

항암제 과민반응에 대한 탈감작요법의 최신지견

이서영^{1,*}, 양민석^{1,2,*}, 정재우³, 오미정⁴, 박창한⁵, 손성욱⁶, 강혜련¹, 조영주⁷; 대한천식알레르기학회 약물알레르기 워크그룹

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울특별시 보라매병원 내과, ³중앙대학교 의과대학 내과학교실, ⁴분당제생병원 내과, ⁵성애병원 내과, ⁶동국대학교일산병원 내과, ⁷이화여자대학교 의과대학 내과학교실

Updates on desensitization for hypersensitivity reactions related to chemotherapy

Suh-Young Lee^{1,*}, Min-Suk Yang^{1,2,*}, Jae-Woo Jung³, Mi-Jung Oh⁴, Chang-Han Park⁵, Seong-Wook Sohn⁶, Hye-Ryun Kang¹, Young-Joo Cho⁷; for the Korean Academy of Asthma Allergy and Clinical Immunology Drug Allergy Workgroup

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Medicine, Bundang Jeseang Hospital, Seongnam; ⁵Department of Internal Medicine, Sung-Ae General Hospital, Seoul; ⁶Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang; ⁷Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

As the use of chemotherapeutic agents increased rapidly in recent years, more patients are under the potential risk of chemotherapy related adverse reactions. Multiple regular exposures to the same drug by chemotherapy protocol may increase the risk of sensitization to a chemotherapeutic agent, which can result in hypersensitivity reactions. Once severe hypersensitivity reactions occur, causative drugs should be avoided. However, a substitute with equal efficacy is not always available. When there is no effective alternative, desensitization is a safe tool for maintenance of chemotherapeutic agents causing hypersensitivity reaction. In this review, we introduce the latest knowledge about desensitization protocol for chemotherapeutic agents which are frequently used recently. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:295-302)

Keywords: Immunologic desensitization, Antineoplastic agents, Drug hypersensitivity

서론

항암 치료는 동일한 약제를 일정한 주기마다 여러 차례 반복하여 투여하기 때문에, 약제에 대한 감작(sensitization)이 일어날 가능성이 높다.¹⁾ 그러나 항암제는 전통적으로 심한 독성반응을 피할 수 없다는 인식이 강하고 또 어느 정도 부작용이 있더라도 차선의 치료를 찾기 어려운 경우가 많아 항암 치료를 지속하는 경우가 많다. 이런 이유로 상대적으로 드물게 일어나는 과민반응에 대해 임상들이 크게 관심을 기울이지 않았다. 최근 새로운 진단법 및 치료제의 도입으로 과거에 비해 암환자의 생존율이 크게 증가하고,

과민반응의 발생이 상대적으로 빈번한 항암제들의 사용이 증가함에 따라 항암제 과민반응을 경험하는 환자들을 임상에서 드물지 않게 경험하고 있다. 하지만, 과민반응 때문에 항암제 치료를 중단하게 되는 경우 2선의 치료제가 없거나 치료 효과가 떨어져 암환자의 여명에 큰 영향을 줄 수 있으므로, 항암제 과민반응을 제대로 이해하고 적절한 대책을 수립하는 것이 필요하다.

대한천식알레르기학회 산하 약물알레르기 워크그룹에서는 일선에서 항암제 과민반응에 대처하는 데 조금이나 도움이 될 수 있도록 흔히 사용되는 항암제 과민반응에 대한 탈감작요법에 관한 최신 지견을 정리하여 소개하는 바이다.

Correspondence to: Hye-Ryun Kang

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongro-gu, Seoul 110-799, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

Co-correspondence to: Young Joo Cho

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, Mokdong Hospital, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-5011, Fax: +82-2-2276-7377, E-mail: yjcho@ewha.ac.kr

* These authors contributed equally to this study.

Received: July 31, 2013 Revised: September 9, 2013 Accepted: October 15, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

항암제에 의한 과민반응

1. Platinum 계열 항암제에 대한 과민반응

1) 약제 소개

Platinum 제제는 근래 많이 사용되는 대표적인 항암제 중 하나로, platinum salt를 포함하고 있다. Platinum 항암제로는 cisplatin, carboplatin, oxaliplatin이 대표적이다. 이런 platinum을 기본으로 한 약제들은 DNA의 복구를 방해하여 DNA를 손상시킴으로써 항암작용을 나타내는 ‘DNA 손상물질(DNA-damaging agent)’이라고도 불린다. 이들 platinum 계열 항암제들은 상대적으로 과민반응을 빈번하게 일으킨다고 알려져 있다.

