

オキサリプラチンによる過敏反応のリスク因子と 症状に関する文献レビュー

鈴木美穂子¹ 外崎明子²

1 国立国際医療研究センター 2 国立看護大学校
tonosakia@adm.ncn.ac.jp

Risk Factors and Clinical Manifestations for Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity Reactions: A Mini Review

SUZUKI Mihoko¹ TONOSAKI Akiko²

1 National Center for Global Health and Medicine

2 National College of Nursing, Japan

【Keywords】 大腸がん Colorectal cancer, オキサリプラチン Oxaliplatin, 過敏反応 Hypersensitivity reaction

I. 緒 言

オキサリプラチン（Oxaliplatin：L-OHP）は第三世代の抗がん性白金錯体であり，DNA の塩基に結合し DNA 合成を阻害することで抗腫瘍効果を示す（野路，2005）。本剤は大腸がんの薬物療法におけるキードラッグの一つである（de Gramnt et al., 2000）。本邦では 2019 年版の大腸がん治療ガイドラインにおいて術後補助化学療法の選択薬の一つ，および切除不能進行再発大腸がんに対する薬物療法の一次治療選択薬の一つに位置づけられている。大腸癌は国立がん研究センターのがん統計では，男女合計の罹患率 1 位（2014 年）である（大腸を結腸と直腸に分けた場合は結腸 3 位，直腸 7 位）。また，本邦では治療切除不能な膵癌，胃癌，小腸がんに対してもオキサリプラチンの適応が拡大しており消化器系のがんに対して今後も使用が見込まれる薬剤である。

しかしアレルギー反応では稀に生命を脅かす結果となることもあり（田村ら，2014），過敏反応によりオキサリプラチンを使用した治療は中断に至ることもある（片寄ら，2011）。それにもかかわらず有効性が高い確実な予防方法はほとんどなく診断や管理に関するガイドラインは確立されておらず（Toki et al., 2014），実臨床では各施設が経験則に基づき対策を講じている。過敏反応の正確な予測と最適な管理はオキサリプラチンによる治療を受ける患者にとって重要である（Sohn et al., 2018）。

そこで，本研究はオキサリプラチンによって起こる過敏反応のリスク因子，症状およびその予防法について，文献検討により現状を明らかにし，安全な治療管理を行うための看護への示唆を得ることを目的とした。

II. 用語の定義

「過敏反応」

「既知の毒性と一致しない兆候や症状を伴う予期されない反応（原文：unexpected reaction with signs and symptoms that are not consistent with known toxicity of the drug.）」（Shepherd, 2003）と定義し，以下，HSR（Hyper Sensitivity Reaction）と記載する。

III. 方 法

文献検討を行った。医学・生物学文献検索サービスである PubMed を用い文献を検索した。検索語は【Chemotherapeutic agent OR Chemotherapeutic drug OR Antineoplastic agent】AND 【Hypersensitivity reaction OR Anaphylaxis OR Allergic reaction】を共通用語として，リスク因子は【Mechanism OR Predictors OR Factors】を，症状は【Symptoms OR Clinical presentation OR clinical manifestations】を，予防方法は【Prediction OR Prevention OR test】をそれぞれ共通用語に追加した。オキサリプラ

チンの HSR を扱った先行文献レビューは 2 件 (Makrilia et al., 2010 ; Toki et al., 2014) あり 2010 年と 2014 年に発行されている。しかし、文献検索方法について明示がないこと、オキサリプラチン過敏反応のリスク因子に関して Makrilia et al. (2010) は文献 1 件, Toki et al. (2014) は文献 3 件を紹介しているのみであること、症状の記載はあるが発症時間の記載がないことから、リスク因子と症状に関しては直近 10 年で絞り込んだ。症状については発症時期と症状の詳述があるケースレポートを選択した。予防法に関しては、ここ数年で分子標的剤の導入によりレジメンが大きく変更されてきている。そのため、検索範囲は直近 5 年とした。文献の除外基準は内容が合致しない文献、レビュー文献、白金製剤をまとめて扱っておりオキサリプラチン単独の結果が不明である文献、日本語または英語以外のものとした。

基準に沿って選定しリスク因子に関する文献 11 件、症状に関する文献 19 件、予防法に関する文献 8 件を抽出した。予防法で検討した 1 文献には過敏反応のリスク因子に関する解析が見られたためリスク因子に追加し、最終的にリスク因子 12 件、症状 19 件、予防法 8 件を分析対象とした。

IV. 結 果

1. 文献概要

リスク因子に関する 12 件の検討文献を表 1 に示す。国内文献が 6 件、国外文献が 6 件であった。すべての文献で後ろ向きにデータを抽出し、統計学的解析によりリスク因子を分析していた。レジメンに mFOLFOX6 (オキサリプラチン + ℓ -ロイコボリン + フルオロウラシル (急速静注) + フルオロウラシル (持続静注)) もしくは XELOX (オキサリプラチン + カペシタビン) を含むものが 10 件、記載なしが 1 件であった。(なお、オキサリプラチン投与量は体表面積で換算され、基本投与量は mFOLFOX6 で $85\text{mg}/\text{m}^2$, XELOX で $130\text{mg}/\text{m}^2$ である。)

症状に関する 19 件の検討文献を表 2 に示す。国内文献が 7 件、国外文献が 12 件であった。症状と発症時間が明記された文献は 16 件、投与歴の記載がある文献は 14 件であった。

