

Genexol-PM[®] 항암치료 중 발생한 지연성 중증 과민성반응 1예

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

김현경, 김서우, 강혜원, 권경주, 박혜성, 류연주, 이진화, 천은미, 조영주, 장중현

A Case of Delayed Severe Hypersensitivity Reaction during Genexol-PM[®] Infusion

Hyun Kyung Kim, M.D., Su Woo Kim, M.D., Hye Won Kang, M.D., Kyoung Joo Kwon, M.D., Hye Sung Park, M.D., Yon Ju Ryu, M.D., Jin Hwa Lee, M.D., Eun Mi Chun, M.D., Young Joo Cho, M.D., Jung Hyun Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Although Taxol[®] is one of the most successful drugs in current cancer chemotherapy against solid tumors, a major problem is hypersensitivity reactions that arises as a consequence of activation of the complement (C) system, "C activation-related pseudo-allergy". Most severe hypersensitivity reactions occur within the first few minutes of Taxol[®] administration, usually after the first or second dose. Here we report a case of a severe hypersensitivity reaction in a 72-year-old man undergoing Genexol-PM[®] infusion. Hypotension and polymorphic pruritic skin rash appeared 2 hours after the start of Genexol-PM[®] infusion (with an appropriate premedication). Treating with methylprednisolone, epinephrine and inotropic agents, reduced the hypotension and the skin rash disappeared. We report this case with a review of the literature.

Key Words: Hypersensitivity, Delayed; Anaphylaxis; Purpura; Paclitaxel

서 론

과민성 반응(hypersensitivity reaction)은 부작용으로 나타나는 면역학적인 반응으로 대표적으로 paclitaxel (Taxol[®]; Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, USA) 주입 시에 나타날 수 있다¹. Taxol[®]은 소수성 paclitaxel의 용해도를 높이기 위해 미포(micelle) 형성 매개체로 Cremophor EL (CrEL)으로 사용하게 되는데, Taxol[®] 관련 과민성 반응은 CrEL에 대한 비 IgE 관련(non-IgE mediated)으로 일어나는 것으로 알려져 있다².

Genexol-PM[®] (Samyang Co., Seoul, Korea)은 CrEL

없는 taxane 제제로 미포의 중심에는 소수성의 paclitaxel 이 폴리-D, L 젖산(poly-ID, L lactic acid)과 결합되어 비면역 운반체인 폴리에틸렌글리콜(poly-ethylene glycoll)로 이루어진 동결건조 중합체(lyophilized polymeric micelle)이다. Genexol-PM[®] 390 mg/m²을 3시간 주입하여 3주 요법으로 진행하였던 제1상 임상시험에서 전처치 없이도 과민성 반응이 나타나지 않았으나³, Genexol-PM[®] 300 mg/m²의 3주 요법으로 진행한 제2상 임상시험에서 15명 중 2명에서 3/4 등급 과민성 반응을 보였고 이들은 이후 스테로이드 전처치 후에는 감소하였음이 보고된 바 있다⁴.

최근 저자들은 비소세포폐암으로 진단받아 1차 Genexol-PM[®]와 carboplatin 항암치료 후 합병증 없던 환자에서 2차 항암치료의 Genexol-PM[®] 주입 시작 2시간 경과하여 발생하였던 중증 과민성 반응을 경험하였기에 보고하고자 한다.

Address for correspondence: Jung Hyun Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 911-1, Mok-6-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Phone: 82-2-2650-5131, Fax: 82-2-2655-2076

E-mail: hs1017@ewha.ac.kr

Received: Dec. 17, 2009

Accepted: Jan. 12, 2010

증례

환자: 남자, 72세

주소: 경도의 호흡곤란

과거력 및 가족력: 특이사항 없었다.

사회력 및 과거력: 50갑년 흡연력, 고혈압 1년 전 진단 경구약 복용 중으로 알레르기 관련 병력은 없었다.

현병력: 2008년 12월 비소세포성 폐암 3기(샘암중, T4N2M0) 진단 하에 1차 Genexol-PM[®] 175 mg/m²와 carboplatin AUC 6 시행 받았던 환자로, 폐암 진단 시 왼쪽 신장의 콩팥세포암종 소견 보여 근치콩팥절제술 시행 후 2차 항암치료 위해 내원하였고 1차와 같은 용량의 항암치료를 하기로 하였다.

