

診 療

Paclitaxel (Taxol) による化学療法で過敏症反応 によるショックを起こした1症例

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

田中 躍 仲沢 経夫 宇田川香織 沼崎 令子
宮城 悦子 五来 逸雄 平原 史樹

A Case Report of Paclitaxel-Induced Hypersensitive Reactions

Yaku TANAKA, Tsuneo NAKAZAWA, Kaori UDAGAWA, Reiko NUMAZAKI,
Etsuko MIYAGI, Itsuo GORAI and Fumiki HIRAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Abstract Paclitaxel (Taxol), which has become the first line agent in chemotherapy for ovarian cancer, is known to induce hypersensitive reactions. But in Japan, no case of a paclitaxel-induced hypersensitive reaction has been reported. We recently saw a clinical case which developed to hypersensitive reactions with the administration of paclitaxel. The patient showed symptoms of nausea, vomiting, sweating, flushing, angioedema, rhinorrhea, hypotension and loss of consciousness. The patient was treated with ephedrine hydrochloride, dopamine hydrochloride and hydrocortisone sodium succinate. In this case, with the immediate treatment, the patient recovered without any sequelae. This is the first clinical case report in Japan.

Key words : Paclitaxel · Hypersensitivity reactions

緒 言

卵巣癌に対する新しい抗癌剤として paclitaxel (Taxol) が本邦でも認可されて2年以上が経過した。他の抗癌剤には稀で paclitaxel に特徴的な副作用の一つにアナフィラキシーもしくはアナフィラキシー様反応による重篤な過敏症反応があることが知られている。本邦においてはこれまで数例の発症例が確認はされているものの、文献的な報告はない。当科では paclitaxel 使用時は厳重な監視を行っているが、今回卵巣癌の術後療法として paclitaxel + carboplatin 療法を施行したところ重篤なアナフィラキシーショック様の反応を起こしたが、速やかな対応により特に後遺症もなく軽快した1症例を経験したので報告する。

症 例

症例は59歳、0回経妊0回経産。身長160cm、体重49kg。

診断：卵巣癌Ⅱc期(pT2cNxMo)，組織型：Clear cell adenocarcinoma

既往歴，合併症：

#1)子宮筋腫；平成元年腹式単純子宮全摘術を施行される。

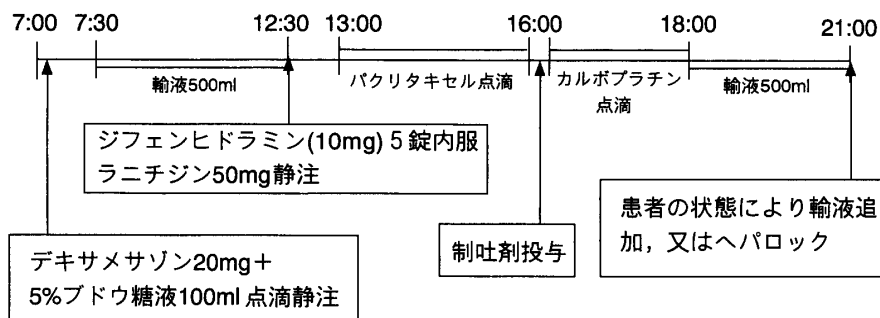
#2)C型肝炎；平成元年上記手術時輸血後に感染した。平成6年よりインターフェロン治療開始されたがその後再燃あり，肝庇護剤等にて治療継続された。平成11年1月より肝酵素は正常範囲内となったが現在HCVキャリアの状態である。

これまで薬剤過敏症等の既往歴はなし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成11年6月上旬，会社の定期健診にて下腹部腫瘤を指摘され，卵巣癌疑いにて同6月15日当科紹介受診となった。諸検査施行後，卵巣癌の診断にて6月30日，開腹となった。腫瘍は左卵巣原発で鶯卵大であり，術中迅速診にてClear

- ◆前日：19時～20時の間にインサイトにてルート確保。23時デキサメサゾン20mg+5%ブドウ糖液100mlを10～15分で点滴投与。
- ◆当日：開始時よりニトログリセリン用輸液セット(フィルター付)使用。



- ◆翌日以降：患者の食欲，飲水量，全身状態に応じて適宜輸液，制吐剤投与。

図1 当科におけるタキソール投与手順

cell adenocarcinoma の診断であった。両側卵巣は前回手術時骨盤底後腹膜下に埋没固定されており，これによる骨盤内への癒着のため完全摘出は不可能であったため，最終的には左骨盤底後腹膜下に一部腫瘍が残存するに至った。術式は両側付属器摘出術+大網切除術が施行され，術後療法として paclitaxel+carboplatin 療法の方針となった。

