オキサリプラチンによるアレルギーで中止後、 再投与により薬剤誘発性血小板減少症に至った1症例

本多伸二^{*1}, 村田龍宣¹, 三松史野¹, 佐分利美帆子¹, 楠川侑吾¹
目黒裕史¹, 大野恵一¹, 伊藤鉄夫², 桂 敏也³, 村岡淳二¹
京都市立病院薬剤科¹, 京都市立病院消化器外科²
立命館大学薬学部医療薬剤学研究室³

Case Report of a Patient with Drug-Induced Thrombocytopenia Related to Readministration after Discontinuation due to Allergy to Oxaliplatin

Shinji Honda^{*1}, Tatsunori Murata¹, Shino Mimatsu¹, Mihoko Saburi¹,
Yugo Kusukawa¹, Yuji Meguro¹, Keiichi Ohno¹,
Tetsuo Ito², Toshiya Katsura³ and Junji Muraoka¹

Department of Pharmacy, Kyoto City Hospital¹, Department of Gastrointestinal Surgery, Kyoto City Hospital²,
College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University³

〔 Received June 6, 2016
Accepted October 20, 2016 〕

We report the case of a patient with oxaliplatin-induced thrombocytopenia during chemotherapy for colorectal cancer. In this patient, the administration of oxaliplatin was discontinued due to an allergic reaction during the 16th course of chemotherapy with oxaliplatin. The 17th or subsequent courses of chemotherapy were performed without changing the regimen, leading to drug-induced thrombocytopenia. Although oxaliplatin-induced thrombocytopenia has been reported as an adverse reaction, its incidence is low, and other factors causing thrombocytopenia are present, making diagnosis difficult. In the case of thrombocytopenia complicated with an allergic reaction to oxaliplatin, we consider the immunological mechanism, and measurement of platelet associated immunoglobulinG can be performed, too. When chemotherapy-related allergic symptoms are mild, administration is continued in many cases, considering the advantages of the treatment. However, the possibility that readministration may induce serious adverse reactions must be considered.

Key words — oxaliplatin, colorectal cancer, allergy, drug-induced thrombocytopenia

緒 言

オキサリプラチンは大腸がん治療のキードラッグであり、胃がんにおける補助化学療法^{1,2)}としても承認され、消化器がんに広く使用されている第三世代の白金製剤である。一方、オキサリプラチンによる特徴的な副作用として、末梢神経障害とアレルギーが知られている。なかでもアレルギーは、重篤化すると呼吸困難や循環不全などを引き起こし生命に危険を及ぼすことがある。さら

に添付文書の副作用項目には、II型アレルギーである免疫学的機序を介した薬剤誘発性血小板減少症 (drug-induced thrombocytopenia: DITP) の記載があり (エルブラット添付文書, ヤクルト本社, 2015年11月改訂), これまでオキサリプラチンによるDITPの症例が報告されているが,³⁻⁵⁾ 即時性のI型アレルギーと併発した報告はない。今回、オキサリプラチンによるI型アレルギーで中断となり、再開6コース投与後にDITPに至った症例を経験したので報告する。

*〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町1-2

症 例

72歳女性（身長150 cm，体重33 kg，体表面積1.20 m²，飲酒，喫煙歴なし）。201X年2月，食欲不振と体重減少を主訴に前医を受診した。単純computed tomography（CT）で大腸がんが疑われたため，精査と治療目的に当院に紹介され，造影CT，colon fiberoscopy（CF）および生検の結果，S状結腸がん Stage IVと診断された。201X年4月に傍大動脈周囲リンパ節転移を伴うS状結腸がんに対しD3郭清を伴う腹腔鏡補助下高位前方切除術施行，同年5月より術後化学療法を本人の希望により標準量ではなく約75%用量でmFOLFOX6療法（オキサリプラチン80 mg，レボホリナート180 mg，フルオロウラシル（5-FU）急速360 mg，5-FU持続2,200 mg）が開始となった。中止せず投与できたため，6コース目からはレボホリナートを200 mg，5-FU急速を400 mg，5-FU持続を2,400 mgに増量したが末梢神経障害の増悪を考慮してオキサリプラチンは同量で，8コース目まで2週間間隔で投与を継続した。