경과: 입원 당시 혈압은 110/70 mm Hg, 맥박은 86회/분, 체온은 37°C로 정상이었으며 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 216,000/mm³, 백혈구 7,100/mm³, 호산구 3.4% (정상치, 0~5.8%)로 호산구 증가증 소견은 없었다.

Genexol-PM[®] 주입 14시간 전, 7시간 전 및 30분 전 dexamethasone 20 mg 정맥주사 전처치 시행 후 Genexol-PM[®] 175 mg/m² 용량을 3시간 동안 주입 계획으로 시작하였고, 환자는 안정적인 상태였다. 주입 시작 2시간 20분 경과 후 양쪽 팔에 소양성 다형 홍반 소견 보이면서 혈압 80/50 mm Hg, 맥박 104회/분, 체온 36.7°C, 호흡수 18회/분으로 체크되었다. 당시 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 258,000/mm³, 백혈구 8,200/mm³, 호산구 0%이었고 심전도는 정상동방결절 리듬으로 정상이었으며 의식 상태는 명료하였다.

경과 및 치료: 소양성 다형 홍반 발견 직후 Genexol-PM[®] 260 mg 주입된 상황에서 중단하였고, 당시 측정된 혈압이 수축기압 60 mm Hg 이하로 떨어져 생리식염수 주입 및 methylprednisolone 125 mg와 chlorpheniramine 4 mg, famotidine 20 mg 정맥주사 하였고, epinephrine 1 : 1000 0.3 mg 근육주사 하였으나 수축기 혈압 지속적으로 70 mm Hg을 보여 dopamine 20 µg/min으로 주입 시작, 40분 뒤 수축기 혈압 150 mm Hg으로 회복되어 dopamine 주입 중단하였고, 이후 보존적 치료를 하면서 혈압 안정적으로 유지되고 다형 홍반은 가라앉아 이튿날 carboplatin AUC 6 시행한 이후 다른 추가 합병증 없이 퇴원하였다.

Table 1. Severity scale for quantification of intensity of anaphylactoid reaction

Grade	Symptoms
I	Skin symptoms of mild fever reaction or both
II	Measurable, but not life threatening cardiovascular reaction (tachycardia, hypotension), Gastrointestinal Disturbances (nausea), Respiratory Disturbance
III	Shock, life threatening spasm of smooth muscle (bronchi, uterus, etc.)
IV	Cardiac or respiratory arrest, or both

고찰

Taxol[®]은 유방암, 비소세포성폐암, 난소암, 두경부암 등에 쓰이는 항암제이나 신경병증, 백혈구 감소, 과민성 반응 등의 부작용으로 인해 사용에 제한을 받을 수 있다³. 이 중 과민성 반응은 1형 과민반응의 전형적인 증상으로 홍반성 발진, 두드러기와 같은 경증 피부 반응에서부터 호흡부전, 기관지 연축, 저혈압, 폐부종, 심장 마비와 같은 중증 부작용까지 다양하게 나타나며⁵, 중증도에 따라 4가지 등급으로 나눌 수 있다(Table 1)⁶.

과민성 반응을 예방하기 위한 전처치로 paclitaxel 주입 12시간 전, 6시간 전에 dexamethasone 20 mg 경구 또는 정맥 주입 하며, 주입 30분에서 60분 전 diphenhydramine 50 mg과 cimetidine 300 mg 또는 ranitidine 50 mg 정맥 주입한다⁷. Dexamthasone은 반감기 48시간의 장시간 지속성 스테로이드로 항염증 효과, 특히 세포 매개성 면역에 의한 반응이나 프로스타글란딘과 림포카인 등의 염증 매개체를 억제하는 효과가 있어 전처치로 사용하기 시작¹, 위와 같은 전처치에도 불구하고 Taxol[®]로 치료 받는 환자의 1~2%에서는 3/4 등급의 과민성 반응이 나타난다⁷. 대부분의 Taxol[®] 사용 시에 보이는 중증 과민성 반응은 첫 번째 또는 두 번째 항암치료 중 Taxol[®] 주입 첫 수분 내에 나타난다². 위 증례에서의 환자처럼 주입 2시간 이후 발생한 것으로 보고된 예로 Sendo 등이 언급하였으나 grade 1, 2 정도로 가벼운 증상이었다⁵.

