

抗癌剤によるリコール現象を認めた2例

長治 誠・早田 裕・清水 健治

鳥取市立病院 産婦人科

Cancer chemotherapy induced recall phenomenon: Two case series

Makoto Nagaji・Yuu Hayata・Kenji Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori Municipal Hospital

放射線治療や抗癌剤による血管外漏出の既往のある患者に、原因となる薬剤を投与した際に、放射線照射野や血管外漏出部位に一致して炎症が再燃することがあり、リコール現象といわれる。今回抗癌剤によるリコール現象を認めた2例を経験したので報告する。症例1は76歳、腹膜癌ⅢC期症例に対して、パクリタキセル、カルボプラチン、ペバシズマブ（以下TC-BEV）を投与時に血管外漏出を生じ、TC-BEV再投与後に前回の血管外漏出部に発赤、腫脹、疼痛を認め、ペバシズマブによるリコール現象と診断された。同部の冷却のみで症状は軽快した。症例2は58歳、子宮頸癌ⅢB期に対して、同時化学放射線治療を実施後、左鎖骨上窩から腋窩リンパ節転移、両肺転移に対してTC-BEVを投与し、明らかな血管外漏出を認めなかったが、TC-BEV再投与時に前回の投与部に一致して発赤、腫脹、疼痛を認め、リコール現象と診断された。ステロイド剤内服、ステロイド局所軟膏外用にて症状は軽快した。癌化学療法を繰り返すことで、血管の脆弱性により確認し得ないような微小漏出による潜在的な組織傷害が成立していた可能性が推測される。抗癌剤による血管外漏出は、周囲の組織に障害を起し、過敏症とともに早急な対応が必要である。疼痛や機能障害、精神的苦痛等quality of lifeが低下する要因ともなる。現在まで確立された治療法は示されておらず、予防と早期発見が最も重要であると考えられる。リコール現象はその特徴的な臨床経過から診断は容易ではあるが、本病態の認識不足により他疾患との鑑別に苦慮することがあり、医師を含めた医療従事者への情報共有が重要と思われる。

The recall phenomenon is a phenomenon in which inflammatory reactions occur at the site of previous radiotherapy or extravasation of anticancer drugs when the causative drug was administered. Radiation recall is widely known and have been used in several studies; however, studies on recall phenomena caused by extravasation of anticancer drugs are limited, and the mechanism of its occurrence remains unclear. Extravasation is an adverse event that causes damage to the surrounding tissues due to leakage of anticancer drugs outside the blood vessels during administration and is an adverse event that requires urgent action along with hypersensitivity. It also causes a decrease in the quality of life due to pain, dysfunction, and mental distress. Prevention and early detection are of utmost importance, as there is no established treatment for this condition. The recall phenomenon is generally reported in patients treated with anthracyclines and taxanes, which are necrotizing anticancer agents; however, cases of expression in molecular-targeted drugs have also been reported, and the causative agents are diverse. Herein, we report two patients who experienced anticancer drug-induced recall.

キーワード：リコール現象、抗癌剤、血管外漏出

Key words：recall phenomenon, anticancer drug, extravasation

緒 言

リコール現象とは、原因となる薬剤を投与した際に、過去の放射線治療照射部位や、抗癌剤などの血管外漏出部に一致して炎症反応が起こる現象である。放射線リコールは比較的広く知られ報告例も多いが、抗癌剤の血管外漏出に起因するリコール現象の報告は限られており、その発生機序はいまだ明らかではない¹⁻²⁾。リコール現象は一般的に起壊死性抗癌剤であるアントラサイクリン系やタキサン系などで多くが報告されているが、分子標的薬などで発現した例も報告されており、原因薬剤は多岐にわたる¹⁻³⁾。今回抗癌剤によるリコール現象を