予防法に関する 7 件の検討文献を表 3 に示す。国内文献が 1 件、国外文献が 6 件であった。予防法として、オキサリプラチンにデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (以下、デキサメタゾンと記載) を混注する方法 1 件、標準投与時間より時間をかけて投与する方法 1 件、脱感作療法 3 件であった。診断ツールとして皮膚テスト 2 件、薬物誘発試験 1 件、好塩基球活性化試験 1 件であった。

2. オキサリプラチンによる HSR のリスク因子

各文献の概要を表 1 に発表年次順に示す。各文献で抽出されたリスク因子は多い順に性別 4 件、前投薬としてのデキサメタゾンに関する事項 3 件、オキサリプラチンの無治療期間 (free interval) があること 2 件、サイクル数 2 件、年齢 2 件、白金製剤投与歴があること 1 件、オキサリプラチン投与歴があること 1 件、血液・生化学検査値 (より高い好中球数, より低い単球数, より高い好酸球, より低い LDH 値, 血清 Alb 値 (カットオフ値 $4.1\text{g}/\text{dl}$)) 各 1 件、既存のアレルギー歴 (食べ物, 薬剤, 花粉症, アレルギー性鼻炎) 1 件、オキサリプラチン点滴用量 1 件、体表面積 1 件であった。

一方で性別、前投薬としてのデキサメタゾン、以前の投与歴、年齢は過敏反応と統計学的に優位な相関は認められなかったとする報告もあった。Yamauchi et al. (2015) はオキサリプラチン投与歴に関して、Ohta et al. (2017) は白金製剤投与歴に関して、Yamauchi et al. (2015), Ohta et al. (2017), Mori et al. (2010), Shao et al. (2010), Nishihara et al. (2017) は性別に関して、Seki et al. (2011), Ohta et al. (2017), Nishihara et al. (2017) は前投薬としてのステロイドに関して過敏反応と相関関係は示さなかったことを報告した。年齢に関しては、分析を行った文献のうち、10 文献中 8 文献で相関は示されなかったと報告された。

過敏反応と抗がん剤サイクル数との関係について、Park et al. (2016) の研究では性別、体表面積、サイクル数、用量 (mg/m^2), 投与量 (mg), 累積投与量 (mg) の交絡を制御し、ロジスティック回帰分析では有意差は示されなかったものの、相関分析でサイクル数との相関が示された ($p < 0.001$)。Seki et al. (2011) の研究では t 検定, U 検定およびフィッシャーの正確確率検定により、サイクル数との相関が報告された ($p = 0.049$)。Mori et al. (2010) は多変量ロジスティック回帰分析から、Stop-and-go 方法によりオキサリプラチンを休薬し後に再開する場合に、中央値 9 ヶ月以上の休薬期間はリスクを高めること (OR = 3.1, 95% CI 1.2-7.7, $p = 0.016$) を示した。Sohn et al. (2018) は年齢、性別、抗がん剤の治療目的、曝露歴、オキサリプラチンの無治療期間、好酸球数、累積投与量を交絡制御し、オキサリプラチンへの曝露歴はリスクを高めること (OR 3.78, 95% CI 2.46-5.79, $p < 0.001$)、特に以前の投与からの期間が長期 (36 ヶ月以上) で空いている場合にはリスクが高まること (OR 4.85, 95% CI 1.60-14.37, $p = 0.005$) を報告した。

Mori et al. (2010) は 223 例を検討した結果から休薬後の再開患者群 (インターバル中央値 9 ヶ月以上) では 41% にも増加したことを、Sohn et al. (2018) も同様に、HSR 発生率は過去に投与歴のない患者群で 15.2% である

