

## [短 報]

## オキサリプラチン治療再導入後の2クール目に過敏反応で心肺停止を来した直腸癌の1例

杉原 弘記<sup>\*1</sup> 岡田 昌浩<sup>\*1</sup> 岡本 伸也<sup>\*1</sup> 村上 史承<sup>\*1</sup>  
 岡崎 和子<sup>\*1</sup> 江木 美峰<sup>\*2</sup> 渡辺 陽子<sup>\*2</sup> 田代 操<sup>\*1</sup>  
 竹井 英介<sup>\*1</sup> 村田 年弘<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup>尾道市立市民病院薬剤部

<sup>\*2</sup>尾道市立市民病院看護部

<sup>\*3</sup>尾道市立市民病院外科

(2022年1月28日受理)

**【要旨】** 4年以上前にオキサリプラチン (L-OHP) による治療歴のある患者へ L-OHP 含有レジメンを再導入した。1クール目は過敏反応等の異常所見は認めなかったが、2クール目の L-OHP 開始から 20 分後に心肺停止となった。直ちに心肺蘇生法を開始し、心拍および自発呼吸は再開した。本症例の提示が今後、L-OHP の過敏反応への対応において参考になるものと考え、ここに報告する。

キーワード：オキサリプラチン (L-OHP)、心肺停止、治療再導入

## 緒 言

オキサリプラチン (L-OHP) は大腸癌化学療法におけるキードラッグの一つであるが<sup>1)</sup>、過敏反応が問題となることがある<sup>2)</sup>。L-OHP による過敏反応のリスクが高いと想定される時期は、6 サイクル目付近の遅発期と治療再導入後とされている<sup>3)</sup>。また、まれに過敏反応による心肺停止を来した報告もある<sup>4,5)</sup> ため、緊急の対応を要することがある。

今回、4 年以上前に L-OHP による治療歴のある患者へ CapeOX (カペシタピン + L-OHP) + ベバシズマブ療法として L-OHP を治療再導入した 2 クール目において、L-OHP 点滴中に過敏反応を認め心肺停止を来した症例を経験した。

これまでに L-OHP の過敏反応で心肺停止を起こした報告は遅発期 (7 サイクル目) のものはある<sup>4,5)</sup> が、治療再導入後に認めた文献報告はない。本症例の経過が今後、L-OHP の過敏反応への対応において参考になるものと考え、ここに報告する。

## 倫理的配慮

本症例は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省) に準拠し、尾道市立市民病院倫理委員会の承認 (整理番号 20-17) を得たものである。

## 症 例

69 歳、女性、身長 158 cm、体重 49.6 kg、体表面積 1.482 m<sup>2</sup>

家族歴：特記事項なし。

既往歴：狭心症、糖尿病

出産歴：あり。

アレルギー歴および薬剤などでの過敏症歴：なし。

サプリメント、健康食品などの摂取：なし。

併用薬：アスピリン腸溶錠 100 mg/日、カルベジロール錠 10 mg/日、ミヤ BM<sup>®</sup>錠 3 錠/日、ツムラ大建中湯エキス顆粒 7.5 g/日、酸化マグネシウム錠 660 mg/日、アログリプチン錠 25 mg/日、ピオグリタゾン錠 15 mg/日、ロスバスタチン口腔内崩壊錠 2.5 mg/日、トランドラプリル錠 1 mg/日、メトホルミン錠 250 mg/日。これら併用薬は 1 年以上前から服用継続中。

治療歴：2009 年に Stage IIIA 直腸癌にて腹会陰式直腸切断術施行。術後癒着性イレウスを繰り返したため、術後補助療法はなしで経過観察。2014 年 7 月 PET-CT にて肺腫瘍の指摘あり、生検の結果、直腸癌の転移と判明。2014 年 8 月より同年 9 月まで FOLFIRI (5-FU + I-LV + CPT-11) + セツキシマブ療法を 3 クール施行したが、治療経過中に Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 1 ~ 2 の全身倦怠感および食欲不振が続き、入退院を繰り返したため治療変更となり、2014 年 10 月から 2015 年 6 月まで mFOLFOX6 (5-FU + I-LV + L-OHP) + パニツムマブ療法を 10 クール施行

問合せ先：杉原弘記 〒722-8503 広島県尾道市新高山 3-1170-177 尾道市立市民病院薬剤部

E-mail : sugihara.hiroki@omhp.jp

(L-OHP はエルプラット<sup>®</sup>点滴静注液にて治療). 11クール目から Grade2 以上の末梢神経障害を認めたため, L-OHP のみ休薬して 16 クール目まで施行した. その後, 2016 年 7 月から 2017 年 2 月までカペシタビン単剤療法を施行していたが, 病勢進行に伴い 2020 年 7 月から CapeOX (カペシタビン + L-OHP) + ベバシズマブ療法開始のため, L-OHP 治療再導入となった.

