

●症 例

ワクチン接種後、長期投与中のドセタキセルに過敏反応を生じた非小細胞肺癌の1例

清家 廉^a 高山 裕介^a 高尾 俊^a
三島 祥平^a 庄田 浩康^a 岩本 康男^b

要旨：症例は50歳、女性。肺腺癌術後再発に対する3次治療としてドセタキセル (docetaxel) を約10年間投与していた。しかし、130コース目の投与後に皮疹、呼吸困難が出現したため、投与を中止した。タキサン系薬剤の過敏反応は、投与初期に起こることが一般的だが、本症例はドセタキセル長期投与後に過敏反応を生じており、非典型的な経過であった。ドセタキセル投与約2ヶ月前に接種した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) ワクチンの影響も否定できず、貴重な症例と思われたため報告する。

キーワード：ドセタキセル、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、
新型コロナウイルス感染症ワクチン
Docetaxel, Polyethylene glycol (PEG), Polysorbate,
Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine

緒 言

タキサン系薬剤の過敏反応は、初回投与時の投与開始直後に起こることが多く、前投薬の投与下でも約半数で発現する¹⁾。過敏反応が起こる機序としては、タキサン成分による直接作用やIgEを介した免疫応答、また溶媒による免疫応答が原因と考えられているが、長期投与後の過敏反応については不明な点が多い²⁾。今回我々は、ドセタキセル (docetaxel) 長期投与後に過敏反応を生じ、先行する新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) ワクチン接種の影響も否定できない症例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳、女性。
主訴：呼吸困難。
既往歴：左卵巣出血。
常用薬：ファモチジン (famotidine)、スルピリド (sulpiride)、クロチアゼパム (clotiazepam)。

喫煙歴：なし。

アレルギー：スギ花粉。

現病歴：2008年3月に肺腺癌 (cT1N2M0 Stage IIIA) と診断され、右下葉切除術を施行された。シスプラチン (cisplatin) + ゲムシタビン (gemcitabine) による術後化学療法が行われたが、2010年11月に左頸部リンパ節と縦隔リンパ節に再発した。その後、weeklyカルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel) + 胸部放射線療法やカルボプラチン + ペメトレキセド (pemetrexed) + ベバシズマブ (bevacizumab) による治療が行われたが、病勢が進行したため、2011年7月からドセタキセルの投与が開始された。ドセタキセル初回投与時に皮疹が出現したが、d-クロルフェニラミン (d-chlorpheniramine) の投与で速やかに改善した。2コース目以降は前投薬として同薬を投与することにより、発疹の出現はなく、化学療法を継続できた。標的病変である左頸部リンパ節と縦隔リンパ節は、縮小を維持していた。開始から5年後のPET-CTで明らかな病勢進行はなく、投与中止を検討したが、患者本人の希望により治療を継続した。ドセタキセル製剤はワンタキソテール[®]を約4年間、ドセタキセル「HK」を約9ヶ月間投与し、2016年3月以降はドセタキセル「EE」を継続していた。その後、新たに投与を開始した薬剤はなかったが、2021年8月上旬に1回目のCOVID-19ワクチン (スパイクバックス[®]筋注) を接種した。その際、特にアレルギー反応はみられず、8月下旬に129コース目のドセタキセルを問題なく投与した。

連絡先：清家 廉

〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33

^a 広島市立広島市民病院呼吸器内科

^b 同 腫瘍内科

(E-mail: integrity19957222@gmail.com)

(Received 28 Feb 2023 / Accepted 14 Jun 2023)

