

## Paclitaxel の投与により重篤な過敏反応を生じた 2 症例

西野亮平<sup>1</sup>・駄賀晴子<sup>1</sup>・三戸晶子<sup>1</sup>・  
森谷知恵<sup>1</sup>・大橋信之<sup>1</sup>・有田健一<sup>1</sup>

**要旨** **背景** . Paclitaxel(以下 TAX)の過敏反応は適切な前投薬を行うにもかかわらず起こることがある . **症例** . 症例 1 は 75 歳女性 . 肺腺癌 stage IIIB と診断し , carboplatin(以下 CBDCA) + TAX 毎週投与法を開始した . 1 コース目の投与初日 , TAX の投与開始 3 分後に呼吸困難と喘鳴を生じた . TAX の投与を中止し methylprednisolone を投与した結果 , 速やかに症状は軽快した . 症例 2 は 52 歳男性 . 肺腺癌 stage IV と診断し , CBDCA + TAX 毎週投与法の治療を開始した . TAX の投与 2 回目にあたる 2 コース目の初日 , TAX の投与 7 分後より呼吸困難を生じ , TAX 中止の上 methylprednisolone と epinephrine を投与するも数分後に心肺停止となった . 蘇生術を行ったが , 蘇生後脳症をきたした . 2 例とも前投薬を施行したにもかかわらず過敏反応を生じ , また 2 例とも TAX 投与前に末梢血好酸球数が増加していた . **結論** . TAX の過敏反応の予防にヒスタミン受容体拮抗剤と副腎皮質ホルモン剤を投与する方法は広く行われているが完全ではない . 重篤な転帰をたどる症例が存在することを認識しておくべきである . (肺癌 . 2004;44:113-118)

**索引用語**      パクリタキセル , 過敏反応 , 好酸球増多 , 抗癌化学療法 , 肺癌

## Two Cases of Severe Hypersensitivity Reactions After Paclitaxel Infusion

Ryohei Nishino<sup>1</sup>; Haruko Daga<sup>1</sup>; Akiko Mito<sup>1</sup>;  
Chie Moritani<sup>1</sup>; Nobuyuki Ohashi<sup>1</sup>; Ken-ichi Arita<sup>1</sup>

**ABSTRACT**      **Background.** Hypersensitivity reaction after paclitaxel infusion may occur in spite of appropriate premedication. **Case 1.** Adenocarcinoma of the lung, stage IIIB, was diagnosed in a 75-year-old woman. We planned to treat her with carboplatin and weekly paclitaxel. On the first day of the first cycle of the chemotherapy she felt severe dyspnea and wheezing three minutes after starting paclitaxel administration. Soon after we halted paclitaxel infusion and treated her with methylprednisolone, her symptoms disappeared. **Case 2.** Stage IV adenocarcinoma of the lung was diagnosed in a 52-year-old man. We began treating him with carboplatin and weekly paclitaxel. On the first day of the second chemotherapy cycle, i.e. his second paclitaxel infusion, he complained of severe dyspnea 7 minutes after starting paclitaxel infusion. We treated him with methylprednisolone and epinephrine immediately, but he developed cardiopulmonary arrest after several minutes. His consciousness did not return in spite of successful cardiopulmonary resuscitation. We used appropriate premedication in each of these cases but hypersensitivity reaction occurred. In both cases marked eosinophilia was present before paclitaxel infusion. **Conclusion.** Premedication, consisting of histamine antagonists and steroids, is widely used, but does not completely interrupt the paclitaxel-related hypersensitivity reaction. We should recognize the possibility of such severe hypersensitivity reaction cases. ( *JJLC*. 2004;44:113-118 )

**KEY WORDS**      Paclitaxel, Hypersensitivity reaction, Eosinophilia, Chemotherapy, Lung cancer

<sup>1</sup> 広島赤十字・原爆病院呼吸器科 .  
別刷請求先 : 有田健一 , 広島赤十字・原爆病院呼吸器科 , 〒730-8619 広島県広島市中区千田町 1-9-6 .

<sup>1</sup>Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan.

Reprints: Ken-ichi Arita, Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital, 1-9-6 Senda-machi, Naka-ku, Hiroshima, 730-8619, Japan.

