

皮膚テスト陽性を示した CDDP アレルギーの4症例

東京医科歯科大学泌尿器科学教室

立花 裕一・福井 巖・横川 正之・笠松 得郎

堀内 晋・東 四雄・石丸 尚

ALLERGIC REACTION TO CDDP: REPORT OF 4 CASES

Yuichi TACHIBANA, Iwao FUKUI, Masayuki YOKOKAWA, Tokurou KASAMATSU,
Shin HORIUCHI, Yotsuo HIGASHI and Hisashi ISHIMARU*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine**(Director: Prof. M. Yokokawa)*

Four cases of CDDP allergic reaction (CDDP reaction) are reported. CDDP was given intravenously with vinka-alkaloid and bleomycin or cyclophosphamide (CDDP combination therapy).

Case 1 was a 59-year-old man with left ureteral squamous cell carcinoma. The tumor was so large and infiltrated into the retroperitoneal space, that he had conservatively undergone only left nephrectomy and tumor biopsy. Post-operative CDDP combination therapy was performed. Soon after the beginning of the 6th CDDP drip-infusion, a reaction to CDDP occurred.

Case 2 was a 22-year-old man diagnosed to have left testicular embryonal carcinoma with multiple pulmonary metastases. After radical orchiectomy and retroperitoneal lymphadenectomy, CDDP combination therapy was performed. At the beginning of the 8th CDDP drip-infusion, a reaction to CDDP occurred.

Case 3 was a 49-year-old man diagnosed to have non-papillary bladder carcinoma. Although his bladder was tumor free by TUR-Bt, distant lymph node metastases occurred. CDDP combination therapy was performed. At the beginning of the 6th CDDP drip-infusion, a reaction to CDDP occurred.

Case 4 was a 64 year-old-man diagnosed to have bladder carcinoma which was recurrent from right renal pelvic tumor. After total cystectomy and ileal conduit, CDDP combination therapy was performed for diffuse retroperitoneal lymphnodes metastases. At the beginning of the 8th CDDP drip-infusion, a reaction to CDDP occurred.

Reaction to CDDP developed at the 6th to 8th course of combination chemotherapy with CDDP, i.e., 450 to 700 mg of CDDP in total doses. The reaction occurred within 30 minutes after drip-infusion of CDDP in all 4 patients. Itching, numb sensation, and skin flush was noted. Two patients who developed a reaction immediately after CDDP drip-infusion showed an anaphylactoid reaction including severe hypotension (Case 2 and 4). All cases responded to treatment with antihistamines, adrenocortical steroids, and vasoconstrictors. A skin test with CDDP was positive in all cases, so that the skin test seemed to be valuable to predict the reaction to CDDP before its use.

Key words: CDDP, Allergy, Skin test

緒 言

CDDP は数ある制癌剤の中でもユニークな存在で、単純な構造を有する一方、非常に有効性の高い制癌剤として広く臨床応用されている。

その side effects としては消化器毒性、腎毒性、聴覚毒性、骨髄毒性に加えてアレルギー症状が知られている¹⁾。われわれの教室では1978年以来、各種の尿路性器悪性腫瘍患者を対象に Bleomycin (BLM),

Vinka-alkaloid, Cyclophosphamide と CDDP を組合せた多剤併用化学療法を施行してその成績はすでに報告したが²⁾、最近 CDDP による即時型アレルギーと思われる症例を4例、次々に経験したのでこれを報告するとともに、皮膚テストの有用性についても論じた。化学療法の方法は Table 1 に示した。

症 例

症例1. 59歳男性。左尿管腫瘍。1979年以来的間歇的無症候性血尿を放置。1981年6月3日他院にて上記診断のもとに手術を施行したが、腫瘍が骨盤壁に浸潤固着していたため、姑息的に腎摘除術と腫瘍の生検のみにとどまった。病理組織診断は尿管の扁平上皮癌で Stage は TNM 分類で表示すると pT₄N₃M₀ であった。残存腫瘍の治療を目的として同年6月22日当院に転院。原発巣に Linac 4,400 rad 照射するとともに化学療法をあわせ施行した。6コース目(総量: BLM 70 mg, CPM 1600 mg, VCR 16 mg, CDDP 450 mg), CDDP の投与30分後アレルギー様症状が出現した。その後は COM (Cyclophosphamide, Vincristin, Methotrexate) 療法を維持療法として2カ月ごとに施行しているが、CR の状態を維持している。