1세대 platinum 제제인 cisplatin의 경우 소세포 폐암, 난소암, 고환의 배아세포 종양, 육종, 림프종 등의 치료에 주로 사용된다. 1970년에 cisplatin으로 치료받은 환자에서 처음으로 과민반응이 보고됨으로써 platinum 제제에 의한 과민반응이 발생할 수 있음이 알려졌다.²⁾

Carboplatin은 2세대 platinum 제제로 난소암에서 일차 치료로 쓰이는 항암제이다.³⁾ Carboplatin 역시 소세포 폐암, 난소암 등에 주로 사용되고 있다. 많은 환자에서 platinum을 근간으로 한 치료요법으로 임상적인 관해(remission)에 도달하지만, 3년 이내에 재발하는 경우가 많다. 관해 도달 6개월 이후에 재발한 platinum 감수성 종양(platinum-sensitive cancer)에 대해서는 다시 platinum 계열 약제를 투여하는 것이 효과적이어서 재투여를 하게 되는 경우가 많다. 그러므로 carboplatin 과민반응이 있었던 경우, 재투여 전 과민반응에 대한 적절한 치료 대책을 수립하는 것이 중요하다.

Oxaliplatin은 3세대 platinum 제제로 1,2-diaminocyclohexane carrier와 oxalate ligand를 지니고 있으며 DNA 합성을 억제하여 세포주기 정지와 세포자멸사를 일으킴으로써 항암 작용을 나타내게 된다. Oxaliplatin은 fluorouracil, leucovorin과 함께 사용되어 제 3기 결장직장암종의 보조 화학요법과 전이성 결장직장암종의 고식화학요법으로의 효과를 인정받아 널리 쓰이고 있으며, 그 밖에도 국소적으로 진행된 직장암종, 췌장, 쓸개, 위장, 부인과 암에 사용되는 항암제이다.⁴⁾ 최근 직결장암 환자들의 생존율이 증가하면서, 수술 후 보조 항암요법(adjuvant chemotherapy)으로 oxaliplatin을 투여받았던 환자들이 수년 후 국소 혹은 전신 진행 소견을 보여 항암요법(palliative chemotherapy)으로 재투여받는 경우가 늘어나면서 oxaliplatin 과민반응의 임상적 중요성도 높아지고 있다.

2) 과민반응 발생률

Platinum 제제의 경우 항암 치료를 반복할 경우 과민반응의 발생률이 증가하는데, cisplatin의 경우 4-8번째 주기에 주로 발생하며, carboplatin의 경우 항암 치료를 7주기 이상 시행하면 환자의 27% 이상이 과민반응을 경험하며 이 중 절반은 중등증 이상의 반

응이었던 것으로 보고되었다.⁵⁾ Oxaliplatin에 대한 과민반응 역시 주로 항암주기 7번째부터 9번째 주기에 많이 발생하고,⁶⁾ 전체적으로 12%-15%의 발생률을 보이며 grade 3-4의 심한 과민반응도 0.5%-2% 정도로 보고되었다.⁷⁻⁹⁾

3) 과민반응의 임상적 특징

제1형 과민반응은 감각된 비만 세포(mast cell)와 호염기구(basophil)에서 분비되는 매개체들에 의한 반응이며 심한 경우 아나필락시스(anaphylaxis)를 일으켜 사망까지 초래하는 경우가 있다. 항암제는 특징적으로 여러 주기에 걸쳐 반복 투여를 하기 때문에 개별 항암제의 특성과 더불어 약제에 대한 반복 노출이 특이 IgE 형성에 기여할 것으로 생각된다. Platinum 계열 약제에 대한 특이 IgE의 형성은 피부반응검사를 통해 증명할 수 있으나, 아직까지 혈청에서 특이 IgE 항체가 규명되지는 않은 상태이다. IgE 매개반응 여부를 확인하기 위하여 피부반응시험이 시행되는데 보통 cisplatin 1 mg/mL, carboplatin 10 mg/mL, oxaliplatin 5 mg/mL의 농도로 피부단자시험을 시행하며, 더 낮은 농도(1:10)로 희석하여 피내시험을 시행하여 특이 IgE 존재 유무를 평가해 볼 수 있다.¹⁰⁻¹²⁾

Platinum salt와 이에 대한 특이 IgE의 교차결합(cross-linking)에 의해 비만 세포와 호염기구에서 히스타민, 트립타제를 비롯한 여러 가지 염증매개체들이 분비되어 과민반응 증상을 일으키는데, 홍조(flushing), 가려움증, 두드러기, 혈관부종 등의 제한된 국소 피부병변부터 재채기, 비강 및 부비동 출혈, 기침, 호흡곤란, 천명, 복통, 구역, 구토, 설사 등의 여러 가지 장기와 관련된 증상을 일으킬

Table 1. Incidence and severity of hypersensitivity to platinum agents

Drug	Overall incidence (%)	Characteristics/severity
Cisplatin	5-20	(i) Occurs within minutes of infusion start (ii) Mostly between 4th-8th course (iii) Increases with concomitant radiation
Carboplatin	1-44	(i) Occurs within minutes or days from infusion (ii) Less than 1% during cycles 1-5 (iii) 6.5% in cycle 6 (iv) 27% in cycle 7 or more (v) 44% in 3rd-line retreatment (vi) Half of all reactions observed are moderate to severe
Oxaliplatin	10-18.9	(i) Occurs within minutes/hours from infusion (ii) Mostly after 6th course (iii) Grade 3-4 in only 1.6% (iv) Severe anaphylaxis mostly in case reports

