セツキシマブの初回投与時に IgE 介在型反応による アナフィラキシーショックを発症した 1 例 — Pichler 分類からみた有害事象の発症機序について —

小川 将・横尾 聡・高山 優
牧口 貴哉・栗原 淳・清水 崇寛

A case of IgE-mediated reaction-related anaphylactic shock after the initial administration of cetuximab — Pathogenesis of adverse events with respect to Pichler's classification —

OGAWA Masaru · YOKOO Satoshi · TAKAYAMA Yu
MAKIGUCHI Takaya · KURIHARA Jun · SHIMIZU Takahiro

Abstract: Cetuximab produces antitumor effects by inhibiting the epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated signal transmission route of tumor cells. However, monoclonal-antibody-administration-related infusion reactions (IRs) or anaphylaxis may appear. We report a case of cetuximab-induced anaphylaxis in a patient with mandibular gingival cancer in whom beef-specific IgE antibodies were detected.

The patient was an 81-year-old woman with gingival cancer (cT2N2bM1, adenocarcinoma, NOS low grade). To reduce bone-metastasis-related neurological symptoms, radiotherapy was performed. To treat the primary lesion and metastatic cervical lesions, cetuximab monotherapy was selected. On serum IgE antibody testing, beef-specific IgE was detected, and treatment was begun, given the possibility of anaphylaxis related to cetuximab administration. Anaphylactic symptoms, such as a decrease in blood pressure, urticaria, and loss of consciousness, appeared 20 minutes after the initial administration. Rapid infusion, oxygen administration, and vasopressor administration led to the resolution of shock. Subsequently, the additional administration of cetuximab was not conducted, and palliative radiotherapy (30 Gy/10 fractions) for cervical/thoracic vertebral metastases was performed, resulting in pain relief. The patient was discharged 24 days after admission. Among IRs, IgE-mediated allergic reactions should be pathophysiologically differentiated from standard infusion reactions (SIRs), which are associated with hypercytokinemia. The onset of IgE-mediated allergic reactions may be avoided by discontinuing administration to patients in whom IgE antibody is detected on a beef-specific IgE antibody test before treatment.

Key words: cetuximab (セツキシマブ), infusion reaction (インフュージョンリアクション), α -gal (アルファ-ガル), anaphylaxis (アナフィラキシー), beef-specific IgE (牛肉特異的 IgE 抗体)

緒 言

セツキシマブはヒト上皮細胞増殖因子 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的に結合するモノクローナル抗体で、腫瘍細胞の EGFR を介したシグナル伝達経路を

阻害することで抗腫瘍効果を発揮する生物学的製剤である。セツキシマブの有害事象に関し、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の 1 つが本剤に含まれる galactose- α -1.3-galactose (α -gal) に対する IgE 抗体を介した機序であること、赤肉 (牛肉等) に対するアレルギー歴やマダニ咬傷のある患者では、 α -gal に対する IgE 抗体が検出されることなどが報告された^{1~4)}。その内容が基本的注意事項として添付文書⁵⁾にも明記され、本事実が広く周知されるに至った。セツキシマブ投与に際し、その有害事象であるインフュージョンリアクション (infusion reaction: IR) への対応が重要である。広義の IR は、生物学的製剤投与中

群馬大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座・形成外科学講座

(主任: 横尾 聡教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, and Plastic Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. YOKOO Satoshi)

受付日: 2017 年 5 月 20 日

採択日: 2018 年 2 月 27 日

たは投与後 24 時間以内に出現する有害事象の総称であり、その意味では抗 α -gal 抗体によるアレルギー反応も IR に含まれる。しかし Pichler⁶⁾ は、生物学的製剤の有害事象について病態生理学的観点から 5 つに分類し、広義の IR のなかでも、高サイトカイン血症関連反応と IgE 介在型アレルギー反応とを明確に区別し、前者をとくに standard infusion reactions (SIRs) として分類した。この分類法は、免疫アレルギーの分野では広く認知されている。