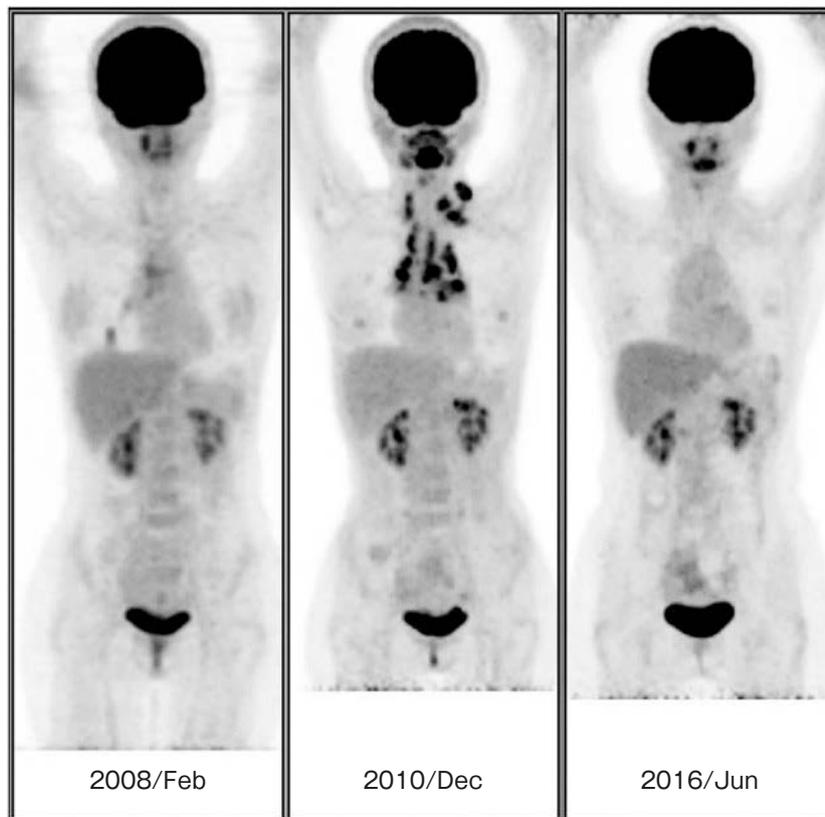


Fig. 1 Imaging findings. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). The enlarged lymph nodes on the left side of the neck, supraclavicular fossa, and mediastinum, which were found to be recurrent lesions in December 2010, had clearly decreased in size and, as of June 2016, were continuing to respond to treatment.

しかし、9月下旬に130コース目のドセタキセルを投与したところ、投与直後に顔面、頸部、上腕の皮疹と呼吸困難が出現した。

血液検査（2021年9月）：CEA 3.0ng/mL, CYFRA 1.6 ng/mL, CRP 0.08mg/dL, 白血球5,800/ μ L, 好中球56.5%, リンパ球26.3%, 好酸球9.1%, 好塩基球0.7%, 単球7.5%. その他に特記すべき異常所見なし。

PET-CT所見（Fig. 1）：2010年12月に再発病変として認められた左頸部、両鎖骨上窩と縦隔のリンパ節腫大は明らかに縮小し、2016年6月の時点でも縮小を維持している。

臨床経過：血圧やSpO₂低下などのバイタル異常はなかったが、症状からアナフィラキシーと診断し、アドレナリン（adrenaline）0.3mg筋肉注射、ヒドロコルチゾン（hydrocortisone）100mg静脈注射を行い、症状は改善した。ドセタキセルに対する過敏反応としては非典型的な時期であり、症状も軽度であったため、再投与の方針とした。2021年10月に131コース目を投与したところ、耳に局限した皮疹が出現したが、ファモチジン20mg、ヒドロコルチゾン100mgの静脈注射により、速やかに症状

は消失した。11月には前投薬としてファモチジン20mg、ヒドロコルチゾン100mgの静脈注射を追加して投与を継続したが、皮疹と呼吸困難が出現したため、ドセタキセルの投与を中止した（Fig. 2）。その後、化学療法を中止して約1年経過したが、肺癌の病勢進行はなく経過している。また、COVID-19ワクチンの2回目（スパイクバックス®筋注）、3回目（コミナティ®筋注）の接種では、アレルギー反応はみられなかった。

考 察

タキサン系薬剤の過敏反応は、投与初期に起こることが一般的であるが、本症例ではドセタキセル長期投与後に過敏反応を生じており、非典型的な経過であった。タキサン系薬剤に対する過敏反応は約95%の症例で1回目もしくは2回目の投与で起きており、投与から10分以内に生じる頻度が80%以上である¹⁾。遅発性の過敏反応については、パクリタキセル初回投与後10日目に発熱や口唇の腫脹がみられたという症例が報告されている³⁾が、本症例のように長期投与後に過敏反応を生じた症例は、文献検索した限り報告はなかった。

2021	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	
Docetaxel	↓	↓	↓	↓	↓	Discontinuation of docetaxel
COVID-19 vaccine	↓					
Rash			++	+	+	
			Flushing of face, neck, arms	Flushing of ear	Flushing of face, neck, arms	
Dyspnea (oxygen desaturation -)			+	-	+	
Treatment for hypersensitivity reaction			↑ Adrenaline 0.3 mg Hydrocortisone 100 mg	↑ Famotidine 20 mg Hydrocortisone 100 mg	↑ Premedication	

Fig. 2 Clinical course.