表 1. オキサリプラチン過敏反応のリスク因子と発生率

著者, 発行年, 国	患者数 (名)	発生率 (%) (重度)	交絡制御 [分析手法]	結果 (リスク因子) オッズ比 (95% CI) または相関係数	HSR 発症時 サイクル数 (中央値)
Zhao et al., 2010 中国	109	11.9 (G3 8.7)	[解 2 乗検定, t 検定]	性差 (p=0.036), 女性	5
Mori et al., 2010 日本	223	7.1 (6 サイクル以下) 20.6 (6 サイクル以上) 再開 41	記載なし [多変量ロジスティック回帰分析]	年齢(≤60 歳) OR=3.5 (1.4-8.6), p=0.007 L-OHP ^a 無治療期間 (中央値 9 カ月) OR=3.1 (1.2-7.7), p=0.016	再投与後 2~3
Shao et al., 2010 台湾	383	12.3	記載なし [多変量分析コックス比例ハザードモデル]	L-OHP ^a 1 回用量 HR=2.094, p=0.017 前投薬 (5mg テキサメタゾン) の有無 HR=1.024, p=0.004	10
Seki et al., 2011 日本	108	G1-2 13.0 (G3-4 9.3)	[独立 2 群検定, ウェルチの t 検定, マンホイットニーの U テスト, フィッシャーの正確確率検定]	G1-2: 女性 (p=0.037), 既存のアレルギー (p=0.003), より低い LDH (p=0.003) G3-4: より高い好中球数 (p=0.007), より低い単球数 (p=0.007), サイクル総数 (p=0.049)	G1-2 : 8.4±4.4 G3-4 : 9.3±3.9
Kim et al., 2012 韓国	393	10.7 (0.76)	年齢, 性別, 抗がん剤治療の目的, L-OHP1 回用量 テキサメタゾン用量 [ロジスティック回帰分析]	前投薬 テキサメタゾン用量 (≤20mg) OR=3.74 (1.34-10.46), p=0.012	8
Parel et al., 2014 フランス	191	8.9 (G3 1.6)	[フィッシャーの正確確率検定, ウィルコクソン検定]	女性 (p=0.0147), 若い年齢 (平均 56.2 歳) (p=0.0405), 白金製剤投与歴 (p=0.0220)	—
Okayama et al., 2015 日本	162	17.2 (5.6)	記載なし [ロジスティック回帰分析]	男性 OR=3.624 (1.181-11.122), p=0.024 より高い好酸球 OR=35.118 (1.058-1166.007), p=0.046	8
Yamauchi et al., 2015 日本	62	11.30	[独立 2 群検定]	前投薬 テキサメタゾン用量 (≤12mg) (p=0.0103)	8
Park et al., 2016 韓国	271	16.7	性別, 体表面積, サイクル数, 用量 (mg/m ²), 投与量 (mg), 累積投与量 (mg) [ロジスティック回帰分析, X ² 検定]	統計的有意差なし。ただし, 相関分析で投与サイクル数に相関が見られた (p<0.001)	98
Ohta et al., 2017 日本	240	mFOLFOX ^b 14, XELOX ^c 19.2	記載なし [多変量ロジスティック回帰分析]	体表面積 ≥ 157m ² OR=2.18 (1.02-4.65), p=0.045	—
Sohn et al., 2018 韓国	793	18.7 投与歴無 15.2%, 投与歴有 31.9%, HSR 歴有 75.0%	年齢, 性別, 抗がん剤の治療目的, 曝露歴, オキサリプラチン無治療期間, 好酸球数, 累積投与量 [多変量回帰分析]	L-OHP ^a 以前の無症候性曝露歴 OR=3.78 (2.46-5.79), p<0.001 長期の無投与期間 (36 カ月以上) OR=4.8 5 (1.60-14.37), p=0.005	投与歴無 4.72±2.73 投与歴有 2.71±1.90 HSR 歴有 2.18±2.72
Nishihara et al., 2017 日本	144	7.6 (G3 4.2)	記載なし [二変量ロジスティック回帰分析]	Alb 値 OR=5.23 (1.32-20.8), p=0.019 カットオフ値 4.1g/dl	9

— : 該当なし G: Grade (NCI-CTCAE); National cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.)
a L-OHP : オキサリプラチン, b mFOLFOX (L-OHP+ ϕ ロイコポリン+フルオロウラシル, c XELOX (オキサリプラチン+カペシタビン)

表 2. 過敏反応症状と発症時間

文献	発症時間	症状	レジメン	発症時 サイクル数	前投薬の有無	L-OHP投与 歴の有無
Koami et al., 2016 日本	2分後	蕁麻疹, 意識消失	XELOX ^a	2	—	あり
田村ら, 2014 日本	3分後	大量の発汗と痙攣とともに意識レベル低下, 心肺停止	mFOLFOX ^b + BV ^c	7	デキサメタゾン66mg グラニセトロン8mg	なし
町田ら, 2015 日本	4分後	咳嗽, 息の苦しさ, 吐き気, 嘔吐, 全身倦怠感, 両手の熱感両手掌の発赤, 掻痒感, 頭痛	mFOLFOX ^b + BV ^c	8	グラニセトロン 3mg + ファモチジン 20mg + デキサメタゾン 6.6mg	なし
片寄ら, 2011 日本	約5分	顔面に軽度の痒み, 蕁麻疹, 皮膚紅潮, 嘔気嘔吐 (G1)	CapeOX ^a / BV ^c 再開	再開2	デキサメタゾン66mg パロノセトロン0.75mg	あり
Martin-Lazaro et al., 2014 スペイン	数分後	全身性掻痒 (特に掌と足裏), 呼吸困難, 低血圧, 流涙, 鼻汁	L-OHP ^a , 5FU ^d , ロイコボリン	7	—	なし
片桐ら, 2018 日本	開始直後	紅斑出現 (G2)	mFOLFOX ^b + BV ^c	3	—	あり
Waddle et al., 2017 USA	10分後	掻痒感, 紅斑, 咽頭違和感, 約 1 時間後に血尿, DIC	FOLFOX ^b + ラムシルマブ	—	—	あり
Chang et al., 2011 台湾	10分後	胸骨後部圧迫感と息切れ, 低血圧, 重度の発汗, 混乱	L-OHP ^a , 薬物カルシウム, FU ^d	—	グラニセトロン 3mg + デキサメタゾン 10mg	なし
Suzuki et al., 2013 日本	15分後	悪寒, 発熱, 低血圧, 鼻出血と点状出血 (血小板減少症)	mFOLFOX ^b	23	—	—
Li et al., 2009 USA	1時間後	咳嗽	L-OHP + マイトマイシン	4	デキサメタゾン 20mg オンダンセトロン 8mg	なし
Khurana, 2016 USA	30分 Day2	嘔気, 嘔吐, 脱水, 失神	mFOLFOX ^b	1 2	—	—
Pietrantonio et al., 2010 イタリア	L-OHP 投与 終了直後	斑状出血と点状出血 (特に顔面と四肢) 分裂赤血球と血小板減少症	FOLFOX ^d	12	—	—
Choi et al., 2018 韓国	L-OHP 投与 完了10分後	口唇腫脹, 喉の絞扼感, 重度息切れ, 喘鳴, 血圧やや上昇	XELOX ^a	—	—	—

