

CASE REPORT

ドセタキセルの投与により Persistent Serpentine Supravenous Hyperpigmented Eruption を生じた 1 例

梅村茂樹¹・矢野琢也²・山根弘路¹・
瀧川奈義夫³・木浦勝行³・亀井治人¹

A Case of Persistent Serpentine Supravenous Hyperpigmented Eruption Associated with Docetaxel

Shigeki Umemura¹; Takuya Yano²; Hiromichi Yamane¹;
Nagio Takigawa³; Katsuyuki Kiura³; Haruhito Kamei¹

¹Division of Clinical Oncology, Sumitomo-Besshi Hospital Cancer Center, Japan; ²Division of Pharmacology, Sumitomo-Besshi Hospital, Japan; ³Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Hyperpigmented linear eruption along the superficial venous network at the injection site (postinflammatory hyperpigmentation secondary to phlebitis); persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption (PSSHE) is a complication occurring rarely in patients treated with docetaxel. **Case.** Non-small cell lung cancer was diagnosed in a 54-year-old man. In June 2007, he received the first course of chemotherapy (docetaxel (DOC) 40 mg/m² days 1, 8 + cisplatin (CDDP) 40 mg/m² days 1, 8). On the 10th day after the first infusion from the left cephalic vein, the patient noticed a mildly pruritic, erythematous, bullous eruption around the injection site of the first infusion and a painless linear erythematous eruption following the route of the superficial venous network of the distal portion of the left forearm. The eruption spread proximally up to the anterior aspect of the distal portion of the upper arm. The erythematous eruption was relieved with the administration of topical corticosteroid and was replaced by hyperpigmentation. No eruption occurred after the next 2 further administrations of DOC + CDDP. He received the fourth injection from the left cephalic vein; however, on the 15th day of the second course of chemotherapy, an erythematous and pigmented eruption re-occurred from the injection site of the fourth infusion, following the route of the superficial vein of the left forearm. **Conclusion.** PSSHE is a rare complication occurring after the injection of docetaxel. More understanding of the mechanism and risk factors, and the establishment of the prevention methods is necessary.

(JJLC. 2009;49:198-201)

KEY WORDS — Lung cancer, Docetaxel, Vasculitis, Persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption (PSSHE), Hyperpigmentation

Reprints: Shigeki Umemura, Division of Clinical Oncology, Sumitomo-Besshi Hospital Cancer Center, 3-1 Ouji-cho, Niihama, Ehime 792-8543, Japan (e-mail: ume-fuji@nifty.com).

Received September 8, 2008; accepted December 3, 2008.

要旨 — **背景.** ドセタキセル注入後における抗癌剤注入部からの表在性静脈網に沿った色素沈着 (静脈炎後の色素沈着): persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption (PSSHE) は稀である. **症例.** 54 歳, 男性. 非小細胞肺癌にて, 2007 年 6 月よりドセタキセル (40 mg/m²; days 1, 8) + シスプラチン (40 mg/m²;

days 1, 8) による化学療法を開始した. 初回投与の day 10 に, 1 回目投与時の左橈側皮静脈穿刺部周辺に軽度の掻痒を伴う発赤, 水疱が出現し, さらに左前腕遠位部の皮静脈網に沿って無痛性の線状紅斑性発疹が出現した. 発疹はしだいに近位方向に広がり, 上腕遠位部にまで及んだ. 発赤部はステロイド剤外用にて軽快し色素沈着を

¹住友別子病院がんセンター腫瘍内科; ²住友別子病院薬剤部;
³岡山大学血液腫瘍呼吸器内科.
別刷請求先: 梅村茂樹, 住友別子病院がんセンター腫瘍内科,

〒792-8543 愛媛県新居浜市王子町 3-1 (e-mail: ume-fuji@nifty.com).

受付日: 2008 年 9 月 8 日, 採択日: 2008 年 12 月 3 日.