ドセタキセルに対する過敏反応の原因として、溶媒に対するアレルギーが示唆される。本症例で過敏反応を生じた製剤（ドセタキセル「EE」）には、溶媒成分であるポリソルベート（polysorbate）80、ポリエチレングリコール（polyethylene glycol：PEG）400が含まれる（Table 1）。タキサン系薬剤の過敏反応は、タキサン成分による好塩基球への直接作用や、タキサン成分と溶媒によるIgEや補体を介した機序が考えられている²⁾。そして、近年PEGが過敏反応の原因になるという報告が増えている⁴⁾。PEGに対する過敏反応はPEG4000などの分子量が高い製剤で起こることが多い⁵⁾が、低分子量のPEG製剤でも生じうることも報告されている⁶⁾。しかし、本症例のように低分子量PEGを長期投与後に過敏反応をきたした報告はなく、本症例ではドセタキセル製剤以外に他の要因が影響した可能性が示唆される。

本症例では、ドセタキセルに対する過敏反応の約2ヶ月前にCOVID-19ワクチンを接種しており、過敏反応との因果関係が疑われる。COVID-19ワクチンにもPEGが含まれており（Table 2）、ワクチン接種後のアナフィラキシーはPEGが原因であるということが報告されている⁷⁾⁸⁾。そのため、PEGを含む製剤への過敏症の既往歴がある者では、ワクチン接種に際して注意を要する⁹⁾。一方で、COVID-19ワクチン接種後にPEGを含む製剤で過敏反応を生じた症例は文献報告がなされていない。しかし、厚生労働省が公表している国内の副反応報告では、ワクチン接種後、添加物としてPEG6000を含有するパロキセチン（paroxetine）を内服した際に、アナフィラキシーを生じた症例が記載されており、ワクチンと明らかに関

Table 1 List of docetaxel products and their composition

Drug name	Composition
Onetaxotere® 20 mg/1 mL	Docetaxel 20 mg
	Polysorbate 80 0.54 g
	Dehydrated ethanol 0.395 g
Docetaxel「HK」 20 mg/1 mL	Docetaxel 20 mg
	Polysorbate 80 0.53 g
	Dehydrated ethanol 0.395 g
Docetaxel「EE」 20 mg/1 mL	Docetaxel 20 mg
	Polysorbate 80 0.54 g
	Polyethylene glycol 400 0.541 g
	Anhydrous citric acid

連があると記載されている¹⁰⁾。ワクチン接種後の抗癌剤投与で過敏反応を生じた報告はなかったが、本症例ではPEGを含むワクチンを接種したために、その後に投与したPEG含有のドセタキセルで過敏反応を生じた可能性がある。

ドセタキセル投与中止後に2回目のCOVID-19ワクチンを接種したが、その際には過敏反応を生じなかった。COVID-19ワクチンに対して過敏反応を生じず、ドセタキセルに対して過敏反応を生じた理由として、PEGとポリソルベート80との交差反応性が挙げられる。PEGに対して過敏反応を生じた症例で、ポリソルベート80に対する皮内テストが陽性であったという報告がある¹¹⁾¹²⁾。ドセタキセル製剤にはポリソルベート80も含まれており、今回のドセタキセルに対する過敏反応では、同物質が原因となっていた可能性が高い。本症例では、ドセタキセル初回投与時に皮疹が出現しており、ポリソルベート80

Table 2 List of COVID-19 vaccine formulations and their composition

Drug name	Composition	
Comirnaty® (monovalent: original)	Tozinameran	0.225 mg
	[(4-hydroxybutyl) azanediy]bis(hexane-6,1-diy) bis(2-hexyldecanoate)	3.23 mg
	2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	0.4 mg
	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	0.7 mg
	Cholesterol	1.4 mg
	Sucrose	46 mg
	Sodium chloride	2.7 mg
	Potassium chloride	0.07 mg
Spikevax® (monovalent: original)	Sodium hydrogen phosphate dihydrate	0.49 mg
	Potassium dihydrogen phosphate	0.07 mg
	Elasomeran	0.10 mg
	Heptadecan-9-yl 8-[(2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) aminooctanoate (SM-102)	1.075 mg
	Cholesterol	0.47 mg
	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	0.275 mg
	1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methylpolyoxyethylene (PEG2000-DMG)	0.115 mg
	Tromethamine	0.305 mg
	Tromethamine hydrochloride	1.175 mg
	Acetic acid	0.0425 mg
Sodium acetate trihydrate	0.195 mg	
Sucrose	43.5 mg	

に対する過敏性をすでに有していたことが予想される。ドセタキセル「EE」に含まれるPEG400では問題なかったが、ワクチンに含まれる分子量の高いPEG2000により、ポリソルベート80への交差反応を生じて過敏反応が惹起された可能性がある。129コース目のドセタキセル投与時にポリソルベートへの交差反応を生じて反応閾値が下がり、次の130コース目から過敏反応を生じるようになったと考えれば、本症例の経過に矛盾しない。そして、COVID-19ワクチンはポリソルベート80を含まないため、その後問題なく接種できたのかもしれない。しかし、明確な機序は不明であり、今後のワクチン接種は慎重に検討する必要がある。