Masse et al., 2017 フランス	開始約 8時間後	主に上下肢に掻痒性多型 斑点状発疹	ドセタキセル、L- OHP ^a 、5FU ^d	7	—	—
Potenza et al., 2010 イタリア	10時間後	感覚異常と喉頭痙攣	FOLFOX ^b + セツキシマブ	6	セロトニン コルチコステロ イド、抗ヒスタミン受容体	なし
Forcello et al., 2015 USA	記載なし	急性の血球減少	mFOLFOX ^b	再開9前	—	—
Kobayashi et al., 2013 日本	day2, day3	day2G1の嘔気 day3に喘鳴を伴う呼吸困難、喀血	FOLFOX ^b +BV ^c	3	—	なし
Mason et al., 2011 UK	投与途中 24時間後	悪寒 直腸出血し血小板減少	FOLFOX ^b	再開1	—	あり
Bautista, 2010 USA	1時間内 24時間後 5-10分後 その後	気管支痙攣、酸素濃度の低下、悪寒、投与 最後に歯肉出血 血小板減少症 発疹、掻痒感 血小板減少症	FOLFOX ^b BV ^c +L-OHP ^a +5FU ^d	再開3 再開3	—	あり あり

—：記載なし L-OHP：オキサリプラチン

G: Grade(NCI-CTCAE);National cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.)

a XELOX/CapeOX：オキサリプラチン+カペシタビン, b FOLFOX4/mFOLFOX6：L-OHP+ℓロイコボリン+フルオロウラシル（急速静注）+フルオロウラシル（持続注入）, c BV：アバスチン, d FU：フルオロウラシル, e L-OHP：オキサリプラチン

表 3. オキサリプラチンの過敏反応に関する予防法

著者名	カテゴリ	患者数(名)	レジメン	前処置薬	方法	成果
Yoshida et al., 2015 日本	ステロイド強化	73	XELOX ^a ± BV ^b	パロノセトロン 0.75mg+デキサメタゾン 6.6mg	L-OHP ^d 130mg/m ² + 5%ブドウ糖液 250ml にデキサメタゾン 6.6mg 混注	計 3 人に紅斑(G1)
Zhang et al., 2017 中国	投与速度調整	775	—	—	標準投与(2 時間)と延長群を比較 (L-OHP ^d 総量の 1/5 を 5%ブドウ糖液 500ml に加え同一流速で 1 時間投与。残り 4/5 を 5%ブドウ糖液 500ml に加え同一流速で 6 時間投与)	過敏反応発生率: 標準 13.6% 延長 3.4% 症状: 標準 G1 13 人, G2 62 人, G3 5 人, G4 1 人 延長 G1 2 人, G2 4 人。
Park et al., 2016 韓国	皮膚テスト 脱感作療法	12	FOLFOX ^c Xelox ^a	デキサメタゾン 8mg+クロルフェニラミンマレイン酸 4mg	脱感作療法開始 30 分前に皮膚テスト実施 濃度の異なる 4 つのバッグを作り, 60ml/h で開始し 15 分毎 120ml/h, 240ml/h へ流速変更	87.5%が緩徐な反応もしくは反応なし。緩徐な反応を示した全 9 名は皮膚テスト陽性
Berges-Gimeno et al., 2019 ス페인	脱感作療法	67	FOLFOX ^c XELOX ^a 等	詳細な薬剤名の記載なし	HSR 患者に対し脱感作療法を行った場合と, HSR がなく標準的投与を行った患者の生存率を後ろ向きに比較	生存率は脱感作療法投与患者で 23.7 カ月, 標準投与で 34.5 カ月。 生存率に有意差はなし(p=0.104)
Pérez-Rodríguez et al., 2018 スペイン	皮膚テスト 脱感作療法	30	—	30 分前に d-クロロフェニルミンマレイン酸塩 5mg, ラニチジン 50mg	初期反応の 1 または 2 週後に皮膚テスト実施 L-OHP ^d 溶解液を 5ml/h から開始し 15 分毎に 10, 25, 50, 75, 100ml/h と流速変更 最大 250ml/h	30 名中 8 名が何らかの反応を生じ全てで皮膚テスト陽性。皮膚テストは 80%が陽性, 16.6%が陰性, 1 名が評価不能
Alvarez-Cuesta et al., 2015 ス페인	薬物誘発試験	186	—	詳細な薬剤名の記載なし	皮膚テスト, IgE 試験, 薬物誘発試験	L-OHP ^d 特異的 IgE 感 34%, 特異度 90.3%。皮膚テスト感度 57.5%, 特異度 91.7%。
Ornelas C et al., 2018 USA	好塩基球活性化試験 (BAT)	12	L-OHP ^d	使用なし	前投薬投与前に, HSR を起こした患者群と曝露歴なし群の採血を実施。L-OHP ^d 濃度を 150, 50, 5, 0.5µg/ml に調整し試験実施。	曝露歴なし群より HSR あり群で CD203 の発現率が高かった。特に 150µg/mL 濃度で顕著。

—: 記載なし G-Grade(NCI-CTCAE); National cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event)

^a XELOX: オキサリプラチン+カペシタジン, ^b BV: アバスチン, ^c FOLFOX: L-OHP+ℓロイコボリン+フルオロウラシル, ^d L-OHP オキサリプラチン

