

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

癌と化学療法 (2008.10) 35巻10号:1671～1674.

【分子標的治療による特異的な副作用とその対策】  
Infusion Reaction

佐藤一也, 高後裕

# Infusion reaction

佐藤一也 (さとう かずや)<sup>1</sup>、高後 裕 (こうご ゆたか)<sup>1</sup>

1. 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

連絡者名：佐藤一也

所属：旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

住所：078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

電話：0166-68-2462

FAX：0166-68-2469

e-mail：[satofam@asahikawa-med.ac.jp](mailto:satofam@asahikawa-med.ac.jp)

図表：1点、文字数： 字

Key words：infusion reaction、モノクローナル抗体療法、急性期毒性

## 要旨

近年、目覚ましい発展を遂げているがんの分子標的治療の代表的治療法としてモノクローナル抗体療法があり、その有効性と副作用の少なさからがん治療において不可欠な治療法となっている。この抗体治療に共通した特徴的な急性期毒性として **infusion reaction** があり、過敏症やアレルギー反応に類似した有害反応の総称を指す。一般に初回投与の最初の2時間以内に発症し、薬剤の一時的な中断やステロイド剤投与・酸素吸入・補液などで対処可能な軽微から中等度のものが多いが、時に重篤な事象も報告されており、投与後の注意深い観察が重要である。安全ながん治療の実践されるためにも、出現時期や頻度、前処置や出現時の対処法などを医療者が熟知し実践できる体制が確立されているだけでなく、患者自身にも十分なインフォームド・コンセントを行うことが望まれる。

## **Infusion reactions**

Kazuya Sato and Yutaka Kohgo. (Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical College)

### **Summary**

Monoclonal antibody treatment, which is among the most promising molecular targeting cancer therapies, has recently become indispensable for the treatment of cancer due to its effectiveness and lack of side effects.

Infusion reactions, which are similar to hypersensitivity or allergic reactions, are the generic term for the acute characteristic harmful reactions commonly associated with monoclonal antibody treatment. Those typically occur within the first 2 hours of the first infusion and are generally mild-to-moderate reactions which can be managed by either temporarily interrupting of the infusion or the administration of supportive care including corticosteroids, oxygen, or intravenous fluids. However, they are sometimes severe or life-threatening reactions, thus indicating that it is important to closely observe the patient following the administration of monoclonal antibody treatment. It is quite important that the entire medical staff understands

the practical information regarding the timing and prevention or management of infusion reactions. In addition, it is also necessary to establish a system to practice the prompt management of infusion reactions. Furthermore, sufficient information must be provided to the patient regarding infusion reactions.

**Key words:** infusion reactions, monoclonal antibody treatment, acute harmful reactions

**Corresponding author:** Kazuya Sato, Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical College, Midorigaoka-Higashi 2-1-1-1, Asahikawa, Hokkaido, 078-8510, Japan

## 1. はじめに

分子標的治療薬の発展により、近年のがん治療は大きく変貌した。特に rituximab や trastuzumab に代表されるモノクローナル抗体療法は、有効性に加えて、有害反応は一般に軽度であるため、画期的な発展を遂げるに至った。このモノクローナル抗体療法に共通に見られる特徴的な急性期毒性として infusion reaction がある。通常過敏症やアレルギー反応に類似した比較的軽微なものが多いが、時に重篤化することも知られており、そのマネージメントには十分な注意を要する。本稿では、infusion reaction について述べる。

## 2. Infusion reaction とは

Infusion reaction は、薬剤投与開始後 24 時間以内に出現する有害反応の総称をいい、過敏症やアレルギー反応に類似した発熱、悪感、頭痛、嘔気、掻痒感、咳、発疹、血管浮腫、発汗、めまい、倦怠感、血圧上昇、血圧低下などの軽度から中等度のものから、アナフィラキシー様症状（気管支痙攣、低酸素血症など）、肺浸潤・急性呼吸促迫症候群などの肺障害、心筋梗塞・心房細動・心原性ショックなどの重篤なものも含んでいる<sup>2,3)</sup>。