経過：同7月22日より paclitaxel+carboplatin 1コース目を施行した。前投薬は paclitaxel 使用基準の記載に従い図1のとおりに行った。すなわち前日23時及び当日7時より dexamethazone 20mg+5%ブドウ糖液100ml 点滴静注し，当日12時30分 diphenhydramine 錠 (10mg) を5錠内服，及び ranitidine hydrochloride 50mg 静注投与後に，13時より paclitaxel 250mg/body (175mg/m²)+5%ブドウ糖液500ml を167ml/hr にて点滴静注を開始した。開始前のバイタルサインは，心拍数80回/分，収縮期血圧108mmHg，拡張期血圧60mmHg，パルスオキシメータにて血液酸素飽和度は97%であった。しかし開始後5分にて悪心，嘔吐出現したためただちに点滴を中止した。しばらく嘔吐が続いたのと平行して顔面，前胸部の発赤，全身の著明な発汗が出現した。意識レベルは当初清明であったがやがて全身に発赤は拡がり眼球充血も出現し，まもなく意識レベルは低下しやがて消失し

た(日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の4度)。また便失禁も認められた。モニター上心拍数は60bpmで，収縮期血圧，拡張期血圧とも測定不可能となった。気道狭窄様の所見はなく自発呼吸は保たれたが，まもなく呼吸緩慢となったためアンビューによる補助換気を数回施行したところ意識レベルはやや回復した(日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の3度)。増設静脈ルートを確保し急速輸液を行いつつ hydrocortisone sodium succinate 500mg を静注し，また ephedrine hydrochloride 計10mg 静注にて血圧は80/30mmHg 台となり，意識レベルもさらに問いかけに反応するまでに回復した。パルスオキシメータにて血液酸素飽和度は一時89%までに低下したがまもなく回復した。その後 dopamine hydrochloride を5γ にて持続点滴開始した。paclitaxel 投与開始よりここまでに約40分が経過したがこの時点までに意識は完全に回復した(図2)。翌日には補液，昇圧剤も中止し昼より歩行及び食事も開始し，現在，神経学的な後遺症などではなく経過している。血液検査上は発症当日，白血球数が14,900/mm³(好中球87.5%，好酸球0%，好塩基球0%，リンパ球8.0%，単球1.0%)と高値を示した以外は正常範囲内であった。ただし投与2日後より左膝内側及び両上腕内側に軽度掻痒感を伴う小発赤疹が多数出現したが数日後には自然消退した。白血球数及び白血球分