Received December 22, 2003; accepted March 8, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

## 緒言

Paclitaxel (以下 TAX) は 1998 年に承認されて以来、卵巣癌や肺癌など種々の固形腫瘍に対して広く使用されている。TAX は欧米における臨床試験開始当初重篤な過敏反応が高率に認められたことから、副腎皮質ホルモン剤、ヒスタミン受容体拮抗剤の前投薬を行うことで臨床応用が可能となった経緯がある！今回我々は TAX の投与により重篤な過敏反応を生じた肺癌の 2 症例を経験した。TAX の使用が広がる中で、適切な前投薬を行っても完全には過敏反応を抑制できず、稀ながらショックなど重篤な反応をきたす例があることは実地臨床において注意すべき点である。文献的な考察を加えて報告する。

## 症例

### 症例 1

症例 1: 75 歳, 女性。

主訴: 咳嗽。

現病歴: 2002 年 1 月より咳嗽を自覚。胸部 X 線写真, 胸部 CT で左下肺野に異常陰影を指摘され, 精査目的で入院となった。

既往歴: 71 歳時高血圧, 慢性胃炎, 脳動脈瘤(経過観察となっている)。薬剤アレルギー歴, 食物その他のアレルギー歴なし。アトピー素因なし。

生活歴: タバコ 15 本/日 × 30 年, 70 歳より禁煙。

入院時現症: 身長 145 cm, 体重 45 kg。Performance status(以下 PS) 0。肺聴診上左下肺野に呼吸音の低下が

あり, 軽度のばち指を認めた。

入院時胸部 X 線写真 (Figure 1A) 並びに胸部 CT (Figure 1B) 画像: 左 S<sup>10</sup> に約 9 cm 大の腫瘤を認めた。胸膜浸潤も疑われ, 縦隔リンパ節の腫大がみられた。

血液検査所見 (Table 1): 入院時並びに過敏反応を生ずる直前には白血球増多と好酸球の著明な増多を認めた。

入院後経過 (Figure 2): 肺癌 (腺癌, T2N3M0 stage IIIB) と診断した。Carboplatin (以下 CBDCA) と TAX 毎週投与の併用療法を計画した。CBDCA の投与量は area under the curve (以下 AUC) 8 mg/ml/min に相当する量を 1 日目に一括投与し, TAX は 70 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目, 8 日目, 15 日目に投与し, 28 日間を 1 コースとする予定であった。1 日目の投与順は TAX, CBDCA の順であった。1 コース目の初日, TAX 投与 30 分前に前投薬として dexamethasone 20 mg, diphenhydramine hydrochloride 50 mg, ranitidine hydrochloride 50 mg の投与を行った。TAX を 5% 糖液 250 ml に溶解し, 1 時間で滴下するよう投与速度を設定した。TAX 投与開始 3 分後より突然気分不良と共に高度の喘鳴と呼吸困難を生じた。直ちに TAX の投与を中止したが, 経皮的血液酸素飽和度は 86% に低下し, 意識状態の低下, 全身チアノーゼが出現した。methylprednisolone 1,125 mg を静注し, 酸素投与を行った結果, 意識は速やかに回復し, 徐々に呼吸困難, チアノーゼも改善した。全経過は約 40 分であった。本症例は以後 CBDCA + TAX の化学療法を中止し, 放射線療法など施行して 20 ヶ月を経た現在生存中である。

