

Cetuximab에 의한 아나필락시스를 보인 환자에서 성공적인 탈감작 적용 1예

원하경^{1,2}, 문성도^{1,2}, 심수지^{1,2}, 정수지^{1,2}, 김건우^{1,2}, 김수정^{2,3}, 박한기^{1,2,4}, 강혜련^{1,2,4}¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ³경북대학교 의과대학 내과학교실, ⁴서울대학교병원 지역약품안전센터

Successful rapid desensitization for cetuximab-induced anaphylaxis

Ha Kyeong Won^{1,2}, Sung Do Moon^{1,2}, Ji Su Shim^{1,2}, Soo Jie Chung^{1,2}, Gun Woo Kim^{1,2}, Su Jeong Kim^{2,3}, Han Ki Park^{1,2,4}, Hye Ryun Kang^{1,2,4}¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu; ⁴Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Cetuximab, a chimeric mouse-human immunoglobulin, is an antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody. It has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of metastatic colorectal and head/neck cancer, but can cause fatal hypersensitivity reactions in some patients. A 66-year-old male with metastatic sigmoid cancer had cetuximab-induced anaphylaxis when the first dose of cetuximab was administered. Cetuximab was safely readministered for another 15 cycles based on the rapid desensitization protocol. We experienced a case of cetuximab-induced anaphylaxis on the first exposure which was successfully managed by rapid desensitization. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:294-296)

Keywords: Cetuximab, Hypersensitivity, Immunologic desensitization

서론

아나필락시스는 치명적이고 예측이 어려운 전신 알레르기 질환으로 성인에서는 약물이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.^{1,2)} 항암제는 반복적으로 약물을 투여하기 때문에 감작이 일어날 가능성이 높고, 약물과민반응이 발생하여도 중단하거나 대체 약제를 선택하기 어려운 경우가 많아 약물 아나필락시스 자체를 극복하기 위한 적절한 대처가 필요한 경우가 많다.³⁾ 전통적으로 아나필락시스를 잘 일으키는 항암제로 platinum 복합물, epipodophyllotoxins, asparaginase, taxanes 등이 알려져 있지만,⁴⁾ 단클론항체(monoclonal antibody)와 같은 새로운 항암제의 개발과 함께 이러한 새로운 항암제에 의한 아나필락시스도 꾸준히 보고되고 있다. 단클론항체는 약 15%–20%에서 주입 관련반응(infusion related reaction)이 발생할 수 있으며 그중에서도 cetuximab같이 인간과 쥐의 유전자가 섞여 있는 제제(mouse-human chimeric agent)는 주입 관련 반응

의 빈도가 상대적으로 높아 아나필락시스 반응이 최대 3%까지 발생할 수 있다고 알려져 있다.⁵⁾

약물알레르기를 포함한 주입 관련 반응이 발생한 경우 현재 시도할 수 있는 재발방지 대책은 약제를 회피하거나, 항히스타민제나 스테로이드와 같은 전처치 약제와 함께 투여하거나, 약제의 주입 속도를 조절하는 방법, 그리고 탈감작요법 등이 있다. 항암제와 같이 약제를 회피할 수 없고, 전처치나 속도 조절로 증상을 충분히 예방할 수 없는 중증 반응인 경우 탈감작요법을 시행해 볼 수 있다. 탈감작요법은 정해진 시간 동안 극소량의 약물로 투여를 시작하여 점차 약물의 주입 속도와 농도를 올려 원하는 용량까지 투여하는 방법으로 IgE 매개성, 비-IgE 매개성 즉시형 과민반응에서 이미 효과가 입증되었으며 특히 항암제에서 성공적으로 탈감작요법을 시행한 많은 경우들이 발표되고 있다.^{6,7)}

저자들은 cetuximab 투여 후 아나필락시스를 보인 전이성 대장암 환자에서 탈감작요법을 통해 cetuximab을 성공적으로 투여한

Correspondence to: Hye Ryun Kang <http://orcid.org/0000-0002-2317-4201>

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This study was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2015.

Received: March 3, 2015 Revised: May 20, 2015 Accepted: May 22, 2015

© 2015 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/>).

사례를 경험하여 이를 국내에서 처음으로 보고하는 바이다.

증 례

환자: 남자 66세, 양○○

주소: 호흡곤란 및 혈압저하

현병력: S상결장 악성 종양으로 결장절제술을 시행하고 보조항암요법으로 FOLFOX (Oxaliplatin, Leucovorin, and 5-FU)을 받았으나 간전이와 확인되어 추가 수술과 함께 고식적항암요법으로 FOLFIRI (Leucovorin, irinotecan and 5-FU) 1회를 투여 받았다. 2번째 주기에서 cetuximab 644 mg을 추가하였으며, 2.31 mg/mL 농도로 140 mL/hr의 속도로 주입을 시작한 지 15분경 중증도의 식은땀 및 오심이 발생하였으며, 호흡곤란 및 안면홍조가 동반되었다.

