

Oxaliplatin 근간 항암화학요법 중 발생한 자가면역용혈빈혈 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과

김대은 · 조대호 · 유성윤 · 황준일 · 배우균 · 심현정 · 정익주*

A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia Caused by Repeated Administration of Oxaliplatin

Dae Eun Kim, Dae Ho Cho, Sung Yoon Rew, Jun Eul Hwang,
Woo Kyun Bae, Hyun Jung Shim and Ik Joo Chung*

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Oxaliplatin is widely used as a chemotherapeutic agent for treating unresectable or metastatic gastrointestinal tract cancer, such as gastric cancer and colorectal cancer. The toxic effects commonly associated with oxaliplatin include neuropathy, myelosuppression, hypersensitivity reactions, and chemotherapy-induced hepatotoxicity. However, oxaliplatin-induced hemolytic anemia has rarely been reported in the medical literature. Herein, we describe a case of oxaliplatin-induced autoimmune hemolytic anemia in a patient with metastatic gastric cancer who received biweekly oxaliplatin-based chemotherapy that included fluorouracil and folinic acid. He presented with acute-onset anemia and acute renal failure shortly after the 25th course of oxaliplatin-based chemotherapy. A positive direct and indirect Coombs test and a good response to steroid therapy suggested the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia. Afterwards, the patient was switched to an oral 5-fluorouracil agent, TS-1, for further treatment.

Key Words: Oxaliplatin; Anemia, Hemolytic; Stomach neoplasms

서 론

Oxaliplatin은 DNA 합성을 저해하여 암세포의 성장을 차단하고 세포 사멸을 초래하는 3세대 플라티늄 계열의 항암제이다. Oxaliplatin은 cisplatin과 carboplatin에 비해 신 독성 및 골수 억제와 같은 부작용이 적어, 현재 진행성 위암 및 대장직장암의 수술 후 보조요법, 그리고 진행성 대장직장암에서

최근 가장 많이 사용되고 있는 항암제 중의 하나이다.¹ Oxaliplatin과 관련된 부작용으로 다른 항암제와 유사하게 구역, 구토, 설사 등의 소화기계 증상과 골수 기능 억제에 의한 호중구 감소증, 혈소판 감소증이 발생할 수 있다. Oxaliplatin과 관련된 가장 흔한 부작용 중의 하나로, 말초신경병증을 들 수 있으며 이는 사용 용량과 비례하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 이 외의 부작용으로 드물지만, 간 손상, 과민 반응 등이 있으며, 과민 반응과 관련된 증상으로 가려움증을 동반한 발진, 열, 호흡곤란, 혈압저하, 아나필락시스 등이 발생할 수 있고 대개는 보존적 치료로 회복되는 것으로 알려져 있

접수일: 2010년 3월 19일, 게재결정: 2010년 4월 13일

*교신저자: 정익주, 519-809, 전남대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과,
Phone: 061-379-7632, FAX: 061-379-7628, E-mail: ijchung@chonnam.ac.kr

다.^{2,3} Oxaliplatin과 관련된 자가면역용혈빈혈이 드물게 보고되고 있으나 국내 보고된 바는 아직까지 없다. 본 저자들은 전이성 위암환자에서 oxaliplatin을 근간으로 하는 완화적 항암치료 중 발생한 자가면역용혈빈혈 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.^{4,6}