### 臨床経過

CapeOX + ベバシズマブ療法 (L-OHP はオキサリプラチン点滴静注液「NK」にて治療) 1 クール目は入院にて施行し, 過敏症等の異常所見は認めなかったため, 2 クール目より外来化学療法室での施行となった. CapeOX + ベバシズマブ療法 1 クール目までの L-OHP 累積投与量は 1,190 mg/body (800 mg/m<sup>2</sup>) であった. CapeOX + ベバシズマブ療法 2 クール目の L-OHP 注開始から 20 分後に下顎呼吸となり, 心肺停止となった. 直ちに心肺蘇生法が開始された. 心電図モニターより PEA (無脈性電気活動) との判断で, 除細動処置は行われなかった. 心肺停止から 3 分後にアドレナリン注 1 mg を静注, その 1 分後に気管内挿管が行われ, バッグバルブマスク換気を開始. 1 分後に頸動脈触知可能となり心拍再開, 心拍数は 80 台となったが自発呼吸は認めず. 2 分後にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注 300 mg を静注. 1 分後には自発呼吸を認めた (図 1). 同日に気管内挿管は抜管となった.

CT にて心肺蘇生に伴う肋骨骨折を認めたが肺挫傷などはなく, 保存的治療にて経過観察となり, 3 病日目には重篤な後遺症等を認めず退院となった. なお, 本症例への L-OHP 施行は以降中止となった. 表 1 に 2 クール目の治

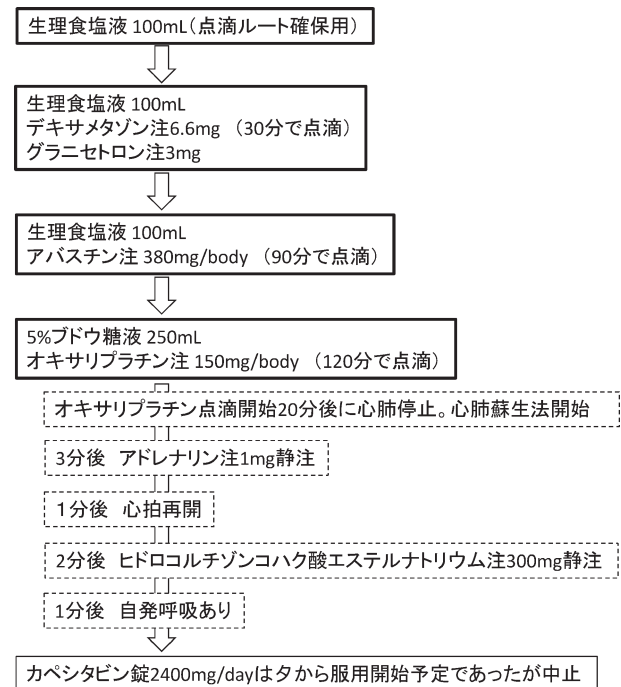


図 1 過敏反応発現時の抗がん薬投与スケジュールと治療経過

表 1 2 クール目の治療前後における血液検査値の推移

検査項目	1 クール目 day1 (点滴前)	2 クール目 day1 (点滴前)	2 クール目 day1 (心肺蘇生後)	1 週間後
白血球数 (/ $\mu$ L)	7,200	4,600	2,000	5,600
好中球数 (/ $\mu$ L)	5,900	2,800	780	3,472
好酸球数 (/ $\mu$ L)	100	100	0	0
好塩基球数 (/ $\mu$ L)	0	0	0	0
単球数 (/ $\mu$ L)	400	500	40	504
リンパ球数 (/ $\mu$ L)	700	1,200	1,180	1,624
ヘモグロビン (g/dL)	10.3	9.7	9.3	10.2
ヘマトクリット (%)	32.4	31.0	29.5	32.3
平均赤血球容積 (fL)	89.9	92.4	92.7	93.6
平均ヘモグロビン量 (pg)	28.6	29.1	29.2	29.5
平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)	31.8	31.4	31.5	31.5
血小板数 (万/ $\mu$ L)	29.6	19.7	16.6	17.0
CRP (mg/dL)	2.47	0.05	0.09	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.5	0.4	0.8
AST (IU/L)	19	17	16	15
ALT (IU/L)	6	5	5	6
ALP (IU/L)	245	199	156	223
LDH (IU/L)	229	201	223	229
$\gamma$ GT (IU/L)	14	13	11	13
アルブミン (g/dL)	3.3	3.8	2.8	3.6
クレアチニン (mg/dL)	0.68	0.66	0.66	0.71
尿素窒素 (mg/dL)	20.7	17.8	18.9	23.3
Na (mEq/L)	139	143	140	139
K (mEq/L)	4.6	4.3	4.7	4.7
Cl (mEq/L)	97	102	105	100