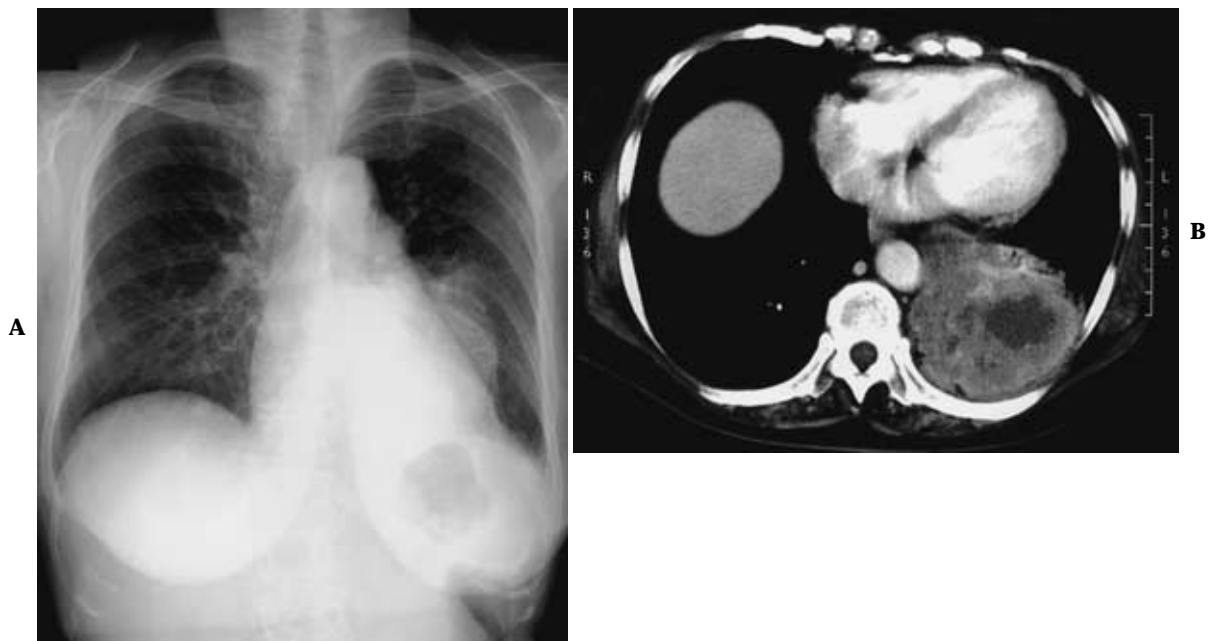


Figure 1. Chest X-ray film (A) and chest CT (B) of case 1 on admission, showing a mass shadow in left S<sup>10</sup>.

## 症例 2

症例 2 : 52 歳男性 .

主訴 : 血痰 , 心窩部痛 .

既往歴 : 30 歳時より胃潰瘍を繰り返している . 薬剤アレルギー , 食物その他のアレルギー歴なし . アトピー素

**Table 1.** Laboratory data of case 1 on admission and before the hypersensitivity reaction from paclitaxel

	On admission	Before the hyper-sensitivity reaction
Hematology		
WBC	$2.12 \times 10^4/\mu\text{l}$	$2.74 \times 10^4/\mu\text{l}$
Neutro	66%	64%
Eosino	21%	24%
Mono	5%	8%
Lym	8%	3%
RBC	$460 \times 10^4/\mu\text{l}$	$404 \times 10^4/\mu\text{l}$
Hb	12.3 g/dl	10.9 g/dl
Ht	39.5%	34.0%
PLT	$32.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	$32.0 \times 10^4/\mu\text{l}$
Biochemistry		
GOT	12 IU/l	17 IU/l
GPT	18 IU/l	36 IU/l
LDH	247 IU/l	241 IU/l
Alb	3.1 g/dl	2.7 g/dl
BUN	9.3 mg/dl	8.2 mg/dl
Cre	0.54 mg/dl	0.52 mg/dl
Serology		
CRP	4.92 mg/dl	6.31 mg/dl
Tumor marker		
CEA	4.4 ng/ml	
Pro-GRP	28.3 pg/ml	
SCC	0.5 ng/ml	
NSE	23.0 ng/ml	

因なし .

生活歴 : タバコ 20 本/日  $\times$  32 年 .

