



Rituximab 주입관련 부작용발생 및 위험인자 분석

이은정^{1,3} · 김영주³ · 이정연^{1,2*}

¹이화여자대학교 임상보건과학대학원, ²이화여자대학교 약학대학 생명약학부, ³국립암센터 약제부
(2013년 8월 27일 접수 · 2013년 9월 9일 수정 · 2013년 9월 10일 승인)

Rituximab Infusion-related Adverse Events and Risk Factors

Eun Jung Lee^{1,3}, Young Joo Kim³, and Sandy J Rhie^{1,2*}

¹Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea 120-750

²College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea 120-750

³Department of Pharmacy, National Cancer Center, Gyeonggi-do 410-769

(Received August 27, 2013 · Revised September 9, 2013 · Accepted September 10, 2013)

Objective: This study aimed to identify the status and risk factors of rituximab infusion-related adverse events (ADE) in rituximab-naïve patients with cancer diseases. **Method:** A retrospective analysis using electronic medical records review was conducted. Inclusions were patients with a diagnosis of cancer disease with the initiation of rituximab-included treatment who were naïve to rituximab during January 2011 to March 2013 at National Cancer Center (NCC) in Korea. **Result:** Total 110 patients, 582 cases of rituximab administrations, were reported in the study. About 57.2% of patients were 51-70 years old and evenly distributed between two genders and 72.7% were BMI less than 25 kg/m². All of study patients were diagnosed with non-Hodgkin lymphoma. Fifty patients (45.4%) and 54 cases (9.3%) were experienced rituximab infusion-related AEs even with conservative administration protocol at NCC. The most frequently occurring AEs were shivering followed by rash and itching. In single variant analysis, we found that the early stage of NHL, low exposure to rituximab administrations, high white blood cell counts, high lymphocyte counts, high absolute neutrophil count and low lactate dehydrogenase were associated with infusion-related AEs ($p < 0.05$). The early stage of disease, high lymphocyte counts, low exposure to rituximab administrations were also related significantly with AEs in multiple variants analysis ($p < 0.05$). **Conclusion:** Rituximab infusion-related AEs for patients who were naïve to rituximab were still a concern with conservative administration protocol. The adverse drug reactions were significantly associated with early stage of NHL, higher lymphocyte counts and low exposure to rituximab administrations. The factors need to be considered with close monitoring to prevent rituximab infusion-related AE.

□ Key words - Monoclonal antibodies, Rituximab, Adverse reactions, Risk factors

Rituximab은 1997년 승인 받은 최초의 인간화 단일클론 항체(Humanized monoclonal antibody) 항암치료제이다. 국내에서는 재발성 또는 화학요법 내성 여포형 림프종(follicular lymphoma)인 B세포 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), CD20 양성 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 등에 적응증이 있다. 악성종양질환외에도 류마티스성 관절염, 베게너육아종증, 현미경적 다발혈관염 등의 면역질환 치료에도 적응증을 받아

사용중이다.^{1,2)}

그러나 Rituximab은 주입관련 부작용 발생이 빈번하고 특히 항암치료 목적으로 rituximab을 투여한 경우 77%의 환자에게서 주입관련 부작용이 발생했다는 보고가 있다.³⁾ 대표적인 주입관련 부작용은 홍조, 발진, 발열, 경직, 오한, 호흡곤란, 경미한 저혈압 등 경미한 부작용과(grade 1 or 2), 기관지 경련, 치료를 요하는 저혈압, 심기능 장애, 아나필락시스 등 심각한(grade 3 or 4) 부작용이 보고된 바 있으며, 이러한 심각한 부작용은 적절한 처치가 수행되지 않는 경우 사망에까지 이를 수도 있다.^{3,4)} 이러한 부작용의 증상과 강도의 정의에 대한 기준은 Common terminology criteria for adverse events v.4.03 (CTCAE)의 정의를 참고할 수 있다(Table 1).⁵⁾

Rituximab에 의한 주입관련 부작용을 줄이기 위하여 rituximab의 주입속도를 제한하거나 점적 투여 30-60분전 acetaminophen 650 mg 등의 해열제 및 diphenhydramine 50 mg

Correspondence to : Sandy (Jeong Yeon) Rhie
College of Pharmacy & Division of Life
and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans
University, 52 Ewhayeodae-gil
Seodaemun-gu, Seoul 120-750, Korea
Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

등의 항히스타민제의 투여가 권고되고 있다.^{2,6)} 이러한 예방적인 해열제 및 항히스타민제 투여 이외에도 경우에 따라 H₂-수용체 차단제인 ranitidine 50 mg 정맥주사를 포함하기도 하며 스테로이드제제를 사용하기도 한다.⁷⁾