과거력: 상악동 악성 종양

가족력: 특이 사항 없음

알레르기 병력: 천식, 비염 등 알레르기 질환력 없음

신체검진 소견: 혈압 59/35 mmHg, 맥박 수 88 beats/min, 호흡 수 24 breaths/min, 체온 36.6°C

검사 소견: 말초혈액검사서 혈색소 9.1 g/dL, 백혈구 3,750/mm³ (호산구 4.8%), 혈소판 207,000/mm³, 간기능 정상, 혈액요소질소 10 mg/dL, 크레아티닌은 1.24 mg/dL였다.

경과 및 치료: 증상 발생 직후 심한 혈압저하와 저산소증(산소포화도 89%)이 확인되어 cetuximab 투여를 즉각 중단하였다. 즉시 chlorpheniramine 4 mg, hydrocortisone 100 mg, famotidine 20 mg을 정맥 투여하고 15분 후에 증상이 호전되었다. 이에 Cetuximab에 의한 아나필락시스로 진단하고 다음날 탈감작요법에 따라 cetuximab 재투여를 진행하였다(Table 1). Cetuximab 투여 전 chlorpheniramine, 4 mg, hydrocortisone 100 mg, famotidine 20

mg을 정맥주사 후 1:1,000 희석액으로 정맥주입을 시작하여 15분 간격으로 투여 속도를 2배씩 증가시켰다. 첫 번째 용액의 투여가 종료된 후 1:100, 1:10, 1:1 용액을 같은 방식으로 투여하였으며 과민반응이 의심되는 증상 없이 투여를 완료하였다. 이후 탈감작요법을 적용하여 총 16회 항암주기 동안 별다른 부작용 없이 cetuximab을 포함한 항암 치료를 받았다.

고 찰

Cetuximab은 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 세포 외 영역(extracellular domain)에 특이적으로 결합하는 인간과 쥐의 이형접합체 IgG1 단클론항체(human/mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody)이다. 수용체에 결합한 약물은 epidermal growth factor와 같은 EGFR의 다른 작용제(agonist)의 결합을 방해하여 수용체의 활성을 저해하고 하부신호 전달을 차단한다.⁸⁾ 현재 cetuximab은 전이성 직장결장암, 두경부암, 비소세포성 폐암에 사용할 수 있는 주요 항암제 중 하나로 알려져 있고,^{9,10)} cetuximab 투여가 필요한 환자에서 과민반응으로 항암제 치료를 중단한다면 해당 환자의 예후에 중대한 영향을 미치게 된다.

일반적으로 단클론항체에 의한 즉시형 과민반응은 첫 번째 항암제 투여에 주로 발생하는데, cetuximab 역시 중증 과민반응의 90% 이상이 첫 번째 투여에 발생하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 이는 일반적으로 비-IgE 매개 과민반응의 특징적인 소견이지만 일부 연구에서는 grade 3-4의 cetuximab 중증 과민반응의 30% 이상에서 과거에 한 번 이상 노출되었다는 보고를 한 바 있고,¹²⁾ 미국의 보고에서는 galactose- α -1,3-galactose 부위에 대한 특이 IgE 항체가 이미 형성되어 있던 환자에서 이로 인해 cetuximab의 첫 번째 투여에서 grade 3 이상의 과민반응이 나타날 수 있다고 보고하여 cetuximab에 의한 중증 과민반응이 IgE 매개성 반응일 가능성을 보고한 바 있다.¹³⁾ 이와 관련하여 미국 일부 지역에서는 α -galactose epitope에 대한 cetuximab 과민반응이 진단기에 의해 매개된다고 보고하였다. 단클론항체에 의해 비-IgE 매개성 즉시형 반응이 나타나기도 하는데 이는 면역복합체나 자가항체 등의 형성에 따른 비만 세포를 비롯한 면역 세포의 직접적인 자극을 통해 세포 내 과립이나 시토키인들의 분비를 유발하여 발생하는 '시토키인 유리 증후군(cytokine release syndrome)'으로 이해하고 있다. 현재까지 국내 환자에서 발생한 cetuximab 과민반응의 기전을 밝힌 연구는 없으나, 국내 연구진이 cetuximab 피부시험을 통해 포유류 고기의 α -gal에 대한 아나필락시스를 확인하면서 cetuximab 특이 IgE 매개 반응을 증명한 사례가 있었다.¹⁴⁾ 본 증례의 환자는 병인기전에서 IgE의 역할을 완전하게 배제할 수는 없으나 첫 번째 투여에서 발생하였으며, 진단기 접촉력 및 육류에 대한 음식물 알레르기 병력이 없었던 점은 IgE 비매개 반응일 가능성을 시사하였다. 특히 항암 종료 3개

Table 1. The preparation of 4-bottle tenfold increasing solutions used in the rapid 12-step desensitization protocol in the present case of the cetuximab-induced delayed hypersensitivity

Solution	Concentration (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Duration (min)	Dose (mg)	Volume (mL)
1:1,000	0.00169	100	20.0	0.06	33.3
	0.00169	220	15.0	0.09	55.0
	0.00169	480	16.7	0.23	133.7
1:100	0.01708	100	20.0	0.57	33.3
	0.01708	210	15.0	0.90	52.5
	0.01708	450	15.2	1.95	114.2
1:10	0.17235	100	20.0	5.75	33.3
	0.17235	210	15.0	9.05	52.5
	0.17235	450	15.2	19.68	114.2
1:1	1.73913	100	20.0	57.97	33.3
	1.73913	170	15.0	73.91	42.5
	1.73913	300	26.4	229.86	132.2

월 후 cetuximab으로 피부단자 및 피내 반응시험을 시행해 본 결과 음성 소견을 보여 본 증례에서 cetuximab 특이 IgE 매개 반응의 가능성은 낮을 것으로 판단하였다.

