

Cytarabine에 의한 지연성 아나필락시스에 대한 성공적인 탈감작 치료 1예

이현우¹, 박재용¹, 문준호¹, 박경택¹, 박한기^{1,2,3}, 강혜련^{1,2,3}

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ³서울대학교병원 지역의약품안전센터

Successful desensitization for cytarabine induced anaphylaxis

Hyun Woo Lee¹, Jae Yong Park¹, Joon Ho Moon¹, Kyung Taek Park¹, Han-Ki Park^{1,2,3}, Hye-Ryun Kang^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Cytarabine is a very important chemotherapeutic agent for leukemia and lymphoma patients and is prescribed more frequently than before. Cytarabine-induced delayed-onset hypersensitivity may rarely present as non-IgE mediated anaphylaxis. However, we do not know yet whether desensitization therapy in adults may be effective in cytarabine-induced delayed-onset anaphylaxis. A 78-year-old woman who was diagnosed with acute myeloblastic leukemia had chemotherapy including cytarabine. In spite of pre-medication with hydrocortisone and chlorpheniramine, the patient had anaphylaxis a few hours after cytarabine infusion. We decided to perform desensitization therapy. After desensitization therapy using a newly designed protocol, the patient was tolerable to cytarabine infusion without hypotension or high fever. Desensitization therapy was successfully performed on an adult patient with delayed-onset anaphylaxis caused by cytarabine. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:394-397)

Keywords: Anaphylaxis, Cytarabine, Immunologic desensitization

서 론

Cytarabine (Ara-C)는 항대사물질인 합성 피리미딘 뉴클레오시드로 DNA 중합효소의 작용을 저해하는 기전을 갖고 있으며, 급성 골수세포백혈병과 비호지킨성 림프종의 치료에 있어서 효과적인 항암제이다. 하지만 cytarabine을 투여 받은 환자의 상당수에서 약물유해반응을 경험하는데, 주로 약리작용과 관련하여 예측 가능한 A형 약물유해반응이 대부분으로 소뇌 독성, 위장관 이상, 간염, 폐렴, 신경손상, 골수 억제 등이 알려져 있다. 반면 B형 약물유해반응은 약리작용과 연관이 없고 임상적으로 예측이 불가하다고 알려져 있으며, 알레르기성 과민반응과 특이약물반응 등이 대표적인데, cytarabine의 경우 전신적인 과민반응으로 두드러기, 혈관부종,

아나필락시스와 같은 즉시형 과민반응과 발열, 발진, 근육통과 같은 지연형 과민반응이 나타날 수 있다.

일반적으로 아나필락시스는 약물 투여 후 급격히 발생하는 즉시형 과민반응으로 알려져 있다. 항암제 투약 후 드물게 지연형 과민반응으로 아나필락시스가 나타나는 사례가 보고된 바 있으며 carboplatin과 paclitaxel에 의한 지연형 과민반응에 대하여 탈감작 치료를 성공적으로 적용한 사례들이 보고되었다.^{1,2)} 하지만 아직까지 cytarabine에 의한 지연형 아나필락시스에서 탈감작 치료에 효과가 있을지에 대해서는 알려진 바가 없다.

저자들은 cytarabine 투여 후 발생한 지연형 아나필락시스를 경험한 환자에게 탈감작을 적용하여 성공적으로 약물을 투여한 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Correspondence to: Hye-Ryun Kang

Department of Internal Medicine, Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2072-0820, Fax: +82-2742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2014.

Received: June 26, 2014 Revised: August 11, 2014 Accepted: August 11, 2014

© 2014 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/>).

증 례

환자: 여자 78세, 강OO.

주소: 발열과 혈압 저하

현병력: 환자는 2달 전에 급성 골수세포백혈병을 진단받고 fludarabine, cytarabine, idarubicin을 포함한 modified FLAI 1차 관해 유도 항암요법을 받았다. 항암 1일째에서 3일째까지는 fludarabine 25 mg/m², cytarabine 1 g/m², idarubicin 5 mg/m², 항암 4일째에는 fludarabine 25 mg/m², cytarabine 1 g/m²이 투여되었다. Cytarabine 1,460 mg을 5% 포도당용액 500 mL (농도, 2.92 mg/mL)에 용해하여 3시간에 걸쳐 166.7 mL/hr 속도로 투약하였으며, 4일에 걸쳐 cytarabine을 투여하는 동안 과민반응이 의심되는 소견은 관찰되지 않았다. 1차 항암 치료를 했음에도 관해가 되지 않자, 2차 관해 유도요법을 1차 치료와 동일하게 시행하기로 하였다.