認めた2例を経験したので報告する。

症 例 1

年齢：76歳 閉経：52歳

妊娠歴：2妊2産

既往歴：52歳 胃癌 胃下垂全摘

年齢不明 慢性肝炎

家族歴：なし

現病歴：腹膜癌ⅢC期に対し、TC-BEV（パクリタキセル：175mg/m²、カルボプラチン：AUC6、ペバシズマブ：15mg/kg）にて治療していた。3コース目TC-BEVを右前腕末梢血管より投与中、ペバシズマブ投与時に

血管外漏出が生じた。ベバシズマブは非炎症性抗癌剤に分類されることより、漏出直後は局所冷却を行い対応した。その後皮膚症状は認めなかった。抗癌剤投与にあたり、末梢血管確保が困難であったため、左上腕に皮膚埋め込み型中心静脈カテーテル（Central Venous Port; 以下CVポート）を造設し4コース目TC-BEVを投与した。Day 20に3コース目血管外漏出部位に発赤、腫脹、疼痛を認め、皮膚科を受診しベバシズマブによるリコール現象と診断された。同部の冷却のみで症状は軽快し、発症5日後には症状は消失した。その後5コース目のTC-BEV投与をおこなったが、症状の再燃は認めなかった。

症 例 2

年齢：58歳 閉経：54歳

妊娠歴：2妊2産

既往歴，家族歴：なし

現病歴：子宮頸癌ⅢB期（日産婦2011，FIGO2008）に対し、同時化学放射線療法を施行した。その後左鎖骨上リンパ節に再発を認め、放射線単独治療を施行した。今回左鎖骨上窩から腋窩リンパ節，両肺に転移を認めTC-BEV（パクリタキセル：175mg/m²，カルボプラチン：AUC5，ベバシズマブ：15mg/kg）にて治療していた。左前腕末梢血管より4コース目TC-BEVを投与し、すべての薬剤の投与終了後点滴を抜針した。約2時間30分後、抜針部周囲に腫脹，圧痛を認めた。薬剤投与中の明らかな血管外漏出は認めなかったため、静脈炎を疑い腫脹部の冷却，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏を外用し，翌日には皮膚症状は軽快した。

5コース目TC-BEVを右前腕末梢血管より投与したところ，Day 7に4コース目で点滴を施行した左前腕部周囲に発赤，腫脹，硬結，疼痛を認めた（図1）。ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏を外用したが症状は軽減しなかった。症状が持続するため，Day 13に皮膚科を受診し，抗癌剤投与中に明らかな血管外漏出は認めないが，4コース目TC-BEV投与部位に

一致していることより，抗癌剤によるリコール現象と診断された。プレドニゾン1日10mg 3日間内服，クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を外用し発症15日後，Day 28に皮膚症状は軽快した。その後6コース目のTC-BEV投与をおこなったが，症状の再燃は認めなかった。

考 案

皮膚におけるリコール現象とは，抗癌剤投与後に過去の放射線治療照射部位に生じる放射線リコールや，過去の抗癌剤などの血管外漏出部位に生じるもの，過去の日焼け部位に生じるものなどがある¹⁻³⁾。放射線リコールに関し報告例は多いが，抗癌剤の血管外漏出後のリコール現象の報告は比較的少ない^{1,4-6)}。いずれも紅斑や腫脹，疼痛，硬結，壊死などの症状を呈するが，中には皮膚炎と同時あるいは遅れて間質性肺炎や消化管障害，筋炎などの皮膚以外のリコール現象を呈することもある¹⁻²⁾。

リコール現象全体の原因薬剤は，一般的には起壊死性抗癌剤であるアントラサイクリン系やタキサン系などの抗癌剤で報告されている^{1-2,4-6)}。しかし，組織障害が軽度である抗癌剤や種々の分子標的薬，抗菌薬，抗結核薬，高脂血症治療薬の内服で発現した例も報告されており，原因薬剤は多岐にわたる¹⁾。被疑薬投与からリコール現象発現までの期間は，点滴投与の場合は数日～数週で起こることが多いとされている。さらに，経口投与の場合は数か月以降に発現することもあり，点滴投与より遅い傾向がある¹⁾。リコール現象発現から炎症の消失を確認できるまでに期間は4～91日（中央値：17日）であったという報告がある¹⁾。皮膚潰瘍を形成した場合は治癒までに長期を要するため注意が必要である。

