Rituximab 지연성과민반응에 대한 신속 탈감작 적용 1예

이수호,¹ 이재하,² 김남희,² 강동윤,^{2,3} 이주연,⁴ 정수지,⁵ 오지현,⁵ 강혜련^{2,5}¹원광대학교 약학대학, ²서울대학교병원 약물유해반응관리센터, ³서울대학교 의과대학 예방의학교실, ⁴서울대학교 약학대학, ⁵서울대학교 의과대학 내과학교실

A case of rapid desensitization for rituximab-induced delayed hypersensitivity reaction

Su Ho Lee,¹ Jae Ha Lee,² Nam Hee Kim,² Dong Yoon Kang,^{2,3} Ju Yeun Lee,⁴ Soo Jie Chung,⁵ Ji Hyun Oh,⁵ Hye-Ryun Kang^{2,5}¹Wonkwang University College of Pharmacy, Iksan; ²Drug Safety Monitoring Center Seoul National University Hospital, Seoul; ³Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁴Seoul National University College of Pharmacy, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Rituximab is a monoclonal antibody used for the treatment of B-cell malignancies, including diffuse large B-cell lymphoma. Infusion-related hypersensitivity reactions to rituximab is well known, and delayed hypersensitivity reactions to rituximab are also reported. Desensitization is commonly used to prevent immediate hypersensitivity reactions, but recently there have been cases of successful desensitization therapy for delayed hypersensitivity reactions. A 66-year-old patient who underwent rituximab treatment for diffuse large B-cell lymphoma showed repeated rituximab-induced delayed hypersensitivity reactions with whole body rashes. Intravenous rapid desensitization was performed by using a 1-bottle, 11-step protocol for 6 cycles and thereafter hypersensitivity reaction did not recur. We herein reported a case of delayed hypersensitivity reaction caused by rituximab, which was successfully desensitized using our 11-step protocol. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:109-112)

Keywords: Rituximab, Delayed hypersensitivity, Immunologic desensitization

서론

Rituximab은 최초로 승인된 단클론 항체 항암치료제로, 국내에서는 재발성 또는 화학요법 내성 여포형 림프종(follicular lymphoma)인 B세포 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), CD20 양성인 광범위 큰 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), 만성림프구성백혈병(chronic lymphocytic leukemia) 등에 적응증이 있고, 악성종양질환 외에도 류마티스관절염, 베게너 육아종증, 현미경적 다발혈관염 등의 면역질환 치료에도 적응증을 받아 사용 중이다.¹

Rituximab은 주입관련 반응(infusion-related reaction)이 빈번하게 나타나는데,¹ 대부분이 첫 번째 투여 중에 나타난다.² 낮은 빈도로 지연성과민반응이 나타나기도 하는데, 실제로 병원 입원 환자 대상으로 한 후향적 연구에서 rituximab의 과민반응 중 8%가 지연성으로 나타났다는 보고가 있다.³

저자들은 이전 rituximab 투여 시 지연성과민반응을 보인 광범

위 큰 B세포 림프종 환자의 항암 치료를 위해 rituximab의 재투여가 필요한 상황에서, 탈감작 요법을 이용해 rituximab을 성공적으로 투여한 사례가 있어 증례로 보고하는 바이다.

증례

환자: 66세 남자, 윤OO**주소:** 발진

현병력: 원발성중추신경계혈관염(primary central nervous system angiitis)이 의심되어, rituximab 675 mg (375 mg/m²)을 주 1회 씩, 총 4주 투여하였다. 1차 rituximab 투여 시작 1시간 후 대퇴부 앞쪽에 발적이 발생한 뒤 호전되었다. 2차 rituximab 투여를 마치고 수일 후 반구진성 발진을 경험하였으나 다음 투여 전 소실되었다. 3차 rituximab 투여 시작 약 40분 후 다리에 발진이 발생하여 퇴원 후 팔, 배, 등으로 퍼져 지속되는 상태에서 4차 rituximab 투여 후 발진이 급격히 악화되어 전신으로 퍼지고, 심한 가려움증을 호소

Fig. 1. Clinical feature of rituximab-induced delayed hypersensitivity.

