

CASE REPORT

ワンタキソテール®の投与により supravenuous serpentine dermatitis を生じた 1 例

宮本 牧¹・保坂麻里²・藤田 明¹・
田嶋 梓²・高橋 信²

A Case of Supravenuous Serpentine Dermatitis Associated with ONE TAXOTERE®

Maki Miyamoto¹; Mari Hosaka²; Akira Fujita¹;
Azusa Tajima²; Shin Takahashi²

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Pharmacy, Tama-Hokubu Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Hyperpigmented streaks may appear along the superficial venous network proximal to the injection site after docetaxel infusion. **Case.** An 80-year-old male undergoing treatment for non-small cell lung cancer was scheduled for chemotherapy with docetaxel (ONE TAXOTERE®) at a dose of 60 mg/body as seventh-line chemotherapy. A persistent serpentine supravenuous hyperpigmented eruption (PSSHE) appeared after the third docetaxel infusion. The third infusion was administered at a dose of 60 mg in 250 ml of 5% glucose solution over a one-hour period through a vein in the anterior aspect of the left forearm. Two days before the infusion, meglumine gadoterate had been infused through the same vein in the left arm in order to perform contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain. The fourth infusion was administered through a vein in the other forearm, after which a similar eruption occurred. The fifth infusion was administered through a vein in the right leg, with the same docetaxel dose in 500 ml of 5% glucose solution, resulting in no areas of eruption. **Conclusions.** Previous infusions and concentration of docetaxel (ONE TAXOTERE®) are related to increase/decrease of the onset risk of drug-induced supravenuous serpentine dermatitis.

(JLJC. 2014;54:33-36)

KEY WORDS — Lung cancer, ONE TAXOTERE®, Docetaxel, Vasculitis, Supravenuous serpentine dermatitis

Reprints: Maki Miyamoto, Department of Pulmonary Medicine, Tama-Hokubu Medical Center, 1-7-1 Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-8511, Japan (e-mail: maki_miyamoto@tokyo-hmt.jp).

Received August 19, 2013; accepted January 22, 2014.

要旨 — **背景.** 抗癌剤注入に伴う表在静脈網に沿った色素沈着は、ドセタキセルによって起きることがある。**症例.** 80歳男性。非小細胞肺癌の診断で、7次治療としてドセタキセル（ワンタキソテール®）単剤 60 mg/body を開始した。3コース目に静脈に沿う皮疹および色素沈着を認めた。3コース目の点滴は 60 mg のドセタキセルを 250 ml の 5% ブドウ糖液で溶解し、1時間かけて左前腕から行われた。点滴前々日に同じ左前腕から、頭部造影 MRI 撮影のためのガドテル酸メグルミンを同部位か

ら注射していた。4コース目は反対側の前腕から点滴を行ったがやはり静脈に沿う皮膚変化が出現した。5コース目にドセタキセルを2倍希釈して右足から点滴したところ障害を認めなかった。**結論.** ドセタキセル（ワンタキソテール®）使用時には、先行投与薬剤に注意が必要であり、薬物濃度調整が皮膚反応の出現に影響する可能性がある。

索引用語 — 肺癌, ワンタキソテール®, ドセタキセル, 静脈炎, Supravenuous serpentine dermatitis

公益財団法人東京都保健医療公社多摩北部医療センター¹呼吸器内科, ²薬剤科。
別刷請求先: 宮本 牧, 公益財団法人東京都保健医療公社多摩

北部医療センター呼吸器内科, 〒189-8511 東京都東村山市青葉町 1-7-1 (e-mail: maki_miyamoto@tokyo-hmt.jp).
受付日: 2013年8月19日, 採択日: 2014年1月22日.

