

다발골수종 환자에서 보르테조밍(bortezomib) 투여 후 발생한 심부전 1예

차의과학대학교 분당차병원 혈액종양내과

송지현 · 김희경 · 신석표 · 김인재 · 오도연 · 정소영

Reversible Heart Failure after Bortezomib Treatment in a Patient with Multiple Myeloma

JiHyun Song, HeeKyung Kim, SukPyo Shin, InJai Kim, Doyeun Oh, and SoYoung Chong

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Bortezomib (Velcade[®]) came into the spotlight as a target therapy for multiple myeloma. It acts through reversible inhibition of intracellular proteasomes, which triggers apoptosis, with relative selectivity for malignant cells. It has been hypothesized that the accumulation of damaged proteins in myocytes impairs cardiac function. Cardiotoxicity is a rare side effect of bortezomib treatment. We report a case of reversible systolic heart failure that probably occurred after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma. Patients being treated with bortezomib who have previously had cardiac comorbidities should undergo routine cardiac monitoring. (Korean J Med 2015;88:459-463)

Keywords: Bortezomib; Heart failure; Multiple myeloma

서 론

다발골수종 치료에서 효과적인 표적치료제인 보르테조밍(bortezomib, velcade[®], Ben Venue Laboratories Inc. Bedford, OH, USA)은 세포 내의 프로테아좀(proteasome)을 가역적으로 억제하여 암세포의 사멸을 유발한다[1]. 프로테아좀은 정상 심장 크기와 구조를 유지하는 데 중요한 역할을 한다고

알려져 있으며 프로테아좀이 기능하지 못하게 되면 심근허혈, 심부전, 심근병증 등이 발생할 수 있다[2,3].

보르테조밍의 흔한 중증 부작용은 혈소판감소증, 호중구 감소증, 말초신경병증이며[1] 보르테조밍으로 인한 심독성은 흔하지 않아 덜 알려져 있다. 본 저자들은 다발골수종 치료를 위해 보르테조밍을 포함한 항암 치료 도중 심부전이 악화된 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2014. 5. 7
Revised: 2014. 7. 7
Accepted: 2014. 7. 28

Correspondence to So Young Chong, M.D.
Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5284, Fax: +82-31-780-5221, E-mail: sychong@cha.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 73세 남자

주 소: 양하지 부종

현병력: 4주 전부터 양하지 부종, 허리 통증이 발생하여 타 병원에서 입원 치료를 받았으며 당시 시행한 혈액 검사에서 빈혈, 혈소판 감소 소견이 관찰되어 추가 검사 및 치료를 위해 본원으로 전원되었다.

과거력 및 약물력: 3년 전 고혈압을 진단 받고 암로디핀을 복용 중이었다. 또한 한 달 전 허리 통증으로 척추 관절 내 스테로이드 주사를 투여 받았다.

가족력: 특이사항은 없었다.

사회력: 주 1-2회 소주 한 병씩의 음주력, 15갑년의 흡연력이 있었다.

이학적 소견: 내원 당시 환자는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C의 생체징후를 보였다. 신장 175 cm, 체중 67.25 kg의 소견을 보였으며 의식은 명료했고 결막 및 그 외 두경부 진찰 결과 특이소견은 없었다. 폐음 청진은 이상소견이 없었으며 경부 및 액와, 대퇴부의 림프절 종대는 촉진되지 않았고 간 및 비장 종대는 없었다. 또한 경도의 양하지 부종 소견이 관찰되었다.