탈감작요법은 중증 피부유해반응(severe cutaneous adverse reaction) 외에는 절대금지 사항은 없으며, 원인 약제를 피할 수 없는 과민반응에 적용되고 있다. 항암제는 지속적인 투여 여부가 환자의 예후와 밀접한 관련이 있어 중단이 어렵기 때문에 중증 항암제 과민반응이 생길 경우 탈감작요법이 매우 유용하게 사용된다. 아직까지 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 탈감작요법의 기전은 세포표면의 면역글로불린의 내재화(internalization), 항면역글로불린G 차단 항체(anti-IgG blocking antibody)의 생성, 세포 내 신호전달의 억제 등 다양한 가설이 제시되었다.^{15,16)} 일반적으로 IgE 매개성 반응이 흔한 적응증으로 알려져 있었으나, 비-IgE 매개성 반응에서도 성공적으로 투여한 사례가 많이 보고되어 있어 중등증 이상의 심한 비-IgE매개성 반응에서 효과적인 재투여 방법으로 알려져 있다.^{6,17)}

탈감작요법은 낮은 농도에서 시작하여 일정한 시간 간격으로 용량을 증량하여 목표 농도에 약제를 사용하도록 하는 방법이다. Castells 등⁶⁾이 제안한 3 bag-12 step의 탈감작 protocol이 가장 보편적으로 알려져 있는 항암제 탈감작요법으로써 1:100으로 희석된 약제를 2 mL/hr로 투여를 시작하여 단계적으로 1:10, 1:1 농도의 수액으로 높이는 투여법이다. 기존 프로토콜은 처음 시작단계의 속도가 2 mL/hr로 시작하여 15분간 지정된 용액이 0.5 mL에 지나지 않아 정해진 양의 약물이 제대로 투여가 되지 않을 가능성이 있었다. 이에 저자들은 1:1,000 희석액의 투여단계를 추가하여 첫 단계의 속도는 100 mL/hr로 높여 각 단계의 용액이 충분히 들어갈 수 있게 4 bag-10 step의 탈감작 프로토콜을 고안하여 임상에서 사용하고 있다. 저자들이 사용한 프로토콜은 목표 투여량을 설정한 후 원액을 희석하여 희석액을 만들었기 때문에, 준비된 용액을 모두 투여하면 잔량을 확인할 필요 없이 정확하게 계획한 용량의 투여할 수 있다. 또한 저자들은 용액을 변경할 때마다 수액세트를 변경하지 않고 사용하였으며, 용액 변경 후 수액세트에 잔존한 이전 농도의 용액을 감안하여 수액 변경 때마다 첫 단계를 20분으로 연장하였다. 일반적으로 cetuximab에 의한 중증 반응이 나타날 경우 재투여는 추천되지 않으며, 특히 IgE 매개 아나필락시스인 경우에는 항히스타민제와 2일간의 dexamethasone 전처치가 대부분의 환자들에서 재발을 막는 데 충분하지 않다고 알려져 있다.¹⁸⁾ 본 증례에서는 최초 반응이 중증 아나필락시스로 나타났던 점을 고려하여 보다 안전한 투여를 위해 탈감작요법 시작 전 전처치 약물을 투여하였다. 그러나 이전 반응의 중증도 및 전처치 약물의 용량 및 횟수를 감안할 때 총 16회의 cetuximab 항암주기를 과민반응 없이 성공적으로 완료할 수 있었던 것은 전처치 투여의 효과보다는 탈감작요법의 과민반응 예방 효과 때문으로 추정된다.

REFERENCES

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-80.
2. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:461-7.
3. Lee SY, Yang MS, Jung JW, Oh MJ, Park CH, Sohn SW, et al. Updates on desensitization for hypersensitivity reactions related to chemotherapy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:295-302.
4. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001;24:767-79.
5. Jerath MR, Kwan M, Kannarkat M, Mirakhur B, Carey L, Valgus J, et al. A desensitization protocol for the mAb cetuximab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:260-2.
6. 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.
7. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
8. Graham J, Muhsin M, Kirkpatrick P. Fresh from the pipeline: cetuximab. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:549.
9. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
10. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
11. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer--identification, prevention, and management. *J Support Oncol* 2007;5:451-7.
12. Needle MN. Safety experience with IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Semin oncol* 2002;29(5 Suppl 14):55-60.
13. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
14. Lee JH, Kim JH, Kim TH, Kim SC. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis confirmed by skin test to cetuximab. *J Dermatol* 2013;40:577-8.
15. Naderio R, Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:294-301.
16. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:29-39.
17. 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.
18. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13:725-32.