今回われわれは、牛肉特異的 IgE 抗体が検出された下顎歯肉癌患者に対し、セツキシマブ投与によるアナフィラキシー症状を呈した 1 例を経験し、Pichler の生物学的製剤における有害事象分類の観点から考察したので報告する。

写真1 初診時口腔内写真
下顎歯肉に 27 × 15mm 大の腫瘤を認める。

症 例

患 者：81 歳，女性。

初 診：2014 年 2 月。

主 訴：下顎前歯部の腫瘤。

既往歴：高血圧症，中等度のアルツハイマー型認知症。

常用薬：アムロジピンベシル酸塩，ゾルピデム酒石酸塩錠，ピコスルファートナトリウム。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014 年 2 月に近医で下顎歯肉の腫瘤を指摘され，精査加療目的に当科紹介となった。

現 症：

全身所見：身長 153 cm，体重 47 kg，体格中等度。右手の巧緻運動障害が認められた。全身状態は Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status (PS) 2 であった。

局所所見：正中から 3 近心の下顎歯肉に 27 × 15mm 大，境界明瞭で弾性硬の腫瘤が認められた (写真 1)。

画像検査所見：パノラマ X 線写真において，下顎骨正中部に骨破壊像が認められた。腫瘤は造影 MRI T1 強調像で中等度信号，STIR (Short T1 Inversion Recovery) で高信号であった。造影 CT で，オトガイ下リンパ節および左上内頸静脈リンパ節に内部壊死を伴う腫大が認められた。FDG-PET では，下顎正中部に SUV max 6.2，オトガイ下リンパ節，左上内頸静脈リンパ節に SUV max 6.2，頸椎から胸椎にかけて SUV max 6.0 の FDG 集積が認められた (写真 2)。

臨床診断名：下顎歯肉悪性腫瘍 cT2N2bM1 (UICC 7th)，Stage IV C。

写真2 CT画像およびFDG-PET画像

A：左上内頸静脈リンパ節の腫大を認める。

B：下顎および左上内頸静脈リンパ節に FDG 集積を認める。

C：頸椎から胸椎に FDG 集積を認める。

処置および経過：同年2月に生検を施行したところ、腺癌 NOS (低悪性度) であった。治療方針は、高齢と認知症および PS2 であることを考慮し、再発 / 転移頭頸部癌としてセツキシマブ投与を検討した。当院化学療法プロトコル委員会で検討の結果、腫瘍増大抑制を目的⁷⁾としたセツキシマブ単剤投与^{8~11)}を施行する方針となった。また、骨転移に伴う巧緻運動障害および疼痛に対しては、整形外科、放射線科および当科での検討の結果、症状緩和目的に頸椎から胸椎の範囲に対する放射線外照射が施行されることとなった。

Commins ら^{2~4)}の報告を参考に、セツキシマブ投与前に赤肉に対する特異的 IgE 抗体検査を施行した。その結果、牛肉特異的 IgE が検出された (0.40UA/mL) ため、アナフィラキシー発生の可能性も念頭に置き入院下で治療を開始した。

セツキシマブ初回投与日、通法通りに投与前に抗ヒスタ

ミン剤、ステロイドを投与した。セツキシマブの投与速度は添付文書の記載に則り $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて投与する速度とした。セツキシマブ投与 20 分後に前胸部、腹部、両手背、両足背部に掻痒感と皮疹が出現し、直後に意識レベルの低下 (Japan coma scale 30)、血圧低下 (60/35 mmHg)、徐脈 (心拍数 23 回 / 分) SpO_2 低下 (86%) が認められた。セツキシマブによるアナフィラキシーショックと考え、直ちにルート内の薬液吸入、急速輸液、酸素投与 (10L / 分)、アドレナリン投与 (0.3mg, 筋注) を行い治療開始 3 分後にショック状態から離脱した (図 1)。意識レベルも回復し、ステロイド (ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 500mg) を投与した。その後はセツキシマブの再投与は行わず、頸椎胸椎転移に対する緩和的放射線治療 (30Gy/10fr) のみを施行し、疼痛の緩和が得られたため第 24 病日に退院となった。

図 1 セツキシマブ初回投与日の治療経過

図2 生物学的製剤による副作用分類 (文献 11 を改変引用)