血管外漏出の発生機序として，がん化学療法を繰り返し行っている血管は細く，脆弱化している可能性がある。さらに穿刺針による血管損傷により，血管の弾力性が低下し，血管内圧に負荷がかかった場合や，穿刺針・カテーテル先端の移動等が原因で，抗癌剤が血管外に浸



図1 症例2；リコール現象
皮下腫脹と発赤，硬結を認める。

潤あるいは漏出する。これにより投与された薬剤が周囲の皮膚軟部組織へ拡散され、皮膚組織を障害するために発生するとされている⁸⁾。血管外に漏出した抗癌剤は、すべて組織障害をきたす可能性があるが、その程度によって起壊死性抗癌剤 (vesicant drug)、炎症性抗癌剤 (irritant drug)、非壊死性抗癌剤 (non-vesicant drug) の3つに分類される。当院癌化学療法委員会が作成した、抗癌剤の血管外漏出時の組織障害性に基づく分類を示す (表1)。起壊死性抗癌剤は、少量の漏出でも重篤で永続的な組織壊死を起こすおそれがあり極めて強い疼痛を伴う。漏出の疑いがある場合は速やかな対応が必要であり、潰瘍を形成した場合は治療が困難である。炎症性抗癌剤は漏出局所に紅斑や腫瘍が起こるが、壊死や潰瘍形成に至らず、症状は短期間で改善する。一方、非炎症性抗癌剤は多少流出しても炎症や壊死を生じにくく、薬剤の投与方法として皮下注射や筋肉内注射が可能である。

リコール現象はアントラサイクリン系やタキサン系などの抗癌剤で報告されているが^{1-2, 4-6)}、組織障害が軽度である抗癌剤や種々の分子標的薬、抗菌薬、抗結核薬、高脂血症治療薬の内服で発現した例も報告されており、原因薬剤は多岐にわたる¹⁾。自験例も1例は分子標的薬であるペバシズマブ漏出後に抗癌剤の再投与後にリコール現象を認めている。

リコール現象の発生機序として、抗癌剤の血管外漏出により一次反応として、局所炎症反応や毛細血管の増生がおこる。漏出部に対し、安静やクーリング、外用処置を行うことによって外見上は治癒したように見えても、

潜在的な組織傷害は持続する。この状態で薬剤が再投与され、血管増生を伴う潜在的な組織傷害部位へ再循環、蓄積することにより二次反応として炎症が再燃すると推定されている^{1-2, 4-6)}。細胞障害性の高い薬剤ほどリコール現象を起こしやすいと考えられる²⁾。しかし、明らかな血管外漏出を認めないにもかかわらずリコール現象を呈した症例も報告されている¹⁾。自験例でも1例は明らかな血管外漏出を認めなかったが、その後の抗癌剤再投与時に前コース投与部位に一致して皮下腫脹と発赤、硬結を認め、被疑薬は不明であるが抗癌剤によるリコール現象と診断された。癌化学療法を繰り返すことにより、血管の脆弱性により確認し得ないような微小漏出による潜在的な組織傷害が成立していた可能性が推測される。抗癌剤によるリコール現象は明らかな血管外漏出の有無にかかわらず、過去の投与部位に一致して生じる反応と定義すべきともされている¹⁾。