症例2. 22歳男性。左睾丸腫瘍。2カ月来の左陰囊

Table 1. 当科で施行している化学療法
BVP, BOP therapy (Induction therapy)

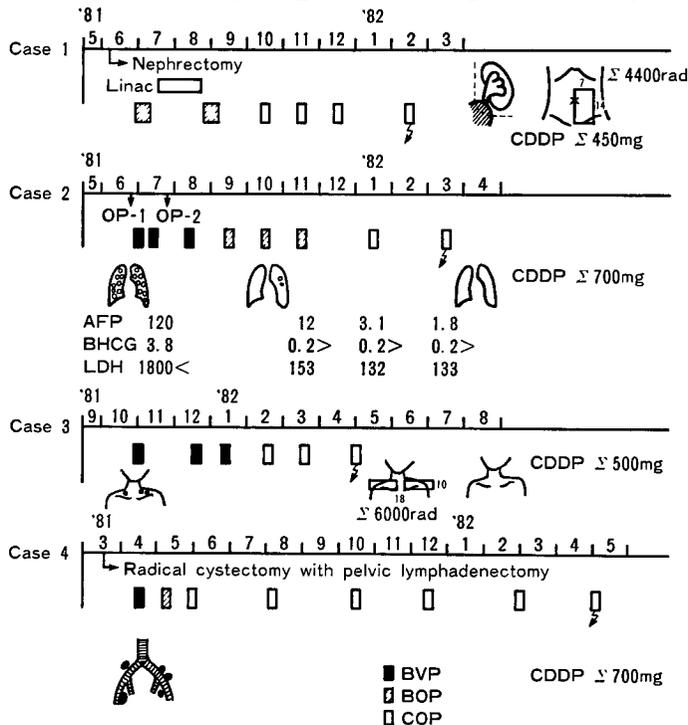
Regimen a)									
BLM 2.5mg×4/day (q 6hrs)			VBL 5-10mg or VCR 1-1.5mg		CDDP 60mg/sq·m× PS 100				
Day	1	2	3	4	5	6			

Regimen b)									
BLM 5 mg			VBL 5-10mg or VCR 1-1.5mg		CDDP 60mg/sq·m× PS 100				
Day	1	2	3	7	8	9	10	

COP therapy (Maintenance therapy)

COP therapy (Maintenance therapy)					
CPM 200mg/sq·m		VCR 1-1.5mg		CDDP 60mg/sq·m× PS 100	
Day	1	2	3	4	

Table 2. 各症例の臨床経過とアレルギーの発現時期(↓で示す)



部腫大を主訴に、1981年6月24日当科を初診した。初診時すでに両肺の多発性転移巣と触知可能な後腹膜リンパ節転移を認めた。同年6月24日左高位除臍術施行。病理組織診断は Embryonal carcinoma で Stage は pT₄N₃M_{1c} であった。2コースの BVP 療法のうち7月29日後腹膜リンパ節郭清術を施行し、術後 BVP, BOP, COP 療法をおこなったところ8コース目 (BLM 180 mg, CPM 1,000 mg, VBL 30 mg, VCR 15 mg, CDDP 700 mg), CDDP の投与直後にアレルギー様症状が発現した。その後は症例1と同様に COM 療法をおこなっているが、1983年、1月現在 disease free の状態である。

症例3. 49歳男性。膀胱腫瘍。1980年3月肉眼的血尿にて発病、4月23日初診。膀胱鏡的に左尿管口上部に拇指頭大の有茎性非乳頭状腫瘍を認めたため5月28日 TUR-Bt 施行。病理組織診断は移行上皮癌 Grade 2~3, Stage は pT₁N₀M₀ であった。その後膀胱内再発はみられなかったが、1981年10月15日左頸部リンパ節腫大に気づき、生検にて移行上皮癌の転移と判明し

たため11月28日より化学療法を開始した。6コース目 (BLM 105 mg, CPM 1,200 mg, VBL 30 mg, VCR 9 mg, CDDP 500 mg), CDDP 投与15分後にアレルギー様症状が発現した。いったん CR を呈したが COM による維持療法中に頸部と鼠径リンパ節に再燃をみている。