9コース目以降は好中球減少で投与延期となりながらも，201X+1年2月に12コースを終了した。終了後にCTで評価した結果，以前から指摘されていたリンパ節腫大は縮小傾向にあるものの残存していたため，現行のmFOLFOX6療法にベバシズマブを追加し，化学療法を継続することとなった。なお，イリノテカンを含むレジメンは，副作用の下痢に対する本人の抵抗感のため選択されなかった。その後も発熱性好中球減少症を認めたため，201X+1年4月からは5-FU急速を削除したベバシズマブ175 mg，オキサリプラチン80 mg，レボホリナート200 mg，5-FU持続2,300 mgに変更となった。14コース目は投与前に頸部，両側膝窩，腰部に膨隆疹と掻痒を認めたことから投与延期となり，皮膚科を受診しフェキソフェナジン錠60 mgが頓用で処方された。

その後，201X+1年7月の16コース目は皮疹が続いていたため，ベバシズマブのみ中止して投与した。しかしながら，オキサリプラチン投与中に両臀部，腰部，右膝下，膝窩に膨隆疹と掻痒感が出現したため，オキサリプラチンを中止し，クロ

ルフェニラミンマレイン酸塩注5 mgを静注，膨隆疹にはベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏を塗布した。その後，アレルギー症状の悪化はなかったため，レボホリナートと5-FU持続は投与した。投与終了後，次回以降のレジメンについて医師，看護師，薬剤師とカンファレンスで協議した。蕁麻疹出現とベバシズマブ開始時期が重複していることから，アレルギーの原因としてオキサリプラチンとベバシズマブが考えられたものの判別が困難であった。しかしながら，治療効果への期待から両剤の投与を回避すべきでないと判断した。さらに，前投薬のデキサメタゾン6.6 mg，グラニセトロン1 mgにクロルフェニラミンマレイン酸塩注5 mgの追加やステロイド増量などを変更することにより，アレルギーの初期症状を察知できず重篤化することが懸念された。そこで，心電図モニターを装着，見回り回数を増やすなど厳重管理の下，レジメンを変更せずに投与し，再度アレルギー症状が出現した場合はレジメン変更を検討することとした。その後，好中球減少で一度，投与延期となったものの，21コース目までアレルギー症状は出現することなく同量で投与した。

201X+2年1月，22コース目のオキサリプラチン投与終了直後から嘔気，嘔吐，下痢，39℃の発熱が出現し採血したところ，血小板数（platelet: PLT）が投与前の $23.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ から $3.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ へ急激に減少していたため緊急入院となった。なお，入院時の定期内服薬は，エソメプラゾールとレバミピドであった。入院時（15時）の血圧は131/66 mmHg，ほかの主な臨床検査値（化学療法施行前の9時→15時）は白血球数（white blood cell: WBC） $4,510 \rightarrow 4,830 / \mu\text{L}$ ，赤血球数（red blood cell: RBC） $337 \times 10^4 \rightarrow 341 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ，ヘモグロビン（hemoglobin: Hb） $8.3 \rightarrow 8.4 \text{ g/dL}$ ，血清クレアチニン $0.54 \rightarrow 0.53 \text{ mg/dL}$ ，血中尿素窒素 $13.2 \rightarrow 13.5 \text{ mg/dL}$ ，推算糸球体濾過量 $82.12 \rightarrow 83.81 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase: AST） $18 \rightarrow 259 \text{ IU/L}$ ，アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase: ALT） $8 \rightarrow 117 \text{ IU/L}$ ，乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase: LDH） $203 \rightarrow 565 \text{ IU/L}$ であった。1時

図1 血小板数と治療経過

化学療法施行前から96時間後までの血小板数の推移と血小板減少症に対して実施した治療を経時的に記載したものである。mPSL: methyl prednisolone

間後再度検査し、PLT $2.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、WBC $5,800 / \mu\text{L}$ 、RBC $322 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb 7.9 g/dL 、プロトロンビン時間 13.0 SEC 、活性化部分トロンボプラスチン時間 33.9 SEC 、フィブリノーゲン 178.6 mg/dL 、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物 $34.1 \mu\text{g/mL}$ 、D-ダイマー $34.1 \mu\text{g/mL}$ であったことから播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）も考慮し、メチルプレドニゾロン注 125 mg を12時間おきに、ナファモスタットメシル酸塩注 $48 \text{ mg} / 24 \text{ hr}$ を持続投与し、血小板10単位を輸血した。インフルエンザ抗原検査も施行したが陰性であり、血液培養も陰性であった。翌日には、PLTは $4.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、3日後には $6.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ となり、ナファモスタットメシル酸塩注が投与終了となった。4日後には $11.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ まで回復し退院となった。血小板数の推移と治療の経過を図1に示す。また、持続の5-FUには血栓予防のためにヘパリン $2,500$ 単位を混合していたためヘパリン複合体抗体を測定したが陰性であった。