療前後における血液検査値の推移を記す。

## 考 察

L-OHPは大腸癌化学療法におけるキードラッグの一つであるが<sup>1)</sup>、臨床で、過敏反応が問題となることがある<sup>2)</sup>。L-OHPの投与により、その薬剤に結合するIgE抗体が産生され、マスト細胞および好塩基球に結合状態となった後、再びL-OHPが投与されて、このIgE抗体と結合すると、ヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、即時型反応のアナフィラキシーを呈すると推定されている<sup>3)</sup>。L-OHPによる過敏反応のリスクが高いと想定される時期は、6サイクル目付近の遅発期と治療再導入後とされている<sup>3)</sup>。L-OHPによる過敏反応発現のリスク因子としては、投与サイクル数に相関するとの報告<sup>6)</sup>や、L-OHPの末梢神経障害の重篤化回避を目的とした計画的な休薬をはさむ投与方法<sup>7)</sup>によりL-OHPを一定期間休薬した後に再開する場合にリスクが増加する<sup>8)</sup>、などの報告がある。さらにMoriらは、治療再導入の際のリスク因子として、休薬期間の中央値が9カ月以上であることを挙げており、インターバル9カ月以上での治療再導入群では、過敏反応発現率が41%にも増加したと報告している<sup>8)</sup>。また、過敏反応発現率が過去に投与歴のない患者群では15.2%であるが、過去に投与歴のある患者群では31.9%へ増加したとの報告<sup>9)</sup>もある。L-OHPの治療再導入後2クール目に過敏反応を認めた文献報告が2例ある<sup>10, 11)</sup>が、いずれも心肺停止には至っていない。また、L-OHPにより心肺停止を認めた文献報告が2例ある<sup>4, 5)</sup>が、いずれもL-OHP初回導入後の7クール目であった。これまでに医薬品医療機器総合機構(PMDA)への副作用が疑われる情報の報告<sup>12)</sup>としては、詳細は不明ではあるが、L-OHPによる心肺停止疑いの報告が自験例を除き12件ある。使用薬剤がエルプラット<sup>®</sup>点滴静注液であったか、後発医薬品であったかどうかについて、文献報告2例<sup>4, 5)</sup>では本文中に記載はない。しかし、そのうち1例<sup>4)</sup>については2014年11月の報告であり、国内のオキサリプラチンの後発医薬品の発売開始がすべて2014年12月以降であったことから、この1例にはエルプラット<sup>®</sup>点滴静注液が使用されていたと推測する。また、PMDAへの報告12件のうち9件はエルプラット<sup>®</sup>点滴静注液使用と記録があり、3件は不明であった。

本症例では、前L-OHP治療(mFOLFOX6+パニツムマブ療法を10クール施行)中には過敏反応を認めなかったが、前L-OHP治療から4年以上空けての治療再導入後の2クール目に心肺停止を認め、L-OHPの累積投与量は800mg/m<sup>2</sup>であった。L-OHPによる過敏反応発現群の累積投与量中央値が680mg/m<sup>2</sup>であったとの報告<sup>13)</sup>もあり、本症例でも過敏反応発現に注意を要する時期であったと思

われる。そして、本症例の前L-OHP治療ではエルプラット<sup>®</sup>点滴静注液の使用、治療再導入後のL-OHP治療ではオキサリプラチン点滴静注液「NK」の使用という製剤間の違いによる可能性については不明であるが、文献報告2例<sup>4, 5)</sup>ならびにPMDAへの副作用が疑われる情報の報告<sup>12)</sup>からは、エルプラット<sup>®</sup>点滴静注液、後発医薬品のどちらでも過敏反応による心肺停止を認める可能性があると思われる。また、ベバシズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、インフュージョンリアクション(Infusion Reaction: IR)を誘発する可能性がある<sup>1)</sup>。ベバシズマブのIRに関する文献報告は散見される<sup>14-16)</sup>が、心肺停止に言及した文献報告は見当たらない。PMDAへの副作用が疑われる情報の報告<sup>12)</sup>としては、詳細は不明であるが、ベバシズマブによる心肺停止疑いの報告が26件ある。IRの発現時期については、点滴開始30分後から2時間後が多いとするもの<sup>1)</sup>もあれば、5例中4例が2サイクル目以降の発現であったとする文献報告<sup>14)</sup>もある。また、アバスチン<sup>®</sup>点滴静注用の国内特定使用成績調査の最終解析結果<sup>17)</sup>では、発現時期は2サイクル目以降にも認めており、一定の傾向は見られなかったとされている。

