

직장암 환자에서 Oxaliplatin 투여로 인한 혈관부종 발생 증례 보고

노미희^{1,2} · 이유정^{2#}

¹부천성모병원 약제팀, ²숙명여자대학교 임상약학대학원

(2011년 10월 21일 접수 · 2011년 11월 21일 수정 · 2011년 11월 22일 승인)

Oxaliplatin Induced Angioedema in a Rectal Cancer Patient: A Clinical Case Report

Mi Hee Noh^{1,2} and Yu Jeung Lee^{2#}

¹Department of Pharmacy, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

²Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

(Received October 21, 2011 · Revised November 21, 2011 · Accepted November 22, 2011)

We report an unusual case of angioedema induced by intravenous oxaliplatin in a patient with rectal cancer. Intravenous oxaliplatin was administered to the patient according to FOLFOX regimen (oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil) for the management of his colorectal carcinoma. The patient had been on FOLFOX regimen for several months without reporting any adverse effects, but he experienced angioedema suddenly during his 9th cycle of chemotherapy. Angioedema was observed about 2 hours after the initiation of oxaliplatin infusion. Oxaliplatin was stopped then the patient became stable. This case report demonstrates that intravenous oxaliplatin may induce angioedema several hours after the initiation of oxaliplatin infusion in later cycles of chemotherapy.

□ Key words - oxaliplatin, angioedema, hypersensitivity, case study

Oxaliplatin의 화학명은 [SP-4-2-(1R-trans)]-(1,2-cyclohexanediamine-N, N)[ethanedioato(2-)-O, O]platinum이며, 암세포의 DNA 합성을 저해함으로써 항암효과를 갖는 3세대 platinum analogue 계열의 항암치료제로 대장암 치료에 주로 사용되고 있는 약물이다.¹⁾ Oxaliplatin은 단독으로도 대장암에 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 대부분의 대장암 치료에 있어서는 5-fluorouracil과 leucovorin을 병용하는 FOLFOX regimen을 일반적으로 사용하고 있다.^{2,3)} FOLFOX regimen은 진행성 대장암의 1차 치료제로 사용되고 있으며 전체생존기간(overall survival, OS)을 연장시키지는 못하지만 무진행생존기간(progression-free survival, PFS)을 연장시킨다고 알려져 있다. 또한 stage III 대장암 환자의 근치적 절제술(curative resection) 후 사용하게 되면 재발의 위험을 낮춘다고 보고되어 있어 보조항암화학요법(adjunct chemotherapy)으로 널리 사용되고 있다. FOLFOX regimen을 대장암의 보조치료제로 사용할 경우, 투여 1일째에 oxaliplatin 85 mg/m²

과 leucovorin 200 mg/m²을 동시에 각각 다른 line으로 2시간에 걸쳐 점적정맥주사한 후, 5-fluorouracil 400 mg/m²을 bolus로 정맥주사하고, 이후 5-fluorouracil 600 mg/m²을 22시간에 걸쳐 점적정맥주사한다. 투여 2일째에는 oxaliplatin을 제외한 leucovorin과 5-fluorouracil을 투여 1일째와 동일하게 투여한다. 이는 매 2주마다 반복투여하며, 12주기(6개월) 동안 지속한다.^{4,5)}

급, 만성 신경병증이 oxaliplatin의 가장 대표적 이상반응이며 오심, 구토, 설사 등의 위장관계 이상반응과 빈혈, 혈소판 감소증 등의 혈액학적 이상반응, 그 외 피로, 발열 등의 이상반응도 빈번히 나타난다. 일부 환자에게서는 oxaliplatin 투여 후 platinum을 포함한 약물에 대한 알러지 반응으로 피부 발진(특히, 두드러기), 결막염, 비염 등이 발생하였으며 기관지경련, 홍통, 호흡곤란, 저혈압 등 일반적 아나필락시스 반응(제1형 과민반응)을 보인 환자도 보고되었다. 아나필락시스 반응은 oxaliplatin 투여 중 어느 cycle에서나 나타날 수 있으며, 일반적으로 점적정맥주사 시작 후 수분 이내에 발생하고 항히스타민제 또는 스테로이드제 투여로 즉시 회복된다고 보고되고 있다.^{4, 6-7)} 남성 직장암 환자에서 oxaliplatin 투여 9 번째 cycle 중 점적정맥주사 시작 약 2시간 이후 혈관부종이 발생한 본 증례는 기존 문헌에서는 찾아보기 어려운 경우이