が、過去に投与歴のある患者群では 31.9% と 2 倍に増加したことを報告した。

文献検索の結果、文献ごとに手法、解析項目および結果が異なっており、リスク因子に関する統一した見解は認められなかった。サイクル数と以前に投与歴があり長期の期間をおいての再開は複数文献で抽出された因子であった。しかし、長期の期間について統一した見解は得られなかった。

3. オキサリプラチン HSR の発症時間と症状

各文献の概要を発症時間の順に表 2 に示す。19 件のケースレポートのうち、症状と発症時間が明記された 16 文献では投与開始 10 分以内の発症が 7 件と最も多く、「数分後」と「開始直後」も含めると計 9 件で半数以上を占めた。10 ～ 15 分以内は 1 件、15 ～ 30 分以内は 1 件、30 分～1 時間以内は 2 件、8 時間後は 1 件、10 時間後は 1 件、24 時間後は 2 件、Day2, 3 は 1 件であった。

10 分以内に HSR を起こした 9 名のうち、皮膚症状（蕁麻疹、両手掌の発赤、掻痒感、皮膚紅潮、紅斑）は 6 名、呼吸器症状（咳嗽、息の苦しさ、息切れ、呼吸困難、咽頭違和感）は 4 名に見られた。Ichikawa et al. (2009) は低酸素血症（SpO₂ 92% 以下）が生じた 42% の患者のうち呼吸困難を訴えた患者は 15.8% のみであったことを報告している。24 時間後に血小板減少症を呈した 2 名の患者は、それぞれオキサリプラチン投与途中に悪寒（Mason et al., 2011）、投与 1 時間以内に気管支痙攣、酸素濃度低下、悪寒、歯肉出血（Bautista et al., 2010）を呈していた。

オキサリプラチン HSR の症状は多彩であるが（Toki et al., 2014）、最も多く観察された症状は呼吸器症状（48%）と皮膚症状（50%）であったことがこれまでに報告されており（Maindrault-Goebel et al., 2005）、本結果は先行研究と同様であった。

4. 予防方法

各文献の概要をカテゴリー別に表 3 に示す。73 名の患者に対し、前投薬とは別にオキサリプラチンと 5% ブドウ糖 250ml にデキサメタゾン 6.6mg 混注した結果、HSR は計 3 人であり Gradel の紅斑のみであったこと（Yoshida et al., 2015）や、775 名の患者に対し、オキサリプラチンを 2 時間かけて投与する標準投与群と濃度と流速を 2 段階に変更し 6 時間かけて投与した群を比較し、HSR 発生率は標準投与群で 13.6% であったが 6 時間かけて投与した群では 3.4% と低く症状が緩徐であったことが示された（Zhang et al., 2017）。手順を簡略化した 11 ステップの脱感作療法の新プロトコルが有効であったこと（Park et al., 2016）や脱感作療法を用いて投与された HSR 患者群と標準的投与が行われた HSR 歴無しの患者群の生存率に有意差がな

かったことが示された（Berges-Gimeno et al., 2019）。

脱感作療法前の診断ツールとして、Alvarez-Cuesta et al. (2015) はオキサリプラチンに過敏反応を生じた患者を対象とした特異的 IgE テストの特異度が 90.3%、皮膚テストの特異度が 91.7% と高かったことからこれらの検査の有用性を示唆した。しかし、皮膚テストでは局所的に皮膚反応を引き起こすなど不利な点もあり、近年では体外で検査可能な好塩基球活性化試験も試みられている。Ornelas et al. (2018) はオキサリプラチン HSR 患者群では起こしていない群に比べ好塩基球の CD203 の発現率が高かったことから、皮膚テストに代わる診断ツールとして好塩基球活性化試験の可能性を示唆した。

以上のように HSR の予防方法についてはその効果について報告されているが、各施設の単独試験であり多施設試験結果は見当たらなかった。前投薬等同時に実施している治療内容の有無を明記していない論文もあること、対象人数に大きなばらつきがあること、有害事象の判定が CTCAE 等の世界共通基準で判定されていないものも含まれているといった問題点も散見された。

V. 考察および看護への示唆

文献検討の結果、リスク因子に関する統一した見解は認められなかった。先行研究と同様に症状は多彩であるが、皮膚症状と呼吸器症状を呈することが多く、多くは開始 10 分以内に起こる即時型であった。ハイリスク患者を識別し HSR の発症に備え早期発見を行うこと、HSR 発症時には速やかに対応することは臨床において重要である。文献検討の結果を踏まえ安全な治療管理における視点を考察し看護への示唆を述べる。

これまでもオキサリプラチンを含むレジメンの投与 7 サイクル目（中央値）（Maindrault-Goebel et al., 2005）、6 コース後（Makrilia et al., 2010）、平均 6 ～ 10 サイクルの投与後（Toki et al., 2014）など複数回投与後に過敏反応が発症しやすいことが報告されている。リスク因子の分析対象である 12 文献中 11 件より抽出した HSR 発症時のサイクル数中央値は 5 ～ 10 サイクル目であり（表 1）、これまでの報告と一致する結果であった。リスク因子を解析した Seki et al. (2011) と Park et al. (2016) の結果からも、サイクル数は過敏反応発生に関わるリスク因子の 1 つであることが示唆される。

また、HSR 発生率はこれまでに 10 ～ 18.9%（Makrilia et al., 2010）、8.9% ～ 23.8%（Toki et al., 2014）と報告されているが、休薬後再開患者では 41% であったことが報告されている（Mori et al., 2010）。大腸がん治療ガイドラインでは、蓄積性の神経毒性が増悪する前に休薬すること、病状増悪や神経毒性に改善が見られたら再導入を考慮するこ