症例4. 62歳男性。再発性膀胱腫瘍 (右腎盂腫瘍術後)。1978年7月肉眼的血尿にて発病。同年他院にて右腎盂腫瘍の診断で右腎摘術を受けた。1980年10月膀胱内に再発あり、膀胱内注入療法を受けた後1981年2月2日当科に紹介された。腫瘍は膀胱右側壁にあり鳩卵大、広基性非乳頭状腫瘍で浸潤性と考えられ、いっぽう、リンパ管造影法にて広範な後腹膜リンパ節転移が疑われたため、同年3月18日膀胱全摘回腸導管造設術を施行した。病理組織診断は移行上皮癌 Grade 3, Stage は pT_{3b}N₄M₀。術後広範な後腹膜リンパ節転移に対して化学療法を施行した。8コース目 (BLM 75 mg, CPM 2,700 mg, VBL 10 mg, VCR 21 mg, CDDP 700 mg), CDDP の投与開始直後にアレルギー

Table 3. アレルギーの臨床経過

症例	発症	症 状	治 療 薬	持 続
1	30分後	上半身皮フ発赤 四肢しびれ感、掻痒感	マレイン酸クロルフェニラミン 10mg ハイドロコチゾン 300mg	60分
2	直 後	嘔吐、発汗、掻痒感 悪寒、血圧低下 (50/)	マレイン酸クロルフェニラミン 10mg メチルプレドニゾン 150mg スプリフェン 60mg	50分
3	15分後	全身皮フ発赤、蕁麻疹 口中の苦味、咽頭痛、舌のしびれ	マレイン酸クロルフェニラミン 10mg ハイドロコチゾン 300mg	60分
4	直 後	嘔吐、発汗、掻痒感 上半身発赤、便失禁、血圧低下 (60/30)	ハイドロコチゾン 300mg スプリフェン 40mg	120分

Table 4. 各症例の免疫学的パラメータ, IgE が高値であったのは症例4だけである。症例1~3は L.S.T のカウント値が低く (正常: 1,000 前後), 化学療法による細胞性免疫能の低下を推定させる

Case No.	Skin test	S-Immunogloblin				Eosino-phils	L.S.T.	アレルギー既往
		E	G	A	M			
1	$\frac{3 \times 4}{20 \times 25}$	422	890	230	—	2%	107% (245/227)	(-)
2	$\frac{12 \times 10}{25 \times 22}$	409	980	726	88	0	110% (945/859)	(-)
3	$\frac{5 \times 5}{5 \times 5}$	184	900	187	—	6	150% (342/228)	Pyrim allergy
4	$\frac{6 \times 6}{20 \times 20}$	539	1310		65	0	140% (3358/2391)	(-)

normal value : Ig E 500 >
G 800—1556
A 130—367
M 58—189

L.S.T.
200% >

ギー様症状が発現した。

アレルギー様反応の臨床経過

アレルギー様反応の臨床経過およびそれに対する治療についてまとめた (Table 3)。発現時期は4例すべて30分以内に症状の出現をみたが、CDDP 点滴注入直後から発症した2例では程度が重くアナフィラキシーショックを呈した。一般的な症状としては皮膚の発赤と掻痒感が3例にみられたが、喘息様症状はみられなかった。治療は、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤、血圧下降例には昇圧剤を含めた3剤で全例ともに1～2時間の経過で回復した。症状の軽重と回復までの時間にはとくに関係がみられなかった。

免疫パラメータ

CDDP によるアレルギー反応が認められてから施行した皮膚テスト、血清免疫グロブリン値、末梢血における好酸球比、同一ロットのCDDP によるリンパ球幼弱化テスト (LST) の結果を Table 4 にまとめた。皮膚テストは同一ロット No. を有するCDDP の原液を用い、前腕皮内にスクラッチ法で施行した。生食を対照として15分後に判定し、発赤が5 mm 径以上あるのを陽性と考えた (Fig. 1)。

全例皮膚テストは陽性を示した。皮膚テストで反応



Fig. 1. Case 2 に施行した CDDP 原液による皮膚スクラッチテスト 15分後判定したが、 $12 \times 10 / 25 \times 22$ mm で紅斑に加えて膨疹の形成をみた