했다(Fig. 1). 3차, 4차 rituximab 투여 후 생긴 발진에 대해서는 국소 스테로이드제를 도포하였고, 4차 rituximab 투여 이후에는 가려움증 조절을 위해 azelastine 1 mg을 1일 2회 복용하였다.

과거력: 1차 rituximab 투여 3개월 전, 급성파종성뇌척수염, 다발성경화증 의심하여 스테로이드 치료를 받았다.

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 4차 rituximab 투여 후, 상하지, 체간에 광범위한 홍반성반구진이 관찰되었고, 일부는 융합되는 양상을 보였다(Fig. 1). 당시 혈압은 133/88 mmHg, 분당 맥박 수 66회, 분당 호흡 수 20회, 체온 36.6°C, 산소포화도(SpO₂) 99%였다.

검사 소견: 1차 rituximab 투여 전 말초혈액 호산구 수는 4% (참고치: 1%–5%)였고 이후 정상 범위를 유지하였으나, 4차 rituximab 투여 직후 7%로 상승한 후 점차 증가하여 4차 투여 12일 후에 최대 34%까지 증가한 후 감소 추세를 보였다. 1차 rituximab 투여 전 아스파르테이트 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소는 각각 35 IU/L (참고치: 1–40 IU/L), 54 IU/L (참고치: 1–40 IU/L)였고, 혈중 요소질소와 크레아티닌은 22 mg/dL (참고치: 10–26 mg/dL), 0.85 mg/dL (참고치: 0.7–1.4 mg/dL)였으며, 전신 발진과 호산구 증가를 보였던 4차 rituximab 투여 후에도 아스파르테이트 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소, 혈중요소질소, 크레아티닌 수치는 증가 소견을 보이지 않았다.

경과 및 조치: 2차 rituximab 투여 이후 나타난 반구진성발진이 3차 투여 후 악화되는 양상을 보였으며, 4차 rituximab 투여 이후 호산구 증가가 동반되는 등 지연성알лер기반응에 부합하는 소견을 보여 rituximab에 의한 지연성알лер기반응으로 진단하였다. 투여 시점과 발생시점, 재투여 후 반응, 투약 종료 후 호전, 유사 사례가 이미 문헌으로 보고된 점, 다른 병용약제에 의한 가능성이 낮은 점

Table 1. A 1 bag desensitization protocol used for a case of delayed hypersensitivity to rituximab

Concentration (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Minute	Dose (mg)	Volume (mL)
3.10345	0.1	15	0.0776	0.025
3.10345	0.2	15	0.1552	0.05
3.10345	0.5	15	0.3879	0.13
3.10345	1.2	15	0.9310	0.30
3.10345	2.5	15	1.9397	0.63
3.10345	5	15	3.8793	1.3
3.10345	10	15	7.7586	2.5
3.10345	20	15	15.5172	5.0
3.10345	40	15	31.0345	10.0
3.10345	80	15	62.0690	20.0
3.10345	130	78.0	524.1724	168.9
Total		213.0	675.00	217.5

으로 보아 인과성은 World Health Organization - Uppsala Monitoring Center 기준으로 “가능성 높음(probable)” 이상으로 평가하였다.

이후 원발성중추신경계혈관염 증상이 호전되지 않아 추가 검사를 진행하여 광범위 큰 B세포 림프종으로 최종 확진되어, R-MVP (rituximab 375 mg/m², methotrexate 3 g/m², vincristine 1.4 mg/m², procarbazine 100 mg/m²) 요법을 시행하기로 하였다. 이 중 rituximab은 재투여할 경우 과민반응의 재발 위험이 높아 탈감작 요법을 적용하였다. 전처치로 투여 30분 전 fexofenadine 180 mg, ketotifen 1.38 mg, famotidine 40 mg, montelukast 10 mg을 경구 투여하였다. 목표 용량인 rituximab 675 mg을 생리식염수 150 mL에 혼합하였고, 0.1 mL/hr의 속도로 15분간 투여하는 것으로 시작하여, 단계간 2–2.5배로 속도를 증가시켜 최종 213분 동안 목표량 주입을

완료하였다(Table 1). 이후 5번의 탈감작 요법을 포함한 총 6번의 rituximab의 탈감작 요법 동안 과민반응은 관찰되지 않았다.