本症例はベバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>)施行2クール目でもあり、PMDAへの副作用が疑われる報告の件数も少なくはなく、ベバシズマブによるIRであった可能性も否定はできない。しかし、心肺停止がL-OHP点滴中に起こったことから、L-OHP誘発の過敏反応であった可能性を考える。併用薬については1年以上前から服用中であり、内服併用薬が原因であった可能性は低いと思われる。また、2クール目の点滴治療前と心肺蘇生後の血液検査値の推移(表1)では、好中球数および単球数の低下を認めた。コルチコステロイドによる一過性の単球低下の報告<sup>18)</sup>はあるが、本症例における機序は不明である。それ以外の検査値においては、顕著な血球数の変動はなく、肝機能障害、腎機能障害が疑われる所見ならびに電解質異常も認めなかった。

今回、L-OHPの治療再導入として、CapeOX+ベバシズマブ療法2クール目のL-OHP点滴中に心肺停止に至った症例を経験した。当院の外来化学療法室では、L-OHPの治療再導入後などの過敏症状発現リスクのある症例においては、点滴開始後、数分間隔で患者の症状、バイタルなどの確認を行っていたため、治療スタッフが異常を察知し、速やかな救命措置にて重篤な後遺症などには至らなかった。L-OHP治療における過敏反応発現に対しては、6サイクル目付近の遅発期、治療再導入後は1サイクル目だけではなく2サイクル目以降においても、L-OHP点滴開始後は医療スタッフの注意深いバイタル確認等が必要である。さらに、治療再導入時にも、患者および家族への過敏反応発現の危険性を十分に説明しておく必要がある。現

在当院では、薬剤師の提言により L-OHP の再導入後ならびに再導入後の 2 サイクル目以降、もしくは、前クールにて比較的軽微な過敏反応発現後の再投与として、過敏反応が CTCAE Grade2 以下で、過敏反応再発現の危険性が患者および家族へ説明され、治療の同意を得られており、化学療法委員会へも報告されている症例においては、レジメン登録している点滴速度 (5% ブドウ糖液 250 mL + L-OHP を 2 時間で点滴) よりも緩徐に点滴を開始し、次第に点滴速度を上げていく対応をとっている (開始後 30 分間は 25 mL/h とし、次に 50 mL/h へ速度を上げて 30 分間投与、さらに 100 mL/h へ速度を上げ、点滴終了まで 100 mL/h で施行し、約 4 時間程度での投与)。原則的にモニター管理としており、血圧、脈拍数、SpO<sub>2</sub>、皮膚症状、意識レベルなどのバイタルに異常がないことを確認しながら、点滴速度を上げるようにしている。緩徐に点滴を開始している理由としては、L-OHP によるアナフィラキシーが即時型で、点滴開始 5 ~ 10 分後から出現する可能性がある<sup>3)</sup> ことから、過敏反応発現時に投与された薬剤が比較的少量にとどめられるように考えた。さらに、L-OHP の過敏反応対策として L-OHP の点滴時間を 2 時間から 4 時間へ延長することで、治療継続性が向上したとの報告<sup>13)</sup> もあることから、点滴時間の延長による過敏反応の軽減を期待した。また、L-OHP 誘発性の遅発期の過敏反応における対策として、6 サイクル目から予防的に前投薬のデキサメタゾン を 8 mg から 20 mg へ増量し、ファモチジン 20 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg を追加することで全 Grade での過敏反応発現率を 20% から 7% へ低下させた報告<sup>19)</sup> があるが、過敏反応対策の予防的な前投薬投与については今後の課題である。

利益相反： 報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019 年版. 2019. 金原出版. 東京. p.31-41.
- 2) 鈴木美穂子, 外崎明子. オキサリプラチンによる過敏反応のリスク因子と症状に関するレビュー. 国立看大研紀 2020; 19: 61-71.
- 3) Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann. Oncol.* 2012; 23: x313-319.
- 4) 田村博史, 亀山仁史, 峠 弘治, 他. Oxaliplatin アレルギーにより心肺停止を来した大腸癌多発肝肺転移の 1 例.