Rituximab의 주입에 따른 부작용 감소를 위한 노력의 일환으로 주입속도 제한에 관한 연구는 흔히 볼 수 있다.^{8,9)} 여러 선행연구에서 실행기관의 프로토콜과 환자군의 특성차이로 결과해석에 어려움을 보이고 있다. 국립암센터도 동일한 의도로 항암치료로 rituximab을 사용하는 경우 주입속도를 국내허가사항에 기재된 주입속도보다 감소시킨 프로토콜을 적용하고 있다. 반면 rituximab 투여에 참여하는 의료진의 인력투여절감 효과와 환자치료에 요구되는 시간적 부담을 줄이고, 환자가 병원에 오고가는 편의를 도모하고자 rituximab 주입시간을 단축한 연구도 있다. 이 연구 결과에서 기본 주입속도시와 비교하여 동등한 안정성과 비용절감의 효과를 나타냈으며, 대부분의 환자에서 사용시 바람직한 결과를 기대할 수 있음을 발표 하기도 하였다.^{9,10)} 이러한 선행연구에서 결과는 실행기관의 프로토콜과 환자군의 특성차이로 결과해석에 어려움을 보이고 있는 것이 사실이다. 이에 본 연구는 현재 국립암센터 프로토콜에서 적용하고 있는 rituximab 주입속도를 기본으로 항암치료에 함께 투여되는 rituximab의 주입관련 부작용 발생 현황을 살펴보고자 하였다. 또한 이전에 rituximab을 투여받은 경험이 없는 환자를 대상으로 제한하고 기존에 보고된 연구보다 경증의 부작용을 경험한 환자들을 분석에 포함하여 주입관련 부작용발현의 위험인자를 확인하고자 하였다. 그리고 이를 통하여 rituximab의 안전한 투약을 위한 참고자료로 활용하고자 하였다.

연구방법

연구대상 및 자료수집

2011년 1월 1일부터 2013년 3월 31일까지 국립암센터에서 항암치료를 목적으로 rituximab을 처방 받은 환자 중 이전에

rituximab을 투여 받은 경험이 없는 18세 이상 성인 환자 110명을 대상으로 하였다. 대상환자의 성별, 나이(rituximab 투여시작 당시의 나이), 키, 체중, 체질량지수, 진단명, 병기, 기저질환의 유무(당뇨, 알리지 관련 질환, 심혈관계 질환), rituximab의 투여횟수, 항암치료 regimen의 종류, 과거 항암 치료 여부, 혈액검사 결과, 주입관련 부작용 발현 여부 및 증상에 관한 정보에 대하여 전자의무기록을 후향적으로 수집 하였다. 혈액검사 결과는 rituximab 투여 개시전 7일 이내 또는 투여당일의 결과를 사용하였다(Table 2와 3).

통계 분석 방법

Rituximab 주입관련 부작용의 위험인자를 알아보기 위하여 generalized estimating equation (GEE) 분석을 시행하였다. 반응변수가 주입관련 부작용의 유무이기 때문에 logit 연결함수를 이용하였고, 반복횟수(투여횟수)가 서로 다르기 때문에 variance structure은 unstructure로 설정하였다. 우선 GEE를 각각의 독립변수로 적합시켜 multiple GEE analysis를 시행하였다. 유의한 것으로 확인되는 변수만을 선택하기 위해 forward selection을 이용한 양측검정을 시행하였으며, 기준은 p-value 0.05 미만으로 하였다. 모든 통계분석은 Rx64 2.15.3 버전을 이용하였다.

연구결과

환자 특성

연구기간 동안 항암치료 목적으로 rituximab을 처음 사용하는 18세 이상 성인환자는 총 110명이었으며 총 582건의 rituximab이 환자에 따라서는 1회에서 수회에 걸쳐 투여되었다. 연구대상 환자의 평균연령은 59.3세, 연령분포는 51-60세가 27명(24.5%), 61-70세는 36명(32.7%)으로 51-70세의 환자가 57.3% 이었다. 성별은 남성이 61명(55.5%), 여성이 49명(44.5%) 이었다. 체질량 지수는 25 kg/m² 미만인 환자가 80명(72.7%)으로 나타났다. 연구대상환자 중 103명(93.6%)은 항암

Table 1. Grading of hypersensitivity-infusion reactions by National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE).

Adverse event	Grade				
	1	2	3	4	5
Hypersensitivity (allergic reaction)	Transient flushing or rash; drug fever <38°C	Rash; flushing; urticaria; dyspnea; drug fever ≥38°C	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral medication(s) indicated; allergy-related edema, angioedema; hypotension	Anaphylaxis	Death
Acute infusion reaction (Cytokine release syndrome)	Mild reaction: infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Require therapy or infusion interruption but responds promptly to symptomatic treatment (e.g. antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, narcotics, i.v. fluids); prophylactic medication indicated for ≤24 hours	Prolonged (i.e., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for other clinical impairment (e.g. renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening; pressor or ventilatory support indicated	Death

치료를 처음 받는 환자들이었으며 그 외 7명(6.4%)은 과거 rituximab 이외의 항암치료를 받은 경험이 있었다. 진단명은 모두 비호지킨 림프종에 해당되었고, 그 중 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종이 88명(80%)으로 가장 많았다. 이에 항암 regimen은 R-CHOP(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)요법이 93건(83.8%)으로 가장 많았다. 대상환자의 병기에 따른 분포는, 1기가 29명(26.4%), 2기가 10명(9.1%), 3기가 9명(8.2%), 그리고 4기가 45명(40.9%)으로 4기가 상대적으로 많았다(Table 2). 전체 rituximab 처방 중 95.4%(555건)가 rituximab과 스테로이드를 동시 처방 받았으며, 스테로이드가 항암 regimen에 포함되어있는 경우가 534건으로 전체 투여 중 91.8%에 해당되었다(Table 4).