残した。その後2回のドセタキセル+シスプラチンの投与では発疹は生じなかったが、左橈側皮静脈より4回目の投与を施行したところ、2コース目のday 15より4回目投与時の穿刺部から再度左前腕の静脈に沿った発赤、色素沈着を生じた。**結論**、ドセタキセルによる PSSHE

は稀であり、病態やリスク因子の把握、予防法の確立が必要であると考えられたため報告する。

索引用語——肺癌、ドセタキセル、静脈炎、Persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption (PSSHE)、色素沈着

はじめに

ドセタキセルはタキサン系抗癌剤の1つであり、非小細胞肺癌、乳癌、頭頸部癌、膀胱癌、膵臓癌などの多くの固形腫瘍に抗腫瘍活性を持つ薬剤である。¹ ドセタキセルの皮膚毒性としては、脱毛、爪の変化、acral erythemaなどが知られているが、²⁴ 抗癌剤注入部からの表在性静脈網に沿った色素沈着(静脈炎後の色素沈着)は比較的稀である。ドセタキセルやビンOREルビンのような起壊死性抗癌剤(vesicant drug)の薬剤注入後に生じる静脈炎は重症化することもあり、良好な治療効果を得ながらも静脈炎のために投与の継続が困難となる症例もある。しかしドセタキセルに限らず、静脈炎のリスク因子に関しては不明な部分が多く、予防法も確立されていない。抗癌剤注入時に生じる静脈炎のリスク因子の把握、予防法の確立が急務である。

症例

症例：54歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：29歳：虫垂炎の手術。35歳：胃潰瘍にて胃全摘。50歳：早期食道癌にて、内視鏡的粘膜切除術施行。生活歴：喫煙歴20本/日、20年。

アレルギー歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年4月下旬、会社の検診を受けた際に胸部X線にて右下肺野に異常陰影を指摘された。胸部computed tomography (CT)にて肺癌が疑われたため、5月上旬当院呼吸器外科紹介。胸部CT、positron emission tomography (PET)では縦隔リンパ節(#7)の転移が疑われ、術前化学療法+放射線治療の目的にて当科紹介となった。

入院時現症：身長159.6 cm、体重48.6 kg、body mass index (BMI)：19.0、体温：36.8℃、血圧：148/84 mmHg、脈拍：76回/分、結膜に貧血黄疸なし、表在リンパ節は触知せず、心雑音なし、呼吸音は正常、腹部は平坦で軟、肝脾腫なし、足背浮腫なし、神経学的異常所見を認めず。

入院時検査所見：生化学検査ではHbA1c 6.0と軽度の耐糖能異常を認めたが、その他の血液検査、生化学検査では明らかな異常は認められず。腫瘍マーカーは

CEA、CYFRA、SLX、NSE、ProGRPを測定したが、NSE値が23.1 ng/ml(正常値：<10.0 ng/ml)であった以外は正常範囲であった。

気管支鏡検査所見：可視範囲は異常所見を認めず。右B^{9a}より擦過細胞診を施行したところ陽性(非小細胞肺癌)と診断された。

入院後経過：画像所見および気管支鏡検査所見より非小細胞肺癌、臨床病期 IIIA 期(T2N2M0)と診断した。治療方針として化学放射線療法を選択、6月下旬より1コース目のシスプラチン(CDDP)、ドセタキセル(DOC)併用療法(CDDP 40 mg/m²; days 1, 8+DOC 40 mg/m²; days 1, 8: 3週毎)と同時に胸部放射線療法(2 Gy/Fr total 46 Gy)を開始した。1回目の投与(day 1)は左橈側皮静脈より点滴を施行し、2回目(day 8)は左尺側皮静脈より施行した。Day 10に1回目投与時の穿刺部周辺に軽度の搔痒を伴う発赤、水疱が出現しさらに左前腕遠位部の皮静脈網に沿って無痛性の線状紅斑性発疹が出現した。発赤はしだいに近位方向に広がり、上腕遠位部にまで及んでいった(Figure 1)。その後発赤部はステロイド剤外用にて軽快し色素沈着を残した。化学療法は奏効したが白血球減少が遷延したために、2コース目の化学療法はCDDPとDOCの投与量をいずれも30 mg/m²に減量し、7月下旬より施行した。3回目の投与(day 1)は左尺側皮静脈より施行し、4回目(day 8)は左橈側皮静脈より施行した。2コース目の経過においても、day 15に4回目投与時の穿刺部から近位方向に左前腕の静脈に沿って蛇行性の発赤、色素沈着を生じた。1回目の投与時(1コース目のday 1)とは注射部位を変更していたが、血管の合流が中枢側で見られたため、前回は色素沈着を起こした部位にも発赤は広がり、増悪傾向を認めた(Figure 2a, 2b)。その後発赤部はステロイド剤外用にて軽快し色素沈着を残した。