考 察

セツキシマブによるアナフィラキシーの発生機序の1つが本剤に含まれる α -gal に対する IgE 抗体を介した機序であること、赤肉アレルギーの原因も α -gal に対する IgE 抗体であること、さらにマダニの咬傷歴がある患者に本抗体が産生されることが報告された¹⁻⁴⁾。そのため、この内容が投与における基本的注意事項として、2015年7月から添付文書に明記された⁵⁾。しかしその結果、IRとIgE介在型アレルギーが同一現象、すなわち同一の病態生理の結果生じる現象であるとの誤った認識が口腔癌治療医の間に蔓延した事実がある。広義のIRは、生物学的製剤投与中または投与後24時間以内に出現する有害事象の総称であるため、その意味では抗 α -gal 抗体によるアレルギー反応もIRに含まれる。しかしPichler⁶⁾は、既に2006年の時点でセツキシマブを含む生物学的製剤の有害事象を、病態生理の観点からtype α からtype ϵ までの5つのタイプに分類して報告している(図2)。そのなかで、高サイトカイン血症関連反応であるSIRsを狭義のIRとして、IgE介在型のアレルギー反応とは明確に区別されるべきであると述べており、免疫アレルギー分野を中心に広く認知された分類となった。Scopusによる検索では、2006年から2017年の12年間における121編の論文で、セツキシマブを含めた生物学的製剤の有害事象についてPichler分類を使用して論じられている。

われわれが通常経験するIR、すなわち、高サイトカイン血症によるSIRsはtype α に分類され、標的細胞の分解や

活性化によって誘導されるサイトカインによる生体反応と定義されている。セツキシマブのEGFRシグナル経路による抗腫瘍効果によって標的細胞がアポトーシスを起こし、細胞分解の際に細胞内のサイトカインを放出する。また、セツキシマブなどの分子標的薬の作用機序の一環として発生する抗体依存性細胞障害によってもサイトカインの放出が引き起こされる。その結果、サイトカインが急速にかつ過剰に放出され、急激に高サイトカイン血症となり(acute IR)、サイトカインストーム(cytokine storm)へと移行する(図3A)。これが、通常われわれが経験する重篤なIRの発症機序である。これに対し、抗体製剤では、免疫介在型、すなわちIgE介在型の即時型、遅延型アレルギー反応としての有害事象が発生し、Pichler分類のtype β に分類される(図3B)。

Type α のサイトカインストームとtype β のIgE介在型アレルギー反応の臨床症状は、いずれも投与後24時間以内に発症するアナフィラキシー症状であり、その対応も同様である。臨床症状から両者を区別することは不可能であるため、これまで同じIRとして混同されて来たのが現状である。重度のIRと報告されてきた症例のなかに α -gal を原因とするIgE介在型アレルギー症例が含まれていた可能性は十分に考えられる。千貫ら¹²⁾は、セツキシマブによるアナフィラキシーショックを発症した4例中3例で、吉田ら¹³⁾は17例中4例で牛肉、豚肉、鶏肉、 α -gal いずれかに抗原特異的IgEが検出されたと報告している。また、牛肉特異的IgE値とセツキシマブ特異的IgE値に強い相関

図3 生物学的製剤による有害事象の作用機序における相違

A: Type α (サイトカインストーム)

- ① セツキシマブが癌細胞表面に発現している EGFR に結合する。
- ② セツキシマブの IgE の Fc 部分が免疫エフェクター細胞の Fc 受容体に結合する。
- ③ 癌細胞と NK 細胞の間が架橋され cytokine が分泌される。
- ④ 分泌された cytokine が癌細胞を溶解させる。
- ⑤ 溶解した癌細胞から cytokine が分泌される。

B: Type β (IgE 介在型の即時型, 遅延型過敏反応)

- ① マダニ咬傷により感作。α-gal に対する特異的抗体が産生され、マスト細胞上の Fc レセプターに結合する。
- ② セツキシマブ投与により α-gal が特異的 IgE に結合する。
- ③ マスト細胞が活性化され脱顆粒を生じる。