2차 항암 치료 시행 전에 측정된 생체징후는 혈압 104/59 mmHg, 맥박 수 57 beats/min, 호흡 수 20 breaths/min, 체온 36.4°C였다. Cytarabine 1,400 mg을 5% 포도당용액 500 mL (2.8 mg/mL)에 용해하여 3시간에 걸쳐 166.7 mL/hr 속도로 별다른 이상 없이 투약 완료하였다. 투약 시작 시점으로부터 12시간 후 오한과 함께 39.9°C의 발열이 발생하여 propacetamol 1 g을 정맥을 통해 투약하였다. 투약 시작 시점으로부터 21시간 후에 체온은 정상화 되었으나, 혈압 66/57 mmHg, 맥박 수 112 beats/min, 호흡 수 24 breaths/min으로 이상 소견을 보였다. 그 외에 호흡곤란 및 피부반응은 발견되지 않았다. 생리식염수 600 mL 가 투약된 후에도 혈압은 83/52 mmHg로 낮게 측정되었다. Cytarabine에 의한 과민반응 가능성을 배제할 수 없어 chlorpheniramine 4 mg과 hydrocortisone 125 mg을 투여한 후 수축기 혈압이 90 mmHg로 회복되었다. 다음날 예정된 cytarabine 투여를 첫날과 같은 속도로 주입하였고, 주입 6시간째 또다시 혈압이 67/42 mmHg로 떨어졌으며, 이후 지속적인 혈압저하 소견을 보여 norepinephrine 8 mcg/min을 투여하면서 혈압은

136/65 mmHg로 유지되었다. 생체징후가 불안정하여 예정되어 있었던 항암치료 3일째 cytarabine 항암 요법은 시행하지 않았으며, norepinephrine은 36시간에 걸쳐 천천히 주입농도를 줄여서 투약을 종료하였다.

가족력: 특이사항 없었다.

알레르기 병력: 없었다.

경과 및 치료: Cytarabine 투여 후 반복된 저혈압을 보여 cytarabine 투여에 따른 과민반응으로 진단하였고, 항암 치료 4일째 탈감작 프로토콜에 따라 cytarabine을 투여하기로 하였다(Tables 1, 2). A, B, 그리고 C 용액을 주입할 때에는 주입 속도를 첫 20분 동안 100 mL/hr로 투약하고 이후 15분 동안 250 mL/hr로 투약하였으며, 남은 양은 500 mL/hr로 투약하도록 하였다. D 용액은 첫 20분 동안 100 mL/hr로 투약하였고, 남은 양은 250 mL/hr로 투약하도록 하였다. 투약하는 동안에 발열이나 혈압 저하는 보이지 않았다. 환자는 예정된 cytarabine 1,400 mg을 약물에 의한 부작용이나 과민반응 없이 성공적으로 완료하였다(Fig. 1).

고 찰

아나필락시스는 원인 물질에 노출 후 급격하게 발생하여 사망에 이를 수 있는 심각한 전신적인 알레르기성 과민반응이다. 아나필락시스의 흔한 원인에는 약물, 곤충자상, 음식물, 라텍스 등이 있다. 소아와 젊은 성인에서는 음식이 가장 많은 원인을 차지하지만, 나이가 든 성인에서는 약물이 흔히 문제가 된다.³⁾ 그중에서도 항암제는, 항암화학요법의 증가와 함께, 아나필락시스의 보고도 늘어나고 있다. 아나필락시스를 일으킬 수 있는 것으로 알려진 항암제에는 platinum과 taxane 계열의 약제가 가장 흔하지만, 그 이외에 asparaginase, anthracycline, bleomycin 등에서도 보고되고 있다. 아나필락시스는 IgE에 의해 매개되는 대표적인 즉시형 과민반응이다. 하지만 비IgE 매개성의 면역학적 기전, 또는 비면역학적 기전에 의

Table 1. A desensitization protocol consisting of 4 bottles of 10-fold increasing solutions (A, B, C, and D)

Solution	Actual concentration (mg/mL)	Calculated concentration (mg/mL)	Mixing procedure/Infused volume
1:1,000 (A)	0.00273	0.0028	Solution B 22 mL into DW 200 mL Total 222 mL infused
1:100 (B)	0.0275	0.028	Solution C 22 mL into DW 200 mL Total 200 mL infused
1:10 (C)	0.2774	0.28	Solution D 22 mL into DW 200 mL Total 200 mL infused
1:1 (D)	2.8	2.8	Cytarabine 1,400 mg into DW 500 mL Total 478 mL infused

Total target dose of cytarabine = 1,400 mg.
DW, stands for dextrose 5% in distilled water.