검사실 소견: 내원 당시 백혈구 $13,260/\text{mm}^3$, 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 $41,000/\text{mm}^3$ 였고 형질세포 10%, 유핵적혈구 1%의 소견을 보였다. 혈청 생화학 검사에서 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 17 IU/L, 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 13 IU/L, 혈액요소질소 42.1 mg/dL, 크레아티닌 1.6 mg/dL, 적혈구 침강속도 6 mm/hr, C-반응성단백 0.08 mg/dL, 총 빌리루빈 0.56 mg/dL, 총 단백 5.0 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 알부민/글로불린 비 1.62, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 317 mg/dL, 칼슘 8.1 mg/dL, 베타-2 마이크로글로불린 8.93 mg/L, 면역글로불린G (immunoglobulin G) 468.00 mg/dL, 면역글로불린A (immunoglobulin A) 19.50 mg/dL, 면역글로불린M (immunoglobulin M) < 17.70 mg/dL, 자유 람다 경쇄(free lambda light chain) 2,690 mg/dL, 자유 카파 경쇄(free kappa light chain) 2.72 mg/L, 프로-뇌나트륨이노펩티드(pro Brain natriuretic peptide) 5,048 pg/mL, 트로포닌 0.021 ng/mL였다. 자가면역 검사에서 항핵항체(anti-nuclear antibody), 항핵세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)는 모두 음성 소견을 보였다. 일반 소변

분석에서 2+의 단백뇨 소견이 있었고 24시간 소변에서 4,060 mg의 단백질이 검출되었다. 소변 자유 람다 경쇄 7,260 mg/dL, 자유 카파 경쇄 5.30 mg/L 소견을 보였다.

소변단백전기영동 검사에서 람다 타입(lambda type)의 단일 클론면역글로불린 경쇄(monoclonal immunoglobulin light chain)를 포함하는 단백뇨가 관찰되었고 혈청단백전기영동 검사에서는 람다 경쇄(lambda light chain)에 대해 비정상적인 침강이 관찰되었다.

홍수천자 검사에서 pH 7.5, 총 단백 1.6 g/dL, 알부민 1.2 g/dL, 아데노신 탈아미노효소(adenosine deaminase) 33 IU/L, 글루코스 122 mg/dL, 젖산탈수소효소(LDH) 205 mg/L, 저밀도 지방단백질(low density lipoprotein) 4 mg/dL로 여출액(transudate) 소견을 보였다.

영상 검사: 흉부 단순촬영에서 양 폐하의 홍수 및 경도의 심장비대(cardio-thoracic ratio 0.55%) 소견이 관찰되었다(Fig. 1A). 두개골 및 골반 단순촬영에서 여러 개의 작은 골융해가 관찰되었다. 흉부 전산단층촬영에서 양 폐하의 홍수 및 심장비대 소견이 있었고 이 외에 특별한 소견은 없었다. 복부 초음파 검사를 시행한 결과 오른쪽 신장 낭종, 미만성 간 질환 이외에 특별한 소견은 관찰되지 않았다.

심전도 및 심초음파: 심전도에서 맥박 분당 75회의 정상 동방결절리듬을 보였고 허혈성 변화의 증거는 보이지 않았다. 심초음파에서 좌심실 구출률(ejection fraction, EF)은 63%로 양호했으나 좌심실, 좌심방 크기가 증가된 소견(left atrium volume index [LAVi] = 53 mL/m², left ventricular end-diastolic diameter [LVEDd] = 58 mm), 이완기 기능장애(E/E' = 16), 중등도의 폐동맥 고혈압(right ventricular systolic pressure [RVSP] 44.1 mmHg) 소견이 관찰되었다. 심실중격 및 좌우 심실벽의 비후 및 아밀로이드 침윤소견(granular sparkling) 등의 다른 이상소견은 관찰되지 않았다.

골수 검사: 골수흡인 검사에서 세포충실도는 90%로 증가되어 있었고 골수의 95.6%가 악성 형질세포로 구성되어 있었다. 면역조직화학 검사에서 CD 138, lambda 양성, kappa 음성 소견을 보였다. 관찰된 20개의 분열세포에서 모두 정상 핵형을 보였다.