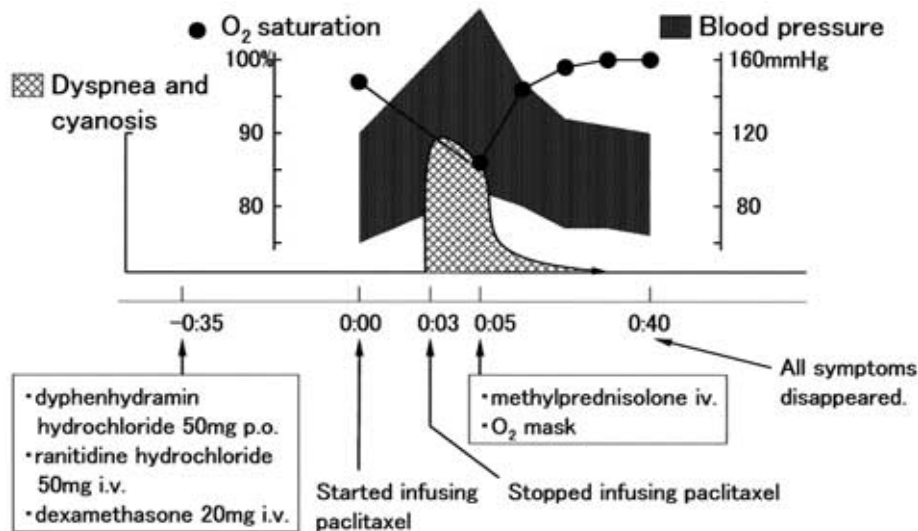
現病歴 : 2002 年 10 月頃より心窩部痛を自覚 . 胸部 X 線写真で右肺に腫瘤を認め , 血痰もあることから精査目的に入院となった .

入院時理学所見 : 身長 173 cm , 体重 49 kg . PS 1 . 頸部リンパ節触知せず . 著明な呼吸音の減弱を認めた . 心窩部に圧痛を認めた .

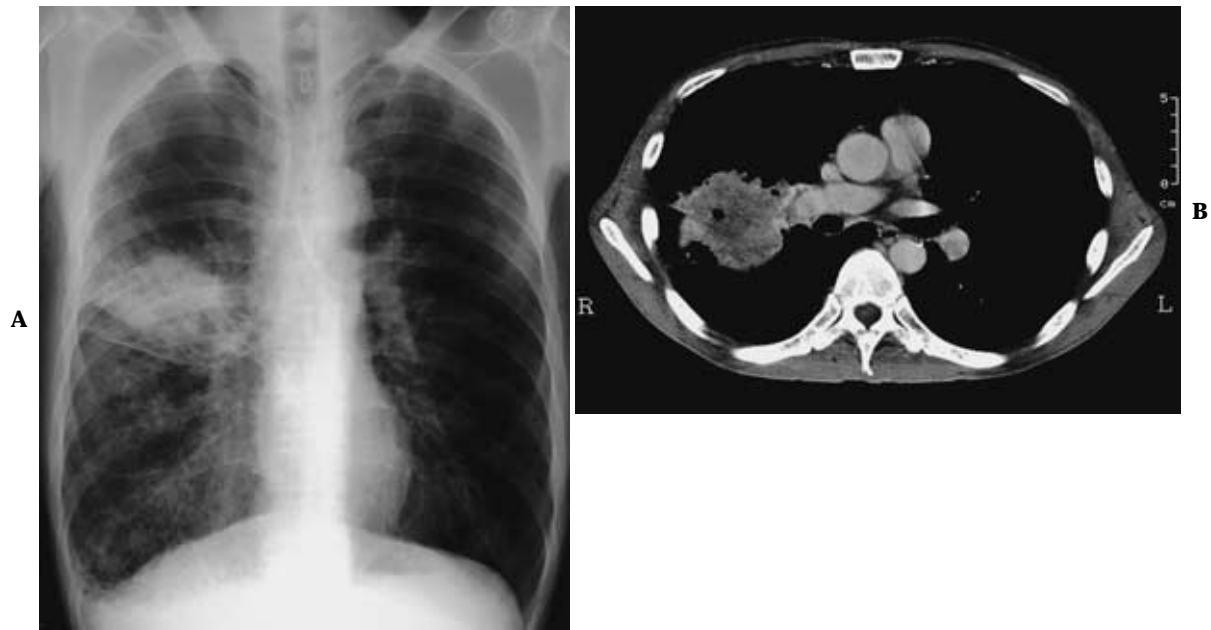
入院時胸部 X 線写真 ( Figure 3A ) , 胸部 CT ( Figure 3B ) 画像 : 右中肺野 S<sup>3</sup> に約 6 cm 大の腫瘤を認め , 縦隔リンパ節の腫大を認めた . また , 高度の肺気腫を認めた .