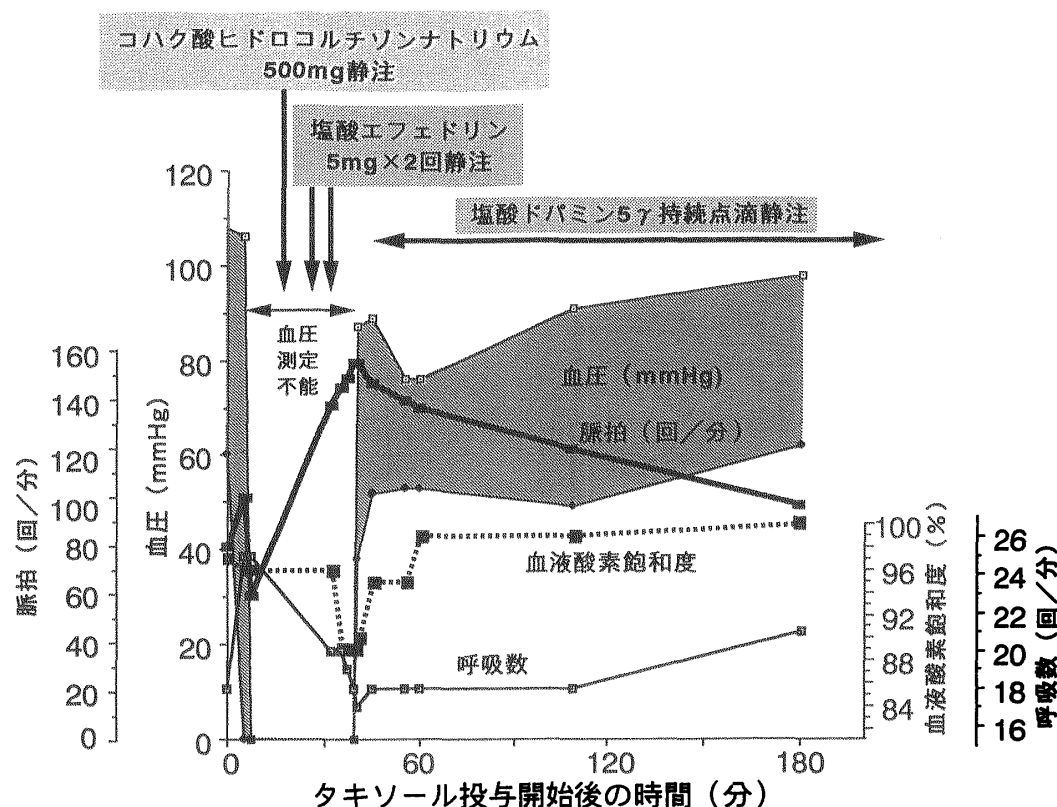


図2 臨床経過

画は数日以内に正常化し、また肝酵素をはじめ他の血液検査値はその後にも正常範囲内にて経過した。

考 察

paclitaxel (Taxol) の副作用として重篤な過敏症反応があることは周知の事実である。その原因は paclitaxel もしくは溶解液であるポリオキシエチレンヒマシ油 (Clemophor EL) との説が有力であるが詳細は不明である。発症機序としては、IgE を介する I 型アレルギーであるアナフィラキシーと、初回治療での発症が多数認められることより I 型アレルギーではなく、薬剤による直接のヒスタミン遊離作用で引き起こされるアナフィラキシー様反応のいずれかによると考えられている¹⁾²⁾。アナフィラキシーは I 型アレルギーに属する疾患で、すでに感作されている物質に再び暴露した時、おもに IgE 抗体を介して肥満細胞、好塩基球から化学伝達物質が放出されることにより起こる反応をいう^{3)~11)}。一方アナフィラキシー様反応は IgE 抗体を介さず、すなわち免疫学的反応で

はなく補体の活性化や起因物質による肥満細胞や好塩基球の直接的な活性化で発症するものをいう^{3)~11)}。本症例は初回投与例であり厳密にはアナフィラキシー様反応と考えられる。どちらも病態として即時型の全身反応が急激に発症し致死になる場合もあり、臨床的には区別できないことが多いが治療法は同様である。前駆症状として皮膚症状には蕁麻疹、皮膚紅潮、血管浮腫、掻痒などがある。眼症状はかゆみ、流涙、結膜充血、鼻症状は鼻漏、鼻閉、くしゃみ、口では口唇や舌の浮腫が認められる。消化器症状には嘔気、嘔吐、便秘、下痢、腹痛がある。呼吸器症状は咳、嗄声、喘鳴、気管支喘息様症状。循環器症状としては頻脈、胸部不快感がある。ほかに脱力感、冷汗、しびれ感、眼前暗黒感などがあるが多くの複数の症状を併発する。これらの前駆症状の後に呼吸困難（咽喉頭浮腫による気道狭窄、閉塞や喘息様呼吸障害）、血圧低下、不整脈、意識障害などの重篤な症状が現れ、進行すると末梢血管拡張、血管透過性亢進から循環血液量が減少する。Hypovolemic

shock や、呼吸障害による低酸素血症を合併して生命の危機に陥る。一方気道症状が全く認められない場合もある。症状発現時間は非経口暴露の場合数十秒から数十分、経口暴露では数十分から数時間で発症する。特に食物アレルギーの場合は数時間後のこともある。また二相性の反応では4～8時間後に症状が再燃するので注意が必要である。さらに前駆症状が明らかでなくいきなりショックに陥る症例もある。

米国での第一相試験において無前投薬での paclitaxel 投与では40%もの症例に過敏症反応を認めたため、ステロイド、H₁, 2 blocker を含む前投薬を行ったところ、その頻度は2～3%に減少した¹²⁾。また投与時間が短い程その発症率が高いことから24時間かけての投与なども試みられた結果、前投薬としては dexamethazone 20mg を paclitaxel 投与の12時間前及び6時間前に経口又は経静脈的に投与し、diphenhydramine 50mg と cimetidine 300mg を30分前に静脈注射するという方法が標準とされている¹⁾¹³⁾。

paclitaxel を含む化学療法が従来の白金製剤を含むレジメと比較してより効果的であることから¹⁴⁾、近年は過敏症反応を起こした症例においても再投与の試みがなされている。すなわち Peereboom et al. は前投薬のある paclitaxel 初回治療時に過敏症反応を起こした8例について、前投薬のステロイドの投与回数(総投与量)を増加すること及び paclitaxel の投与速度を遅らせることにより、8例全例再投与可能であり延べ32コースの治療が追加できたと報告し¹⁵⁾、また Olson et al. は過敏症反応の2～5時間後に dexamethazone 20mg, diphenhydramine 50mg, cimetidine 300mg の1回投与のみで paclitaxel の投与再開が可能であったと報告している¹⁶⁾。また患者の煩わしさへの観点から paclitaxel 投与直前のみに前投薬を行う方法も試みられている。すなわち Micha et al. は paclitaxel による化学療法183例、1,010コースにおいて投与直前のみ dexamethazone, benadryl, cimetidine の静注による前投薬を施行したところ4例で過敏症反応が認められ、その発生率2～3%はこれまでの報告に遜色のないものであり、