증 례

72세 남자가 전신 쇠약감 및 복부 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력에서 당뇨, 고혈압, 결핵이나 간염 등은 없었고 음주, 흡연 등도 하지 않았다. 2008년 6월 상복부 통증을 주소로 내원하여 시행한 위내시경 검사에서 위선암으로 진단받았다. 당시 karnofsky performance status score는 80점이었고, 병기 설정을 위해 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 간 전이가 발견되어 4기로 진단받은 후(Fig. 1A) 2주 간격의 oxaliplatin, 5-fluorouracil, folinic acid의 병합화학요법(oxaliplatin 85 mg/m²과 folinic acid 500 mg/m²을 2시간 동안 정맥내 주사 후 5-fluorouracil 2,600 mg/m²을 24동안 정맥내 지속주입)을 투여받는 중 이었다. 매 3주기마다 항암치료에 대한 반응 평가를 시행하였으며, RECIST response criteria에 따라 부분반응을 보이고(Fig. 1B), 말초 신경병증 1단계 정도의 독성 이외에 다른 부작용은 보이지 않아 항암치료를 지속하였다. 환자는 25번째 주기 항암치료를 시행받기 위해 내원하였고, 항암제 투여 전 시행한 말초 혈액검사, 일반화학검사, 가슴 흉부 방사선 촬영검사에서 정도의 빈혈 이외

에 특이소견이 보이지 않아 항암제를 투여받았다. Oxaliplatin 투여 다음날 정도의 공막 황달 및 소변검사 상 빌리루빈 2+ 양성 관찰되었으나 그 외에 특별한 이상이 관찰되지 않아 퇴원하였다. 하지만 항암치료 후 7일째 경한 복부 통증, 전신쇠약감, 근육통을 주소로 외래로 내원하였다. 내원당시 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.0°C, 맥박 68회, 호흡수 20회/분이었다. 피부병변이나, 임파선 비대는 없었으며, 심음은 규칙적이었고, 흉부청진에서 정상 호흡음이 들렸다. 복부 신체검사에서 간과 비장종대 등 특별한 이상은 관찰되지 않았고, 흉부 X-선 사진과 심전도 또한 정상이었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 6,700/mm³ (호중구 74.5%, 임파구 16.9%, 단핵구 4.9%, 호산구 3.4%), 혈색소 6.9 g/dL (MCV 91.5 fL, MCH 32.5 pg, MCHC 35.6 g/dL, RDW 14.4%), 헤마토크리트 19.4%, 혈소판 126,000/mm³이었으며, 일반화학검사서 혈중 요소질소 69.2 mg/dL, 혈청 크레아티닌 4.7 mg/dL, AST 21 IU/L, ALT 12 IU/L, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, 염소 107 mEq/L, CRP 0.6 m/dL, 총 빌리루빈 1.9 mg/dL 직접 빌리루빈 0.6 mg/dL, 간접 빌리루빈 1.3 mg/dL, LDH 1060 IU/L였다. 용혈빈혈 의심 하에 빈혈 및 급성신부전에 대한 추가 검사를 시행하였다. 혈청 철 55 ug/dL (65~157 ug/dL), TIBC 255 ug/dL (256~426 ug/dL), ferritin 997.16 ng/mL, 망상 적혈구수 2.23%, 교정 망상 적혈구수 0.96%를 보였고, direct Coomb's test 검사에서 Ig G와 C3d에 양성을 보였으며, indirect Coomb's test에서도 양성을 보였다. Haptoglobin은 22.40 mg/dL (30~200 mg/dL)로 감소되어 있었으며, 말초 혈액 도말 검사에서 구상