血液検査所見 ( Table 2 ) : 入院時並びに過敏反応を生じる直前には , 白血球増多と好酸球の著明な増多を認めた .

入院後経過 : 脳転移 , 腓尾部への転移を伴う肺癌 ( 腺癌 , T2N2M1 stage IV ) と診断した . CBDCA ( AUC = 6 ) と TAX ( 80 mg/m<sup>2</sup> ) 毎週投与の併用療法を計画した . 投与法は症例 1 と同様であった . 1 コース目の 1 日目は特に合併症なく CBDCA と TAX の投与が可能であった . しかし 4 日目より 38 度の発熱をきたし , また出血性胃潰瘍が明らかとなったため , 8 日目 , 15 日目の TAX 投与は中止した . 出血性胃潰瘍の治療に用いた omeprazole の静注で皮疹を生じた . rabeprazole の内服に変更したところ , 皮疹は速やかに軽快した . 胃潰瘍は 25 日目に上部消化管内視鏡を施行し , 軽快を確認した . 胸部 X 線写真で腫瘍の縮小を認めたため , 35 日目より 2 コース目を開始した . Figure 4 に示すように TAX 投与約 40 分前に前投薬として dexamethasone 10 mg , diphenhydramine hydrochloride 50 mg , ranitidine hydrochloride 50 mg の投与を



**Figure 2.** Clinical course of case 1 on the first day of the first cycle of the chemotherapy.



**Figure 3.** Chest X-ray film ( **A** ) and chest CT ( **B** ) of case 2 on admission, showing a mass shadow in S<sup>3</sup> of the right lung.

**Table 2.** Laboratory data of case 2 on admission and before the hypersensitivity reaction from paclitaxel

	On admission	Before the hypersensitivity reaction
<b>Hematology</b>		
WBC	1.86 × 10 <sup>4</sup> /μl	2.36 × 10 <sup>4</sup> /μl
Neutro	65%	65%
Eosino	23%	27%
Mono	3%	3%
Lym	9%	4%
RBC	485 × 10 <sup>4</sup> /μl	319 × 10 <sup>4</sup> /μl
Hb	13.9 g/dl	9.2 g/dl
Ht	42.7%	29.0%
PLT	28.2 × 10 <sup>4</sup> /μl	26.6 × 10 <sup>4</sup> /μl
<b>Biochemistry</b>		
GOT	28 IU/l	26 IU/l
GPT	66 IU/l	48 IU/l
LDH	308 IU/l	371 IU/l
Alb	3.4 g/dl	2.6 g/dl
BUN	12.4 mg/dl	7.5 mg/dl
Cre	0.50 mg/dl	0.50 mg/dl
<b>Serology</b>		
CRP	4.25 mg/dl	4.49 mg/dl
<b>Tumor marker</b>		
CEA	2.1 ng/ml	
Pro-GRP	7.7 pg/ml	
SCC	< 0.5 ng/ml	
CA19-9	< 2.0 U/ml	
DUPAN-2	< 25 U/ml	

行った .TAX を 5% 糖液に溶解し ,1 時間で滴下するよう投与速度を設定した .TAX の投与 7 分後より急激な呼吸困難を生じたため ,すぐに TAX の投与を中止し epinephrine 1 mg と methylprednisolone 500 mg の投与を行ったが ,数分後に呼吸停止をきたし ,まもなく血圧も測定不能になった .直ちに蘇生行為を開始し人工呼吸器による呼吸管理となった .意識状態は回復しなかった .本症例はその後全身状態の管理を中心に経過を観察したが ,徐々に悪液質が進行し ,過敏反応発症後 53 日目に死亡した .

## 考 察

TAX の投与による重篤な過敏反応には ,全身の蕁麻疹 ,気管支痙攣 ,循環虚脱 ,血管浮腫などが含まれる .TAX の投与法 ,前投薬として用いられる副腎皮質ホルモン剤やヒスタミン受容体拮抗剤の投与法は臨床試験により様々であるが ,軽度の場合は 42% の発症率との報告があり ,重篤なものは 0~9% 程度と報告されている <sup>2-7</sup> 発症例の 90% 以上が初回投与あるいは 2 回目投与時に起こっている !