考察

ドセタキセルは微小管のβチューブリンサブユニットに結合し、脱重合を阻害し安定化することにより、微小管とチューブリンの動的平衡状態を障害し、抗腫瘍効果を発揮する。²³ 好中球減少、脱毛、皮膚・爪床障害、末梢性浮腫、過敏反応、下痢などが主な副作用であるが、点滴



Figure 1. Hyperpigmented linear streaks following the route of the superficial venous network after the first injection (the white arrow shows the injection site of the first infusion).

静注後に脈管に沿った皮膚に変化を認めた報告は比較的稀であり、文献を検索した限りではこれまでに3例の報告を認めるのみである。^{5,7}

抗癌剤注入部からの表在性静脈網に沿った皮疹は、紅斑を主体とするものと色素沈着を主体とするものの2種類に分類される。抗癌剤注入部近くに出現する静脈に沿った蛇行上の配列を示す紅斑や紅色丘疹および局面は、persistent supravenous erythematous eruption (PSEE) と呼ばれ、ドセタキセル⁵ 以外ではダカルバジン、⁸ ビンプラスチン⁹ などによる例が報告されている。抗癌剤注入部近くに出現する静脈に沿った色素沈着は persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption (PSSHE) と呼ばれ、ドセタキセル^{6,7} 以外では、フルオロウラシル、^{10,11} ビノレルビン¹² などによる例が報告されている。本例は色素沈着が主体であり、ドセタキセルとシスプラチンの併用療法に伴う PSSHE と考えられた。

本例では、ドセタキセルとシスプラチンの両剤が同時に投与されているために、いずれの薬剤によって PSSHE が引き起こされたかの確定は困難である。しかし、ドセタキセルは血管内皮細胞に作用してその透過性を亢進させ浮腫を引き起こす、いわゆる capillary leak syndrome の原因となることが知られており、本例でもドセタキセルによる capillary leak syndrome によって薬剤の微量な血管外漏出をきたし、血管周辺の表皮角化細胞に影響を及ぼし PSSHE を発症した可能性が高いと考えられた。^{5,7}

抗癌剤注入後に生じる PSEE や PSSHE などの静脈炎のリスク因子に関する報告は少ないが、ビノレルビンで



Figure 2. a: Hyperpigmented eruption after the fourth injection (the white arrow shows the injection site of the first infusion when the vasculitis occurred first, and the black arrow shows the injection site of the fourth infusion when the vasculitis re-occurred). **b:** Superficial venous network (dotted line) and the hyperpigmented eruption (straight line) of this patient (the white arrow shows the injection site of the first infusion when the vasculitis occurred first, and the black arrow shows the injection site of the fourth infusion when the vasculitis re-occurred).

は BMI 高値 (≥ 25) が抗癌剤注入後の静脈炎のリスク因子であるとする報告がある。¹³ その理由として、BMI 高値の症例は静脈弁の機能が低下しているため静脈血栓ができ易いこと、また表在静脈が同定し難く血管確保が技術的に困難な傾向があることなどが考えられている。¹³ ドセタキセル注入後の静脈炎のリスク因子に言及した報告はないが、同様の因子が関与していることが疑われる。本例では、BMI 値は正常であったが耐糖能異常の合併が見られた。糖尿病は、表在静脈を含む静脈の血栓症や静脈炎自体のリスク因子となり得るため、¹⁴ 本例において静脈炎のリスク因子として働いた可能性もあると考えられた。また、抗癌剤注入後の静脈炎の予防に関しては、まだ確立されたものはないが、薬剤の希釈、浸透圧や pH の調整、薬剤投与時間の調整、細い針の使用 (23 G)、温罨法による血流の増加、ステロイド剤の併用などが試みられている。さらに、ドセタキセルによる PSSHE の予防