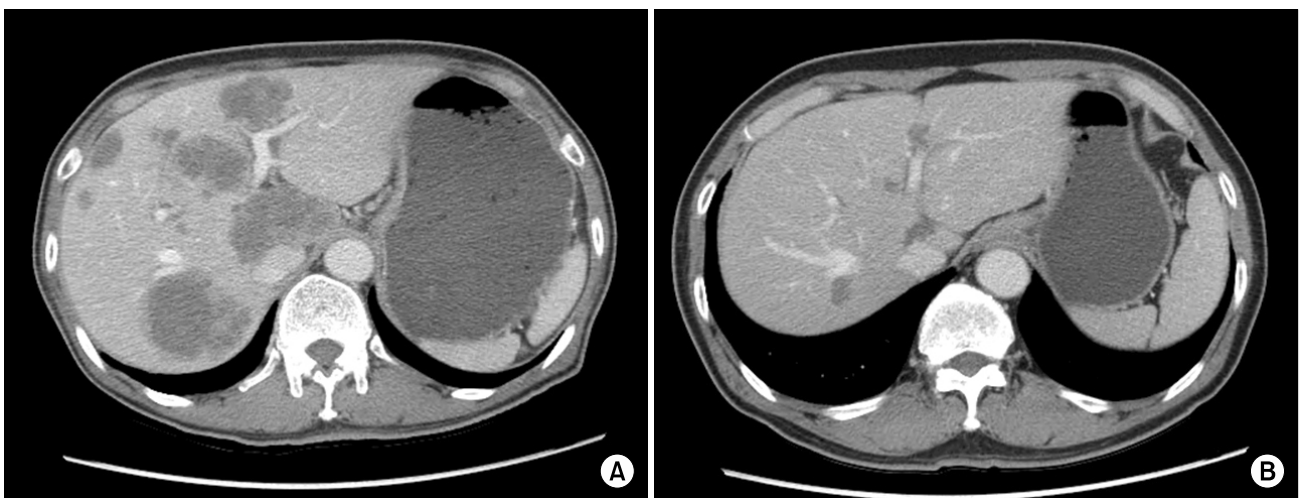


Fig. 1. (A) CT demonstrated the advanced gastric cancer with multiple liver metastasis at initial diagnosis. (B) After twenty fifth course of FOLFOX chemotherapy, multiple liver metastasis was markedly improved.

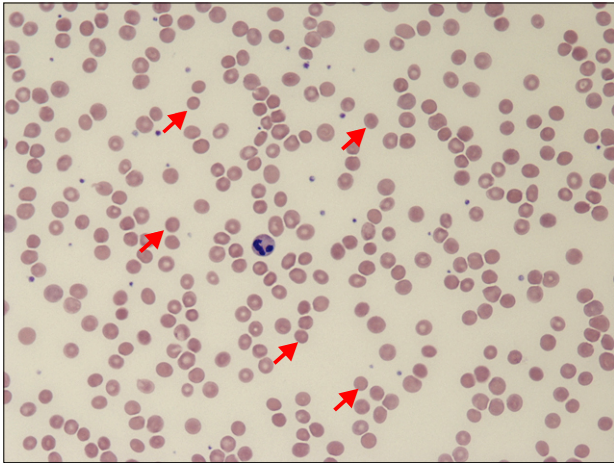


Fig. 2. Peripheral blood smear revealed many spherocytes, mild anisocytosis, and normocytic normochromic anemia.

적혈구(spherocyte)와 경도의 적혈구부동증, 정상 적혈구 정상 색소 빈혈이 관찰되었지만 분열적혈구(schistocyte)는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 대변 잠혈 검사에서는 음성을 보였다. 추가로 시행한 신초음파 검사에서 양쪽 신 크기가 10.8×6.2 cm 및 11.2×5.5 cm으로 커져 있으며, 신실질의 에코가 증가되어 있었다. 또한 소변 검사 상 FE_{Na} (fractional excretion of sodium) 2.8%, FE_{Urea} (fractional excretion of urea) 41.5%, $FE_{uric\ acid}$ (fractional excretion of uric acid) 23.6%, Urine to plasma creatinine ratio 14.7로 검사결과가 용혈빈혈에 의한 내인성 신부전에 합당하였다. 환자는 내원 당시 2 unit의 농축적혈구를 수혈받았고 자가면역용혈빈혈 및 이와 동반된 급성 신부전으로 진단 후 steroid 투여 및 수액요법을 시행받았다. Steroid는 methylprednisolone 62.5 mg을 5일간 정맥 내 투여하였고, 이후 경구용 prednisolone 75 mg (1 mg/kg, daily)으로 전환하여 7일 사용 후, 30 mg으로 감량하였다. 이후 환자는 복부통증, 전신 쇠약감 등이 감소하면서 증상 호전을 보였고, 혈색소는 10.1 g/dL, 혈청 크레아티닌 1.3 mg/dL, 총 빌리루빈치 0.7 mg/dL, 망상 적혈수 0.45%, LDH 344 IU/L 등 검사실 소견도 정상으로 회복되어 퇴원하였다. 현재 항암 치료 지속을 위해 항암제를 경구 5-fluorouracil 제재인 TS-1으로 전환하여 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

