

소세포폐암에서 Etoposide 투여 후 발생한 아나필락시스 1예

전남대학교 의과대학 ¹호흡기내과학교실, ²알레르기내과학교실

김영일¹, 김규식¹, 한의령², 권용수¹, 오인재¹, 임성철¹, 김영철¹

A Case of Anaphylaxis after the Treatment with Etoposide in a Patient with Small Cell Lung Cancer

Young-Il Kim, M.D.¹, Kyu-Sik Kim, M.D.¹, Eui-Ryoung Han, M.D.², Yong-Soo Kwan, M.D.¹, In-Jae Oh, M.D.¹, Sung-Chul Lim, M.D.¹, Young-Chul Kim, M.D.¹

Departments of Internal Medicine, Division of ¹Pulmonary and Critical Care Medicine and ²Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Etoposide is a semi-synthetic derivative of podophyllotoxin that is effective against many cancers including small cell lung cancer. We report a case of etoposide-induced anaphylaxis in a 51-year-old woman who tolerated etoposide during her first cycle chemotherapy regimen. During the second cycle, she complained of generalized urticaria and dyspnea 5 minutes after being infused with etoposide. She recovered completely with antihistamine, corticosteroid and fluid replacement. The intradermal skin test with etoposide showed a clear positive immediate reaction. This case suggests that etoposide can induce IgE-mediated anaphylaxis.

Key Words: Etoposide, Anaphylaxis, Small cell lung carcinoma, Skin tests

서 론

Etoposide는 podophyllotoxin의 반합성유도체로 성인에서 다양한 암의 치료에 이용되는 항암제로 사용되고 있으며¹, cisplatin과의 병합요법은 소세포폐암의 표준치료로 이용되고 있다². 현재 널리 사용되고 있는 podophyllotoxin etoposide는 경구제제와 주사제가 있으며, 골수기능을 억제하는 주된 부작용을 제외하고는 일반적으로 큰 부작용 없이 사용할 수 있다^{3,4}. Etoposide처럼 podophyllotoxin 반합성유도체로 유사한 항암범위를 갖는 teniposide는 주로 소아암에서 사용되며 teniposide에 대한 과민반응은 잘 알려진 부작용 중의 하나이나, etoposide에서는 드문 것으로 알려져 있다¹. 하지만, 일부에서는 드물지

만 안면홍조, 호흡곤란, 두드러기, 저혈압 및 혈관부종을 특징으로 하는 과민반응이 보고되고 있다^{3,8}. 현재까지 국내에서는 문헌검색상 이에 대한 보고가 없어, 저자들은 소세포폐암에 대한 치료로 etoposide와 cisplatin의 병합요법을 시행한 환자에서 아나필락시스를 경험하였기에 증례를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○○, 51세, 여자

주 소: 전신성 두드러기, 호흡곤란

과거력 및 사회력: 환자는 10년 전 교통사고로 우측 쇄골골절에 대한 수술을 시행하였고, 금속에 대한 접촉성 피부염의 과거력이 있었다. 그 외의 알레르기 질환을 포함한 다른 특별한 질환의 과거력이 없었고, 비흡연자이었다.

현병력: 환자는 2009년 2월부터 지속된 기침 증상으로 2009년 3월 인근병원에 방문하여 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 폐 좌상엽의 5.8×3.2 cm 크기의 종양을 발견하였고, 기관지내시경하 생검에서 소세포폐암을 진단받았

Address for correspondence: **Kyu-Sik Kim, M.D.**

Lung and Esophageal Cancer Clinic, Chonnam National University Hwasun Hospital, 160, Ilsim-ri, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Jeonnam 519-809, Korea

Phone: 82-61-379-7615, Fax: 82-61-379-7628

E-mail: cyberkks@chonnam.ac.kr

Received: Jun, 23, 2009

Accepted: Aug, 11, 2009

으며 뇌자기공명영상, 양전자방출단층촬영 검사 등을 시행한 결과 병기는 제한기였다. 이후 항암치료 위해 본원으로 전원되었고, 2009년 4월 3일부터 5일까지 1주기 EP (Etoposide 100 mg/m² + Cisplatin 60 mg/m²) 요법과 함께 흉부방사선치료 병행요법을 시작하였다. 1주기 항암치료 시 환자는 특별한 문제없었고, 3주 후 2주기 항암치료를 시행하였다. 항암치료 첫날 전 처치로 항구토제와 함께 dexamethasone 10 mg을 정주한 뒤 etoposide 투여를 시작하였고, 5분 후 환자는 전신성 두드러기, 가려움 및 호흡곤란을 호소하였다. 이에 즉시 etoposide 투여를 중지하였으며, 에피네프린, 항히스타민제와 함께 산소 및 수액치료를 시작하였다. 응급처치 후 더 이상의 증상악화는 보이지 않았다.