치료 및 경과: 본 증례는 다발골수종(stage IIIA, lambda light chain) 진단하에 보르테조밐(bortezomib), 멜팔란(melphalan) 및 프레드니솔론(prednisolone) 항암 치료를 시작하였다. 항암 치료 시작 후 15일째 특별한 이상소견이 없어 퇴원하였다. 퇴

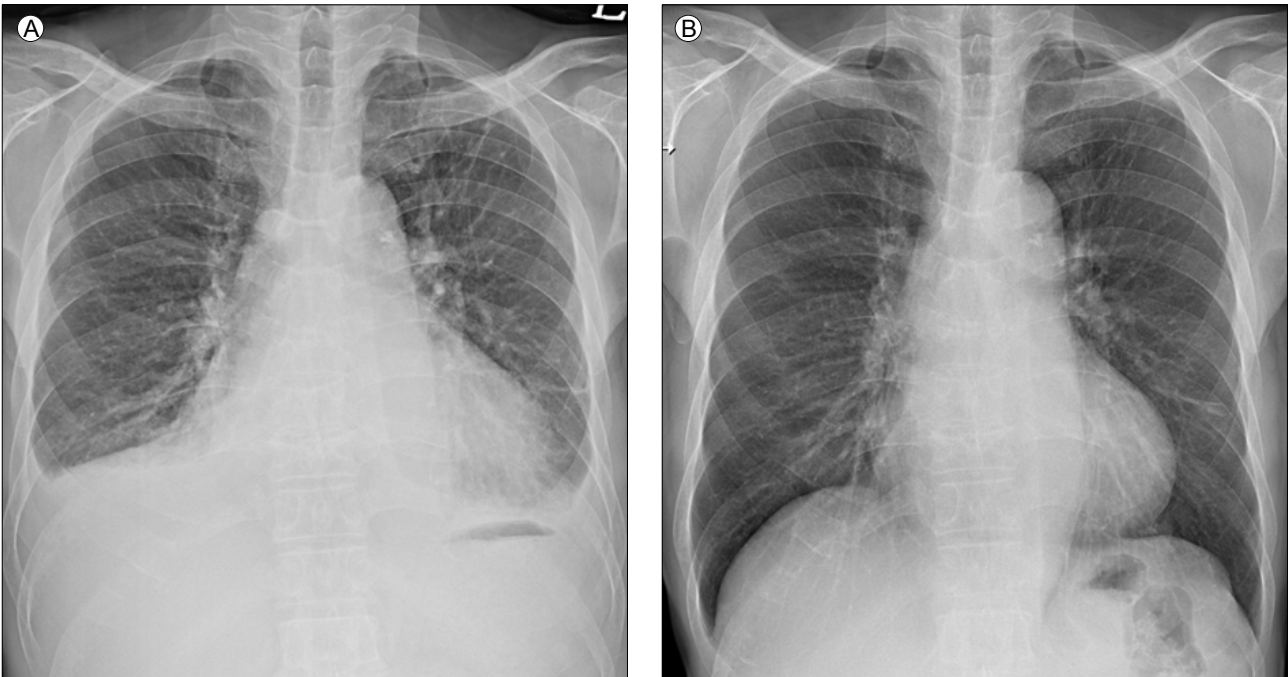


Figure 1. The chest posteroanterior (PA) X-ray at the time of the diagnosis of multiple myeloma. (A) The chest PA X-ray on admission (2012/6/2) showed signs of bilateral costophrenic angle (CPA) blunting, cardiomegaly, and pulmonary congestion. (B) 2 months after discharge (2012/7/27) there was improvement in the bilateral CPA blunting, cardiomegaly, and pulmonary congestion.

원 당시 체중은 전신부종이 호전되면서 입원 당시 67.25 kg 이었던 체중이 58.15 kg으로 감소했고 백혈구 $5,680/\text{mm}^3$, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 $98,000/\text{mm}^3$ 였고 혈액요소질소 20.3 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL로 입원 당시에 비해 호전 소견을 보였으며 흉부 단순촬영에서 현저히 흉수가 감소된 소견을 보였다(Fig. 1B).

이후 보르테조미프, 멜팔란 및 프레드니솔론 항암 치료를 지속했고 73세인 고령의 나이를 고려하여 보르테조미프는 일주일에 한 번씩 2 mg을 투여했다. 또한 전신부종 소견을 보여 프레드니솔론은 3주기째 60 mg으로 감량했고 5주기째에 40 mg으로 감량했다. 이 당시 시행한 혈청 및 소변 단백전기영동 검사에서 단일클론 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)의 증거는 관찰되지 않아 완전 관해로 판단하였다.