Reproduced from Makrilia et al. Met Based Drugs 2010;2010. Article ID 207084.⁵⁴⁾

수 있으며, 심한 경우 전신 증상을 일으킬 수 있어 저혈압, 심혈관 허탈(cardiovascular collapse) 등 전형적인 아나필락시스를 유발할 수 있다. 아나필락시스의 증상은 보통 원인물질에 노출된 후 수분 내 발생하며, 합병증으로 파종혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation)가 발생하기도 한다. 같은 platinum계열 약제들 이라 하더라도 개별 약제에 따라 임상적 특징은 차이를 보인다(Table 1).

이외에도 제2형과 제3형 과민반응도 일부 존재하는 것으로 알려져 있는데 제2형 과민반응의 경우 oxaliplatin 투여와 관련하여 발생하는 용혈이나 혈소판감소증이 보고되었으며¹³⁾ 제3형 과민반응의 예로는 oxaliplatin이 포함된 항암 치료를 한 후 만성적인 두드러기, 관절통, 단백뇨가 발생했던 사례가 보고된 적이 있다.¹⁴⁾

4) 탈감작 프로토콜 및 성적

(1) Cisplatin

Castells 등¹⁵⁾이 발표한 논문에 따르면 1:100으로 희석한 용액을 1-4 step에 걸쳐 15분마다 약 2배씩 속도를 증가하여 투여하고, 1:10 희석 용액을 5-8 step에 투여, 원액을 9-12단계에 걸쳐 투여하는 프로토콜로 5건의 cisplatin 탈감작요법을 시행하였고 모든 예에서 성공적으로 목표에 도달할 수 있었다. 일부의 환자에서는 탈감작요법 도중에 경한 돌출반응(breakthrough reaction)이 발생하였으나 속도를 늦추거나 대증요법을 병용하며 반응이 조절되었다. Cisplatin은 항암 효과 측면에서 carboplatin과 유사하고 두 약제 간에 항원성의 차이가 있는 것으로 알려져 있어, carboplatin에 과민반응이 발생한 환자에게 carboplatin을 대체하여 탈감작요법을 통해서 성공적으로 투여한 경험이 여럿 보고되어 있다.¹⁶⁾

(2) Carboplatin

Lee 등^{10,11)}은 3가지 농도의 용액을 만들었으며, 첫 번째 용액은

1:100 농도로 만들어 2 mL/hr의 속도로 투여를 시작한 후 12단계에 걸쳐 15분마다 속도를 2배씩 올리는 방법으로 탈감작요법을 시행하였으며, 모든 환자에서 성공적으로 carboplatin을 투여하였음을 보고하였다. 약 12%의 환자에서 약한 돌출반응이 있었으나 심혈관계 허탈을 보였거나 사망한 사례는 없었다. Carboplatin에 대해 피부반응검사 양성을 보였던 환자들은 탈감작 이후에 피부반응 검사 결과가 음성으로 바뀌었는데 이것은 탈감작요법 이후 피부의 비만 세포 반응성이 억제되었음을 시사한다.

(3) Oxaliplatin

Oxaliplatin은 매우 널리 사용되는 약제로 2000년대 초반부터 oxaliplatin 과민반응에 대해 탈감작요법이 시도되었고, oxaliplatin에 의해 아나필락시스가 발생한 환자에서 성공적으로 탈감작을 시행하였다.¹⁷⁾ 초기의 탈감작 프로토콜은 1:10,000, 1:1,000, 1:100, 1:10의 희석 용액을 각각 60분씩 투여하고, 마지막 단계에서 나머지 90%의 용량을 5% dextrose 500 mL에 희석하여 투여하는 방법이 었다.^{18,19)} 이 밖에도 여러 가지 다른 프로토콜로 대부분 성공적으로 투여를 마쳤다는 증례보고들이 이어졌다.²⁰⁾ 지금까지 여러 가지 다양한 프로토콜을 이용한 산발적인 증례보고는 있었으나, 대규모 환자들을 대상으로 단일 프로토콜의 성적을 평가한 경우는 없었다. 최근 21명의 환자에서 53회의 탈감작요법을 시행한 연구 결과가 보고되었는데 이 연구에서는 13단계의 농도를 15분 간격으로 증량하여 총 3시간 동안 투여하였으며, 탈감작요법 도중 11%에서 돌출반응이 일어났으나, grade 2 이하의 피부에 국한된 경한 반응이었으며, 탈감작요법 도중 이전보다 더 심한 과민반응이 나타난 경우는 없었다.¹²⁾

탈감작요법 시작 전 전처치에 대해서도 보고마다 제각기 달라 아직까지 표준화된 전처치법은 없는 상태이다. Castells 등¹⁵⁾이 보고한 12단계 탈감작 프로토콜은 여러 가지 항암제에 응용되어 사용