신체검사 및 검사실 소견: Etoposide 투여한 뒤 증상 발현 시 활력 증후는 혈압 150/90 mm/Hg, 호흡수 24회/분, 맥박수 108회/분, 체온 36.1°C이었고, 양측 폐야에서 천명음이 청진되었다. 검사실 소견에서 전체혈구계산에서 백혈구 4,400/mm³, 호산구 40/mm³, 헤모글로빈 10.2 g/dL, 혈소판 34만/mm³으로 경한 빈혈 소견을 보였으나, 간기능 검사, 신장기능 검사, 전해질 검사, 심전도 검사 등은 정상이었다.

피부반응 검사: 환자는 etoposide에 대한 아나필락시스 가 의심되어 2주기 항암치료 시 etoposide는 사용하지 않았고, cisplatin만 사용하였으며 특별한 문제없이 퇴원하였다. 퇴원 3주 후 아나필락시스의 원인 약물을 확인하기 위해 피부반응 검사를 시행하였다. 환자와 보호자에게 동의서를 받은 뒤, etoposide와 cisplatin를 생리식염수에 희석하여 0.1 mg/mL을 1 : 1 용액으로 하였고 양성 대조군은 히스타민용액(1.0 mg/mL), 음성 대조군은 생리식염수로 하였다. 우선 환자의 등에 피부단자검사를 하였으나 모두 음성이었고, 이어서 피내반응검사를 1 : 100, 1 : 10, 1 : 1의 순서로 시행하였다. 히스타민의 팽진 크기는 19.6 × 18.8 mm이었고, cisplatin의 경우 1 : 1 용액까지 모두 음성이었으나 etoposide는 1 : 100, 1 : 10 용액에서 발적을 동반한 팽진이 각각 9.2 × 8.4 mm, 18.6 × 15.6 mm으로 양성 소견 보이면서 전신 가려움증을 호소하여 더 이상의 검사는 진행하지 않았다(Figure 1).

치료 및 경과: 환자는 임상양상 및 피부 반응 검사 결과 etoposide에 의한 아나필락시스로 진단되었다. 이후 외래에서 환자에게 향후 치료계획에 대해 etoposide를 탈감작하여 EP 요법을 지속하는 방법, etoposide를 사용하지 않는 다른 항암요법으로의 변경하는 방법에 대해 설명을 하

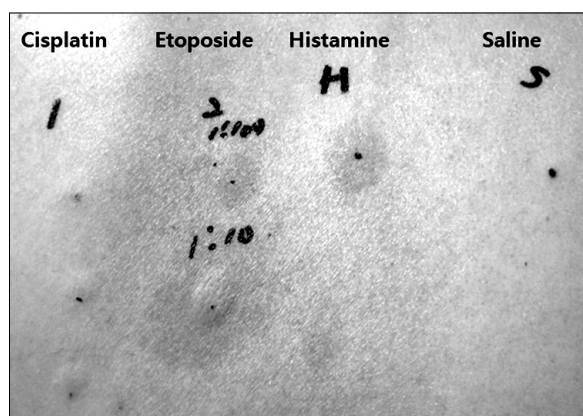


Figure 1. Intradermal skin tests with etoposide, cisplatin on the back of our case showed positive reactions at the concentrations of 1 : 100 and 1 : 10 of etoposide. The results of intradermal skin tests with cisplatin were all negative.

였다. 환자 및 보호자는 아나필락시스에 대한 두려움이 커서 다른 항암요법으로의 변경을 원하였고, 일단 2주기 항암치료 시 계획되었던 방사선 치료를 마친 후 irinotecan과 cisplatin의 병합 치료를 시행하였다.

고 찰

본 증례는 etoposide 투여 후 전신성 두드러기, 호흡곤란, 천명음 등의 함께 etoposide에 대한 피부반응 검사 양성 소견을 통하여 아나필락시스가 증명된 경우로 문헌 검색상 국내에서는 이에 대한 보고가 없다.