- 癌と化療 2014; 41: 1844-1845.
- 5) 内藤 敦, 村田幸平, 賀川義規, 他. Capecitabine + Bevacizumab の維持療法にて完全奏効に至った再発大腸癌の 1 例. *癌と化療* 2017; 44: 1811-1813.
  - 6) Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8: 210-215.
  - 7) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—A GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 394-400.
  - 8) Mori Y, Nishimura T, Kitano T, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. *Oncology* 2010; 79: 136-143.
  - 9) Sohn KH, Kang DY, Kim JY, et al. Incidence and risk of oxaliplatin-induced hypersensitivity in patients with asymptomatic prior exposure: A prospective observational study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1642-1648.
  - 10) 佐川 保, 佐藤康史, 阿部清一郎, 他. Oxaliplatin に対してアナフィラキシー反応を来した切除不能大腸癌の 1 例. *癌と化療* 2006; 33: 2093-2096.
  - 11) 片寄 友, 中川 圭, 小野川徹, 他. Oxaliplatin 再導入 2 コース目に即時型アレルギーを呈した大腸癌肝転移再発の 1 例. *癌と化療* 2011; 38: 2651-2653.
  - 12) 厚生労働省 PMDA. 副作用が疑われる症例報告に関する情報. [https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp) (2021 年 12 月 18 日参照).
  - 13) Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, et al. Management of allergic reactions to oxaliplatin in colorectal cancer patients. *J. Support. Oncol.* 2008; 6: 373-378.
  - 14) Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, et al. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: Assessment of clinical consequences. *Support. Care Cancer* 2008; 16: 393-398.
  - 15) Song X, Long SR, Barber B, et al. Systematic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2012; 7: 56-65.
  - 16) Rombouts MD, Swart EL, VAN DEN Eertwegh AJM, et al. Systematic review on infusion reactions to and infusion rate of monoclonal antibodies used in cancer treatment. *Anticancer Res.* 2020; 40: 1201-1218.
  - 17) 中外製薬株式会社. アバスタチン<sup>®</sup>点滴静注用の国内特定使用成績調査の最終解析結果. [https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ava/div/survey/doc/20190412\\_ava\\_tokuteiResult.pdf](https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ava/div/survey/doc/20190412_ava_tokuteiResult.pdf) (2021 年 11 月 1 日参照).
  - 18) Fauci AS, Dale DC, and Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 304-315.
  - 19) Kidera Y, Satoh T, Ueda S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int. J. Clin. Oncol.* 2011; 16: 244-249.

## Cardiopulmonary Arrest due to Hypersensitivity Reaction at Reintroduction of Second Cycle Oxaliplatin Treatment in Case of Rectal Cancer

Hiroki SUGIHARA,<sup>\*1</sup> Masahiro OKADA,<sup>\*1</sup> Shinya OKAMOTO,<sup>\*1</sup>  
Fumiyoshi MURAKAMI,<sup>\*1</sup> Kazuko OKAZAKI,<sup>\*1</sup> Miho EGL,<sup>\*2</sup>  
Yoko WATANABE,<sup>\*2</sup> Misao TASHIRO,<sup>\*1</sup> Eisuke TAKEI,<sup>\*1</sup> and  
Toshihiro MURATA<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Onomichi Municipal Hospital,  
1170-177, 3-chome, Shintakayama, Onomichi, Hiroshima 722-8503, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Nursing, Onomichi Municipal Hospital,  
1170-177, 3-chome, Shintakayama, Onomichi, Hiroshima 722-8503, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Surgery, Onomichi Municipal Hospital,  
1170-177, 3-chome, Shintakayama, Onomichi, Hiroshima 722-8503, Japan

**Abstract:** A regime containing oxaliplatin (L-OHP) was reintroduced to a patient previously administered L-OHP after an interval of 4 years. No abnormal finding such as hypersensitivity response was observed after the first cycle; however, after the second cycle, the patient experienced cardiopulmonary arrest 20 min after administration. Cardiopulmonary resuscitation method was conducted immediately, and heartbeat and spontaneous breathing resumed immediately. This case report is offered as reference for response to a hypersensitivity reaction to L-OHP in the future.

**Key words:** oxaliplatin (L-OHP), cardiopulmonary arrest, treatment reintroduction