총 4회의 보르테조미프, 멜팔란 및 프레드니솔론 항암 치료를 시행한 6개월째에 환자는 숨찬 증상 및 전신부종을 호소했고 흉부 단순촬영에서 심장비대 소견을 보였다(Fig. 2A). 심부전 가능성이 있어 심초음파를 시행하였다. 6개월 전 심초음파 결과와 비교했을 때 좌심실 구출률(EF)이 63%에서 21%로 현저히 감소되었고 좌심실 및 좌심방 크기가 증가된

소견(LAVi = 68 mL/m^2 , LVEDd = 69 mm) 및 새로 발생한 중등도의 승모판막 역류증(grade 3) 소견이 관찰되었다.

심부전의 악화 원인 감별을 위해 문진 및 신체 검진을 시행한 결과 감염을 시사하는 소견은 없었으며 최근 정맥이나 경구로 수분을 과량 섭취한 과거력은 없었다. 혈액 검사상 백혈구 $4,640/\text{mm}^3$ (호중구 69.9%, 림프구 21.5%), 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 $188,000/\text{mm}^3$ 였고 아스파라테이트 아미노전달효소(AST) 30 IU/L, 알라닌 아미노전달효소(ALT) 17 IU/L, 혈액요소질소 19.9 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L로 혈액 검사상에서도 신기능 및 간기능 악화, 전해질 이상, 염증을 시사하는 소견은 보이지 않았다. 투여되었던 약물 중 보르테조미프가 심독성이 있다는 보고가 있어 보르테조미프 투여로 인해 심부전이 악화되었을 가능성이 있다고 생각되어 이후에는 보르테조미프를 제외하고 멜팔란 및 감량된 용량의 프레드니솔론 치료를 지속하였다. 심부전에 대한 치료로 후로세미드(furosemide) 40 mg/day, 스피로노락톤(spironolactone) 12.5 mg/day, 페린도프릴(perindopril) 4 mg/day도 추가하였다.