とが推奨されている。Sohn et al. (2018) の研究からも、以前にオキサリプラチンの無症候性曝露歴があること、長期 (36 ヶ月以上) の期間をおいてから再投与することはリスク因子の 1 つであることが示唆されており、休薬後の再開投与に際してはより慎重に状態を観察すべきであると考え。休薬後に再投与を行った患者では 2～3 サイクル目に即時型アレルギーを生じることが最も多かったことが報告されている (Mori et al., 2010)。検討文献数が少ないという限界はあるが、症状に関する 19 件のケースレポートからも、以前に投与歴のある患者 7 名のうち再投与患者 6 名で 1～3 サイクル目に HSR が生じている (表 2)。休薬せず治療を行っている患者と休薬後の再開患者では HSR 発生時期が異なることも投与管理の上で留意すべきである。今回、検討した文献の中で、リスク因子の解析項目に HSR 発症歴を含めた文献は見られなかった。HSR 発症歴がある患者群では HSR 発症率 75.0% との報告もある (Sohn et al., 2018)。患者背景に留意したリスクアセスメントを行い、チーム内で情報共有を図り投与管理を行い HSR 早期発見につなげる必要がある。

オキサリプラチン HSR の症状は多彩であり、発症機序には I～IV 型のアレルギーが関与していると考えられている (Maindault-Goebel et al., 2005; Forcello et al., 2015)。概ね即時型である I 型アレルギーの関与が考えられており (Caiado et al., 2015)、「エルプラット適正使用ガイド」ではオキサリプラチン投与開始から 30 分以内のアレルギー発現が 80.7% であったことが報告されている。少なくとも投与開始 10 分は患者のそばに付き添うなどいつでも患者の急変に備えるようにし、30 分は頻回な見回りが必要であると考え。症状は多彩であるが皮膚症状 (蕁麻疹、掻痒感、皮膚紅潮、紅斑) と呼吸器症状 (咳嗽、息の苦しさ、息切れ、呼吸困難、咽頭違和感) は最も報告件数が多く、投与前後の皮膚症状を注意深く観察することや、呼吸状態は初期の見た目より重度であることに注意しサチュレーションモニターを使用することは有用である。

HSR は遅発性 (24 時間以降に発生) にも生じる危険性が示されており (Kobayashi et al., 2013; Masse et al., 2012; Potenza et al., 2010)、遅発性の反応も含めると過敏反応発生率は 23.8% と増加したと報告されている (Ichikawa et al., 2009)。投与中の兆候を見逃さないことや、通院患者にはあらかじめ帰宅後に生じる症状の中で、医療従事者への報告や相談が必要な症状についての指導が重要である。重大な血球減少も報告されており鼻血のような症状は軽微なものであっても注意深く経過を観察しておく必要があるとされている (Pietrantonio et al., 2010)。遅発性の HSR にも十分留意し、点滴投与中の患者状態の観察と帰宅後に向けた患者指導を行うことが必要である。

HSR により治療継続が困難になる場合や時として患者

の命に関わることもあるため予防や HSR 後の安全な再投与の方法を検討することは意義がある。

これまでも脱感作療法を推奨する有望な報告はいくつかあるが、単施設での試みであり、前処置薬、点滴時間や増加するオキサリプラチン濃度はさまざまであった。大規模臨床試験による結果の統合を可能にし、有効性と忍容性の観点から一貫した結果が得られるよう標準的な脱感作療法プロトコルを確立していくことが今後の課題といえる。

以上では投与前に HSR 発生リスクを評価し、投与中の症状観察へつなげていく視点を述べた。HSR 発生時の早期対応や患者教育や不安軽減への支援も同時に行っていく必要がある。

VI. 結 論

文献検討の結果から、以下のことが明らかになった。

1. リスク因子に関する文献検討の結果、サイクル数は HSR と相関があること、長期間をおいての再開はリスクを高めることが指摘されているものの、文献ごとに手法、解析項目および結果が異なっており統一した見解は認められなかった。
2. HSR はいつでも起こりうるが、ケースレポートではオキサリプラチン投与開始から 10 分以内に早発性の HSR が生じたことを報告したものが多く、症状は多彩であるが皮膚症状と呼吸器症状を呈するものが多かった。
3. 確実な予防法はいまだ確立されておらず、対象症例数を増やした大規模な多施設共同研究、発症時の重症度判定について、CTCAE 等の共通評価基準を利用するなどにより、研究成果の統合を可能とすることが今後の研究課題といえる。
4. 患者背景から HSR 発生のリスクアセスメントを行い、投与中は症状観察を行い、HSR 早期発見に努め HSR 発生時には早期対応を行う。過敏反応は遅発性にも生じること留意し、投与中だけではなく帰宅後に向けた患者教育を行うことも必要である。

利益相反 (COI)

開示すべき COI はない。

■文 献

- Alvarez-Cuesta, E., Madrigal-Burgaleta, R., Angel-Pereira, D., Ureña-Tavera, A., Zamora-Verduga, M., Lopez-Gonzalez, P. et al. (2015). Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy*, 70(7), 784-94.
- Bautista, MA., Stevens, WT., Chen, CS., Curtis, BR., Aster,