はじめに

ドセタキセルによる静脈炎の要因は個体差もあり未だ不明の点が多く、対策も経験的な知識をもとに施されている。今回我々は、過去のドセタキセル (DOC) 製剤使用時には皮膚障害が認められなかった症例に対し、調整時に溶解操作不要の製品ワンタキソテール®を使用して初めて静脈炎を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：80歳、男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：石綿肺。

アレルギー歴：CT造影剤 (イオパミドール) で発疹。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：200X年1月、肺腺癌 (右S^{2a}, 中分化型腺癌, cT2N1M1, stage IV, PS 0) の診断となり、1次治療シスプラチン (CDDP), DOC併用療法を4コース、脊髓浸潤防止目的で5月から原発巣に放射線治療60 Gyを行った。PRを得たが、200X+2年1月より、2次治療ゲムシタピン、ビノレルビン併用療法を4コース行いSD、同年10月から3次治療ペメトレキセド単剤5コース、脳転移に対しγナイフ治療を行った。200X+3年4月より4次治療カルボプラチン (CBDCA), パクリタキセル (PTX) 併用療法を6コース行い、肝、右副腎転移でPDであった。EGFR遺伝子 exon 19 の欠失変異があり、12月より5次治療エルロチニブを内服しSDを得るも、1年4か月後右胸水が出現して終了した。200X+5年4月、6次治療CBDCA, S-1併用療法を開始、3コースで食欲不振とPS低下があり8月に中止、デキサメタゾン内服を開始した。

10月PSが2へ回復、治療継続を希望して再び来院された。12月、7次治療DOC単剤 (ワンタキソテール®, 60 mg/body) の点滴を開始し、200X+6年2月、3コース目の治療目的に入院となった。

入院時現症：身長158 cm, 体重52 kg, 血圧123/86 mmHg, 心拍数64/分, 体温36.4°C, PS 2, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音右減弱, その他特記すべき所見なし。

入院後経過：3回目のDOC点滴を左前腕から行ったところ、Day 6に左前腕の点滴刺入部周囲に2 cm 大の発赤、掻痒が出現した。ベタメタゾン軟膏を塗布したが、Day 8には発赤は左前腕の近位方向へ進展し、一部浮腫状、一部は血管に沿う網状陰影となった。ベタメタゾンの局所注射と塩酸エピナスチンを処方し、0.5% アクリノール液に浸したガーゼを貼付して冷却した。Day 9朝、浮腫は残るものの発赤は消退し、後日静脈に沿う色素沈着が残存した (Figure 1)。効果判定SD、腫瘍マーカーの低下を認め、治療は有効と考えられた。皮膚の副作用が出現したため、本人と治療薬剤の変更について相談したが、継続したいというご希望であった。

3回目の点滴から36日後、4回目の点滴を実施した。右前腕から静注し、Day 4に穿刺部と留置針の先端位置付近に皮下出血様の紫斑が出現した。Day 5、留置針先端部位の発赤が拡大し、近位側に離れた右肘窩内側にも1か所発赤が出現した (Figure 2)。Day 8、皮膚科受診。フルオシノニド軟膏と塩酸フェキソフェナジンが開始された。Day 9、局面は赤みが淡くなり、Day 15、紫褐色の色素沈着になり同部位の表皮剥離が出現した (Figure 3)。3回目と異なり血管に沿う網目状の色素沈着は認めなかった。

4回目から41日後、5回目の点滴を行った。塩酸フェ



Figure 1. Hyperpigmented linear streaks following the route of the superficial venous network after the third infusion of docetaxel.



Figure 2. Erythematous eruption after the fourth infusion of docetaxel (Day 7, The arrow indicates the injection site).



Figure 3. Hyperpigmented eruption after the fourth infusion of docetaxel (Day 14).

キソフェナジンの内服を継続し、DOCを従来の2倍量の500 mlの5%ブドウ糖液で希釈し、右下肢から250 ml/hrで点滴を行った。点滴翌日に刺入部に小紅斑、フルオシノニド軟膏の1回塗布で翌日消退した。その後、皮疹は出現しなかった。