Table 2. An example of 12-step desensitization protocol

Step	Solution	Rate (mL/hr)	Time (min)	Volume infused (mL)
1	100-fold dilution of final target concentration	2.0	15	0.50
2		5.0	15	1.25
3		10.0	15	2.50
4		20.0	15	5.00
5	10-fold dilution of final target concentration	5.0	15	1.25
6		10.0	15	2.50
7		20.0	15	5.00
8		40.0	15	10.00
9	Concentration was calculated by subtracting the cumulative dose administration in steps 1-8 from the total target dose	10.0	15	2.50
10		20.0	15	5.00
11		40.0	15	10.00
12		75.0	Prolong to complete target dose	232.50

Reproduced from Makrilia et al. Met Based Drugs 2010;2010. Article ID 207084.⁵⁴⁾

되고 있으며, 수가 많지는 않으나 oxaliplatin에 사용한 사례도 보고되었다(Table 2).

2. Taxane 계열 항암제에 대한 과민반응

1) 약제 소개

Taxane 제제는 세포의 미세관(microtubule) 기능을 저해하여 세포분열을 방해(antimitotic activity)하고 이를 통해 세포사를 유도하는 항암제의 계열로 난소암, 유방암 등의 치료에 사용되는 paclitaxel과 docetaxel이 여기에 속한다. Paclitaxel은 1966년에 주목(*Taxus brevifolia*)의 나무껍질에서 처음 분리되었으며,²¹⁾ paclitaxel의 희석제(diluents)로 사용할 수 있는 Cremophor EL이라는 성분이 만들어지면서 paclitaxel은 본격적으로 항암치료에 이용되기 시작했다. Docetaxel은 paclitaxel의 희소성 때문에 주목(*Taxus baccata*)의 잎에서 만들어진 반합성 taxane으로 paclitaxel과 유사한 유사분열 억제능(antimitotic activity)을 가지고 있다. Docetaxel은 paclitaxel과 화학구조 면에서 두 부분이 상이한데 이 때문에 paclitaxel보다 수용성이 더 강하다.

Taxane 계열 항암제는 임상에서 매우 흔히 사용하고 있는 약제이지만 상당한 정도의 부작용이 있을 수 있다. 특히, paclitaxel은 Cremophor EL, docetaxel은 polysorbate 80 (Tween 80)이라는 용매를 이용하는데 약물 자체뿐만 아니라 용매도 부작용의 원인이 될 수 있는 것이 알려져서, 최근에는 albumin-bound 130 nm nanoparticle form of paclitaxel (Abraxane)과 같이 용매를 사용하지 않는 제형도 개발되고 있다.²²⁾

2) 과민반응 발생률

Paclitaxel에 대한 과민반응의 빈도는 개발 초기 제1상 임상시험에서는 25%~30%에 달할 정도로 상당히 높았고 사망에까지 보고된 바가 있다.^{23,24)} 과민반응은 주로 제1형 과민반응으로 호흡곤란, 두드러기, 쇼크 등의 증상이 동반되었다. 이러한 연유로 이후 시행된 paclitaxel 임상시험에서는 전신적 스테로이드, 항히스타민제 및 H2 수용체 길항제를 이용한 전처치를 사용하였고 과민반응의 발생률은 1%~3%까지 낮아졌다.^{23,25)} Docetaxel의 경우도 제2상 임상시험에서는 과민반응의 빈도가 6%~60% 정도로 나타났는데²⁶⁾ 이 역시 전처치 약물을 사용한 후 점차 감소하여 2% 정도로 감소했다.⁸⁾ 하지만 이런 전처치에도 불구하고 과민반응이 발생하여 탈감작요법이 필요한 환자들이 여전히 존재한다.^{25,27,28)} 한편, 전처치를 받고 성공적으로 항암 치료를 받는 환자도 지나치게 많은 전신적 스테로이드에 노출되는 위험이 있기 때문에 전신적 스테로이드 노출량을 줄이려는 노력도 지속되고 있다.^{29,30)}

미국 Brigham and Women's Hospital에서 보고한 바에 따르면, paclitaxel에 과민반응을 보인 환자들의 57%에서 알레르기 비염, 천식, 약물알레르기, 곤충독알레르기 등의 다른 알레르기질환을

가지고 있어 일반인구에 비해 높은 유병률을 보였다.^{11,31)}

3) 과민반응의 임상적 특징

Taxane 제제에 의한 과민반응의 증상은 호흡곤란, 쇼크, 두드러기, 기관지연축, 소화기계증상, 허리통증, 감각이상 등이 있다. 대부분의 증상은 platinum계열 항암제에 대한 과민반응의 증상과 큰 차이가 없으나 paclitaxel 과민반응의 경우 허리통증이 상당수(36%)에서 동반되는 것이 특징적이며,¹⁵⁾ 특히, 95% 이상에서 첫 번째 혹은 두 번째 항암 치료 주기에 발생하며 약물주입이 시작된 후 수초에서 수분 만에 급격히 발생한다.³²⁾ 이처럼 Taxane 제제에 대한 과민반응이 주로 처음 두 번째 항암주기 이내에 발생한다는 점, 과민반응이 있었던 환자에서 피부반응검사가 주로 음성을 보이는 점 등은 비 IgE 매개성 반응임을 뒷받침하는 소견이다.