Rituximab 주입 관련 부작용 발생 현황

Rituximab 투여 24시간 이내 부작용 발생 건수를 조사한 결과, 전체 110명의 대상환자 중 50명(45.4%), 총 투여 582건 중 54건(9.3%)의 부작용이 발생하였다. 증상이 보고된 주입

Table 2. Characteristics of patients' demographics (n=110).

Characteristic	Number of patients	%
Age (yrs)		
31-40	10	9.1
41-50	16	14.5
51-60	27	24.5
61-70	36	32.7
71≤	21	19.1
Sex		
Male	61	55.5
Female	49	44.5
BMI (kg/m ²)		
<25	80	72.7
≥25	30	27.3
Diagnosis		
Non-Hodgkin lymphoma		
Diffuse large B cell lymphoma	88	80.0
Burkitt lymphoma	7	6.4
Mantle cell lymphoma	6	5.5
Marginal zone B cell lymphoma	5	4.5
Follicular lymphoma	4	3.6
Regimen		
R-CHOP	93	83.8
R-Hyper CVAD/R-HD MTX/AraC	9	8.1
R-CVP	7	6.3
R alone	2	1.8

Stage		
I	29	26.4
II	10	9.1
III	9	8.2
IV	45	40.9
No stage given	17	15.5
Comorbidity related to		
Cardiac disease	46	41.8
Diabetes	28	25.5
Allergy	15	13.6
Prior chemotherapy		
None	103	93.6
≥ 1	7	6.4
Cycle		
1-3	23	20.9
4-6	65	59.1
7≤	22	20.0
Steroid use		
Yes	83	95.4
None	27	4.6

R: rituximab, CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone, CVAD: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, HD MTX/AraC: high dose methotrexate, cytarabine (cytosine arabinoside)
CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

관련 부작용은 총 109건이었다(Fig. 1). 한 환자에게 두가지 이상 부작용이 발생한 경우 그 빈도를 각각 계산하였으며, 가장 빈번하게 보고된 증상은 오한 및 전율로 총 109건 중 24건(22%)이었으며, 가려움증 17건(15.6%), 두드러기 및 발진 16건(14.7%) 순이었다. The National cancer institute common terminology criteria for adverse events version 4.03의 분류에 따라 부작용을 분류했을 때 보고된 부작용은 grade 1 또는 grade 2에 해당 되었고 전체 54건의 부작용 발생 중 grade 1 증상은 8건(1.4%), grade 2의 증상은 46건(7.9%)이었다. 부작용 발현과 약물의 투여 회차와의 연관성 분석 시 초회 투여 110건 중 46건(41.8%), 2회 약물을 투여한 102건의 경우 중 2.9%, 3회 투여 시 94건 중에는 1.1%, 4회 투여 90건 중 4.4%, 5회 및 6회 투여시 부작용 발현 보고가 없었으며, 7회 투여 시 9.1%의 보고가 있었다. 그러나 8회 이후의 투여에서는 주입 관련 부작용이 보고되지 않았다.

위험인자 분석

기존 문헌에서 보고된 약물과민반응 위험인자 및 rituximab

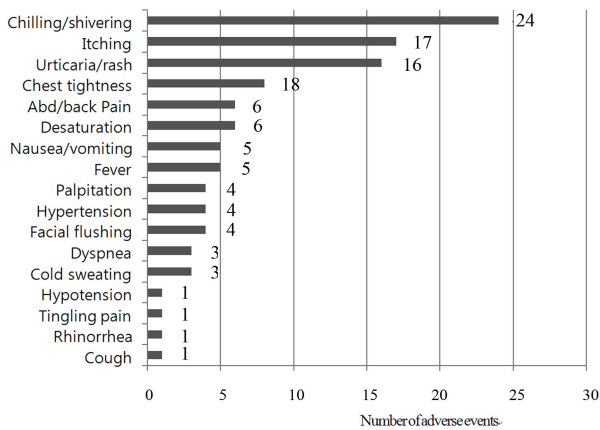


Fig. 1. Type of adverse events and frequency.

Table 3. Baseline patients' blood counts based on each cycle (total number of cases=582).

Blood counts	Number of results	%
Total white blood cell counts($\times 10^6/L$)		
<4000	216	37.1
4000-11000 (reference)	341	58.6
>11000	25	4.3
Platelet counts($\times 10^9/L$)		
<130	33	5.7
130-400 (reference)	514	88.3
>400	35	6.0
Absolute neutrophil counts ($\times 10^6/L$)		
<1800	127	21.8
1800-7500 (reference)	425	73.0
>7500	30	5.2
Lymphocyte counts ($\times 10^6/L$)		
<1000	228	39.2
1000-3500 (reference)	346	59.5
>3500	8	1.4
Lactate dehydrogenase (U/L) ^a		
<110	5	0.9
110-230 (reference)	407	73.5
>230	142	25.6

^aInformation is not available for all cycles.