고 찰

Rituximab은 CD20을 표적으로 하는 단클론항체 항암제로, 생체내 기전은 충분히 알려 있지 않지만, 주로 보체매개세포독성(complement-mediated cytotoxicity), 항체 의존성세포매개세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 및 세포자멸사(apoptosis)에 관여하는 것으로 추정된다.⁴ Rituximab은 광범위 큰 B세포 림프종의 치료 효과를 향상시켜 일차 표준치료제로 널리 사용되고 있으며,⁴ 악성종양질환 외에도 여러 적응증에 사용되고 있다.¹

Rituximab의 투여로 일어나는 이상반응으로 발열, 오한, 오심, 두통, 무기력, 저혈압, 기관지 경련, 비염, 가려움, 발진, 가려움, 혈관 부종, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증 등 여러 가지가 있지만,⁵ 그중 주입관련 반응이 빈번하게 나타난다.¹ 주입관련 반응에는 홍조, 발진, 발열, 경직, 오한, 호흡곤란, 기관지 경련, 경미한 부작용, 치료를 요하는 저혈압, 심기능 장애, 아나필락시스 등이 있고,¹ 대부분이 첫 번째 투여 중에 발생한다.² 특히 항암치료 목적으로 rituximab을 투여한 경우 77%에서 주입관련 반응이 나타났다는 보고가 있다.¹

약물과민반응은 예측 불가능한 반응으로 일부를 제외하곤 면역학적인 기전에 의하여 생긴다.⁶ 약물과민반응은 즉시형과 비즉시형으로 나눌 수 있다. 즉시형의 경우는 보통 항원 특이 IgE 매개로 일어나고, 비즉시형으로 일어나는 경우는 약물 투여 1시간 이후에 일어나고, T세포 의존성인 지연성알레르기 기전과 관련이 있다.⁷ 지연성약물알레르기는 반점구진성약발진(maculopapular drug eruption)이 가장 흔하며, 이 밖에도 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome), 약인성과민반응증후군(drug induced hypersensitivity syndrome or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), 고정 약진(fixed drug eruption), 급성전신형 홍반성농포증(acute generalized exanthematous pustulosis) 등이 있다. 일반적으로 반구진성약발진은 약물 투여를 개시한 후 4-14일에 나타나며 9-10일에 가장 많이 발생하며, 이미 감작된 사람에게 재투여를 할 경우 1일 이내에도 나타날 수 있다.⁸ 이 증례에서 1차 투여 1시간 이후 생긴 발진은 양상이나 발생시점으로 보아 주입관련 반응이었을 것으로 추정되며, rituximab에 대한 지연성과민반응은 2차 투여 후 감작 및 증상이 발생한 것으로 보인다. 실제로 2차 투여 수일 후 전형적인 반구진성발진이 나타나 1차 투여 후 발적과는 다른 양상을 보였다. 3차 투여 40분경 발진이 비교적 빨리 나타난 것은 감작된 상태에서 동일 약제를 재투여하였기 때문으로 생각되며, 나타난 전형적인 반구진성발진 및 1주일 이상 지속되는 임상 경과를 볼 때 즉시형 과민반응보다는 이전에 나타난 지연성과

민반응의 재발로 판단하였다.

지연성과민반응은 T세포에 의해 매개되는 IV형 과민반응으로서 활성화된 T세포가 분비하는 사이토카인에 의해서 세분화되는 데 홍반성반점구진의 형태로 나타나는 약발진은 병변 조직에 호산구 침윤이 빈번하게 관찰되는 IVb형 과민반응이다.⁹ IVb형 과민반응은 Th2형이 면역반응에 해당하고, 기전은 Th2세포가 interleukin (IL)-4, IL-13 그리고 IL-5 사이토카인을 분비하여 IgE와 IgG4의 B세포 생산을 증가시키고, 대식세포의 활성을 줄이고, 비만세포와 호산구의 반응을 증가시킨다.¹⁰

보통 과민반응이 일어난 경우 대체 가능한 약제가 있다면 다른 약제의 투여를 고려해 볼 수 있겠지만, 항암제의 경우 차선의 치료로 치료했을 경우 생존율이 떨어지는 경우가 많아, 기존 항암제의 사용을 계속 고려해 볼 수밖에 없다.