Paclitaxel 과민반응의 원인으로는 paclitaxel 자체보다는 paclitaxel의 용매인 Cremophor EL을 지목하는 경우가 많다.³³⁾ Cremophor EL은 *in vitro*에서 보체계를 활성화시키는 것이 몇몇 실험에서 증명되었다.³⁴⁻³⁶⁾ 또 Cremophor가 쥐의 비만 세포에서 히스타민을 분비시키지만 paclitaxel은 그렇지 않다는 것을 보인 연구도 있다.³⁷⁾ 특히 Cremophor EL이 필요 없는 새로운 paclitaxel (Abraxane)에 대한 임상시험에서는 grade 3 이상의 과민반응이 나타나지 않아 Cremophor EL이 paclitaxel 과민반응의 주 원인일 것으로 추정하고 있다.³⁸⁾ 하지만 반면에 paclitaxel에 아나필락시스를 보인 환자의 말초혈액에서 호염기구 히스타민 유리(basophil histamine release)를 측정해 본 결과 paclitaxel만 히스타민을 분비하게 하여 Cremophor보다 paclitaxel 자체가 과민반응의 원인으로 추정하는 연구도 있다.³⁹⁾

한편 paclitaxel 과민반응의 원인이 Cremophor EL이라는 측면에서 Cremophor EL을 사용하지 않는 docetaxel을 paclitaxel 과민반응 환자에서 대체약물로 사용한 연구도 있다. Lokich와 Anderson⁴⁰⁾은 4명의 paclitaxel 과민반응 환자들에게 전처치 없이 docetaxel을 사용하여 아무런 문제가 없었다고 보고하였으나 paclitaxel 과민반응 환자가 docetaxel에 대해서도 과민반응을 보인 증례도 보고된 바 있어,⁴¹⁾ 현재로서는 taxane 제제에 대한 과민반응의 기전으로 한 가지 기전만을 지목할 수는 없을 것으로 보인다.

4) 탈감작 프로토콜 및 성적

Taxane 제제 과민반응 환자의 탈감작요법에는 여러 가지 프로토콜이 제시되고 있다.^{25,27,31,42-44)} 2000년에 Cleveland Clinic Cancer Center 부인암 프로그램에서 보고한 관찰 연구 결과 paclitaxel로 치료받은 총 450명의 환자 중 44명이 과민반응을 보였고, 그중 43명이 다시 paclitaxel을 이용한 항암 치료를 받은 것으로 보고되었다. 이 보고에서는 과민반응 환자에게 우선 첫 번째 반응 30분 후에 다시 전처치를 하고 paclitaxel을 재투여하였으며 38명의 환자는 이

Table 3. Premedication protocol for paclitaxel hypersensitivity used in Cleveland Clinic Cancer Center²⁵⁾

1. Dexamethasone 20 mg orally at bedtime approximately 36 and 12 hours before chemotherapy, and on morning of chemotherapy
2. 30 minutes before chemotherapy (all intravenous): dexamethasone 20 mg, diphenhydramine 50 mg and famotidine 20 mg
3. Escalating concentration paclitaxel infusion: 2 mg in 100 mL normal saline over 30 minutes; if no reaction then 10 mg in 100 mL normal saline over 30 minutes; if no reaction then the remaining full dose in 500 mL normal saline over 3 hours
4. If the patient experiences a reaction at any point, discontinue infusion and administer IV diphenhydramine (50 mg) and hydrocortisone (100 mg)
5. Restart paclitaxel infusion approximately 30 minutes after symptoms subside

방법만으로 paclitaxel을 재투여받을 수 있었다(Table 3). 이 방법으로 실패한 5명 및 타원에서 전원 온 4명은 탈감작요법을 시행받았다. 탈감작요법을 받은 총 9명의 환자 중 8명은 과민반응 없이 paclitaxel 항암 치료를 받을 수 있었고, 나머지 한 명은 처음 탈감작요법을 진행할 때 과민반응을 보였지만 30분간 탈감작요법을 중단하고 다시 탈감작을 재개했을 때는 특별한 문제를 보이지 않고 성공적으로 paclitaxel 투여를 마칠 수 있었다. 탈감작 요법을 시행받은 9명 중 6명은 이후 항암투여에서 표준 전처치만으로도 항암 치료를 완료할 수 있었고 3명은 탈감작요법을 지속하여 항암 치료를 마쳤다.²⁷⁾