부작용 발생의 위험인자로 알려져 있는 환자정보를 취합하여 분석하였다. 병기, 백혈구수, 림프구수, 절대호중구수, 젖산탈수소효소, 투여차수, 항암치료경험, 성별, 나이, 체질량지수, 환자의 기저질환(당뇨, 심혈관계 질환, 알러지관련 질환), 그

Table 4. Demographics of using steroid of each cycle (n=582).

Route of steroid administration	Object of use steroid	Number of cases	%
Oral only	Regimen	515	88.5
	Other treatment ^a	5	0.9
IV only	Regimen	6	1.0
	Regimen + Premedication	5	0.9
	Regimen + Other treatment	3	0.5
	Premedication	4	0.7
Oral + IV	Other treatment ^a	12	2.1
	Regimen + Premedication	4	0.7
	Regimen + Other treatment ^a	1	0.2
Not using		27	4.6

^a It indicates that using steroid regardless of rituximab infusion. or chemotherapy (e.g. using steroid for other reasons related to patient's treatment).

리고 진단암종 등을 분석에 이용하였다. 병기는 높을수록 주입 관련 부작용 발생률이 통계적으로 유의하게 감소하였다(Odd Ratio (OR) 0.7915, 95% CI 0.6544-0.9573, p=0.0159). 백혈구수의 경우, 정상치보다 수치가 낮은 경우(<4,000 $\times 10^6$ cells/L) 부작용 발생률이 감소하였고(OR 0.2594, 95% CI 0.1143-0.5887, p=0.0013), 높은 경우(>11,000 $\times 10^6$ cells/L)에 부작용 발생률은 증가하였다(OR 3.6440, 95% CI 1.5501-8.5663, p=0.0030). 림프구도 수치가 높은 경우(>3,500 $\times 10^6$ cells/L)에 부작용 발생이 증가하는 경향을 보였다(OR 17.8571, 95% CI 4.2212-75.5427, p=0.0001). 절대호중구수는 낮을수록(<1,800 $\times 10^6$ cells/L) 부작용 발생률의 감소를 보였고(OR 0.2095, 95% CI 0.0653-0.6720, p=0.0001), 정상치 이상인 경우(>7,500 $\times 10^6$ cells/L)에 부작용 발생률이 증가하는 결과를 보였다(OR 2.6354, 95% CI 1.0561-6.5763, p=0.0378). 반대로 젖산탈수소효소의 경우는 정상치보다 낮을때(<110 U/L) 주입 관련 부작용이 증가하였으나(OR 7.8125, 95% CI 1.9834-30.7727, p=0.0033), 높은 경우(>230 U/L)에는 유의한 차이가 없었다. Rituximab의 누적투여차수와 주입관련 부작용의 관계는 투여차수가 낮을수록 주입관련 부작용 발생률이 높아지는 유의관계를 보였다(OR 0.2717, 95% CI 0.1347-0.5479, p=0.0003). 그러나 과거 항암치료 경험여부와는 통계적으로 유의하지 않았다. 그리고, 성별, 나이, 체질량지수, 환자의 기저질환(당뇨, 심혈관계 질환, 알러지관련 질환), 진단암종을 선별하여 주입 관련 부작용의 발생률과의 연관성에 대하여 단변량분석을 하였으나, 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 5).

앞서 시행한 단변량 분석결과 통계적으로 유의하게 주입 관련 부작용 발생의 위험인자로 밝혀진 환자의 병기, 백혈구수, 림프구수, 절대호중구수, 젖산탈수소효소, rituximab의 투여 차

Table 5. Single variant analysis.