Correspondence to : 이유정
숙명여자대학교 임상약학대학원
서울특별시 용산구 청파로 47길 100 (청파동 2가)
140-742
Tel: +82-2-2077-7545, Fax: +82-2-3477-7343
E-mail: yujeung@sm.ac.kr

기에 임상적 의미가 있다고 판단하여 보고하고자 한다.

증례 서술

본 증례의 환자는 51세 한국인(Asian) 남성이며 2009년 12월 10일 일반 건강검진 내시경 검사 중 이상병변 관찰되어 생검한 검체의 일부에서 샘암종(adenocarcinoma) 발견되어 폐전이 직장암(Rectal cancer, c lung meta)으로 진단받고 2009년 12월 17일 저위 전방 절제술 및 비디오 흉강경하 췌기절제술(LAR c VATS wedge resection)을 시행하였다. 환자는 이후 2009년 12월 25일부터 보조항암화학요법으로 FOLFOX regimen(서론과 동일한 용량)의 항암제를 투여받았다.

환자는 기저질환으로 당뇨와 고혈압이 있어 glucovance와 lacidipine을 경구투여 받고 있었다. 평소 흡연은 40 PYS, 음주는 소주 2btl/day/30yr의 상태였으며 최근 3~4개월 동안 10 kg의 체중감소가 있었다. 직장암 진단 받기 2개월 전 점심으로 메기매운탕을 먹고 피부발진이 발생, 응급실을 내원하여 chlorpheniramine 4 mg을 투여 받고 호전되어 귀가한 과거력이 있었다. 다른 특이한 가족력이나 한약 등의 복용력은 없었다.

환자는 8번째 cycle까지 2주 간격의 항암제 투여 중 피로감을 제외한 다른 증상을 호소한 적이 없었다. 그러던 중 2010년 4월 17일, 9번째 cycle에서 oxaliplatin 점적정맥주사 투여 시작 약 1시간 후 이상반응이 나타났다. 환자는 전신가려움증을 호소하였고 손으로 몸을 긁거나 찬 물수건으로 몸을 닦는 등의 행동을 보였는데, 이전에는 보이지 않았던 oxaliplatin의 이상반응이 나타난 것으로 판단되어 주치의는 chlorpheniramine 4 mg과 dexamethasone 5 mg를 정맥주사 투여하였으나 효과가 없었다. Oxaliplatin의 점적정맥주사 투여는 지속되었으며 투여 시작 약 2시간 후 안면 혈관부종이 나타났다. 환자는 호흡부전과 소양증도 호소하였다. 이에 주치의는 아나필락시스 반응으로 판단하고 oxaliplatin의 투여를 중지하였다. 이후 생리식염수로 수분공급 진행한 후 1/2

생리식염수 30 gtt 유지하면서 5시간 동안 관찰하기로 하고 추가로 chlorpheniramine 4 mg 정맥주사 투여하였다. 다행히 환자의 활력징후(vital sign)는 정상이었다(Table 1). 5시간 후 이상반응 사라지고 환자의 상태가 호전되어 남은 oxaliplatin은 투여중지 하고 fluorouracil부터 투여가 다시 시작되었으며 추가 이상반응 발생 여부를 면밀히 관찰하면서 투여를 지속하였다. 다음 날, fluorouracil 점적정맥주사가 12시간 정도 진행된 시점에서 환자는 다시 전신가려움증과 호흡곤란을 호소하였고 주치의는 chlorpheniramine 4 mg 정맥주사 투약하도록 지시하였다. 소양감이 있는 부위에 얼음주머니를 적용하였고 3시간 후 이상반응이 모두 사라져 따로 협진을 의뢰하지는 않은 채 치료를 마치고 4월 20일 퇴원하였다.