Table 2. Eleven steps used in the present case of the cytarabine syndrome

Step	Solution	Rate (mL/hr)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1:1,000	100	20.0	0.091	0.091
2	1:1,000	250	15.0	0.170	0.261
3	1:1,000	500	15.1	0.344	0.605
4	1:100	100	20.0	0.917	1.522
5	1:100	250	15.0	1.719	3.240
6	1:100	500	12.5	2.864	6.105
7	1:10	100	20.0	9.249	15.354
8	1:10	250	15.0	17.342	32.696
9	1:10	500	12.5	28.904	61.600
10	1:1	100	20.0	93.333	154.933
11	1:1	250	106.7	1,245.067	1,400.000

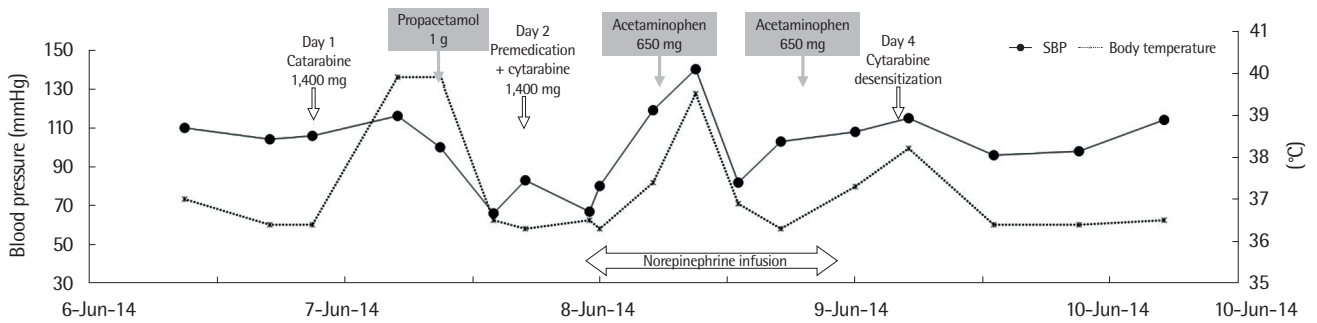


Fig. 1. Hypotension and peak fever over 39°C occurred after cytarabine infusion, however, vanished after desensitization. SBP, systolic blood pressure.

해서 지연형 반응으로 나타나는 아나필락시스도 알려져 있으며,⁴⁾ 이 때 염증성 시토카인이 중요한 매개체로 작용할 것으로 추정된다.⁵⁾ 지연형 아나필락시스는 약물의 농도 및 주입 속도와 연관되어 있고, 처음 투약된 약물에서도 나타날 수 있다.

약물 투여 후 혈압 저하로 발현하는 과민반응은 3형 과민반응이나 비만 세포 자극에 의한 반응일 가능성도 감별해야 한다. 드물게 약물에 의한 3형 과민반응으로 열과 저혈압이 동반될 수 있으며, 이는 면역복합체에 의한 침착과 보체 활성화로 인해 혈관염이 발생하는 것으로, 발열, 피부발진 및 관절통이 흔한 증상이다. 반면, 비만 세포에 직접적으로 자극하는 경우 IgE에 의해 매개되는 반응과 유사한 양상의 과민반응을 보인다. 본 증례의 환자에서는 피부발진이나 관절통은 관찰되지 않았으며, 비만 세포 매개의 반응으로 보기에는 발생 시점까지의 수시간 이상 소요되어 가능성이 떨어질 것으로 생각하였다.

Cytarabine에 의한 아나필락시스 반응에서도 2가지의 기전이 모두 작용할 것으로 생각된다. Cytarabine에 의한 IgE 매개성 아나필락시스는 이전에 보고된 바 있으며,⁶⁾ 이미 1980년대부터 즉시형 아나필락시스 환자에서 탈감작 치료를 성공한 사례가 보고되었다.⁷⁾ 하지만 Cytarabine에 의한 지연형 아나필락시스는 이전에 성인에서도 증례 보고가 있었으나,⁸⁾ 아직까지 탈감작 치료를 했던 증례는 없었다. 본 증례는 성인 환자에서 cytarabine 투약 후 지연형 아나필락시스가 발생한 예로써 스테로이드와 항히스타민제를 이용한 전처치에도 불구하고 과민반응을 보인 사례에서 탈감작 치료를 적용하여 성공적으로 항암 치료를 시행하였다.