## 3. Infusion reaction をきたす分子標的治療薬

抗CD20モノクローナル抗体 (MoAb)の rituximab(リツキサン<sup>®</sup>)やHER2(ヒト上皮細胞増殖因子受容体2型)に対する MoAb である trastuzumab (ハーセプチン<sup>®</sup>)、さらには昨年市場された bevacizumab (アバスチン<sup>®</sup>) などがある。発現頻度は MoAb により異なり、初回投与に関しては、rituximab で 77~90%, trastuzumab では約 40%, bevacizumab では3%未満とされている<sup>2)</sup>。

#### 4. 発症機序

Infusion reaction の発症機序は明らかではないが、通常の過敏症で認められる IgE を介した I 型アレルギー反応とは異なると考えられている。Winkler <sup>1)</sup>は、フルダラビン耐性の B 細胞性慢性リンパ性白血病患者 11 名に対してリツキシマブを投与し、投与前と投与90分後、投与7時間後の血清サイトカインを測定したところ、大半の患者で投与90分後の TNF $\alpha$ と IL6 値の上昇を認めたが7時間後には投与前とほぼ同様の値に回復していた。また投与後90分でのこれらのサイトカイン値が高い症例ほど、Grade III もしくは IV の infusion reaction と考えられる症状 (発熱・悪寒・呼吸困難・嘔気など) も高頻度に認めた。なお、末梢リンパ球数高値 (50,000/ $\mu$ l 以上) の患者ほど、高サイトカイン血症が著しかった。以上より、現時点では、CD20 陽性腫瘍細胞や末梢血中の正常 B リンパ球にモノクローナル抗体が結合し血管内や肺などの局所で細胞傷

害をきたす際に産生・放出された TNF $\alpha$ と IL6 などのサイトカインが、一過性の炎症やアレルギー反応を起こすことに起因するものと推測されている。

## 5. 発症時期

Infusion reaction は、初回投与時の発現が最も多い。rituximab に関しては、国内第 II 相試験での初回投与時の発現状況をみると、特に 30 分から 2 時間半の間に起こることが多い (図 1)。rituximab では、1 時間後および 2 時間後に点滴速度を上げるため、この時間帯では注意が必要である。また rituximab では、4 回目でも 30%、8 回目でも 14%と 2 回目以降も発症する可能性がある<sup>2)</sup>ため、注意が必要である。

## 6. infusion reaction のマネージメント

### 1) Rituximab

Rituximab は MoAb の中でも infusion reaction の発現頻度が高いため十分な対策を要する。まず、症状軽減目的の前投薬として、投与 30 分前に塩酸ジフェンヒドラミン・d-マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン薬やアセトアミノフェン・イブプロフェンなどの鎮痛解熱剤、さらには副腎皮質ステロイドの投与が推奨されている<sup>4)</sup>。当科では・・・を行っている。また初回投与時の

infusion reaction が最も多いため、1 回目は入院にて投与を行うべきである。初回投与が問題なく終了すれば 2 回目以降は外来治療が可能であるが、2 回目以降でも頻度は低下するが発症は認めるため、初回同様の前投薬投与と、注意深い観察が必要となる。特に投与速度を上昇させた後の発症が多いため、この時間帯ではバイタルサインを含めた頻回の観察を行うだけでなく、体に異変を感じたときはすぐに医師・看護師に知らせるように伝えておくことも重要である。

Infusion reaction が発症した場合の対処であるが、ただちに点滴速度を緩めるか点滴を中止する。これにより対処可能な場合が多いが、投与量変更のみで症状が改善しない場合は、酸素吸入や、解熱鎮痛剤・抗ヒスタミン剤・短時間作用型の副腎皮質ステロイドホルモン等を経静脈的に投与する。またショックに至るような重篤な場合は、昇圧剤投与を含めてショックに準じた治療を行う。治療を再開する場合は、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイドの前投薬に加えて、投与速度を 50% に減じて再開する方法が推奨されている<sup>2)</sup>。