- RH., & Hsueh, CT. (2010). Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature. *Journal of Hematology and Oncology*, 3:12, <https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-12>.
- Berges-Gimeno, MP., Carpio-Escalona, LV., Longo-Muñoz, F., Bernal-Rubio, L., Lopez-Gonzalez, P., Gehlhaar, P., et al. (2019). Does Rapid Drug Desensitization to chemotherapy affect survival outcomes?. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 30(4), <https://doi.org/10.18176/jiaci.0425>.
- Caiado, J., & Castells, M. (2015). Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs. *Current Allergy and Asthma Reports*, 15(4):15, doi: 10.1007/s11882-015-0515-3.
- Chang, PH., Hung, MJ., Yeh, KY., Yang, SY., & Wang, CH. (2011). Oxaliplatin-induced coronary vasospasm manifesting as Kounis syndrome: a case report. *Journal of Clinical Oncology*, 29(31), 776-778.
- Choi, YJ., Oh, KH., Kang, HR., & Lee, SJ. (2018). Oxaliplatin-induced acute tubulointerstitial nephritis: Two case reports. *Clinical Nephrology*, 89(2), 130-134.
- 大腸がん治療ガイドライン 医師用 2019 年版, 2019 年 10 月 8 日アクセス, http://www.jscrc.jp/guideline/2019/index_guide.html
- de Gramont, A., Figer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., & Cassidy, J. (2000). Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(16), 2938-2947.
- エルプラット®点滴静注適正使用ガイド, 2019 年 10 月 8 日アクセス, https://www.yakult.co.jp/ph/?action=File&type=static&id=009_12.pdf
- Forcello, NP., Khubchandani, S., Patel, SJ., & Brahaj, D. (2015). Oxaliplatin-induced immune-mediated cytopenias: a case report and literature review. *Journal of Oncology of Pharmacy Practice*, 21(2), 148-156.
- Ichikawa, Y., Goto, A., Hirokawa, S., Kijima, M., Ishikawa, T., Chishima T., et al. (2009). Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 39(9), 616-620.
- 片桐光浩, 三輪啓介, 下村晋, 四方田隆任, 田尻健亮, 長主祥子, 他 (2018). Oxaliplatin のアレルギーに対して脱感作療法が有効であった直腸癌術後再発の 1 例. 癌と化学療法, 45(5), 875-878.
- 片寄友, 中川圭, 小野川徹, 吉田寛, 元井冬彦, 内藤剛, 他 (2011). 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. 癌と化学療法, 38(13), 2651-2653.
- Khurana, A., Mitsis, D., Kowlgi, GN., Holle, LM., & Clement, JM. (2016). Atypical presentation of fever as hypersensitivity reaction to oxaliplatin. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 22(2), 319-324.
- Kim, MY., Kang, SY., Lee, SY., Yang, MS., Kim, MH., Song, WJ., et al. (2012). Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: clinical features and risk factors in Koreans. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(4), 1209-1215.
- Koami, H., Sakamoto, Y., Furukawa, T., Imahase, H., Iwamura, T., & Inoue S. (2016). Utility of rotational thromboelastometry for the diagnosis of asymptomatic hyperfibrinolysis secondary to anaphylaxis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 27(4), 450-453.
- Kobayashi, T., Masaki, T., Kogawa, K., Matsuoka, H., & Sugiyama, M. (2013). Hemoptysis and acute respiratory syndrome (ARDS) as delayed-type hypersensitivity after FOLFOX4 plus bevacizumab treatment. *International Surgery*, 98(4), 445-449.
- Li, J., Peccerillo, J., Kaley, K., & Saif, MW. (2009). Variant hypersensitivity reaction (HSR) presented with persistent dry cough after receiving oxaliplatin in a pancreatic cancer patient. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 8(3), 165-168.
- 町田智彦, 田中純一, 寺島毅 (2015). Oxaliplatin によりアナフィラキシーショックを来した大腸癌の 1 例. 癌と化学療法, 42(12), 2154-2156.
- Maindrault-Goebel, F., André, T., Tournigand, C., Louvet, C., Perez-Staub, N., & Zeghib, N. (2005). Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *European Journal of Cancer*, 41(15), 2262-2267.
- Makrilia, N., Syrigou, E., Kaklamanos, I., Manolopoulos, L., & Saif, MW. (2010). Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Metal Based Drugs*. doi. 10.1155/2010/207084.
- Masse, MS., Caimmi, D., & Demoly, P. (2012). A delayed reaction to oxaliplatin. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 22(5), 372-373.
- Mason, JM., & Rees, GJ. (2011). Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(4), 433-435.
- Martin-Lazaro, J., Firvida, JL., & Berges-Gimeno, P. (2014). Anaphylaxis after oxaliplatin allergy skin testing.

Journal of investigational Allergology & Clinical immunology, 24(4), 269-270.