関係が認められたことも報告されている¹⁴⁾。本症例でも牛肉特異的 IgE が検出されており、前述のごとく確定には至らないが、α-gal に関連するアナフィラキシーショックであったとするのが妥当と考えられた。

両者は、発症した場合の臨床対応は同様であるが、投与前に交差反応を検出するための問診や赤肉に対する IgE 抗体値の測定を行うことで、その発現を予測できるという点で大きく異なる。たとえ症状が同じで、かつその対応が同

一であっても、発症までの病態生理の相違を理解し治療にあたることは臨床医としてきわめて重要であり、患者を治療する基本的態度であると考えられる。本論文の提示症例は2015年に α -galに関する事項が添付文書に記載される以前の症例であり、本症例の経験以降、すなわち添付文書へ記載が成される以前から、われわれはセツキシマブ投与予定の全例において、投与前に赤肉アレルギーに関する問診と特異的IgE抗体検査を施行し対応を検討している。

現在、セツキシマブ投与のための術前検査としてのIgE抗体検査は保険適応ではなく、全国的に標準的に施行されているとは言い難い。また、感度、特異度ともに優れているウシサイログロブリンを抗原とした α -gal特異的IgE検査は、現在では未だ研究用採血であり¹⁵⁾、早期の臨床応用が望まれる。今後は抗体製剤の増加により、新たなIgE介在型アレルギー反応による有害事象も発症すると考えられるため、抗体製剤をはじめとした生物学的製剤使用前のIgE抗体検査の早期保険導入を期待したい。

結 語

今回われわれは、牛肉特異的IgE抗体が検出された下顎肉腫患者に対し、セツキシマブ投与後にアナフィラキシーを発症した1例を経験した。IgE介在型のアレルギー反応と高サイトカイン血症関連反応であるSIRsはいずれも広義のIRであり、両者の症状も対応も同一である。しかし発症までの病態生理は全く異なり、その相違を理解し治療にあたる事は臨床医としてきわめて重要であると考えられた。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Chung CH, Mirakhur B, et al : Cetuximab induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1, 3-galactose. *N Engl J Med* 358: 1109-1117, 2008.
- 2) Commins SP, Satinover SM, et al : Delayed anaphylaxis, angioedema or urticarial after consumption of redmeat in patients with IgE antibodies specific for

galactose α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 123: 426-433, 2009.

- 3) Commins SP and Platts-Mills TA : Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 123: 426-433, 2009.
- 4) Commins SP, James HR, et al : The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose - α - 1, 3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 127: 1286-1293, 2011.
- 5) 抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFRモノクローナル抗体 アービタックス注射液 100mg MerckSerono 社 2015年7月改定(第9版)
- 6) Pichler WJ : Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 61: 912-920, 2006.
- 7) Locati LD, Bossi P, et al : Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol* 45: 574-578, 2009.
- 8) 田原 信 : 【セツキシマブのすべて】どのような位置づけで使われるべきか実臨床での使われ方。頭頸部癌 *Frontier* 1: 59-69, 2013.
- 9) 田原 信, 藤井正人 : 頭頸部癌治療の新展開抗EGFRモノクローナル抗体の登場。癌と化療 39: 2489-2507, 2012.
- 10) NCCN Guidelines Version 1. 2017 Head and Neck Cancers
- 11) Vermorken JB, Trigo J, et al : Open-label, 5 uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 25: 2171-2177, 2007.
- 12) 千貫裕子, 伊藤和行, 他 : セツキシマブによるアナフィラキシーショックの4例。日皮会誌 124: 179-183, 2014.
- 13) 吉田 正, 鶴久森徹, 他 : 当科のセツキシマブ投与による Infusion reaction 発現に関する検討。頭頸部癌 40: 485-489, 2014.
- 14) 千貫裕子, 高橋 仁, 他 : がん治療薬と食物アレルギー。日静脈経腸栄養学会誌 28: 615-618, 2013.
- 15) 千貫裕子, 森田栄伸 : 2つの美食(牛肉・カレーの魚卵)に惹起されるアレルギーとマダニ咬傷。Visual Dermatol 16: 320-323, 2017.