Taxol[®] 과민성 반응에 대한 정확한 원인 규명은 되어 있지 않으나, paclitaxel 자체 또는 CrEL이 일으키는 1) Ig E-관련 비만세포 탈과립, 2) 비-Ig E-관련 특이 비만세포 탈과립, 3) 보체 활성화 작용에 의한 반응으로 알려져 있다¹. 최근 연구들에서 Taxol[®]과 관련되어 나타나는 면역 관련 과민성 반응들을 비-Ig E-관련 유사아나필락시스 반응

(anaphylactoid, pseudoallergic 또는 idiosyncratic reaction)으로 설명하고 있는데, 이러한 반응은 조영제나 리포솜, CrEL 등이 알레르기 항원으로 작용하여 보체가 활성화되어 type I 과민반응의 증상을 나타낸다(C activation-related pseudoallergy; CAPRA)⁸. CrEL에 의한 보체 활성화는 아나필락토신 C3a와 C5a을 형성, 비만세포를 활성화시켜 히스타민과 다른 매개체들을 분비하여 피부 발진이나 폐침윤, 심부정맥, 흉통 등의 과민성 반응을 나타나게 한다⁹. CrEL은 양쪽성(amphiphilic) 지질 분자로 이루어진 복합체로 물에서는 미포로 존재하게 되는데, 생체에서 미포를 외부 물질로 인식하게 되고 표면 결합 보체 조절 단백질(surface-bound C regulatory protein)에 노출되어 보체 고전적경로 또는 보체 대체경로 C3 전환효소가 결합하게 되는 과정을 통해 보체가 활성화된다고 알려져 있다⁸.

Genexol-PM[®]은 CrEL에 의한 부작용을 줄이기 위해 CrEL 대신 소수성의 paclitaxel이 폴리에틸렌글리콜을 운반체로 사용하는 제제로 개발되어 CrEL을 사용하지 않으므로 치료 중 과민성 반응이 거의 나타나지 않거나 dexamethasone 전처치로 줄일 수 있다고 보고하였고 이에 대한 제2상 임상시험이 진행되었다⁴. 그러나 저자들이 경험하였던 증례의 환자의 경우에서는 스테로이드 전처치에도 과민성 반응이 나타났으며, 대개의 중증의 과민성 반응이 paclitaxel 주입 시작 수초에서 수분 내에 발생하였던 것과는 달리, 주입 시작 2시간이 경과하여 피부의 홍반성 발진과 심각한 저혈압이 나타났다.

표적치료(targeting treatment) 약제로 폴리에틸렌글리콜을 운반체로 한 리포솜 형태의 제제들이 개발되어 사용되면서, paclitaxel이 아닌 다른 약제에서도 Taxol[®]에서 보였던 과민성 반응들이 나타났다. 이는 폴리에틸렌글리콜에 의한 과민성 반응으로 항-폴리에틸렌글리콜 항체가 첫 번째 주입 시 만들어져 두 번째 주입 5~10분 내에 항체 매개성 과민성 반응을 일으킬 수 있으며¹⁰, 리포솜에 의해 보체 활성화에 의해 과민성 반응이 일어날 수 있다¹¹. 증례의 경우 두 번째 주입 2시간 후 발생하였기에 항체 매개성 과민성 반응보다는 보체 활성화에 의한 가능성이 높으나, 주입 2시간 후에 중증의 과민성 반응이 일어난 것에 대한 해석이 부족하기에 보체 활성화와 관련되어 Genexol-PM[®]이 기존의 Taxol[®]과의 구조적 차이에 의한 것을 고려해 볼 필요가 있다. 위에서 언급하였던 보체 활성화에 의한 과민성 반응이 일어나기 위해서 C3 전환효소가 부착하게 되는 미포의 직경이 이 과정에서 중요한 요소로,