가장 널리 알려진 탈감작 프로토콜은 앞서 platinum 계열 약물에서도 소개했던 Brigham and Women's Hospital의 Castells 등¹⁵⁾이 발표한 12단계 투여법이다(Table 2). 이들은 표준 탈감작 프로토콜을 만들어 paclitaxel이나 docetaxel에 첫 번째 혹은 두 번째 주기에 과민반응을 보였던 40명의 환자에서 176회의 탈감작요법을 시행했다.^{11,31)} 40명의 환자는 모두 첫 번째 탈감작요법을 중환자실에서 진행하였고 탈감작요법을 반복하여 그들의 항암주기를 완료했다. 탈감작요법 중 돌출반응은 전체 탈감작 시행 중 12%에서 나타났지만, 이 반응들은 기존의 과민반응에 비해 훨씬 경한 반응이었고 이로 인해 항암 치료를 완료하지 못한 경우는 없었다. 이후 기존의 프로토콜을 조금씩 바꾼 새로운 프로토콜이 발표되고 있다.^{43,44)}

3. L-asparaginase 계열 항암제에 대한 과민반응

1) 약제 소개

Asparagine은 aspartate와 밀접한 관련이 있는 아미노산으로 단백질을 구성하는 중요 성분이다. Asparagine은 asparaginase라는 효소에 의해 가수분해가 촉진되어 aspartate로 전환된다. 인체의 세포 중 림프구는 다른 세포들과 다르게 L-asparagine의 합성능력이 제한되어 있다. L-asparaginase는 *Escherichia coli*에서 유래한 것으로 이것을 투여하면, 대부분의 정상조직에는 크게 영향을 주지 않으면서 림프구에 세포독성 효과를 줄 수 있어 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia)의 치료에 사용한다.

2) 과민반응 발생률

L-asparaginase를 반복하여 사용하면 최고 45%에서 아나필락시스를 포함한 과민반응이 발생할 수 있다.^{45,46)} L-asparaginase에

대한 과민반응은 1회 투여 후에도 생길 수 있지만, 주로 매일 혹은 주3회 투여를 2주간 지속하는 경우 나타나며, 특히 단독 투여나 6,000 IU/m²의 고용량 투여가 위험인자로 알려져 있다. 따라서 L-asparaginase는 주로 근주 혹은 피하주사로 주1회 투여할 것이 권장되고 있으나, 일주일에 한 번 고용량의 L-asparaginase를 근주로 투여하는 경우에도 여전히 약 25%에서는 과민반응을 경험한다고 보고되었다.

3) 과민반응 특징

전형적인 제1형 과민반응으로 나타나는 경우가 많으며, 피부단자시험으로 양성반응이 확인되는 사례들이 보고 되었다.⁴⁷⁾ L-asparaginase에 과민반응이 발생하였을 경우, 대체약으로 *Erwinia asparaginase*를 사용해 볼 수 있다. *Erwinia asparaginase*는 *Erwinia chrysanthemi*라는 세균에서 유래한 asparaginase로 L-asparaginase의 대체약으로 사용해 볼 수 있으나,⁴⁸⁾ 일부 환자에서는 이 약제에 교차반응을 보여 과민반응이 생기는 경우도 있다고 알려져 있어 궁극적인 해법은 아니다.

4) 탈감작 프로토콜 및 성적

L-asparaginase에 대한 탈감작 자료는 아직 충분하지 않으나, 과민반응 없이 성공적으로 투여를 완료하였다는 사례보고들이 있다.^{47,49)}

항암제과민반응 환자에 대한 처치

1. 전처치

과민반응이 발생하였을 경우 가장 확실한 치료방법은 원인이 되는 약제를 회피하는 것이나 항암제의 경우 효과가 동일한 대체 약제를 찾는 것이 어려운 경우가 많으므로 전처치요법을 일차적으로 고려하게 된다. IgE 매개반응뿐만 아니라 모든 종류의 과민반응에서 전처치가 과민반응을 경감시키는 데에 효과적이라고 보고되었다.⁵⁰⁾ Grade 1-2인 경우, 다음 주기에서 전처치를 한 후 면밀히 관찰하면서 과민반응이 발생했던 항암제를 재투여해 볼 수 있다. 전처치로는 chlorpheniramine 4 mg/2 mL을 정주하고 증상 정도에 따라 hydrocortisone 100-125 mg 투여를 고려해 볼 수 있다. 스테로이드 용량에 따라 전처치 효과가 다르다는 결과가 보고되어 있으며

이에 따라 효과적인 전처치 용량에 대해서도 향후 정립이 필요하다.^{51,52} 전처치에도 불구하고 grade 1-2 과민반응이 지속되거나, grade 3-4의 과민반응인 경우에는 항암제 투여를 반복할 경우 중증 과민반응이 나타날 수 있으므로 탈감작요법을 적용하는 것이 안전하겠다.