倫理的事項

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、京都市立病院臨床研究倫

理審査委員会の承認（平成28年 受付番号327）を受けて実施した。

考 察

本症例では2回、化学療法によるアレルギーを経験した。アレルギーを生じたにもかかわらず被疑薬となる薬剤を使用し続けることは、相当のリスクを伴う。しかしながら、grade 1あるいは2の非重篤例では、コルチコステロイドを含む前投薬で再投与は可能であるとされており⁶⁾、16コース目のアレルギーはgrade 1であったため、継続投与した。

血小板減少を起こす原因は、①がんの骨転移、悪性リンパ腫などの骨髄占拠性病変、②放射線照射、③薬剤による骨髄障害、④免疫学的機序による破壊亢進、⑤大量出血、⑥脾腫、⑦DIC、⑧人工心臓弁などの機械的原因による破壊亢進がある。⁷⁾ 本症例の原因については、患者背景、経過から①、②、③、⑤、⑧が除外され、免疫学的機序による破壊亢進、脾腫、DICについて検討した。

化学療法によりDICとなり血小板減少を生じた症例⁸⁾があるものの、DICの原因病態のうち、約50%が敗血症であり、敗血症性DICは臓器不

全発症の一因となる⁹⁾ため、血液培養を実施したが陰性で感染兆候も見られず、CTでの全身検索も実施したが臓器障害の所見もなく血栓も認められなかった。また、血栓性血小板減少症性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) についても検討したが古典的5徴候 (細小血管障害性溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害) のなかで2徴候 (細小血管障害性溶血性貧血、血小板減少) が必須の臨床像となる¹⁰⁾が、細小血管障害性溶血性貧血ではないのでTTPについても除外された。

次に脾腫については、オキサリプラチンの類洞内皮障害により脾腫を発症し、脾臓における血小板破壊が亢進することが報告されている。¹¹⁾ 今回の症例では、CTにより脾腫は認められなかった。さらに、脾腫に起因する血小板減少は緩徐に進行することが多いことが知られており、今回の急性な経過とは異なる。

免疫学的機序による破壊亢進については、投与レジメンにヘパリンを使用していたことから、ヘパリン起因性血小板減少症¹⁰⁾ (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) について検討したがHIT抗体は陰性であった。また、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) についても検討したが、急激に血小板数が増減した症例経過からITPは除外された。最後にDITPは多くの薬剤で報告され、^{12, 13)} $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を下回る急激な血小板の減少を認めた後に、1週間程度で正常域まで回復する¹⁴⁾ ような急性な経過を特徴とする。今回の症例は最低値が $2.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を下回っていないものの、同様の経過でありDITPの特徴を示している。

本症例ではDITPの被疑薬としてベバシズマブ、オキサリプラチン、5-FU、エソメプラゾール、レバミピドが考えられる。また、DITP発症後、ベバシズマブ、オキサリプラチン、5-FUの再投与はしていないが、内服薬のエソメプラゾール、レバミピドは、再投与後に血小板減少症は見られなかった。また、これまで5-FU、エソメプラゾール、レバミピドによるDITP症例の報告はなく、ベバシズマブは黄疸、腹水貯留とイレウス併発患者の一例の報告¹⁵⁾のみであり、患者状態におい

て本症例とは合致しなかった。一方、オキサリプラチンによるDITPの血小板数推移を記している2症例^{3, 5)}では投与直後から血小板数が急激に減少し24時間以内に最低値を示した後は速やかに回復し1週間以内に $7.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上になっており、今回の症例経過と類似することや16コース目にオキサリプラチンによるアレルギーで投与中止した経緯から、本症例はオキサリプラチンによるDITPと考えられた。

DITPの機序は、血小板表面に存在する糖蛋白 (主にGP IIb/IIIa) に特異的な自己抗体が産生され、網内系での血小板破壊が誘導されることによるものである。¹²⁾ この抗体は、血小板関連 immunoglobulinG (platelet associated immunoglobulinG: PA-IgG) として一般臨床で検出可能であり、免疫性血小板減少性紫斑病の診断に使用され、¹⁶⁾ DITPの特定にも有用である。¹⁷⁾

オキサリプラチンによるDITPは、添付文書の使用上の注意において重大な副作用として注意喚起されている。しかしながら、頻度が低いことや上述のように血小板減少を起こすほかの要因が存在することから診断には困難が伴う。さらに、今回の初期症状は、血小板減少症による菌肉出血や紫斑^{3, 5)}ではなく、嘔気、嘔吐、下痢、発熱により再度、採血をしたことで血小板減少が判明した。また、AST、ALT、LDHが上昇しており、これらはアレルギーの初期症状と考えられる。