5回目から29日後、6回目には塩酸フェキソフェナジンは内服せず、5回目同様500 mlの5%ブドウ糖液で希釈し、左下肢から点滴したところ異常を認めなかった。

考 察

DOCの副作用としての皮疹は、添付文書上は5%未満、¹ 薬剤注入による静脈炎は稀とされている。²⁻⁷

薬剤の点滴を行った後に生じる静脈に沿った皮疹は、薬剤による静脈炎によるものと考えられており、persistent supravenous erythematous eruption (PSEE) と呼ばれる紅斑、丘疹、局面を主体とするもの、persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption (PSSHE)、persistent serpentine supravenous hyperpigmentation と呼ばれる色素沈着を主体とするもの等、複数の表現が使われている。^{3,5} 本症例の局面および静脈に沿った色素沈着は、上記の皮疹に該当する。本例では生検は行わなかったが、文献上、皮膚生検は実施される時期により組織所見が異なり特異的とは言えず、表皮の異常角化、海綿状態、基底層の軽度の空胞変性、びまん性色素沈着、真皮上方では拡張血管周囲へのリンパ形質細胞の浸潤等が認められると記載されている。^{3,6} この皮疹が生じる機序は解明されておらず諸説あるが、薬剤による静脈内皮細胞の障害が血管透過性を亢進させ、薬剤が漏出して上皮のメラノサイトを直接障害し過剰な色素沈着を起こすという仮説がある。⁴ 一般に、静脈炎は血管内膜の炎症で、薬剤が血管内皮細胞と接触し、その高浸透

圧性および化学毒性のため血管内皮細胞の障害が起こることによって生じる。化学的静脈炎の大きな要因は薬剤のpH値と浸透圧と考えられている。薬剤のpHが4以下で静脈炎の発生リスクは上昇する。⁸ ワンタキソテール®は、pH 3.0~4.5 (本品2.5 g (DOC 50 mg 相当) と水10 mlを混和した液) と記載されており、これを5%ブドウ糖液250 mlに希釈したとしてもpHは4~5台。¹ 浸透圧比 (生理食塩液に対する比) は、5%ブドウ糖液250 mlに混和時約2と記載されており、高張液 (浸透圧比 > 1.95) に該当する。本例では、初回化学療法でDOC (タキソテール®) をCDDPとともに使用した時には皮疹を認めていない。

ワンタキソテール®とタキソテール®を比較した。タキソテール®は、pH 3~4 (10 w/w%水溶液について)、浸透圧比約1 (生食250または500 mlに溶解時) である。⁹ また、添加物 (ポリソルベート80、無水エタノール等) が含まれている。ポリソルベート80は合成界面活性剤で、ソルビタン脂肪酸エステルにエチレンオキシドが約20分子結合し、乳化剤として食品、化粧品、医薬品に使用され、アナフィラキシーの報告があり、デキサメタゾンの前投薬が欧米では実施されているが日本では義務付けられていない。⁹ ワンタキソテール®で、ポリソルベート80の含有量は20 mgあたり540 mg、タキソテール®で520 mg、その後発品の「サンド」では160 mgである。^{1,10,11} 無水エタノール量は、ワンタキソテール®が20 mgあたり395 mg (タキソテール®では180 mg) と約2倍になっている。浸透圧に差があり、DOC自体に反応した可能性はもちろんあるものの、添加物が関連した過敏症反応が含まれていることも考えられる。

ワンタキソテール®の3回目の点滴がそれ以前と異なる点として、他院で2日前に同じ左前腕から頭部MRI撮影用造影剤 (マグネスコープ®) を静注されていたことがある。¹² 造影剤注射直後に穿刺部から5 cmほど血管沿いに発赤を認めたが、2時間後には自然消退したと本人が話している。他院に確認したところ、この造影剤は過去にも使用歴があり特に異常はなかったという。マグネスコープ®は、pH 6.9~7.9、浸透圧比約5、粘稠度 (37°C) 約1.9 mPa・sの薬剤で、有効成分ガドリニウム (Gd) イオンを有する常磁性物質である。キレート構造がマクロ環錯体で安定性が高く、直鎖錯体に比べ体内でのGdの遊離が少ないと言われる。Gdを主成分とする造影剤は、静注後は細胞外液に分布し特定の組織や臓器に対する特異性はないとされてきたが、近年、腎障害患者における腎性全身性線維症が問題となり、安全性が再検討されている。¹³ Gd系造影剤の最も一般的な副作用はアレルギー反応で、発疹、掻痒、蕁麻疹等の皮膚症状や、注入部位の血管や皮膚の