2. 탈감작

1) 환자선정

즉시형 약물과민반응인 경우에 탈감작요법을 시행해 볼 수 있다. 즉시형 과민반응은 원인약제에 노출되고 1시간 이내에 생기는 반응으로 주로 두드러기, 혈관부종, 후두부종, 아나필락시스와 같은 IgE 매개반응이 대표적이다. 이 밖에 비 IgE 매개반응으로는 주입 관련반응(infusion related reaction)이 있다. 주입관련반응은 특정 약제를 주입한 후 발생하는 증상으로 과민반응과 매우 유사하지만, 면역학적 기전보다는 약제에 의한 직접적인 비만 세포 자극에 따른 세포 내 과립이나 cytokine의 분비에 따른 반응이다. 과거에는 IgE 매개반응만이 탈감작요법의 대상으로 생각하였으나 최근에는 비 IgE 매개반응에도 탈감작요법이 상당히 효과적이라고 알려져 있다.

2) 적응증

- (1) IgE 매개반응: 두드러기, 혈관부종, 후두부종, 아나필락시스
- (2) 비 IgE 매개반응: 전신발적, 급작스런 가슴답답함, 호흡곤란, 요통, 약물열이면서 과민반응 grade 2 이상인 경우

3) 금기

(1) 절대금기

중증 피부과민반응; Stevens-Johnsons 증후군, 독성표피괴사증후군(toxic epidermal necrolysis, TEN), 약물과민반응증후군(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 등은 지연형 과민반응이므로 초기에 감지할 수 없으며, 소량 투여만으로도 중증 반응을 유발할 수 있으므로 절대 금기사항에 해당된다.

(2) 상대적 금기

약인성 혈구감소증(drug induced cytopenia), 혈청병, 신장염, 간

염 등은 탈감작요법이 효과가 없다. 지연성 약물반응인 반점구진상 발진의 경우, 일부에서는 탈감작요법이 효과가 있다고 알려져 있으며, 꼭 필요한 경우 선별적으로 시도해 볼 수 있다.

4) 전처치

탈감작요법을 시행할 때 전처치를 같이 해야 하는지에 대해서는 아직 확립된 지침이 없다. 전처치로 중증 과민반응이 완전히 예방되지 않으며, 전처치를 하지 않아도 탈감작요법 자체로 과민반응을 예방하는 데에 효과적이라는 연구 결과가 있으나,³¹⁾ 다음과 같은 전처치를 시행한 보고들도 여럿 있으며, 전처치 시행의 장단점에 대해서는 추후 연구가 필요하다.⁵³⁾ 탈감작요법을 시행하였을 때 과민반응을 보인 경우에는 그 다음 탈감작요법을 시행할 때 전처치를 시행하는 것이 추천된다.

- (1) 항히스타민제: H1 및 H2 항히스타민제를 투여한다.
- (2) 스테로이드 전처치: (과민반응 병력 없는 환자에서의) 일반적인 투여법에 스테로이드 전처치가 포함된 약제의 경우(docetaxel, paclitaxel 등)에는 탈감작 전에 스테로이드 전처치를 그대로 유지한다. 하지만, 다른 약제(특히 platinum)의 경우에는 탈감작의 전처치로서 스테로이드제가 유용하다는 근거가 없으므로 탈감작 프로토콜에 스테로이드제 전처치를 포함시키지 않는다.
- (3) 홍조(flushing): Aspirin 325 mg - 항암제 투여 전날 밤 및 투여 1시간 전에 투여한다.
- (4) 호흡기증상(dyspnea, bronchoconstriction 등): Montelukast 10 mg - 항암제 투여 전날 밤 및 투여 1시간 전 투여한다.

5) 돌출반응

탈감작 시행 환자의 약 30%에서 탈감작 도중 이전 과민반응과 유사한 증상이 발생할 수 있다. 따라서 탈감작요법을 시행할 때 epinephrine 1:1,000 (1 mg/mL) 주사제, 연무용 salbutamol, 주사용 H1/H2 차단제, hydrocortisone, 산소마스크를 항상 준비한다.

탈감작 중 돌출반응이 의심되면 즉시 항암제투여를 중지한다(Table 4). Grade 1의 반응인 경우, 투여 중지만으로 증상이 소실되는 경우가 많으며, 중지만으로 소실되지 않으면 chlorpheniramine 4 mg/2 mL을 정주한다. Grade 2-3인 경우, chlorpheniramine에 hydrocortisone 125 mg나 250 mg을 투여한다. 증상이 호전되면,

Table 4. Grading of hypersensitivity reactions according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03

G1: Transient flushing or rash, drug fever <38°C; intervention not indicated
G2: Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, narcotics); prophylactic medications indicated for ≤ 24 hours
G3: Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates) -In case of anaphylaxis: Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension
G4: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
G5: Death

중단한 단계(혹은 이전 단계)로 주입을 재개하면 대부분 성공적으로 투여를 마칠 수 있다. Grade 4인 경우, chlorpheniramine, hydrocortisone 250 mg 투여뿐만 아니라 epinephrine 투여가 필요하며, 전문가에 의한 탈감작요법 투여단계의 조정이 필요하다.