としては、点滴終了後に1000 ml程度のフラッシングが有用であったとする報告⁶もある。しかし本例では、シスプラチン投与に伴う腎障害の回避を目的にドセタキセルの投与後に同一血管から2000 mlの輸液（フラッシングに相当）を追加していたが、静脈炎の発症に至った。また通常投与量（60 mg/m²）の約半量にあたる30～40 mg/m²を500 mlの輸液に溶解し最低投与時間の1時間で投与したにもかかわらず静脈炎を生じたことより、薬剤の濃度や投与時間が本例における静脈炎のリスク因子であったとは考えにくい。

一方本例では、尺側皮静脈から行った2回の薬剤投与では静脈炎は生じておらず、橈側皮静脈からの場合においてのみ静脈炎を生じた。いずれの場合にも明らかな薬剤の血管外漏出はなく、穿刺に際しては十分な血流を有すると期待される血管が選択されたが、血管の解剖学的要因（太さ、分岐、蛇行など）に伴う血流量の差異が血管炎発症に関するリスク因子となる可能性も示唆された。なお、本例のように血管の合流が中枢側で見られる場合は、穿刺部位を変更しても薬剤の再投与により静脈炎が増悪する可能性がある。静脈炎を起こした後に薬剤を再投与する際には、前回の穿刺部位と距離を置くだけでなく、血管の走行を十分に確認することが大切であると考えられた。

まとめ

ドセタキセルの投与により、抗癌剤注入部からの表在性静脈網に沿った静脈炎（PSSHE）を生じた1例を経験した。ドセタキセルは本例のような非小細胞肺癌以外にも各種癌において今後使用頻度が増加すると考えられる薬剤であるため、安全に使用していくには抗癌剤注入後における静脈炎のリスク因子の把握、予防法の確立が必要であると考えられた。

REFERENCES

1. van Oosterom AT, Schrijvers D, Schrijvers D [corrected to Schrijvers D. Docetaxel (Taxotere), a review of pre-clinical and clinical experience. Part II: Clinical experience. *Anticancer Drugs*. 1995;6:356-368.
2. Trudeau ME. Docetaxel: a review of its pharmacology and clinical activity. *Can J Oncol*. 1996;6:443-457.
3. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol*. 1995;13:2643-2655.
4. Leonard GD, Zujewski JA. Docetaxel-related skin, nail, and vascular toxicity. *Ann Pharmacother*. 2003;37:148.
5. Schrijvers D, Van Den Brande J, Vermorken JB. Supravenous discoloration of the skin due to docetaxel treatment. *Br J Dermatol*. 2000;142:1069-1070.
6. Aydogan I, Kavak A, Parlak AH, Alper M, Annakkaya AN, Erbas M. Persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption associated with docetaxel. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:345-347.
7. 安居千賀子, 清水聡子, 村田純子, 土屋喜久夫, 及川 衛, 晴山仁志. 症例 ドセタキセルとカルボプラチンの併用療法によりSerpentine Supravenous Hyperpigmentation およびChemotherapy Recall Phenomenonを生じた1例. *皮膚臨床*. 2006;48:811-814.
8. Koehn GG, Balizet LB. Unusual local cutaneous reaction to dacarbazine. *Arch Dermatol*. 1982;118:1018-1019.
9. Arias D, Requena L, Hasson A, Gutierrez M, Domine M, Martin L, et al. Localized epidermal necrolysis (erythema multiforme-like reaction) following intravenous injection of vinblastine. *J Cutan Pathol*. 1991;18:344-346.
10. Hrushesky WJ. Unusual pigmentary changes associated with 5-fluorouracil therapy. *Cutis*. 1980;26:181-182.
11. Hum GJ, Bateman JR. 5-day iv infusion with 5-fluorouracil (5-FU; NSC-19893) for gastroenteric carcinoma after failure on weekly 5-FU therapy. *Cancer Chemother Rep*. 1975;59:1171-1179.
12. Cecchi R, Tuci F, Giomi A, Innocenti F. Supravenous hyperpigmentation induced by vinorelbine. *Dermatology*. 1994;188:244.
13. Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, et al. High body mass index correlates with increased risk of venous irritation by vinorelbine infusion. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:206-209.
14. Winkler UH. Obesity and thrombotic vascular diseases. *Zentralbl Gynakol*. 1998;120:246-250.