Factor	Variable	Estimate	S.E.	z	Lower C.I	Upper C.I	Odds	p-value
Sex	Female	0.2641	0.2505	1.0543	-0.2268	0.7550	1.3022 [0.7970-2.1276]	0.2917
	Male						1.0000	
Age	<65	0.1455	0.2582	0.5635	-0.3606	0.6517	1.1566 [0.6972-1.9188]	0.5731
	≥65						1.0000	
BMI	<25						1.0000	
	≥25	0.2031	0.2528	0.8034	-0.2925	0.6987	1.2252 [0.7464-2.0111]	0.4218
DM	Yes	0.0932	0.2569	0.3628	-0.4103	0.5968	1.0977 [0.6634-1.8162]	0.7167
	No						1.0000	
Allergy	Yes	0.3365	0.3072	1.0952	-0.2657	0.9386	1.4000 [0.7667-2.5564]	0.2734
	No						1.0000	
Cardiac	Yes	-0.2084	0.2438	-0.8545	-0.6863	0.2696	0.8119 [0.5034-1.3094]	0.3928
	No						1.0000	
Disease	DLBCL	0.0168	0.3038	0.0552	-0.5787	0.6123	1.0169 [0.5606-1.8446]	0.9560
	Others						1.0000	
Stage		-0.2338	0.0970	-2.4102	-0.4240	-0.0437	0.7915 [0.6544-0.9573]	0.0159*
WBC	<4000	-1.3496	0.4183	-3.2266	-2.1694	-0.5298	0.2594 [0.1143-0.5887]	0.0013*
	4000-11000						1.0000	
	>11000	1.2931	0.4361	2.9652	0.4383	2.1478	3.6440 [1.5501-8.5663]	0.0030*
Platelet	<130	0.3875	0.4974	0.7791	-0.5874	1.3625	1.4734 [0.5557-3.9061]	0.4359
	130-400						1.0000	
	>400	0.7930	0.5286	1.5002	-0.2431	1.8291	2.2100 [0.7842-6.2282]	0.1336
Lymphocyte	≥3500						1.0000	
	>3500	2.8824	0.7359	3.9170	1.4401	4.3247	17.8571 [4.2212-75.5427]	0.0001*
ANC	<1800	-1.5631	0.5947	-2.6284	-2.7286	-0.3975	0.2095 [0.0653-0.6720]	0.0086*
	1800-7500						1.0000	
	>7500	0.9690	0.4666	2.0770	0.0546	1.8835	2.6354 [1.0561-6.5763]	0.0378*
LDH	<110	2.0557	0.6994	2.9391	0.6848	3.4266	7.8125 [1.9834-30.7727]	0.0033*
	110-230						1.0000	
	>230	0.2482	0.3334	0.7444	-0.4053	0.9018	1.2817 [0.6668-2.4640]	0.4566
Use of steroid ^a		-0.8531	0.6801	-1.2544	-2.1861	0.4799	0.4261 [0.1124-1.6159]	0.2097
Prior chemotherapy ^b		-0.7293	0.6359	-1.1469	-1.9756	0.5170	0.4822 [0.1387-1.6770]	0.2514
Cycle		-1.3032	0.3579	-3.6408	-2.0047	-0.6016	0.2717 [0.1347-0.5479]	0.0003*

Age (yr), BMI (mg/m²), body mass index, DM, diabetes mellitus, DLBCL, diffuse large B cell lymphoma, S.E, standard error, C.I, confidence interval, WBC (x10⁹/L), white blood cell, Platelet (x10⁹/L), lymphocyte (x10⁶/L), ANC (x10⁶/L), absolute neutrophil counts, LDH (U/L), lactate dehydrogenase,

^ait was coded "using steroid : 1, not using steroid : 0"

^bit was coded "none prior chemotherapy : 0, prior chemotherapy : 1"

* p < 0.05 (significant)

수를 포함하여 다변량 GEE를 시행하였다. 그 결과 최종 모형으로 채택된 인자는 림프구수, 병기, rituximab의 사용 차수, 그리고 스테로이드의 사용이었다. 그 중, 스테로이드의 사용은 단변량 분석시에는 유의성있는 차이를 발견하지 못했으나,

다변량 분석에서 스테로이드를 사용한 경우 주입 관련 부작용이 통계적으로 유의하게 감소하였음을 확인할 수 있었다 (OR 0.3100, 95% CI 0.0985 - 0.9755, p = 0.0452) (Table 6 과 7).

Table 6. Multiple variants analysis for occurrence of adverse.

Factor	Variable	Estimate	S.E	z	Lower C.I	Upper C.I	Odds	p-value
(Intercept)		3.2233	1.9828	1.6256	-0.6630	7.1095	25.1099 [0.5153-1223.5397]	0.1040
Age	<65	0.4395	0.4322	1.0168	-0.4077	1.2866	1.5519 [0.6652-3.6203]	0.3093
Sex	Female	0.4310	0.3602	1.1964	-0.2751	1.1370	1.5387 [0.7595-3.1174]	0.2315
BMI	≥25	0.1074	0.4576	0.2347	-0.7895	1.0042	1.1133 [0.4541-2.7297]	0.8145
DM	Yes	0.4212	0.4309	0.9774	-0.4234	1.2658	1.5238 [0.6548-3.5458]	0.3284
Cardiac Disease	Yes	-0.4385	0.3948	-1.1109	-1.2123	0.3352	0.6450 [0.2975-1.3982]	0.2666
DLBCL		-0.0953	0.6475	-0.1473	-1.3644	1.1737	0.9091 [0.2555-3.2338]	0.8829
Stage		-0.3739	0.1851	-2.0207	-0.7367	-0.0112	0.6880 [0.4787-0.9888]	0.0433*
WBC1	<4000	0.7358	0.4536	1.6221	-0.1533	1.6249	2.0872 [0.8579-5.0779]	0.1048
WBC2	>11000	-0.3971	1.1189	-0.3549	-2.5901	1.7959	0.6723 [0.0750-6.0246]	0.7226
PLT1	<130	0.4885	0.8984	0.5437	-1.2725	2.2494	1.6298 [0.2801-9.4820]	0.5867
PLT2	>400	0.7696	0.5881	1.3086	-0.3831	1.9223	2.1590 [0.6818-6.8370]	0.1907
Lymphocyte	>3500	2.2071	0.9237	2.3895	0.3967	4.0175	9.0891 [1.4869-55.5595]	0.0169*
ANC1	<1800	-1.1871	0.8639	-1.3741	-2.8803	0.5062	0.3051 [0.0561-1.6590]	0.1694
ANC2	>7500	0.9876	1.1742	0.8411	-1.3139	3.2892	2.6849 [0.2688-26.8201]	0.4003
LDH1	<110	0.7839	0.8448	0.9280	-0.8718	2.4397	2.1901 [0.4182-11.4694]	0.3534
LDH2	>230	0.1113	0.5250	0.2119	-0.9177	1.1403	1.1177 [0.3994-3.1276]	0.8322
Use of steroid ^a		-1.5946	0.6960	-2.2911	-2.9587	-0.2305	0.2030 [0.0519-0.7942]	0.0220*
Prior chemotherapy ^b		-0.8518	0.8364	-1.0184	-2.4911	0.7876	0.4267 [0.0828-2.1981]	0.3085
Cycle		-1.2465	0.4613	-2.7024	-2.1506	-0.3424	0.2875 [0.1164-0.7100]	0.0069*