이후 2회의 멜팔란 및 프레드니솔론 항암 치료를 시행한

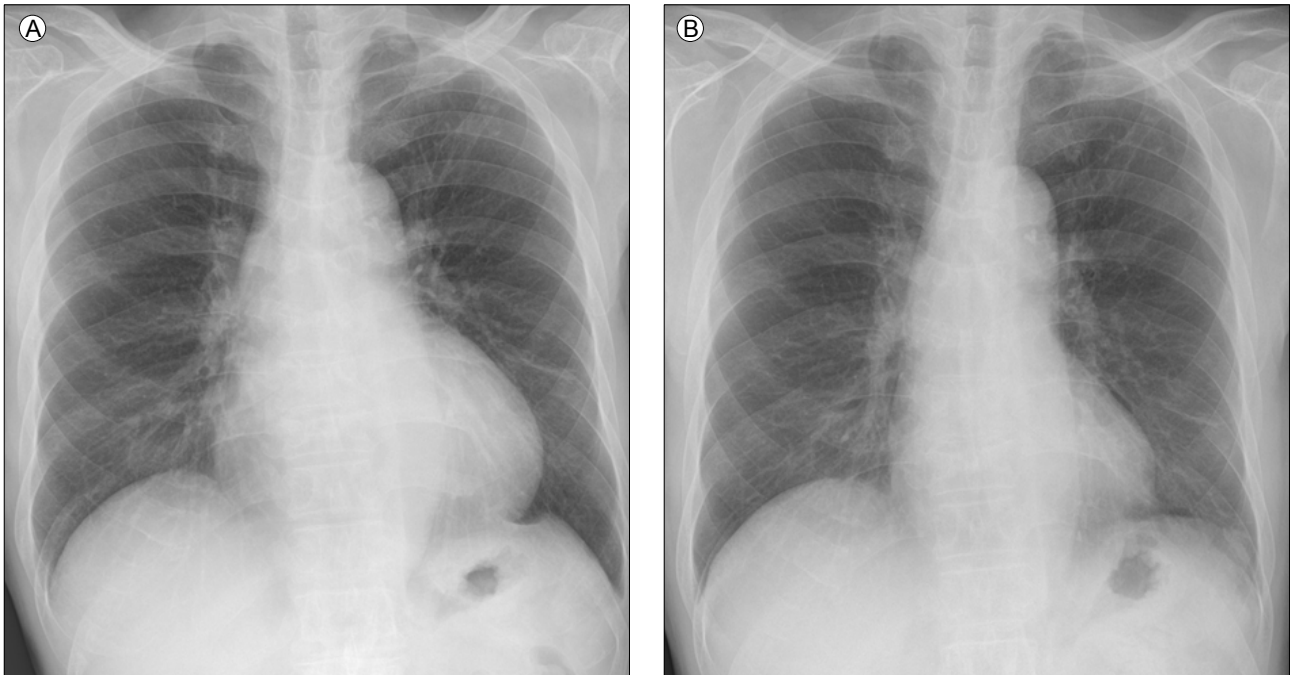


Figure 2. The chest posteroanterior (PA) X-ray taken after heart failure had occurred. (A) The chest PA X-ray after the fourth round of bortezomib + melphalan + prednisolone chemotherapy (2012/12/5) showed worsening cardiomegaly. (B) A sign of cardiomegaly had improved 14 months after the heart failure was diagnosed (2013/10/5).

2개월 뒤 다시 심초음파를 시행하였다. 그 결과 좌심실 구출률이 29%로 증가되었으며 좌심실, 좌심방 크기가 감소되었고(LAVi = 26 mL/m², LVEDd = 57 mm), 승모판막 역류증(grade 1)과 이완기 장애소견(E/E' 6)도 호전을 보였다.

이후 추가로 3회의 멜팔란 및 프레드니솔론 항암 치료제를 투여했고 그 후 6개월 뒤 시행한 심초음파에서도 좌심실 구출률이 46%로 증가되었으며 좌심실, 좌심방 크기가 감소되었고(LAVi 17 mL/m², LVEDd = 46 mm), 승모판막 역류증(grade trivial)과 이완기 장애소견(E/E' 5)도 호전을 보였다. 환자는 추가로 3회의 멜팔란 및 프레드니솔론 항암 치료를 시행했으며 8개월 뒤 시행한 심초음파에서도 좌심실 구출률이 73%로 현저히 증가했고 흉부 단순촬영에서도 심장비대 소견이 호전되었다(Fig. 2B).

고 찰

보르테조밐의 흔한 부작용은 혈소판감소증, 호중구감소증, 말초신경병증이다[1]. 흔하지는 않지만 보르테조밐을 투여한 환자에서 울혈성심부전, 심근병증, 심장눌림증, 방실완

전차단, 심근경색 등이 발생된 사례들이 보고되어 있다[4-7].

세포 내에서 프로테아좀은 유비퀴틴(ubiquitin)과 결합하여 유비퀴틴-프로테아좀 결합체를 만들고 세포 내에서 필요 없는 단백질을 분해한다. 유비퀴틴-프로테아좀 결합체는 세포 사멸 과정에 관여하여 정상 심장 크기와 구조를 유지하는데 중요한 역할을 한다[8]. 보르테조밐은 가역적으로 유비퀴틴-프로테아좀 결합체를 억제하여 심근허혈, 심부전, 심근병증 등을 야기할 수 있다고 보고되어 있다[2,3].