Etoposide는 1~3%의 빈도로 과민반응을 초래하는 것으로 알려져 있으며, 대부분의 경우 etoposide 투여 후 5~10분 내에 증상이 나타나 투여를 중단하면 완전히 회복된다^{1,4,9}. Etoposide와 관련한 과민반응의 정확한 기전은 아직까지는 명확하지 않다. 대부분의 환자에서는 etoposide를 처음 투여 후 과민반응이 나타나^{3,5,7,9}, 이런 etoposide에 대한 즉각적인 반응이 immunoglobulin E (IgE) 매개성이 아닌 etoposide에 대한 유사 아나필락시스 반응으로 생각되기도 한다^{1,9}. 하지만 처음 투여 시에 특별한 문제가 없었으나 2회 이상 투여한 경우 과민반응이 나타나는 경우도 있다^{6,7}. 이는 제 1형 과민반응인 아나필락시스 반응의 가능성을 시사하며, 본 증례에서도 1주기 항암치료 시에는 etoposide와 관련한 부작용이 발생하지 않았으나 2주기 때는 과민반응을 보였고 etoposide에 대한 피부반응검사에서 양성소견으로 IgE 매개성의 아나필락시스

반응을 생각할 수 있었다. 한편, 일부 보고에서는 etoposide 주사제제는 polysorbate 80 첨가제가 포함되어 있어, 이 polysorbate 80이 과민반응의 원인일 것으로 생각되었다¹. 이는 polysorbate 80을 함유하지 않는 경구용 etoposide는 주사용 etoposide와는 달리 과민반응에 대한 증례가 없고¹, 동물 실험에서 polysorbate 80이 히스타민을 분비하도록 유도하여 과민반응을 초래하는 사실에 근거를 두고 있다¹⁰.

Teniposide 또한 podophyllotoxin 반합성유도체로 약 6.5%의 빈도로 과민반응이 발생한다¹¹. Teniposide가 유사한 podophyllotoxin 반합성유도체인 etoposide에 비해 과민반응이 더 많이 발생하는 이유는 잘 알려지지 않았으나, teniposide는 etoposide보다 더 높은 농도로 활성 대사물질이 발생할 수 있고 teniposide는 etoposide 주사제와 달리 cremophor EL 첨가제가 포함되는 차이 때문으로 설명하기도 한다¹. 하지만, 실제로 이런 차이 때문에 두 약제에서 과민반응의 빈도 차이가 나는지에 대해서는 논란이 있으며, 추가 연구가 필요하다.

Etoposide와 관련한 과민반응에 대한 위험인자는 잘 알려져 있지 않지만, 일부 보고에서는 약물 알레르기가 있었던 환자에서 발생한 경우들이 있었다⁷. 알레르기 질환의 과거력이 있는 환자에서 etoposide가 포함된 항암치료 시 과민반응에 대해 주의가 필요할 것으로 생각되나, 일부 증례^{3,4}와 본 증례처럼 특별한 알레르기 질환의 과거력이 없는 환자에서도 과민반응은 발생할 수 있다.

Etoposide에 대한 과민반응이 발생한 경우 추후 항암치료의 유지 여부는 중요한 문제이다. 만일 etoposide의 사용이 반드시 필요한 경우라면 스테로이드제, 항히스타민제의 전처치와 함께 etoposide의 주입속도를 천천히 하여 주입하는 방법이 있다^{8,9}. 다른 방법으로는 etoposide의 전구약제이며 polysorbate 80을 함유하지 않는 etoposide phosphate를 사용하는 것으로, 처음 사용시에는 스테로이드제 및 항히스타민제로 전처치를 하고 이 후부터는 전처치 없이 과민반응이 나타나지 않고 안전하게 사용한 보고가 있다^{3,4}. 이번 증례에서는 환자에게 두 가지 치료 방법에 대해 설명을 한 상태이나 etoposide 사용으로 인한

아나필락시스에 대한 두려움이 큰 상태로 환자는 항암요법의 변경을 선택하였다.

참 고 문 헌

1. Weiss RB. Chaptor 35. Hypersensitivity reactions. In: Perry MC, editor. The chemotherapy source book, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, Inc.; 2001. p. 436-52.
2. Sandler AB. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:9-25.
3. Collier K, Schink C, Young AM, How K, Seckl M, Savage P. Successful treatment with etoposide phosphate in patients with previous etoposide hypersensitivity. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:51-5.
4. Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002; 86:12-3.
5. Bernstein BJ, Troner MB. Successful rechallenge with etoposide phosphate after an acute hypersensitivity reaction to etoposide. *Pharmacotherapy* 1999;19:989-91.
6. Hoetelmans RM, Schornagel JH, Ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother* 1996;30:367-71.
7. Kasperek C, Black CD. Two cases of suspected immunologic-based hypersensitivity reactions to etoposide therapy. *Ann Pharmacother* 1992;26:1227-30.
8. Taguchi A, Takeshita S, Machida R, Hori Y, Aida K, Furuya U, et al. Anaphylaxis induced by etoposide: a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003;30:1187-9.
9. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Greenwald C, Kun L, Tarbell NJ, et al. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:1080-4.
10. Eschaliier A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E, Rodriguez M. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:246-50.
11. O'Dwyer PJ, King SA, Fortner CL, Leyland-Jones B. Hypersensitivity reactions to teniposide (VM-26): an analysis. *J Clin Oncol* 1986;4:1262-9.