과거에는 탈감작 치료를 주로 항원 특이 IgE에 의해 매개되는 1형 과민반응에서만 시행하였으나, 점점 그 적응증이 넓어지고 있다. Vancomycin 투여 시 전처치를 했음에도 홍인증후군(red man syndrome)과 같은 주입반응이 발생한 경우에도 탈감작 치료가 성공적으로 수행되었던 예가 있다.⁹⁾ 또한 지연성 과민반응에서도 탈감작 치료가 가능하며, 효과적이고 안정적인 치료를 가능하게 한다.¹⁰⁾ Human immunodeficiency virus 환자에서 sulfonamide에 보이는 지연성 과민반응¹¹⁾과 cystic fibrosis 환자에서 항생제에 보이는 지연성 과민반응¹²⁾에 대하여 탈감작 치료의 성공률이 80%에 이

르는 것으로 보고되고 있다. 하지만 지연성 과민반응 환자에서 탈감작 치료는 과민반응이 경한 경우에만 신중하게 고려하여 시행하며, 심각하거나 목숨을 위협할 수 있는 과민반응이 나타났던 경우는 금기시하고 있는데, 지연성 과민반응에 대해서는 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

현재 항암제 탈감작요법에 있어 많이 알려진 프로토콜은 3용액, 12단계 프로토콜이며, platinum 계열 및 taxane 계열 등 여러 가지 항암제 과민반응에 두루 사용되고 있다.¹³⁾ 하지만, 이 연구에서 사용되었던 프로토콜의 경우, 각 용액의 첫 단계에서 주입 속도가 2 mL/hr로 매우 느려 성공적인 탈감작을 위해 초기 단계의 저농도 약물이 충분히 주입되는지 확인하기 어렵다. 이러한 한계점을 보완하여 본 사례의 환자에서는 새롭게 프로토콜을 제작하였고, 4용액 (1:1,000, 1:100, 1:10, 그리고 1:1 용액), 11단계로 나누어 탈감작 치료를 진행하였다. 본 증례에서는 각 용액의 첫 단계에서 탈감작 시키는 데 충분한 양이 들어가도록 주입 속도를 100 mL/hr로 20분간 투약하였고, 돌출반응(breakthrough reaction) 없이 치료를 완료하였다.

탈감작 치료는 항암제의 과민반응에 대한 대증 치료의 의미뿐만 아니라, 임상적으로 항암제가 반드시 필요한 환자에게 치료를 지속할 수 있도록 기회를 제공한다는 의의가 있다. 본 증례의 환자와 같이 cytarabine에 지연성 아나필락시스를 보여 투약이 어려운 상황에서 대체 약제가 없거나 효과가 떨어지는 경우에는 탈감작 치료가 좋은 대안이 될 것으로 예상된다.

REFERENCES

1. Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Gil-Adrados AC, Cosmes PM, Duarte I, Mateos Y. Anaphylactoid reaction to carboplatin: successful "desensitization". *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:342-4.
2. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, Lichtenstein LM, Ozols RE, King ED. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(1 Pt 1):42-6.
3. Simons FE; World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:405-12.

4. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
5. Ek T, Jarfelt M, Mellander L, Abrahamsson J. Proinflammatory cytokines mediate the systemic inflammatory response associated with high-dose cytarabine treatment in children. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:459-64.
6. Markman M, Howell SB, King M, Pfeifle C, Wasserman SI. Anaphylactic reaction to cytarabine: in vitro evidence that the response is immunoglobulin E mediated. *Med Pediatr Oncol* 1984;12:201-3.
7. Rassiga AL, Schwartz HJ, Forman WB, Crum ED. Cytarabine-induced anaphylaxis. Demonstration of antibody and successful desensitization. *Arch Intern Med* 1980;140:425-6.
8. Williams SF, Larson RA. Hypersensitivity reaction to high-dose cytarabine. *Br J Haematol* 1989;73:274-5.
9. Lin RY. Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity. *Arch Intern Med* 1990;150:2197-8.
10. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions: an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
11. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2): CD005646.
12. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:282-5.
13. 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.