血管外漏出の皮膚障害に対しては確立した治療法が乏しいため、予防及び早期発見が重要である。血管外漏出の危険因子 (表2)^{7, 9)}を理解し、適切な穿刺部位の選択と穿刺手技の実施、穿刺部位の頻回な観察、血管外漏出を早期発見するための患者教育、血管外漏出マニュアルが必要である。末梢血管の確保が困難な場合や、持続投与が必要な場合は、末梢静脈挿入型中心静脈カテーテル (Peripherally Inserted Central venous Catheter; 以下PICC) やCVポートなどの中心静脈ライン確保も積極的に考慮すべきであると考えられる。CVポートやPICCはカテーテルの先端は大血管に留置しているため血流は早く、薬剤もすぐに希釈されるため静脈炎を起こす可能性

表1 血管外漏出時の組織障害性に基づく分類

起壊死性抗がん剤 Vesicant drug		炎症性抗がん剤 Irritant drug		非炎症性抗がん剤 non-vesicant drug	
アントラサイクリン系	ダウノルビシン (ダウノマイシン®)	トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン (イリノテカン®)	代術括弧薬	プレオマイシン (プレオ®)
	ドキシソルビシン (ドキシソルビシン®)		エトポシド (エトポシド®)		シタラビン (キロサイド®)
	リボソーマルドキシソルビシン (ドキシソル®)		ノギテカン (ハイカムチン®)		メトトレキサート (メトトレキサート®)
	エピルビシン (エピルビシン®)	アルキル化剤	イホスファミド (イホマイド®)		セツキシマブ (アーピタックス®)
	イダルビシン (イダマイシン®)		シクロホスファミド (エンドキサン®)		テムシロリムス (トーリセル®)
	アムルピシン (カルセド®)		ダカルバジン (ダカルバジン®)		トラスツズマブ (ハーセプチン®)
	ピラルビシン (テラルビシン®)		ベンダムスチン (トレアキシン®)		パニツマブ (ベクティビックス®)
	ミトキサントロン (ノバントロン®)	プラチナ製剤	カルボプラチン (パラプラチン®)		ペムプロリスマブ (キートルーダ®)
ビンカアルカロイド系	ビノレルビン (ナベルピン®)		シスプラチン (プリプラチン®)		ペルツズマブ (パージェタ®)
	ピンクリスチン (オンコピン®)		オキサリプラチン (エルプラット®)		ペバシズマブ (アバステン®)
	ピンデシン (フィルデシン®)	代術括弧薬	ゲムシタピン (ジェムザール®)	ボルテゾミブ (ベルケイド®)	
	ピンプラスチン (エクザール®)		フルオロウラシル (5-FU®)	リツキシマブ (リツキサン®)	
抗腫瘍性抗生物質	アクチノマイシンド (コスメゲン®)	ヘムトレキサド (アリムタ®)			
	マイトマイシンC (マイトマイシン®)				
タキサン系	ドセタキセル (タキソテール®)				
	パクリタキセル (タキソール®, アブラキサン®)				
ルアルキル系	ラニムスチン (サイメリン®)				

表2 血管外漏出の危険因子（文献7, 9より引用）

患者背景	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者（血管の弾力性や血流量の低下） ・栄養不良，糖尿病，肥満，皮膚結合組織疾患 ・化学療法を繰り返している ・多剤併用化学療法 ・化学療法時の安静が保持できない（体動が激しい，点滴を気にせず動く）
穿刺部位の問題	<ul style="list-style-type: none"> ・細くて脆い血管 ・反復投与に使われている血管，同一血管に対する穿刺のやり直し，24時間以内に注射した部位より遠位側 ・ごく最近施した皮内反応部位の下流の血管（皮内反応部位で漏出が起こる） ・循環障害のある四肢の血管（上大静脈症候群や腋窩リンパ節廓清後，病変や手術の影響で浮腫，静脈内圧の上昇を伴う患側肢の血管） ・腫瘍浸潤部位の血管 ・放射線療法を受けた部位の血管 ・創傷瘢痕がある部位の血管 ・関節の影響を受けやすい部位や血流量の少ない血管への穿刺
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・輸液などですでに使用中の血管ルートの再利用，輸液ポンプを使用しての投与 ・投与量が多い，投与速度が速い ・血管痛を伴う薬剤（漏出との区別が付きにくい） ・医療者の穿刺技術