TAX による過敏反応の発症機序は未だ解明されていない .しかし初回投与時に最も多く起こることから ,造影剤による過敏反応と同様の機序 ,すなわち特異的 IgE 抗体を介さず直接ヒスタミンや血管作動性物質の遊離を引き起こす機序が想定されている ! TAX による過敏反応が TAX 本体で起こるのか ,添加剤である Cremophor

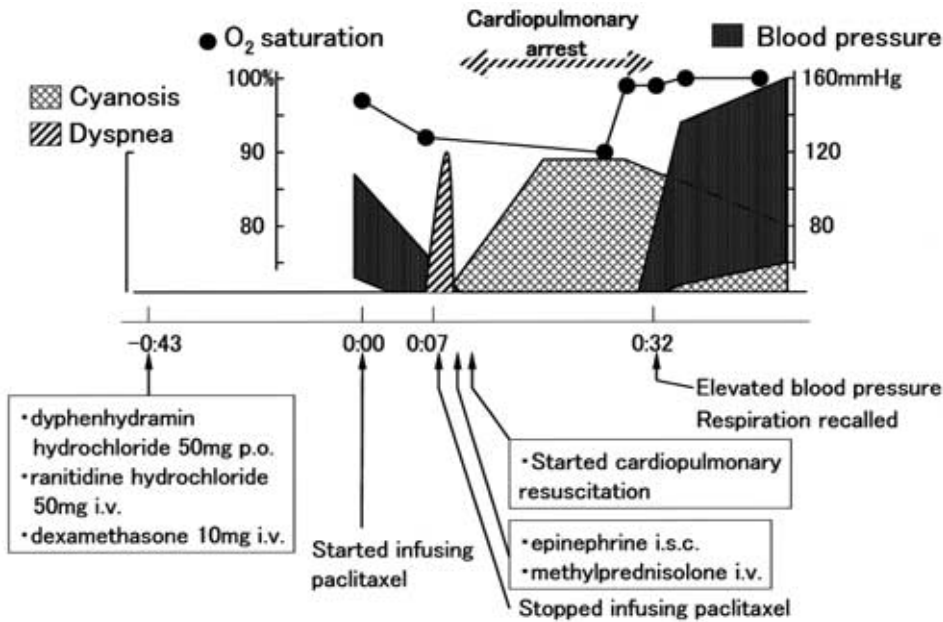


Figure 4. Clinical course of case 2 on the first day of the second cycle of the chemotherapy.

EL が原因であるのかについても解明されておらず, Cremophor EL による過敏反応を疑う報告もある.<sup>8,9</sup>

過敏反応を予防するために副腎皮質ホルモン剤とヒスタミン受容体拮抗剤を TAX 投与前に投与する方法は, 造影剤による過敏反応の予防法から考えられた. TAX の臨床応用開始当初は TAX 投与 12 時間前と 6 時間前に dexamethazone を経口投与し, 投与 30 分前に dyphenhydramine hydrochloride と ranitidine hydrochloride もしくは cimetidine を静注する方法が行われていた.<sup>1,2</sup> しかし煩雑な前投薬を簡略化する方法, すなわち TAX 投与 30 分前に dexamethazone, ranitidine hydrochloride または cimetidine を静注し, dyphenhydramine hydrochloride を経口投与または静注する方法, いわゆる短縮法が臨床で利用されるようになった.<sup>3,10</sup> 短縮法による過敏反応発症の頻度は従来法と同等とされている.<sup>10,11</sup>

TAX の投与方法としては毎週投与方法が従来の 3 週毎に投与する方法と比べ, 副作用の末梢神経障害, 筋肉痛を軽減するといわれている.<sup>12</sup> 臨床試験での過敏反応の発症頻度は従来の 3 週毎投与と同等のようである.<sup>7</sup>