またその4例中2例においてさらに前投薬を追加することで paclitaxel の再投与が可能であったと報告している¹²⁾。

paclitaxel (Taxol) が本邦でも使用可能となり2年以上がたつ。薬剤の使用にも慣れ、さらに前述のような過敏症反応症例に対する再投与や前投薬の簡略化などの報告をみると、認可直後のような厳格な取扱いが緩みつつあるかも知れない。しかし、paclitaxel に起因する重篤な過敏症反応は国内臨床試験時には認められていないが、認可後は現在まで複数例その発生が確認されている。また paclitaxel の投与終了後に発生する、過敏症反応とは異なる、依然原因が不詳の血圧低下の問題も存在する¹⁷⁾¹⁸⁾。そしてこれらの副作用との因果関係は判然としないが現在までに死亡例も存在する。

当科では paclitaxel 投与時は心電図及びパルスオキシメータを装着し、担当医が待機し、最初の30分間は10分ごとのバイタルチェックを施行している。本症例ではまた、事前に患者への副作用に関する情報伝達が充分に行われており、気分不快が出現した時点にて患者からの異常の訴えがあり、速やかな発見と対応が可能であった。しかしもし発見が遅れていた場合、意識消失、嘔吐物の誤嚥なども含め重大な結果を招いた可能性もあり、paclitaxel 投与開始時は厳重な監視が重要と考えられた。paclitaxel による過敏症反応について、我々はその重大さを再認識すると共に常にその発生を念頭に置き、適切な対処がとれるよう十分な準備のもとに使用に臨む必要がある。

文 献

1. 山崎成夫, 関根郁夫, 西條長宏. Paclitaxel (タキソール; Taxol) について. 癌と化学療法 1998; 25: 605—615
2. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnum T, Gralla RJ, Trump DL, Baker JR Jr, Van Echo DA, Von Hoff DD, Leyland-Jones B. Hypersensitivity reactions from Taxol. J Clin Oncol 1990; 8: 1263—1268
3. 永納和子, 山中都男. アナフィラキシーショックの予防と治療. 現代医療 1998; 30: 113—117
4. 田中康子. アレルギー疾患の治療 アナフィラキシーショック. 診断と治療 1999; 87: 321—324
5. 寺澤秀一. アナフィラキシーショックの成因と救急処置. 総合臨床 1997; 46: 650—656

6. 堀内 正. アレルギー救急診療の実際, アナフィラキシーショックと気管支喘息発作に対して. *Medical Practice* 1997; 14: 447—454
7. 肥留川賢一, 太田祥一, 行岡哲男. 特集: 救急薬品を使いこなす アナフィラキシーショック. *救急医学* 1997; 21: 389—392
8. 目野亜希, 鈴川正之. 特集: 内科医のための Emergency 対策 アナフィラキシーショックの治療. *内科* 1998; 81: 912—914
9. 関 啓輔. アナフィラキシーショックの処置. *外科* 1996; 58: 1378—1382
10. 寺沢秀一. アナフィラキシーショックの予知, 予防と治療. *総合臨床* 1998; 47: 2001—2002
11. 黒田誠一郎, 吉永和正. 特集: 救急患者のみかた アナフィラキシーショック. *救急医学* 1997; 21: 688—689
12. Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. *Gynecol Oncol* 1998; 65: 122—124
13. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (TAXOL). *Semin Oncol* 1993; 20(No 4, Suppl 3): 1—5
14. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1—6
15. Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, McGuire WP, Onetto N, Hubbard JL, Piccart M, Gianni L, Rowinsky EK. Successful re-treatment with Taxol after major hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol* 1993; 11: 885—890
16. Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol hypersensitivity: Rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 25—28
17. Tamura T, Sasaki Y, Nishiwaki Y, Saijo N. Phase I study of paclitaxel by three-hour infusion: Hypotension just after infusion is one of the major dose-limiting toxicities. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 1203—1209
18. Ohtsu T, Sasaki Y, Tamura T, Miyata Y, Nakano-myo H, Nishiwaki Y, Saijo N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: A 3-hour infusion versus a 24-hour infusion. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 599—606
(No. 8097 平12・1・25受付, 平12・3・13採用)