Enrico 등[9]의 연구에서는 보르테조밐 단독 요법 또는 다른 항암제와 병용하여 투여한 69명의 환자에서 8명의 환자가 심각한 심장부작용을 보였고 이 중 4명은 좌심실부전을 보였다고 보고하였다. 흥미로운 점은 보르테조밐의 3상 연구인 Assessment of Proteasome inhibition for Extending remissions (APEX) trial에 따르면 재발성 다발골수종 환자에서 보르테조밐과 고용량의 텍사메타손(40 mg)을 투여했을 때 심장 질환이 발생한 경우가 각각 15%, 13%였고 심부전이 발생한 비율은 각각 2%로 나타나 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 보르테조밐을 투여한 군에서 사망한 4명 중 3명이 심장 원인으로 인해 사망했고 텍사메타손을

투여한 군에서는 심장 문제로 사망한 사례는 없었다[10].

본 증례 환자는 항암 치료 전 검사한 심초음파에서 경도의 이완기 장애와 폐동맥 고혈압이 있었으나 심실 및 심실 중격 비대나 아밀로이드 침착 소견 등의 이상소견은 보이지 않았다. 다발골수종으로 진단 후 보르테조밉, 멜팔란, 및 프레드니솔론 항암 치료를 투여 받던 도중 심부전이 악화되었고 그 원인을 감별하기 위해 문진 및 혈액 검사를 시행하였으나 심부전을 유발했을 만한 다른 원인은 발견되지 않았고 보르테조밉이 심독성이 있음을 고려하여 보르테조밉을 중단 후 멜팔란 및 프레드니솔론 치료를 유지하였다.

보르테조밉으로 인한 심부전은 가역적인 변화로 약을 중단할 경우 심장기능이 호전될 수 있다고 보고되어 있다[4-7]. 본 환자의 경우도 보르테조밉을 중단하고 2개월, 8개월 뒤에 심초음파를 시행한 결과 심장기능이 호전되었던 것을 미루어 볼 때 보르테조밉 투여가 심부전 악화의 원인일 가능성도 고려할 수 있겠다.

따라서 보르테조밉 투여 시에는 드물지만 심장독성이 발생할 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 보르테조밉 투여 전에 이미 심부전, 부정맥 등의 심장 문제가 있는 경우는 더 주의를 기울여야 할 것이다.

요 약

이 증례는 다발골수종으로 진단 후 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론 항암 치료를 시행 중 심부전이 악화되었던 사례이다. 심부전 악화 원인을 감별하기 위해 문진 및 혈액 검사를 시행했으나 특별한 소견은 없었다. 심독성이 보고된 보르테조밉이 그 원인일 가능성도 있다고 판단되어 보르테조밉 중단 및 보존적 치료 후 심부전이 호전되었다. 기존에 심장 질환이 있는 환자는 보르테조밉 투여 이후에 심장 질환

이 악화될 수 있으므로 이에 유의해야 하겠다.

중심 단어: 보르테조밉; 심부전; 다발골수종

REFERENCES

1. Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs* 2009;69:859-888.
2. Mearini G, Schlossarek S, Willis MS, Carrier L. The ubiquitin-proteasome system in cardiac dysfunction. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:749-763.
3. Zolk O, Schenke C, Sarikas A. The ubiquitin-proteasome system: focus on the heart. *Cardiovasc Res* 2006;70:410-421.
4. Manickam P, Shenoy M, Woldie I, Hari P, Tuliani T, Byrnes T. Bortezomib-induced dilated cardiomyopathy-myth or reality. *E-Journal of Cardiology* 2011;1:40-44.
5. Hacıhanefioglu A, Tarkun P, Gonullu E. Acute severe cardiac failure in a myeloma patient due to proteasome inhibitor bortezomib. *Int J Hematol* 2008;88:219-222.
6. Voortman J, Giaccone G. Severe reversible cardiac failure after bortezomib treatment combined with chemotherapy in a non-small cell lung cancer patient: a case report. *BMC Cancer* 2006;6:129.
7. Jerkins JH, Suci A, Mazimba S, Calvo A. Bortezomib-induced severe congestive heart failure. *Cardiology Research* 2010;1:20-23.
8. Powell SR. The ubiquitin-proteasome system in cardiac physiology and pathology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1-H19.
9. Enrico O, Gabriele B, Nadia C, et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol* 2007;138:396-397.
10. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498.