これらのことから、オキサリプラチンによるアレルギー症状に血小板減少を併発する症例では、免疫学的機序も考慮しPA-IgGの測定も選択肢となり得る。また、血小板抗体は、すぐに産生されることもあれば、長期間の間欠的な使用により産生されることもある¹⁴⁾が、PA-IgGを測定していないため抗体の有無、発生時期は不明である。しかしながら今回のように進行・再発がんにおいては、オキサリプラチンを2, 3週間毎に継続投与するため曝露回数が増える。このため抗体産生のリスクが高まると考えられる。

一般的にI型アレルギーはimmunoglobulinEを介して起こり、症状は蕁麻疹、掻痒などである。II型アレルギーはimmunoglobulinGを介して起こり、血小板減少、溶血性貧血を発症する。今回の

症例は、症状から 16 クール目は I 型、22 クール目は II 型アレルギーであったと推察される。既報では、I 型、II 型アレルギーを共に発生した事例は報告されていない。化学療法によるアレルギー症状は、軽度であれば治療の有益性を優先して投与継続することが多いが、再投与により重大な副作用を引き起こす可能性が示唆されたことから、オキサリプラチン投与時は、アレルギー歴を確認のうえ DITP の発症に注意すべきである。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzen F, Noh SH, CLASSIC trial investigators, Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 2012, **379**, 315-321.
- 2) Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, Kim HH, Choi JH, Kim HK, Yu W, Lee JI, Shin DB, Ji J, Chen JS, Lim Y, Ha S, Bang YJ, CLASSIC trial investigators, Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2014, **15**, 1389-1396.
- 3) Suh SE, Jang MJ, Chong SY, Aster RH, Curtis BR, Oh D, A case of oxaliplatin-induced immune-mediated thrombocytopenia, *Blood Res*, 2014, **49**, 61-64.
- 4) Mittal K, McNamara MJ, Curtis BR, McCrae KR, Antiplatelet antibodies in oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia, *JRSM Open*, 2014, **5**, doi: 10.1177/2054270414531126.
- 5) Woo HS, Lee KH, Yoon PH, Kim SJ, Park I, Kim YS, Ahn HK, Hong J, Shin DB, Sym SJ, Oxaliplatin-Induced Immune-Mediated Thrombocytopenia: A Case Report, *Cancer Res Treat*, 2015, **47**, 949-953.
- 6) Lenz HJ, Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions, *Oncologist*, 2007, **12**, 601-609.
- 7) 河合 忠, 尾形 稔, 伊藤喜久編, “異常値の出るメカニズム”, 第 5 版, 医学書院, 東京, 2009, pp108-113.
- 8) Kurian S, Macintyre J, Mushtaq M, Rocha-Lima CM, Ahn Y, Oxaliplatin induced disseminated intravascular coagulation: A case report and review of literature, *World J Gastrointest Oncol*, 2012, **4**, 181-183.
- 9) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会, 日本版敗血症診療ガイドライン, 日本集中治療医学会雑誌, 2013, **20**, 124-173.
- 10) 宮田茂樹, 小亀浩市, DICとHITおよびTTPとの鑑別のポイント, 血栓と循環, 2009, **17**, 399-406.
- 11) Jung EJ, Ryu CG, Kim G, Kim SR, Park HS, Kim YJ, Hwang DY, Splenomegaly during oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal carcinoma, *Anti-cancer Res*, 2012, **32**, 3357-3362.
- 12) Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YA, Rocha VG, Hoff PM, Oxaliplatin-related thrombocytopenia, *Ann Oncol*, 2012, **23**, 1937-1942.
- 13) Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, Saif MW, Nabelle L, Blank J, McFarland JG, Aster RH, Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin, *Am J Hematol*, 2006, **81**, 193-198.
- 14) George JN, Aster RH, Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management, *Hematology*, 2009, 153-158, doi: 10.1182/asheducation-2009.1.153.
- 15) Kumar J, Bhargava M, Aggarwal S, Bevacizumab-induced reversible thrombocytopenia in a patient with adenocarcinoma of colon: rare adverse effect of bevacizumab, *Case Rep Oncol Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/695430.
- 16) 吉岡智子, 澤田賢一, 特発性血小板減少性紫斑病, 医学と薬学, 2010, **63**, 171-178.
- 17) Kelton JG, Meltzer D, Moore J, Giles AR, Wilson WE, Barr R, Hirsh J, Neame PB, Powers PJ, Walker I, Bianchi F, Carter CJ, Drug-induced thrombocytopenia is associated with increased binding of IgG to platelets both in vivo and in vitro, *Blood*, 1981, **58**, 524-529.