- Mori, Y., Nishimura, T., Kitano, T., Yoshimura, K., Matsumoto, S., Kanai, M., et al. (2010). Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. *Oncology*, 79(1-2), 136-143.
- Nishihara, M., Nishikura, K., Morikawa, N., & Yokoyama, S. (2017). Factors Influencing the Appearance of Oxaliplatin-Induced Allergy. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(12), 2105-2109.
- 野路雅英 (2005). 第三世代の抗癌性白金錯体の開発 オキサリプラチン. 鈴鹿医療科学大学紀要, 19-30.
- Ohta, H., Hayashi, T., Murai, S., Shiouchi, H., Ando, Y., Kumazawa, S., et al. (2017). Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 79(5), 1021-1029.
- Okayama, T., Ishikawa, T., Sugatani, K., Yoshida, N., Kokura, S., Matsuda, K., et al. (2015). Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: Identifying the Risk Factors and Judging the Efficacy of a desensitization Protocol. *Clinical Therapeutics*, 37(6), 1259-1269.
- Orneals, C., Caiado, J., Campos, Melo, A., Pereira, Barbosa, M., Castells, MC., & Pereira, Dos, Santos, MC. (2018). The Contribution of the Basophil Activation Test to the Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin. *International Archives Allergy & Immunology*, 177(3), 274-280.
- Parel, M., Ranchon, F., Nosbaum, A., You, B., Vantard, N., & Schwiertz, V. (2014). Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 15:1. doi: 10.1186/2050-6511-15-1.
- Park, HJ., Lee, JH., Kim, SR., Kim, SH., Park, KH., Lee, CK., et al. (2016). A New Practical Desensitization Protocol for Oxaliplatin-Induced Immediate Hypersensitivity Reactions: A Necessary and Useful Approach. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 26(3), 168-176.
- Pérez-Rodríguez, E., Martínez-Tadeo, JA., Pérez-Rodríguez, N., Hernández-Santana, G., Callero-Viera, A., Rodríguez-Plata, E., et al. (2018). Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice*, 6(5), 1621-1627.
- Pietrantonio, F., Di, Bartolomeo, M., Buzzoni, R., & Bajetta, E. (2010). Acute immune-mediated thrombocytopenia due to oxaliplatin administration: a case report. *Tumori*, 96(1), 154-156.
- Potenza, S., Nasti, G., Ottaiano, A., Filippelli, A., Rossi, F., & Capuano, A. (2010). Severe respiratory symptoms to oxaliplatin infusion: a case report of delayed hypersensitivity reaction. *Investigational New Drugs*, 28(2), 185-186.
- Seki, K., Senzaki, K., Tsuduki, Y., Ioroi, T., Fujii, M., Yamauchi, H., et al. (2011). Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *International Journal of Medical Science*, 8(3), 210-215.
- Shao, YY., Hu, FC., Liang, JT., Chiu, WT., Cheng, AL., & Yang, CH. (2010). Characteristics and risk factors of oxaliplatin-related hypersensitivity reactions. *Journal Formosan Medical Association*, 109(5), 362-368.
- Shepherd, GM. (2003). Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drug. *clinical reviews in allergy and immunology*, 24(3), 253-262.
- Sohn, KH., Kang, DY., Kim, JY., Lee, SY., Lee, KH., Han, SW., et al. (2018). Incidence and Risk of Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity in Patients with Asymptomatic Prior Exposure: A Prospective Observational Study. *The Journal of Allergy Clinical Immunology in Practice*, 6(5), 1642-1648.
- Suzuki, K., Oda, H., Sugawara, Y., Masuya, M., Nakase, K., Fujioka, M., et al. (2013). Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Internal Medicine*, 52(5), 611-615.
- 田村博史, 亀山仁史, 峠弘治, 臼井賢司, 榎本剛彦, 渡邊直純, 他 (2014). 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. 癌と化学療法, 41(12), 1844-1845.
- Toki, M. I., Saif, M. Wasif., & Syrigos, K. N. (2014). Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin and their clinical management. *Expert opinion on drug safety*, 1545-1554.
- Waddle, M., Irvin, M., Gupta, E., Gibbs, M., Kakar, TS., Gannon, NA., et al. (2017). Acute Disseminated Intravascular Coagulation after Oxaliplatin Infusion. *Chemotherapy*, 62(5), 295-300.
- Yamauchi, H., Goto, T., Takayoshi, K., Sagara, K., Uoi, M., Kawanabe, Cey., et al. (2015). A retrospective analysis of the risk factors for allergic reactions induced by the administration of oxaliplatin. *European Journal of Cancer Care*, 24(1), 111-116.

Yoshida, Y., Hirata, K., Matsuoka, H., Iwamoto, S., Kotaka, M., Fujita, H., et al. (2015). A single-arm Phase II validation study of preventing oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions by dexamethasone: the AVOID trial. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 6067-6073.

Zhang, X., Zhao, Y., Zheng, Y., & Dong, Y. (2017). The

Effects of Prolonged Infusion on Reducing Oxaliplatin Hypersensitivity Reactions. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 27(1), 65-66.

Zhao, Y., An, X., Xiang, XJ., Feng, F., Wang, FH., Wang, ZQ., et al. (2010). Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin among Chinese colorectal cancer patients. *Chinese Journal Cancer*, 29(1), 102-105.

【要旨】 オキサリプラチンは第三世代の抗がん性白金錯体であり大腸がんの薬物療法におけるキードラッグである。有用性が示されているものの約10～20%の患者に過敏反応が生じ、治療継続が困難となることや命の危険に及ぶこともある。しかし、確実な予防法はなく診断方法やガイドラインは確立されていない。そこで、過敏反応のリスク因子、症状及び予防法について現状を明らかにし安全な治療管理を行うための看護への示唆を得ることを目的に文献検討を行った。PubMedを用いて抽出したリスク因子12件、症状19件、予防法8件を検討した。その結果、リスク因子に関して統一した見解は認められなかった。先行研究と同様に、症状は多彩であるが多くの患者で皮膚症状と呼吸器症状が認められた。多くは即時型であったが続発して遅発性の過敏反応も報告されていた。確実な予防法は未確立であり、大規模臨床試験を行い研究成果の統合を可能とすることが今後の研究課題といえる。

受付日 2019 年 9 月 4 日 採用決定日 2019 年 10 月 28 日