Age (yr), BMI (mg/m²), body mass index, DM, diabetes mellitus, DLBCL, diffuse large B cell lymphoma, WBC (×10⁶/L), white blood cell, PLT (×10⁹/L), platelet, Lymphocyte (×10⁶/L), ANC (×10⁶/L), absolute neutrophil counts, LDH (U/L), lactate dehydrogenase, S.E, standard error, C.I, confidence interval, *p = 0.05 (significant)

^ait was coded "using steroid : 1, not using steroid : 0"

^bit was coded "none prior chemotherapy : 0, prior chemotherapy : 1"

Table 7. Multiple variants analysis for occurrence of adverse events after stepwise selection.

Factor	Variable	Estimate	S.E	z	Lower C.I	Upper C.I	Odds	p-value
(Intercept)		2.2077	1.0439	2.1149	0.1617	4.2538	9.0951 [1.1755-70.3711]	0.0344
Lymphocyte	>3500	1.7213	0.6864	2.5077	0.3759	3.0666	5.5915 [1.4564-21.4679]	0.0122*
Stage		-0.2677	0.1205	-2.2218	-0.5038	-0.0315	0.7652 [0.6042-0.9690]	0.0263*
Use of steroid ^a		-1.1713	0.5849	-2.0024	-2.3178	-0.0248	0.3100 [0.0985-0.9755]	0.0452*
Cycle		-1.2228	0.3838	-3.1861	-1.9751	-0.4706	0.2944 [0.1388-0.6246]	0.0014*

Lymphocyte (×10⁶/L), S.E, standard error, C.I, confidence interval, *p = 0.05 (significant)

^ait was coded "using steroid : 1, not using steroid : 0"

고찰 및 결론

Rituximab은 단일클론항체 중 주입 관련 부작용 보고가 많은 약물 중의 하나로 암환자의 경우 초 회 투여시 투여환자의 약 77% 정도의 주입관련 부작용을 경험하였다고 보고된 바 있다.^{2,11-17} 본 연구기간 중 rituximab이 항암치료 이외에 시신경척수염(neuromyelitis optica)치료나 간이식 전처치로 사

용된 사례도 있었으나 rituximab을 항암치료 목적으로 사용한 환자의 진단명은 모두 비호지킨 림프종 환자들이었다.

투여누적차수와 부작용발생률의 관계 분석 결과 부작용 발생의 41.8%가 초 회 투여시에 발생하였는데, 이는 2차 투여시 5.6% 그리고 3차 투여시 1.8% 등으로 부수적인 투여시 발생한 부작용 발생률보다 월등히 높았다. 초 회 투여가 부수적인 투여차수보다 부작용 발생과 연관이 깊다는 결과는