Oxaliplatin은 3세대 플라티늄 계열의 항암제로 다른 플라티늄 계열의 항암제에 비해 부작용의 정도가 대개 심하지

않다. 대표적인 부작용으로 오심, 구토 등 위장관 증상, 골수 억제, 과민반응, 말초신경병증 등을 들 수 있다. 드물게 자가면역성 혈구 감소증이 보고되고 있으며 oxaliplatin에 의한 자가면역용혈빈혈에 대한 증례는 전세계적으로 약 10개 정도의 증례가 보고되었다.⁷

1999년 Desrame 등⁸에 의해 전이된 직장암에서 41회의 FOLFOX 치료 후 용혈빈혈이 발생한 65세 여자 환자의 예가 처음 보고되었으며 대부분의 증례 보고에서 열, 근육통, 요통, 신부전 등과 같은 혈관 내 용혈의 증상을 동반하였다. Earle 등에 의해 oxaliplatin에 의한 Evans syndrome이 보고되기도 하였으며, 이보다 더 드물기는 하지만, 자가 면역성 혈소판 감소증이 동반된 경우도 보고되었다.^{5,6} Oxaliplatin에 의한 자가 면역 반응은 대부분 높은 용량의 oxaliplatin 치료를 받은 환자에서 발생하였으며, 그 용량이 비례하여 나타났다.⁷ 본 증례의 경우 oxaliplatin이 1,496 mg/m² 투여된 후 자가면역용혈빈혈이 발생하였다.

지금까지 보고된 대부분의 증례에서 자가면역용혈빈혈에 대한 치료로, 스테로이드 사용, 수액요법 등의 전통적인 보존적인 치료를 시행하였고, 대개 이러한 치료만으로도 증세의 호전을 보였으나, 궁극적으로는 oxaliplatin을 사용한 항암 치료를 중단하였다.^{7,8} 하지만 앞에서 언급한 1999년 Desrame 등의 급성 용혈성 증례에서는 스테로이드 및 수혈, 투석에도 불구하고 사망하였다.

Cobo 등은 전이된 대장암을 진단받은 59세 여자에서 12회의 FOLFOX 치료 후, 나타난 용혈빈혈에 대한 보고를 통해 oxaliplatin-항체 복합체가 적혈구의 음이온 채널에 직접 반응하여 용혈빈혈이 나타났을 것이라고 추정하였다.^{7,9} 또한, Kautras 등¹⁰은 대장암 간전이 환자에서 14회의 FOLFOX 치료 중 oxaliplatin 투여 직후, 발생한 용혈반응 및 혈소판 감소증의 보고에서 용혈반응 직후 환자의 혈청에서 급성 반응성 단백(CRP, C3, C4)과 TNF- α , IL-10을 측정하였고, 이러한 실험을 통해 TNF- α 와 IL-10 같은 싸이토카인의 분비가 용혈반응 후 증가하며 4~18일 이후에 점차로 감소하지만, 급성 반응성 단백질은 정상을 범주를 유지한다는 사실을 통해 이러한 싸이토카인들이 용혈빈혈에 기여한다는 가설을 내세웠으나, 이러한 싸이토카인의 분비가, 용혈빈혈의 원인인지 결과인지 확인하기 어렵다는 점에서 제한점이 있겠다.