なお、血液中に大量の腫瘍細胞が存在する (25,000/ $\mu$ l 以上) 患者、脾腫を伴う患者・心機能・肺機能障害を有する患者は、一般に infusion reaction の発現頻度が高く重篤化しやすいとされており<sup>2,4)</sup>、投与中、後の十分な観察を行うことが必要である。

## 2) Trastuzumab

Trustuzumab では infusion reaction のひとつとして心不全などの重篤な心障害が現れることがあるため、事前に心機能検査（心エコー、心電図、胸部 X 線検査）の評価を行う。特に左室駆出率が 50%未満の症例では、原則禁忌となる。その他、肺転移や循環器疾患等により安静時呼吸困難を有する患者、コントロール不能な不整脈のある患者、アンスラサイクリン系抗癌剤の投与歴のある患者、冠動脈疾患の既往のある患者なども慎重投与を要する<sup>5)</sup>。また、trustuzumab では、抗ヒスタミン剤やステロイド剤等の前投薬の有用性は確立されていない。ほとんどの症状が、retuximab 同様初回の 2 時間以内に発症することが多いとされているため、患者の十分な観察が必要である。Infusion reaction が発症した場合の対処は、まず点滴を中断し、rituximab と同様に解熱鎮痛剤や抗ヒスタミンの投与を行うが、重篤な場合は、酸素吸入・昇圧剤・副腎皮質ステロイドホルモン等の投与を行う。再開の明確な基準はないが、症状の完全な回復を待って、点滴速度を減じて残りの薬剤を投与するか、投与を延期するのが一般的である<sup>3,5)</sup>。

### 3) Bevacizumab

Bevacizumab では、前二者に比べて infusion reaction の発現頻度が少ないものの、蕁麻疹、呼吸困難、口唇・喉頭浮腫、ショックなどの症状が発現することがある<sup>6)</sup>。バイタルサインを含めた十分な観察を行うとともに、発症時には投

与を中断し、適切な薬物療法（抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイド剤など）  
の他、重症度に応じて酸素吸入や昇圧剤投与も行う<sup>3,6)</sup>。

## 7. おわりに

Rituximab や trastuzumab に代表される抗体療法の登場により近年のがん治療は大きな変貌を遂げ、その有効性と副作用の少なさからがん治療には不可欠な治療法となっている。この抗体治療にみられる共通した特徴的な毒性に infusion reaction があり、時に重篤化するため注意を要する。出現時期や頻度、予防法や出現時の対処法などを医師・看護師が的確に把握するとともに、患者自身にも十分なインフォームド・コンセントを行うことにより、安全ながん治療が実践されることが重要である。

## 参考文献

1. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999 Oct 1;94(7):2217-24.
2. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601-9. Review.
3. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer*. 2008 Apr;16(4):393-8. Epub 2007 Oct 2.
4. リツキサン インタビューフォーム 2007年(第9版)
5. ハーセプチン インタビューフォーム 2008年(第10版)
6. アバスチン インタビューフォーム 2008年(第10版)
- 7.