炎症、血栓形成を起こす。前日造影剤で内皮細胞が刺激された静脈に抗癌剤を注入したことが、血管炎症状を惹起した可能性を否定できない。しかし、4回目は先行する造影剤使用はなく、反対側の右前腕から点滴を行ったが、再び静脈に沿って飛び石状に赤色丘疹が生じた。また、3回目に比べて治癒に時間を要し、色素沈着が長期に残存した。4回目については、DOC点滴静注自体に対する反応が起きていたと考えられる。

5回目は、塩酸フェキソフェナジンの内服をしてDOCを2倍希釈で2時間かけて使用し、6回目は、先行する抗アレルギー薬の内服がない状態でDOCを2倍希釈で使用し、皮疹を認めなかった。DOCの希釈は、希釈濃度(w/v%) = 実投与量(g)/希釈液(ml)、流速濃度(w/v%/min) = 希釈濃度(w/v%)/投与時間(min)と定義すると、4回目までは希釈濃度0.024 w/v%、投与時間60分、流速濃度 4.0×10^{-4} w/v%/min、5回目以降は、0.012 w/v%、120分、 1.0×10^{-4} w/v%/minとなる。薬剤の希釈は、pHや浸透圧を低下させる効果があり、血管内皮細胞障害のリスクを下げると推測される。塩酸フェキソフェナジンは選択的H1受容体拮抗作用を有し、好酸球の血管内皮細胞への接着や、遊走、ロイコトリエンの遊離を抑制する。抗癌剤の濃度と過敏症発現率については、DOC希釈濃度と過敏症発現率を後ろ向きに調査した報告がある。^{14,15} 葉山らは、希釈濃度(流速濃度)を下げることで抗原認識されにくくなり、結果として過敏症発現を減少させる可能性があるとしている。点滴時間が2倍になったことによる問題点は特に見いだせなかった。

結 論

ワンタキソテール®使用時には、先行投与する薬剤に注意が必要であること、静脈炎を起こした後に、同一薬剤を再投与する場合には、血管の解剖学的要因に加えて、薬物濃度調整が皮膚反応の軽減に有効な場合もあると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. サノフィ・アベンティス. ワンタキソテール®点滴静注 20 mg/1 mL 医薬品添付文書. 2011.
2. 梅村茂樹, 矢野琢也, 山根弘路, 瀧川奈義夫, 木浦勝行, 亀井治人. ドセタキセルの投与により Persistent Serpentine Supravenous Hyperpigmented Eruption を生じた1例. 肺癌. 2009;49:198-201.
3. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghoshal L, Basu S. Letter: Docetaxel-induced supravenous serpentine dermatitis. *Dermatol Online J*. 2011;17:16.
4. 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.
5. Chan CC, Lin SJ. Images in clinical medicine. Serpentine supravenous hyperpigmentation. *N Engl J Med*. 2010;363:e8.
6. Geddes ER, Cohen PR. Antineoplastic agent-associated serpentine supravenous hyperpigmentation: superficial venous system hyperpigmentation following intravenous chemotherapy. *South Med J*. 2010;103:231-235.
7. Chu CY, Yang CH, Yang CY, Hsiao GH, Chiu HC. Fixed erythroderma plaque due to intravenous injection of docetaxel. *Br J Dermatol*. 2000;142:808-811.
8. 日本BD. 静脈炎について. <http://www.bdj.co.jp/safety/1f3pro00000crqq7.html>
9. ドセタキセル水和物注射剤 医薬品インタビューフォーム 2013年10月改訂. 改訂第12版. <http://www.info.pmda.go.jp>
10. サイドース・エルエスシー. TWEEN80を含まないドセタキセル可溶性製剤. 特表2010-530872.
11. サンド. ドセタキセル点滴静注液 20 mg/2 mL 「サンド」 医薬品添付文書. 2013.
12. テルモ. マグネスコープ®静注シリンジ 医薬品添付文書 2013年11月改訂.
13. U.S. Food and Drug Administration. Information on Gadolinium-Based Contrast Agents. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm142882.htm>
14. 葉山達也, 早坂正敏, 小沼芽生, 中山敏光, 天野定雄, 吉田善一. Docetaxel 希釈濃度による過敏症発現率の相違に及ぼす検討. 医療薬学. 2012;38:547-558.
15. 宇野勝次. 薬剤アレルギーの起因薬検出, 臨床解析および発現機構に関する研究. 医療薬学. 2010;36:613-634.