퇴원 이틀 후인 4월 22일 환자는 명치부위의 답답함과 호흡곤란을 호소하며 응급실을 내원하였다. 응급실에서의 EKG상 심방세동이 있었으나 일시적인 것으로 판단하고 호흡곤란의 원인으로 보지는 않았다. 그러나 39°C에 이르는 일시적 고열이 있고 백혈구 수치 및 간효소 수치 증가로 chemoport 감염 의심되어 chemoport 제거하였으며, 환자의 일반적 상태는 호전되었으나 항암화학요법은 4주의 간격을 두고 재시행하기로 결정하였다. 휴약 기간 동안 환자는 외래에서 손발 저림 증상을 처음으로 호소하였으나 이는 oxaliplatin 투여 시 흔하게 나타나는 부작용이므로 oxaliplatin을 지속투여하는 데는 문제가 없는 것으로 판단하여 5월 12일 10번째 FOLFOX 항암화학요법을 시행하였다. 10번째 oxaliplatin의 투여가 시작되고 나서, 환자는 다시 이전과 같은 전신가려움증을 호소하였으며 dexamethasone 5 mg, chlorpheniramine 4 mg 정맥주사 투여 이후에도 상태가 호전되지 않고 오히려 호흡곤란과 천명까지 동반되어 항암제 투여를 완전히 중단하고 aminophylline 500 mg을 점적정맥주사 하였다. 추가로 hydroxyzine 10 mg, levocetirizine 5 mg, dexamethasone 0.5 mg을 경구 투여하면서 부작용을 모니터링하고, 남은 2차의 항암치료도 중단하기로 결정하였다.

본 oxaliplatin 투여로 인한 혈관부종 발생 증례에 대하여

Table 1. Changes in vital signs and laboratory values of the patient between before and after oxaliplatin injections

	4/16	4/17	4/18	4/20	4/22	4/24	5/11	5/12
Blood Pressure (SBP/DBP) (mmHg)	120/80	130/90	130/90	120/80	90/60	130/80	120/80	110/70
RR (number of breaths per minute)	20	22	20	20	20	18	20	20
BT (°C)	36.5	37.2	36.5	36.3	39.0	37.6	36.5	36.5
Creatinine (mg/dL)	0.8	-	-	-	0.7	0.7	0.8	-
AST(S-GOT) (units/L)	27	-	-	-	78	32	36	-
ALT(S-GPT) (units/L)	36	-	-	-	78	48	43	-
WBC (10 ⁹ /L)	9.24	-	-	-	21.31	4.82	5.45	-
PLT (10 ⁹ /L)	194	-	-	-	25	140	262	-

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; RR = respiratory rate; BT = body temperature; AST = aspartate aminotransferase; S-GOT = serum glutamate oxaloacetate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; S-GPT = serum glutamate pyruvate transaminase; WBC = white blood cell count; PLT = platelet count

Table 2. The Naranjo Algorithm score on this case

Question	Yes	Do not Know	No	Score
Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	1
Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	1
Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	0
Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	0
Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	1
Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	0
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	0
Total Score				5

Highly Probable if the overall score is 9 or greater; *Probable* for a score of 5-8; *Possible* for 1-4 ; *Doubtful* if the score is 0

Ref: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.*, A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.