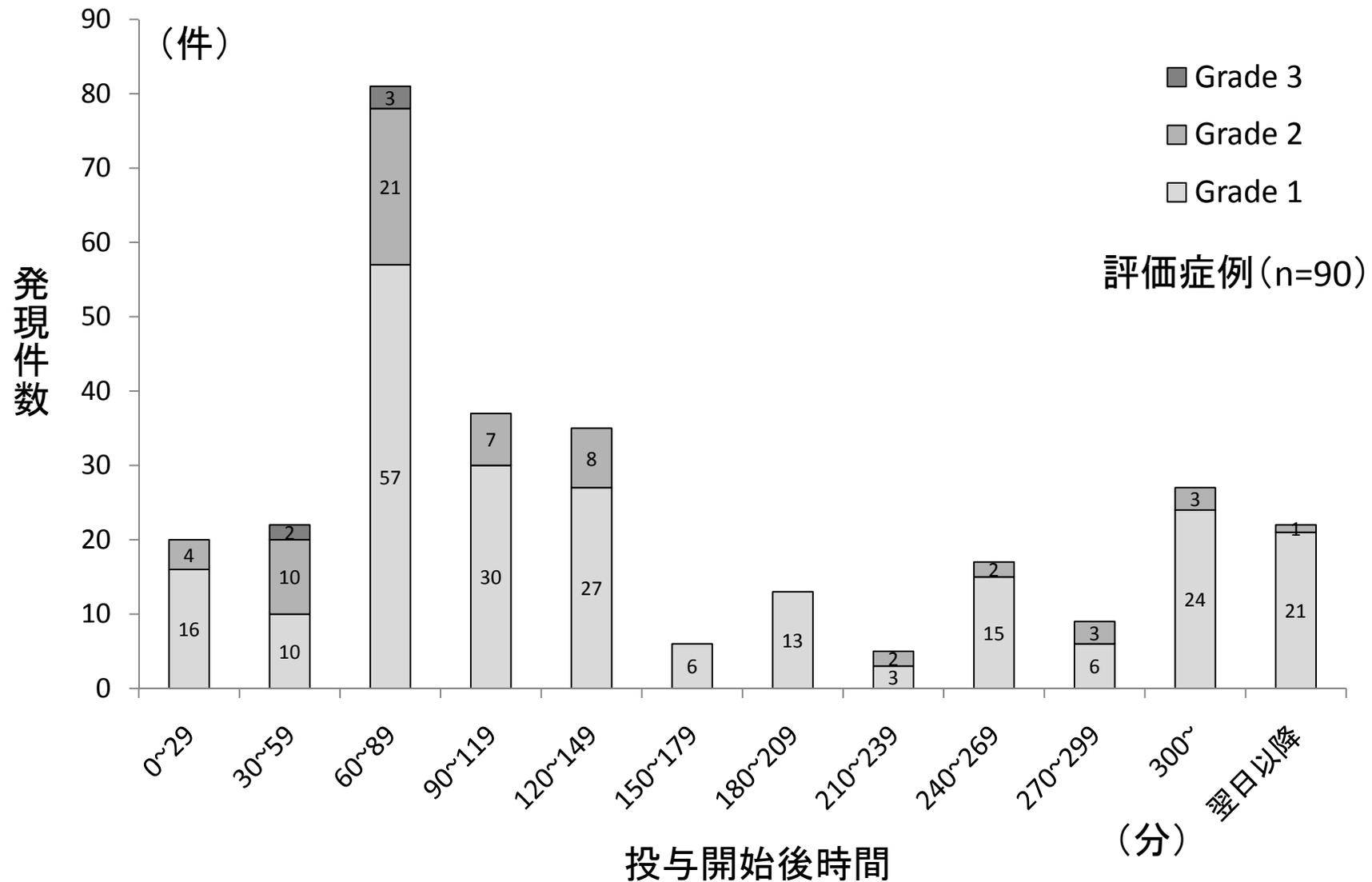
表1 有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版における  
サイトカイン放出症候群/急性輸注反応の重症度分類

Grade	基準
1	軽度の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない
2	治療または点滴の中断が必要, ただし症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン薬, NSAIDS, 麻薬性薬剤, 静脈内輸液)には速やかに反応する; ≤24時間の予防的投薬を要する
3	遷延(症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症(例: 腎障害, 肺浸潤)により入院を要する
4	生命を脅かす; 陽圧呼吸または人工換気を要する
5	死亡

注: 徴候/症状には以下のものが含まれる: アレルギー反応/過敏症(薬剤熱を含む); 関節痛; 気管支痙攣; 咳; めまい; 呼吸困難(息切れ); 疲労(無力, 嗜眠, 倦怠感); 頭痛; 高血圧; 低血圧; 筋肉痛; 悪心; 掻痒感; 皮疹/落屑; 悪寒戦慄; 発汗; 頻脈; 腫瘍痛(治療により惹起または増強される腫瘍痛); 蕁麻疹(蕁麻疹, みみず腫れ, 膨疹); 嘔吐.

(文献5より)

図1 低悪性度又は濾胞性B細胞非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象としたrituximabの臨床第II相試験における初回投与時の投与開始後時間別非血液毒性



(リツキサン注使用ガイド2007年9月改訂版より抜粋、中外製薬株式会社より許可を得て掲載)