が軽かった症例3は臨床症状も比較的軽かった。なお、アレルギー症状を呈していないCDDP 投与患者および健康人各4名に同様のテストをおこなったところ全例陰性を呈した。免疫グロブリン、血液像における好酸球比には一定の傾向はみられなかったが、既往化学療法による免疫抑制の影響も考えられた。CDDP によるリンパ球幼弱化テストは全例陰性であり細胞性免疫の関与した遅延型アレルギーでないことを示しているが、症例4を除いてコントロールのカウント値が低下しており、細胞免疫能の低下が示唆された。

発症が30分以内であり症状がヒスタミンなどのchemical mediator による症状に似ていること、皮膚スクラッチテストで陽性を示したことからCDDP による即時型アレルギーが疑われた。

考 察

CDDP が合成されたのは1845年といわれている³⁾が、1965年 Rosenberg がCDDP の大腸菌に対する抗菌性を偶然発見し⁴⁾、さらに抗腫瘍作用を有することが判明するにいたって、にわかに脚光をあびる存在になった。

臨床に應用されたのは1972年からであるが、以来すぐれた抗腫瘍効果とともにさまざまな副作用も知られるようになった。CDDP によるアレルギーについては1975年 Khan による第1例目の報告以来、欧米では多数の報告がみられ、アレルギーを起す抗癌剤としてはアスパラギナーゼと双璧をなすとさえいわれている⁵⁾ いっぽう、本邦ではCDDP 療法の歴史がまだ浅く、CDDP によるアレルギーに関する報告は少ない^{2,7)}。

CDDP によるアレルギーの発現頻度は1～20%といわれる³⁾。興味深いのはCDDP 単独療法では1～5%の発現率であるのに対し多剤併用療法では14～20%と高率になることである。Merrin³⁾によれば、250例の対象症例のうちCDDP 単独治療例184例では1例もアレルギーが起らなかったのに対し、BLM, Predonison, actionmycin D などと併用した66例では10例 (15.1%) にアレルギーが起ったと報告している。こうした差が起きる理由は今のところわかっていない。

プラチナの錯塩が喘息や皮膚症状などのアレルギー症状を起すことは工業界においてはすでに知られており⁹⁾、1911年 Karasek らが報告¹⁰⁾して以来多数の報告がある。それらによればアレルギーを起すのは金属プラチナではなく、その化合物、とくに塩素などのハロゲン元素を含む化合物であり^{5,10)}、その構造式の

違いによってアレルゲンとしての作用に強弱を有するという。

アレルギーの発現機序については喘息やアナフィラキシー反応などの IgE が関与した即時型アレルギーが考えられているが、いっぽうではプラチナ化合物自身が直接ヒスタミンなどの chemical mediator を放出するという動物実験も報告されており¹⁰⁾、臨床的には I 型の即時型アレルギーと同じ症状を呈していても、その機序は免疫系の関与しないプラチナ化合物による直接作用という可能性もある。実際 CDDP によるアレルギーにも Khan らの報告した症例のように、皮膚テスト陽性、血清 IgE 高値、ヒスタミン遊離テスト陽性、リンパ球幼弱化テスト陰性と、I 型の即時型アレルギーと判定された症例と、Wiesenfeld らが報告した 2 症例のように¹¹⁾それら 4 つの検査がすべて陰性で非アレルギー的な機序を推定させる例がある。その意味ではアレルギー様反応と呼ぶべきかも知れない。自験例にみたごとく化学療法によって免疫系の抑制が起こり、免疫パラメータが修飾されたと考えられる場合もあり、不明な点が多い。

臨床症状は全身の灼熱感、不安感、全身の紅潮、蕁麻疹、搔痒症、喘息様呼吸困難、頻脈、血圧低下などの I 型アレルギー類似の症状が主体を成し、他に丘疹様の皮疹や嘔気嘔吐などの消化器症状が報告されている。詳細の明記された文献によれば^{5,11,12)}それらの症状は 2～14 回目（平均 7.8 回目）の CDDP 投与時に起こっており、全例投与 30 分以内に症状が発現している。

発現した症状は抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、昇圧剤で対抗しえたという報告が多い。死亡例は 1 例知られている¹³⁾。それは 64 歳の男性で 2 回目の CDDP 開始直後の血管痛を訴えるとともに心停止を来たしたが、CDDP アレルギーとの関係は必ずしもあきらかではなかった例である。