本報告の 2 例のような重篤な過敏反応を生じる症例を事前に判別する検査はなく, 予測は困難である. しかしハチ刺傷アレルギー, 動物に対するアレルギーのある症例や抗生物質に対するアレルギーがある症例は過敏反応発症の危険が高いとの報告がある.<sup>13,14</sup> 症例 2 は omeprazole の点滴投与により皮疹を生じ, 薬物アレルギーと考えられた. 薬物アレルギーの既往については過敏症発症と有意な相関はなかったとする報告<sup>13</sup> もあり, 一定の

見解はないが注意すべき点である. さらに提示した 2 例とも白血球増多と好酸球増多が入院時既に認められ, 発症当日は両例とも好酸球数で  $5,000/\mu\text{l}$  以上と高度の増加があった点は注目したい. 症例 1 は TAX 投与中止後に施行した放射線療法により腫瘍は縮小し, 好酸球数は正常化した. 好酸球増多を合併した固形腫瘍の症例で, 腫瘍組織中に interleukin-3  $\gamma$  granulocyte-macrophage colony-stimulating factor の存在を証明した報告がある.<sup>15</sup> これらのサイトカインは好酸球の分化を誘導したり, 好酸球のアポトーシスを抑制しアレルギー性の気道炎症に関わるとされている. 本例では検討していないが, こうしたサイトカインが重篤な過敏反応を起こす素地を形成した可能性がある. 過敏反応と好酸球増多の関係についてはさらなる研究の蓄積が必要であるが, 実地臨床においてその存在に注意すべきである.

初回もしくは 2 回目の TAX 投与時に過敏反応を起こした症例が多いことから, 2 回目の投与までは医師または看護師の厳重な観察の下に行うべきである. 過敏反応発症時は速やかに TAX の投与を中止する. 中止するだけで速やかに改善することが多い<sup>10,14</sup> が, epinephrine, ヒスタミン受容体拮抗剤, 副腎皮質ホルモン剤の投与, 気管支拡張剤の吸入などが推奨されている.<sup>6,9</sup> 観察室に準じた病室で投与が行われ, 呼吸困難発症時速やかに対応したにもかかわらず, 重篤な結果に至った症例 2 の臨床経過は重く受け止めたい.

TAX は固形腫瘍におけるその抗腫瘍効果から今後一層使用されることが予想される. またよりよい奏効率や

副作用の軽減を追求するため、投与方法の様々な検討も続くであろう。しかしながら TAX による重篤な過敏反応の出現はいつでも起こりうる。インフォームド・コンセントにおいても十分な理解と同意を得るよう努力すべきであるし、注意深い観察の下に TAX の投与は行われるべきである。

## REFERENCES

- 1 . Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel ( TAXOL ). *N Eng J Med*. 1995;332:1004-1014.
- 2 . Eisenhauer EA, Huinink WWB, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol*. 1994;12:2654-2666.
- 3 . Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol*. 1995;13:1860-1870.
- 4 . Sekine I, Nishiwaki Y, Watanabe K, et al. Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel in previously untreated non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1996;2:941-945.
- 5 . Furuse K, Naka N, Takada M, et al. Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel in patients with previously untreated stage III and IV non-small cell lung cancer. *Oncology*. 1997;54:298-303.
- 6 . Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2000;18:102-105.
- 7 . Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol*. 2003;21:2933-2939.
- 8 . Dorr RT. Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent. *Ann Pharmacother*. 1994;28:S11-S14.
- 9 . Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol*. 1990;8:1263-1268.
- 10 . Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, et al. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*. 1997;8:611-614.
- 11 . Rosenberg P, Andersson H, Boman K, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol*. 2002;41:418-424.
- 12 . Ohashi N, Arita K, Daga H, et al. Phase I trial of carboplatin ( C ) and weekly paclitaxel ( P ) in advanced non-small cell lung cancer( NSCLC ) *Proc ASCO*. 2002;21:227b.
- 13 . Grosen E, Siitari E, Larrison E, et al. Paclitaxel hypersensitivity reactions related to bee-sting allergy. *Lancet*. 2000;354:288-289.
- 14 . Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, et al. Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecol Oncol*. 1998;68:25-28.
- 15 . Fridlender ZG, Simon HU, Shalit M. Metastatic carcinoma presenting with concomitant eosinophilia and thromboembolism. *Am J Med Sci*. 2003;326:98-101.