예를 들어 C3 전환효소 중 C3bBb의 크기가 14×8 nm로 이 전환효소가 결합하기 위해서는 미포의 직경이 최소 20 nm 이상이 되어야 한다. 그러나 실제 Taxol[®]의 직경은 8~20 nm의 구형의 구조물로 직경이 작아 C3 전환효소가 결합하기 어려워야 하나 실제 혈청 내에서는 50~300 nm의 미세액적(microdroplet)을 형성하며 일부는 바늘 모양(needle shape)을 형성하여 C3 전환효소가 중합체 표면에 부착이 쉬워져 보체 활성을 통한 과민성 반응이 일어나게 된다⁸. 이에 비해 Genexol-PM[®]의 중합체 직경은 20~50 nm으로¹² Taxol[®] 미세액적의 직경보다 작아 위의 보체 활성화의 기전을 고려해 볼 때, C3 전환효소의 표면 부착이 어려우므로, 자연성 과민 반응이 Genexol-PM[®]의 중합체를 이루는 폴리에틸렌글리콜에 의한 다른 구조상의 차이에 의해 나타났을 수 있다. 또 paclitaxel 자체에 의한 과민성 반응이 일어날 수 있으므로¹, Genexol-PM[®]이 혈장 안으로 들어간 후 paclitaxel을 둘러싸고 있는 폴리에틸렌글리콜이 떨어져 paclitaxel에 의해 과민성 반응이 일어났을 가능성도 있다. 그러나 Genexol-PM[®]이 혈장 안에서 어떠한 형태로 유지되는지에 대한 자료가 부족한 상태로 이에 대한 연구 및 Genexol-PM[®]이 과민성 반응을 일으키는 원인에 대한 연구가 지속적으로 필요하다.

Genexol-PM[®]은 CrEL 없는 taxene 제제로 여러 암 치료에서 효과가 보고되고 있으며, Taxol[®]보다 과민성 반응이 적다는 장점이 있어 Taxol[®]을 대체되어 광범위하게 쓰일 수 있는 항암제이다⁴. 그러나 증례에서 보였던 환자의 예와 같이, Genexol-PM[®] 또한 과민성 반응이 일어날 수 있고 주입이 마친 이후에도 발생할 수 있으므로, 주입 내내 및 주입 후 수 시간동안 주의 깊은 관찰이 요구된다. 추후 Genexol-PM[®]의 Taxol[®]의 대체 항암제로서 가능성을 고려해 볼 때, 과민성 반응의 원인에 대한 연구 및 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

Thank you for offer to help my report, members of department of internal medicine.

참 고 문 헌

1. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. Br J Cancer 2004;90:304-5.

2. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:179-87.
3. Kim TY, Kim DW, Chung JY, Shin SG, Kim SC, Heo DS, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2004;10:3708-16.
4. Kim DW, Kim SY, Kim HK, Kim SW, Shin SW, Kim JS, et al. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007;18:2009-14.
5. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:91-6.
6. Ring J, Seifert J, Messmer K, Brendel W. Anaphylactoid reactions due to hydroxyethyl starch infusion. *Eur Surg Res* 1976;8:389-99.
7. Gilbar P, Ridge A. Dexamethasone prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity. *J Oncol Pharm Pract* 2002;8:81-7.
8. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005;216:106-21.
9. Szebeni J, Alving CR, Savay S, Barenholz Y, Prieve A, Danino D, et al. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions. *Int Immunopharmacol* 2001;1:721-35.
10. Judge A, McClintock K, Phelps JR, MacLachlan I. Hypersensitivity and loss of disease site targeting caused by antibody responses to PEGylated liposomes. *Mol Ther* 2006;13:328-37.
11. Szebeni J, Baranyi L, Savay S, Lutz HU, Jelezarova E, Bunger R, et al. The role of complement activation in hypersensitivity to PEGylated liposomal doxorubicin (Doxil®). *J Liposome Res* 2000;10:467-81.
12. Kim SC, Kim DW, Shim YH, Bang JS, Oh HS, Wan Kim S, et al. In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy. *J Control Release* 2001;72:191-202.