CDDP アレルギー症例に対する皮膚テストは第 1 例目を報告した Khan らによっておこなわれ陽性を示した事が報告されているが、陽性を示さなかったという報告もある¹¹⁾。自験例の中でも症例 3 は皮膚反応が他の例よりあきらかに弱く皮膚テストの方法によっては陰性に出る可能性もある。しかし他の免疫パラメータに比べればアレルギー反応との関連が深いと思われる、方法も簡単であるので、CDDP 療法を施行するにあたってはアレルギー反応予知のために試みられてよい方法であろう。

CDDP アレルギーが抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドで対処しうることから、これらの薬剤をあら

かじめ投与して CDDP アレルギーの患者にさらに CDDP の追加投与が可能であったとする報告があるが^{11,13)}、そうした前投薬が無効であったという報告¹⁴⁾もあるので、CDDP アレルギーの機序が解明されていない現在慎重に考えるべきである。自験例は全例 CDDP を他剤に代えて化学療法を続けている。

結 語

CDDP アレルギーの 4 症例を報告した。症例は 22～62 歳の high stage 尿路器性癌患者で CDDP は Bleomycin, Vinka alkaloid, Cyclophosphamide と併用した。6～8 日コース目、CDDP 総量 450 mg～700 mg でアレルギーが出現した。全例 CDDP 投与 30 分以内に発症し、皮膚発赤、搔痒感、しびれ感が共通した症状で CDDP 投与直後に発症した 2 例はアナフィラキシーショックを示した。全例抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、昇圧剤の投与で 2 時間以内に回復した。全例皮膚テスト陽性を示したことから、皮膚テストは CDDP アレルギーの予知に有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M and Muggia FM: Cis-diamminedichloroplatinum (II) - A new anticancer drug. *Ann Intern Med* 86: 803～812, 1977
- 2) 福井 巖・横川正之・和久井 守・鷲塚 誠・加藤幹雄・五十嵐一真・当真嗣裕・安藤正夫: Cis-diamminedichloroplatinum による尿路器性癌の化学療法。泌尿紀要 27: 203～212, 1981
- 3) Weiss RB and Bruno S: Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 94: 66～72, 1981
- 4) 川井 博: Cisplatin について。臨泌 35: 111～120, 1981
- 5) Khan A, Hill JM, Grater W, Loeb E, MacLellan A and Hill N: Atopic hypersensitivity to cis-Dichlorodiammine platinum (II) and other platinum complexes. *Cancer Res* 35: 2766～2770, 1975
- 6) Kreamer KM: Anaphylaxis resulting from chemotherapy. *Oncology Nursing Forum* 8: 13～16, 1981
- 7) 星 宣次・佐藤和宏・栃木達夫・吉川和行・折笠精一・竹内睦男・木崎 徳: Cisplatin の使用経験。泌尿紀要 28: 91～101, 1982

- 8) Merrin CE : Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammine-platinum (II) -Experience in 250 patients-. *Cancer Treat Rep* **63**: 1579~1584, 1979
- 9) Pepys J, Pickering CAC and Hughes EG : Asthma due to inhaled chemical agents-Complex salt of platinum. *Clinical Allergy* **2** : 391~396, 1972
- 10) Parrot JL, Hebert R, Saindelle A and Reff F: Platinum and platinosis. *Arch Environ Health* **19**: 685~691, 1969
- 11) Wiesenfeld M, Reinders E, Corder M, Yoo T, Dietz B and Lovett J: Successful re-treatment with cis-dichlorodiammineplatinum (II) after apparent allergic reactions. *Cancer Treat Rep* **63** : 219~221, 1979
- 12) Vogl SE, Zaravinos T and Kaplan BH : Toxicity of cis-diamminedichloro-platinum (II) given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. *Cancer* **45**: 11~15, 1980
- 13) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L and Krakoff IH : High dose cis-platinum diammine dichloride. *Cancer* **39**: 1372~1381, 1977
- 14) Anderson T, Javadpour N, Schilsky R, Barlock A and Young RC : Chemotherapy for testicular cancer : Current status of the National Cancer Institute combined modality trial. *Cancer Treat Rep* **63**: 1687~1692, 1979

(1983年9月27日迅速掲載受付)