も少なくなる。CVポートは皮下に埋め込むため小手術が必要ではあるが、PICCに比べ長期間使用が可能であるため、繰り返し行う抗癌剤治療に適していると考えられる。

薬剤の再投与によりリコール現象を繰り返すか否かについては一定の見解はない^{1-2, 4)}。担癌患者の場合は抗癌剤投与を継続せざるを得ない状況も多い。今回経験した2例とも、皮膚症状は比較的軽微であり、抗癌剤の治療効果が認められていたため、薬剤を変更することなく被疑薬の再投与を行ったが、明らかな再燃は認めなかった。再投与の可否はリスクとベネフィットの双方を考慮して慎重に投与判断すべきであると考え。抗癌剤漏出性皮膚障害の際は、再投与まで数週間以上の間隔を空けることが推奨されており¹⁻²⁾、リコール現象の発現後においても同様の対応が望ましいと思われる。

タキサン系抗癌剤は婦人科領域では使用頻度の高い薬剤であり、また起壊死性抗癌剤であるため、明らかな血管外漏出を認めない場合でも皮膚障害への注意が必要である。タキサン系抗癌剤はその添付文書にもリコール現象について記載がされており^{5, 10)}、本病態を認識しておく必要がある。リコール現象に対する知識と、適切な皮膚障害への対策を行うことが、患者の治療効果の向上や、Quality of lifeの改善に寄与すると考えられる。

文 献

- 1) 結城明彦, 鹿児島山浩, 高塚純子, 竹之内辰也. 抗癌剤によるリコール現象を認めた6例の検討. 日皮会誌 2016; 126: 1453-1457.
- 2) 村山梓, 築場広一, 中川秀己, 朝比奈昭彦. エピルビシンの血管外漏出後, ドセタキセル, トラスツズマブ投与時にリコール現象を生じた1例. 皮膚臨床 2020; 62: 1449-1453.
- 3) 寺本由紀子, 中村泰大, 山本明史. タキサン系抗癌剤による皮膚障害. Visual Dermatol 2020; 19: 152-157.
- 4) Valencak J, Troch M, Raderer M. Cutaneous recall Phenomenon at the Site of Previous Doxorubicin Extravasation After Second-Line Chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 177-179.
- 5) 八重徹司, 田中弓子, 八重恵美子, 木下志保里, 別府聡子, 嘉村基樹, 酒匂啓吾, 木村正美, 上村邦紀. ドセタキセル投与でRecall現象が発現した1症例. 病院薬学 2000; 26: 642-646.
- 6) Saini A, Berruti A, Sperone P, Bitossi R, Tampellini M, Dogliotti L, Gorzegno G. Recall inflammatory skin reaction after use of pegylated liposomal doxorubicin in site of previous drug extravasation. Lancet Oncol 2006; 7: 186-187.
- 7) 柿本秀樹. 臨床腫瘍薬学. 日本臨床腫瘍薬学会(編). じほう, 2019; 726-732.
- 8) 中根実. 抗癌剤による神経毒性と皮膚障害. 癌と治療 2006; 33: 29-33.

1) 結城明彦, 鹿児島山浩, 高塚純子, 竹之内辰也. 抗癌

- 9) 田村休応. がん診療レジデントマニュアル第8版.
国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院
2019; 458-463.
- 10) タキソール[®]注射液30mg, 100mg添付文書 第27
版. ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社.
2021, [https://file.bmshealthcare.jp/bmshealthcare/
pdf/package/TAXOL.pdf](https://file.bmshealthcare.jp/bmshealthcare/pdf/package/TAXOL.pdf). [2021.11.29]

【連絡先】

長治 誠

鳥取市立病院産婦人科

〒680-8501 鳥取県鳥取市の場 1-1

電話：0857-37-1522 FAX：0857-37-1553

E-mail：makoto.nagaji@hospital.tottori.tottori.jp