탈감작 요법은 원인 항원을 극소량부터 조금씩 증량하면서 주입하여 목표용량까지 용량을 늘려서 결국 원래 용량의 약물을 사용하도록 하는 방법으로 극소량부터 조금씩 용량을 늘릴 경우 숙주의 면역 감시(immune surveillance)를 피하여 과민반응 없이 투여할 수 있다.¹¹ 보통 즉시형 과민반응의 2차 예방을 위해 사용되지만 최근에는 trimethoprim-sulfamethoxazole, fluconazole, 일차 항결핵제 등으로 인해 나타난 지연성과민반응에도 탈감작 요법을 성공적으로 시행한 사례들이 보고되고 있다.^{9,11,12}

지연성과민반응에서의 탈감작 기전은 잘 알려져 있지 않으나, allopurinol에 의한 고정 약진에서 탈감작을 적용한 사례에서 탈감작 후 국소 CD25+CD4+ T조절 세포는 증가하고 CD8+ T세포는 감소하는 결과를 확인하여 탈감작으로 T조절 세포가 고정 약진이 있는 국소병변으로 이동하여 CD8+ T세포의 작용을 억제할 수 있음을 제시하였다.¹³

즉시형 과민반응에 대해서는 신속 탈감작 요법(rapid desensitization protocol)이 보편화되어 있는 반면, 지연성과민반응에 대해서는 서서히 시간을 가지고 수일에서 한 달에 걸쳐 증량하는 장기 탈감작 요법을 적용하는 것이 이전에는 일반적이었다.⁹ 하지만 보다 빨리 목표용량에 도달해 치료 효과를 볼 수 있게 지연성반응에 대해서도 급속 탈감작 요법을 적용하여 성공한 사례가 보고되고 있다.^{9,11} 이번 사례에서도 1 bottle-11 step 프로토콜로 신속 탈감작 요법을 적용하였다.

이번 사례에서 탈감작 요법 적용 후 rituximab을 6회 투여하는 동안 과민반응은 관찰되지 않았다.

Rituximab으로 인한 지연성과민반응은 보고된 바 있으나, 지금까지 탈감작 요법을 이용해 성공적으로 투약한 증례보고는 없었다. 이에 저자들은 rituximab에 의해서 발생한 지연성과민반응 환자를 대상으로 탈감작 요법을 통해서 과민반응 없이 성공적으로 투약했기에 이에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Lee EJ, Kim YJ, Rhie SJ. Rituximab Infusion-related adverse events and risk factors. *Korean J Clin Pharm* 2013;23:223-31.
2. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH. The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a single tertiary hospital. *Oncology* 2014;86:127-34.
3. Wong JT, Long A. Rituximab hypersensitivity: evaluation, desensitization, and potential mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1564-71.
4. Kim SN, Chae YS, Kim JG, Moon JH, Lee SJ, Kim YJ, et al. Prognostic value of the absolute lymphocyte count reduction in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. *Korean J Med* 2009;76:52-9.
5. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
6. Cho YJ. Update on the diagnosis of drug allergy. *Korean J Med* 2009;76:282-90.
7. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv100-18.
8. Yawalkar N. Maculopapular drug eruptions. In: Pichler WJ, editor. *Drug hypersensitivity*. Basel (Switzerland): Karger; 2007:242-50.
9. Yoon D, Ahn H, Kim SY, Hwang SJ, Park HK, Kang HR. Successful rapid desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced delayed hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:155-8.
10. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
11. Heo YJ, Park SW, Lee KS, Kang HR, Kwon JW. Successful desensitization to fluconazole induced delayed hypersensitivity: a case report. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:68-71.
12. Lee AR, Kim SJ, Kim J, Park JH, Lee JK, Kim JY, et al. Successful desensitization for antitubercular drugs. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:395-9.
13. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology* 2004;209:29-32.