タキサン系薬剤に対する過敏反応が生じた場合、Picardらは重症度に応じて投薬継続の可否について判断することを提案している²⁾。たとえば、軽症例の場合は皮膚テストの結果によって、可能であれば再投与が検討され、再投与時に過敏反応を生じた場合には脱感作療法を行うというアルゴリズムも示されている²⁾。本症例の場合は、今後も重度の過敏反応を生じる可能性が高いため、肺癌病勢進行時には別の抗癌剤治療が検討される。

ドセタキセル単剤で長期予後が得られた点においても、本症例は貴重な症例と思われる。日本の臨床試験では、二次治療におけるドセタキセルの全生存期間の中央値は14.6ヶ月であり、ラムシルマブ (ramucirumab) 併用でも15.5ヶ月程度で、本症例のような長期投与例は稀である¹³⁾。ドセタキセル単剤で本症例のように10年を超える長期予後が得られた非小細胞肺癌 (non-small cell lung

cancer : NSCLC) の報告はなく、前立腺癌では70コースを超える投与の報告があった¹⁴⁾。その症例は初回投与時58歳と若年であり、投与開始時の年齢が若いことが、本症例でも長期に継続できた要因の一つかもしれない。

本症例の問題点として、PEGやポリソルベート80に対する過敏反応を薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) や皮内反応で確認できていないことが挙げられる。ドセタキセル「EE」に対してDLSTを行ったが、結果は陰性であった。偽陰性の可能性もあり、前述の過敏反応の考察を否定する結果ではないと判断している。また、130コースに及ぶ投与が必要であったかという点についても、議論が必要と思われる。今回の過敏反応を生じるまで、大きな有害事象なく経過しており、腫瘍の縮小効果も著しかったため、本人の希望どおり継続をしたことは妥当だったのではないかと考えている。本症例のような長期奏効例のさらなる報告が待たれる。

以上、COVID-19ワクチン接種後、長期投与中のドセタキセルに対して過敏反応を生じた非小細胞肺癌の1例を経験した。長期投与中の薬剤でも、PEGやポリソルベートなどの溶媒に対する過敏反応を生じうるため、注意が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Weiss RB, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263-8.
- 2) Picard M, et al. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 177-91.
- 3) Anonymous. A fatal anaphylactic reaction to paclitaxel is described, which was preceded by a possible delayed reaction to the initial infusion. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 79.
- 4) Wenande E, et al. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 907-22.
- 5) Bommarito L, et al. Macrogol hypersensitivity in multiple drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 542-3.
- 6) Shah S, et al. Hypersensitivity to polyethylene glycols. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 352-5.
- 7) Cabanillas B, et al. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of polyethylene glycol? *Allergy* 2021; 76: 1617-8.
- 8) Nilsson L, et al. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 401-9.
- 9) 日本アレルギー学会. 新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症（アナフィラキシー等）の管理・診断・治療. 2021; 9-11.
- 10) 第78回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 他. 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について（コミナティ筋注 基礎疾患等及び症例経過）（令和4年2月21日から令和4年3月20日報告分まで）. 2022; 4-10.
- 11) Badiu I, et al. Multiple drug allergy due to hypersensitivity to polyethylene glycols of various molecular weights. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 368-9.
- 12) Lenz HJ, et al. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601-9.
- 13) Yoh K, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. *Lung Cancer* 2016; 99: 186-93.
- 14) Takahashi M, et al. Long-term administration of docetaxel over 70 cycles for castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: e337-40.

Abstract

A case of non-small cell lung cancer with hypersensitivity reaction after long-term docetaxel treatment

Ren Seike^a, Yusuke Takayama^a, Shun Takao^a, Shohei Mishima^a,
Hiroyasu Shoda^a and Yasuo Iwamoto^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

^bDepartment of Oncology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

A 50-year-old female underwent chemotherapy with docetaxel as third-line therapy for postoperative recurrence of lung adenocarcinoma for about 10 years. She had a skin rash at the first dose of docetaxel but was able to continue the treatment with antihistamine premedication. In August 2021, she received the coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine. After that, she was able to be administered the 129th course of docetaxel without any problems in August. However, she developed skin rash and dyspnea after the 130th and 131st courses of docetaxel, and the treatment was discontinued. Hypersensitivity reactions to taxanes usually occur in the early stages of treatment, but this patient developed a hypersensitivity reaction after long-term treatment, which was atypical. Docetaxel solvents such as polyethylene glycol and polysorbate 80 appeared to be responsible for the hypersensitivity reaction. We considered the influence of the COVID-19 vaccine administered about 2 months before the docetaxel treatment, and we report this case because it seemed to be a valuable one.