결론

최근 항암제 사용의 증가에 따라 항암제 과민반응의 발생도 증가하였다. 항암치료의 특성상 약제를 지속해야 하는 경우가 많은데, 과민반응의 특성과 증상 정도에 따라 전치치 혹은 탈감작요법을 적절하게 적용한다면 안전하게 목표한 항암치료를 완료할 수 있으리라 예상된다.

REFERENCES

- Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2006;90:233-60.
- Callahan MB, Lachance JA, Stone RL, Kelsey J, Rice LW, Jazaeri AA. Use of cisplatin without desensitization after carboplatin hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:199.e1-4.
- Smith IE, Harland SJ, Robinson BA, Evans BD, Goodhart LC, Calvert AH, et al. Carboplatin: a very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1985;69:43-6.
- Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanaathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-69.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141.
- Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol* 2006;17:259-61.
- Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:56-62.
- 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.
- Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94:835-52.
- Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-6.
- Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-9.
- Cortijo-Cascajares S, Nacle-Lopez I, Garcia-Escobar I, Aguilera-Vizcaino MJ, Herreros-de-Tejada A, Cortes-Funes Castro H, et al. Effectiveness of oxaliplatin desensitization protocols. *Clin Transl Oncol* 2013;15:219-25.
- Garufi C, Vaglio S, Brienza S, Conti L, D'Attino RM, Girelli G, et al. Immunohemolytic anemia following oxaliplatin administration. *Ann Oncol* 2000;11:497.
- Ichikawa Y, Goto A, Hirokawa S, Kijima M, Ishikawa T, Chishima T, et al. Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:616-20.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
- Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, Porter PC, Corry DB, Kheradmand F, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:432-9.
- Meyer L, Zuberbier T, Worm M, Oettle H, Riess H. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: cross-reactivity to carboplatin and the introduction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol* 2002;20:1146-7.
- Gammon D, Bhargava P, McCormick MJ. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and the application of a desensitization protocol. *Oncologist* 2004;9:546-9.
- Mis L, Fernando NH, Hurwitz HI, Morse MA. Successful desensitization to oxaliplatin. *Ann Pharmacother* 2005;39:966-9.
- Nozawa H, Muto Y, Yamada Y. Desensitization to oxaliplatin with two stages of premedication in a patient with metastatic rectal cancer. *Clin Ther* 2008;30:1160-5.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93:2325-7.
- Yared JA, Tkaczuk KH. Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:371-84.
- Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol) *N Engl J Med* 1995;332:1004-14.
- Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbus SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20(4 Suppl 3):1-15.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:427-9.
- Tankanow RM. Docetaxel: a taxoid for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1777-91.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5.
- Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, McGuire WP, Onetto N, Hubbard JL, et al. Successful re-treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol* 1993;11:885-90.
- Berger MJ, Dunlea LJ, Rettig AE, Lustberg MB, Phillips GS, Shapiro CL. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer* 2012;20:1991-7.
- Schwartz JR. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities: can the doses be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly? *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:250-6.
- Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;96:824-9.
- Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x313-9.

33. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer* 2001;37:1590-8.
34. 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.
35. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:300-6.
36. Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *Eur J Pharm Sci* 2012;45:492-8.
37. Decorti G, Bartoli Klugmann F, Candussio L, Baldini L. Effect of paclitaxel and Cremophor EL on mast cell histamine secretion and their interaction with adriamycin. *Anticancer Res* 1996;16:317-20.
38. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-803.
39. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, Lichtenstein LM, Ozols RF, King ED. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(1 Pt 1):42-6.
40. Lokich J, Anderson N. Paclitaxel hypersensitivity reactions: a role for docetaxel substitution. *Ann Oncol* 1998;9:573.
41. Denman JP, Gilbar PJ, Abdi EA. Hypersensitivity reaction (HSR) to docetaxel after a previous HSR to paclitaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:2760-1.
42. Fishman A, Gold T, Goldberg A, Confino-Cohen R, Beyth Y, Menczer J, et al. Effective desensitization protocol to paclitaxel following hypersensitivity reaction. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:156-9.
43. Syrigou E, Danno I, Kotteas E, Makrilia N, Tourkantonis I, Dilana K, et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:320-4.
44. Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, Espinos J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:108-12.
45. Sacks PL, Snidvongs K, Rom D, Earls P, Sacks R, Harvey RJ. The impact of neo-osteogenesis on disease control in chronic rhinosinusitis after primary surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:823-7.
46. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs* 2009;20:1-6.
47. Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for L-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 Pt 1):571-2.
48. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:199-205.
49. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Caksen H, Oner AF. A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e187-91.
50. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:327-45.
51. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J Clin Oncol* 2011;16:244-9.
52. Kim MY, Kang SY, Lee SY, Yang MS, Kim MH, Song WJ, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: clinical features and risk factors in Koreans. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1209-15.
53. Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1575-84.
54. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;2010 pii: 207084.