다른 보고들과 유사하나, 본 연구에서의 초 회 투여시의 발생빈도가 다른 연구 보고보다 낮은 빈도로 발생되었음을 알 수 있었다.^{2,18)} 그리고 주입 관련 부작용의 증상을 조사한 결과, 오한 및 전율 그리고 얼굴이나 상체의 가려움증이나 두드러기 및 발진으로 모두 경증의 grade 1과 grade 2에 해당되었다. 대부분의 증상은 rituximab의 투여를 중단하고 chlorpheniramine 정맥주사 등의 항히스타민제나 스테로이드 정맥주사 제제의 투약으로 충분히 조절이 가능하였다. 산소 포화도 저하가 나타난 경우도 보고되었으나, 약물 투여의 중단과 휴식으로 회복이 가능하였으며, 산소공급을 통해 회복하기도 하였다. Rituximab은 고혈압 또는 저혈압 증상을 나타낼 수 있어, 일반적으로 환자가 혈압약을 복용하는 경우에는 rituximab투여 12시간 전부터 혈압약을 복용하지 않도록 권고하고 있다.²⁾ 그러나 본 연구에서는 항암 치료시 환자가 복용하고 있는 고혈압 약제의 중단 등의 제한없이 vital sign 등을 모니터링하면서 치료가 진행되었다. 연구대상 환자 중 저혈압 증상을 호소한 경우가 1건(0.9%) 보고되었으나, 특별한 처치는 요구되지 않았다. 그리고 고혈압을 호소하는 경우는 4건(3.7%)으로 nifedipine 정맥주사제나 nifedipine과 같은 경구약물을 투여하여 증상을 조절하면서 항암 치료를 진행하였으며, 부수적인 유의할 만한 상황은 발견되지 않았다. 이와 같이 본 연구대상자들의 부작용 발생률과 증상의 심각도가 기존의 보고에 비하여 심하지 않았으며 이는 rituximab의 투여속도를 제한하고 있기 때문이라 사료되었다. 본 의료기관의 경우, rituximab투여시 주입 관련 부작용의 발현을 조기에 발견하고 적절한 대응을 하기 위하여, 특히 초 회투여시에는, 입원하여 약물투여를 진행하고 있으며, 본 연구 대상 110명 중 102명(92.7%)가 입원하여 rituximab을 투여 받았다. 국내허가사항에서 권장하는 투여속도는 rituximab 초기투여시에는 50 mg/hr로 시작하여 30분 간격으로 주입속도를 50 mg/hr씩 높여 최대 400 mg/hr 로 투여하는 것이다. 또한 이후에 주입하는 경우는 주입속도를 시간당 100 mg에서 시작하여 30분마다 100 mg/h씩 증가시켜 최고 시간당 400 mg까지 높일 수 있는 것으로 되어있다. 이에 비교하여 본 연구에서는 50 mg/hr 로 시작한 것은 동일하나 1시간마다 100 mg/hr 증량하여 1시간 동안 투여, 1시간 이후부터 투여 종료까지 200 mg/hr로 속도를 유지하는 프로토콜로 진행이 되기 때문에 허가사항에 비해 천천히 투여되었다. 이러한 투여방법이 주입 관련 부작용의 발생률을 저하시키는 데 긍정적인 영향을 끼쳤을 것으로 사료된다. 그러나, 향후 주입속도 및 주입용량과 부작용 발현의 연관성을 연구할 수 있는 잘 고안된 전향적인 연구가 체계적으로 진행될 필요가 있겠다.

또한 본 연구에서는 과민반응에 연관이 있는 위험인자를 조사하였는데, 백혈구, 림프구, 절대호중구수가 rituximab주입에 관련한 부작용발현과 유의적인 관계가 있었으며, 이는 rituximab주입과 관련하여 사이토카인 분비에 의한 혈중 표

적 세포의 증가에 기인한다고 사료된다.^{18,21-24)} 일반적으로 젓산탈수소효소는 중양부하가 많을수록 중양 용해 증후군의 위험이 커지고, 그만큼 주입관련 부작용 발현 가능성도 함께 높아진다고 알려져 있으며, 비호지킨 림프종에서 예후를 정할 때 사용되는 International prognostic index (IPI)에서도 젓산탈수소효소 수치를 반영한다.³⁾ 본 연구에서는 이와는 상충되는 결과를 보였는데, 이는 중양 용해 증후군의 위험성에 주의를 요하는 젓산탈수소효소 수치는 약 1500 U/L이상이지만, 이번 연구에서 반영된 젓산탈수소효소의 수치 기준은 220 U/L정도 이었다. 그리고 연구 대상 중 1500 U/L이상인 환자가 2명 있었으나, 2명 모두 주입 관련 부작용이 보고되지 않았다. 그리고 중양 용해 증후군의 증상은 젓산탈수소효소 수치의 증가 뿐만 아니라 고요산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 급성 신부전 등의 증상이 동반되면서 나타나는데 이번 연구에서는 단순히 투여 전 혈액 검사 결과 자료로만 분석을 하였으므로 정확한 상관관계를 알기는 어렵다고 판단된다. 성별, 나이, 천식과 같은 알려지성 질환이나 알러지력의 유무, 심혈관계 질환의 유무는 통계적 유의성을 나타내지 않았다. 이는 다른 연구에서도 성별, 나이, 심혈관계 또는 호흡기계 질환의 유무에 관해서 통계적으로 유의한 차이가 없었던 결과와 유사하였다.¹⁸⁻²⁰⁾

Rituximab과 관련된 대부분의 연구에서는 1기의 환자가 연구 대상에서 제외된 채 진행이 되는 경우가 많았다. 본 연구에서는 1기에 해당하는 환자가 전체환자의 4분의 1이상을 차지하고 있었으며 병기 각각을 구분하여 분석을 시도하였고, 그 결과 병기가 낮을수록 부작용 발생률이 높아진다는 통계적인 유의성이 나왔다. 스테로이드 사용은 대부분의 환자가 전처치나 항암치료요법에 포함하여 사용하고 있었다. 그럼에도 불구하고 8.6%의 환자에서 부작용이 보고되었다. 반면 스테로이드를 사용하지 않은 경우에서 부작용이 발현된 경우는 18.5%이었다. 그러므로 주입 관련 부작용을 예방하기 위한 스테로이드를 사용하는 것이 부작용 예방에 도움이 된다는 것은 위의 자료를 토대로 예측해 볼 수 있다. 따라서 주입 관련 부작용이 발현가능성이 높은 환자에게는 항히스타민제와 해열제의 사용 뿐만 아니라 스테로이드를 투여하는 것이 주입 관련 부작용 예방에 도움이 된다고 사료된다. 그러나 스테로이드를 사용함에도 불구하고 심각한 강도의 주입 관련 부작용이 나타났다는 연구 결과가 있다.²⁵⁾ 따라서 주입 관련 부작용 발생률을 낮추기 위하여 스테로이드를 사용할 때, 약의 선택과 투여경로 그리고 용량의 선택이 중요하며, 면밀한 임상 관찰이 필요로 한다고 사료된다.