항암 치료시 항암제 유발성 오심, 구토 및 과민반응 등의 예방을 위해 사용되는 dexamethasone에 의해 oxaliplatin에 의한 자가 면역 반응이 어느 정도 감소되고 또한 빈혈 자

체가 암환자에서는 아주 흔하며, 원인도 만성질환에 의한 빈혈(anemia of chronic disease), 혹은 항암제에 의한 골수 억제 등으로 다양하여 경증의 자가면역빈혈이 발생하여도 쉽게 간과되고 발견되지 않을 가능성이 많아 실제로 자가면역빈혈의 빈도는 더 많을 것으로 추정된다.^{6,7} 본 증례의 경우 Ig G와 C3d에 대한 직접 Coomb's test 및 간접 Coomb's test가 양성이며, LDH 증가 및 haptoglobin 감소, 말초혈액 도말 검사에서 구상적혈구 관찰, 경도의 황달 등의 검사실 소견을 종합하였을 때, 약제 항원 및 약제 특이 항체 복합체가 형성되고 이 면역 복합체가 Cobo 등⁷이 언급한 적혈구 특이 항원과 반응하면서 보체가 활성화되었거나 혹은 innocent bystander phenomenon 등의 면역기전에 의해 이러한 면역 복합체가 적혈구 표면에 흡착되고 이로 부터 보체가 활성화되면서 용혈반응이 발생했을 것이라고 추정할 수 있다. 이 환자의 경우 검사실 소견을 종합하였을 때 만성 질환에 의한 빈혈이 있는 상태에서 용혈빈혈이 합병되어 중증 빈혈을 초래 하였을 가능성이 있겠다. 말초혈액 도말 검사 상 분열적혈구 등은 관찰되지 않아 미세혈관병증의 가능성은 제외할 수 있었다.^{7,10}

빈혈은 항암치료를 받는 암 환자에게서 흔히 발생할 수 있는 증상으로 oxaliplatin을 투여받는 암 환자에서 빈혈의 원인으로 자가면역용혈빈혈도 드물게 발생할 수 있음을 항상 염두에 두어야 하겠다. 그러므로 oxaliplatin을 투여받는 환자 중 빈혈과 함께 신부전 등의 증상을 나타내는 경우, 망상적혈구치, LDH, haptoglobin, Coomb's test 등을 적절한 시점에 시행하는 것이 치명적인 결과를 초래할 수 있는 용혈빈혈을 빨리 발견하고 치료하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

Oxaliplatin은 현재 가장 많이 사용되는 항암제 중의 하

나로 oxaliplatin을 투여받는 암 환자에서 흔히 발생하는 빈혈의 원인으로 드물게 자가면역용혈빈혈도 발생할 수 있다는 것을 항상 염두에 두어야 하겠다. 우리는 진행성 위암 환자에서 oxaliplatin에 의한 발생한 자가면역용혈빈혈 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

References

1. Lévi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:1-21.
2. Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, Grem JL. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer* 2003;97:2301-7.
3. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009;76:36-41.
4. Sørbye H, Bruserud Y, Dahl O. Oxaliplatin-induced haematological emergency with an immediate severe thrombocytopenia and haemolysis. *Acta Oncol* 2001;40:882-3.
5. Earle CC, Chen WY, Ryan DP, Mayer RJ. Oxaliplatin-induced Evan's syndrome. *Br J Cancer* 2001;84:441.
6. Dold FG, Mitchell EP. Sudden-onset thrombocytopenia with oxaliplatin. *Ann Intern Med* 2003;139:E156.
7. Cobo F, De Celis G, Pereira A, Latorre X, Pujadas J, Albiol S. Oxaliplatin-induced immune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs* 2007;18:973-6.
8. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM. Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. *Lancet* 1999;354:1179-80.
9. Chen VM, Thrift KM, Morel-Kopp MC, Jackson D, Ward CM, Flower RL. An immediate hemolytic reaction induced by repeated administration of oxaliplatin. *Transfusion* 2004;44:838-43.
10. Koutras AK, Makatsoris T, Paliogianni F, Kopsida G, Onyenadum A, Gogos CA, et al. Oxaliplatin-induced acute-onset thrombocytopenia, hemorrhage and hemolysis. *Oncology* 2004;67:179-82.