ADR (Adverse Drug Reaction)의 평가 지표로 널리 알려진 Naranjo Algorithm에 의한 평가 방식을 적용해 보면 total score 5점이므로 ‘probable’에 해당하는 반응임을 알 수 있다 (Table 2).⁸⁾

토론 및 결론

Platinum analogue 계열의 항암치료제인 oxaliplatin은 아나필락시스 반응 유발 가능한 약물로 보고되어 있다. Oxaliplatin에 의한 아나필락시스 반응은 피부발진, 두드러기, 가려움증, 안면홍조, 설사, 호흡부전, 기관지경련, 저혈압 등을 포함하며 대부분 항암화학요법 과정 중 어느 cycle에서나 수분 내에 발생한다. 아나필락시스 반응은 epinephrines, corticosteroids, antihistamines로 치료 및 회복 가능하다고 알려져 있다.⁹⁻¹⁰⁾ 그러나 신경병증이나 두드러기와 같은 다빈도 부작용이 아닌 혈관부종 아나필락시스 반응이 남성에게서 첫 투여 4개월 뒤인 9번째 cycle의 oxaliplatin 점적정맥주사 2 시간 이후 발생한 경우는 찾아보기 어렵다. 본 증례에서 혈관부종의 원인으로 볼만한 다른 질병 및 약물의 가능성은 낮았다. 본 환자가 투약받은 5-fluorouracil 역시 피부발진 및 부종을 유발할 수 있으나, 주로 팔다리에 국한되는 반응으로 나타난다고 보고되어 있다.¹¹⁻¹²⁾ 게다가 본 환자는 9번째 cycle에서 5-fluorouracil 투여 이전에 혈관부종이 발생하여 그 원인이 5-fluorouracil이라고 보기는 어렵다.

Oxaliplatin은 well-tolerated 항암치료제로 잘 알려져 있으며 항암치료를 중단할만한 grade 3 또는 4의 과민반응 발생률은

2~3% 정도이다. 과민반응 발생 시 oxaliplatin의 투약 중단 보다는 corticosteroids, antihistamines, oxygen, bronchodilators 등을 투여하여 과민반응을 치료하는 것이 일반적이다. 그러나 드물게 이러한 심각한 과민반응 증례가 보고되고 있으며 또 다른 증례에서는 혈관부종은 아니지만 호흡곤란 아나필락시스 반응이 6번째 oxaliplatin 투여 종료 약 10시간 이후에 발생했다고 보고된 바 있다.¹³⁾ 따라서 oxaliplatin으로 인한 심각한 과민반응은 드물게 발생하지만 보건의료인들이 반드시 알고 있어야 할 사항이며 치명적인 결과를 예방하기 위해서는 oxaliplatin을 투여하는 전 기간에 걸쳐 면밀하게 모니터링을 시행해야 한다고 생각하며 이 증례를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. American Society of Health-System Pharmacists. Oxaliplatin, In: American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information, 2011: 10:00.
2. American Pharmacists Association. Oxaliplatin, In: American Pharmacists Association. Drug Information Handbook: Lexi-Comp®, 2008: 1160-1162.
3. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, *et al.*, Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. J Clin Oncol 1998; 16: 2739-2744.
4. Eloxatin® prescribing information. Sanofi-Aventis U.S. LLC. 2009.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al.*, Oxaliplatin,

- fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
6. Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, *et al.*, Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer* 2003; 97: 2301-2307.
 7. Lenz G, Hacker UT, Kern W, *et al.*, Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution. *Anti-cancer Drugs* 2003; 14: 731-733.
 8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.*, A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
 9. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997; 350: 681-686.
 10. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, *et al.*, Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2262-2267.
 11. Feldman LD, Ajani JA. Fluorouracil-associated dermatitis of the hands and feet. *JAMA* 1985; 254: 3479.
 12. Budd GT, Fleming TR, Bukowski RM, *et al.*, 5-Fluorouracil and folinic acid in the treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized comparison. A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 272-277.
 13. Potenza S, Nasti G, Ottaiano A, *et al.*, Severe respiratory symptoms to oxaliplatin infusion: a case report of delayed hypersensitivity reaction. *Invest New Drugs* 2010; 28: 185-186.