본 연구는 한계점을 살펴보면, 우선 연구대상자의 수가 통계적으로 유의성을 감지하기에 적었다. 포함한 환자에 있어서도 항암요법, 병기, 진단명 등의 범주의 각각 속하는 환자 수가 적어 분석에 어려움이 있었다. 그리고 후향적 의무기록을 검토한 연구이므로 예방적으로 사용된 약물의 종류와 용량을 조절할 수 없었으며, 자료수집에서 어려움이 있었고 보

고되지 않은 부작용 사례도 있으리라 보인다. 이러한 이유로 연구의 결과를 일반화하기는 어렵다고 보이지만, 본 연구는 허가사항보다 천천히 주입되고 있는 rituximab과 관련된 부작용 발생의 현황과 관련인자를 찾았다는데 의의를 두겠으며, 본 연구결과가 앞으로 약물의 주입속도 관련한 무작위 전향적 연구를 위한 기초연구로서 그 의미가 있다고 하겠다.

국내 허가사항보다 제한적인 투여하의 부작용발현의 여부를 살피는 것은 의미가 있다고 사료되며, 이에 약사업무에서 고려하여야 하는 사항을 찾아보고자 한다.

결 론

본 연구는 rituximab에 의한 주입 관련 부작용의 발생현황을 파악하고 위험인자를 알아보기 위해서 진행되었다. 연구결과로부터 현재 rituximab을 투여받는 대부분의 환자가 전처치로 아세트아미노펜이나 항히스타민제를 사용하고 더불어, rituximab관련 부작용발현의 확률이 높은 경우 방지를 위한 조치의 필요성을 강조할 수 있다. 그리고 그 위험성이 높은 환자군으로는 약물을 처음으로 투여받는 경우, 환자의 혈액수치가 높거나 병기가 낮은 경우이며, 대체 방법으로 주입속도를 낮추거나 정맥주사 스테로이드제를 추가로 사용하는 것을 고려해 볼 수 있겠다. 이는 향후 대규모 전향적 연구를 통한 검증이 필요하겠으나, rituximab 투여를 받는 암환자에게 안전한 투여 계획을 수립할 수 있도록 참고자료로 활용될 수 있으리라 사료된다.

참고문헌

- Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *The NEJM* 2008; 359(6): 613-26.
- Roche (2012) Mabthera, Roche Products Pty Limited [updated 21 April 2012]; Available from : http://www.roche.co.kr/fimfiles/re7198001/product/insertpaper/Mabthera_inj.pdf. Last accessed on 22 April 2013.
- Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer metastasis reviews* 1999; 18(4): 465-71.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The oncologist* 2007; 12(5): 601-9.
- Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTACE) v4.03. 2010.
- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer treatment reviews* 2005; 31(6): 456-73.
- Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer--identification, prevention, and management. *The journal of supportive oncology* 2007; 5(9): 451-7.
- Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, *et al.*, Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimaeric anti CD-20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 268-76.
- Tuthill M, Crook T, Corbet T, *et al.*, Rapid infusion of rituximab over 60 min. *Eur J Haematol* 2009; 82(4): 322-5.
- Al Zahrani A, Ibrahim N, Al Eid A. Rapid infusion rituximab changing practice for patient care. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15(3): 183-6.
- Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *Journal of oncology practice. American Society of Clinical Oncology* 2010; 6(2): 91-3.
- Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, *et al.*, Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *Journal of clinical oncology* 2000; 18(17): 3135-43.
- Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, *et al.*, IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90(6): 2188-95.
- Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, *et al.*, Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84(8): 2457-66.
- Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, *et al.*, IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology* 1997; 15(10): 3266-74.
- McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, *et al.*, Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of clinical oncology* 1998; 16(8): 2825-33.
- Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, *et al.*, Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology* 1999; 10(6): 655-61.
- Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Supportive cancer therapy* 2003; 1(1): 38-48.

19. Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clinical journal of oncology nursing* 2007; 11(1 Suppl): 37-42.
20. Lang DS, Keefe DM, Schultz T, *et al.*, Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion. *Supportive care in cancer* 2013; Epub ahead of print.
21. Hong J, Kim JY, Ahn HK, *et al.*, Bone marrow involvement is predictive of infusion-related reaction during rituximab administration in patients with B cell lymphoma. *Supportive care in cancer* 2013; 21(4): 1145-52.
22. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, *et al.*, Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *Journal of clinical oncology* 1999; 17(3): 791-5.
23. Winkler U, Jensen M, Manzke O, *et al.*, Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94(7): 2217-24.
24. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63(8): 803-43.
25. Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al.*, CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *NEJM* 2002; 346(4): 235-42.