症例報告

塩酸ミノサイクリンによる皮膚色素沈着症を生じた血液透析患者の1例

元 志 宏¹ 清 水 登 哉¹ 川崎 真生子¹ 小 川 晃 生¹
 塚 田 美 保¹ 金 井 弘 次¹ 岡 島 真 里¹ 野 辺 香 奈 子¹
 池 田 直 史¹ 塩 味 達 也²

¹埼玉石心会病院腎臓内科

²埼玉石心会病院皮膚科

キーワード：色素沈着症，塩酸ミノサイクリン，血液透析

〈要旨〉

塩酸ミノサイクリンによる皮膚色素沈着症を生じた血液透析患者の1例を経験した。症例は82歳，男性。1年前より腎硬化症による慢性腎不全に対し血液透析をしていた。入院7か月前に化膿性脊椎炎と診断され，塩酸ミノサイクリンの200 mg/日内服が開始された。入院2か月前より四肢に黒色斑を認めていたが，皮下出血によるものと考えられていた。今回はシャント血管の穿刺困難で入院した。四肢に境界不明瞭な広範囲黒色斑があり，塩酸ミノサイクリンを長期内服していたことから塩酸ミノサイクリンによる皮膚色素沈着症が疑われ，皮膚病理組織より塩酸ミノサイクリンによる皮膚色素沈着症と診断された。透析患者は血小板機能障害や薬剤，頻回な血管穿刺により皮下出血を生じる頻度が高く，透析患者に皮膚色素沈着症を生じた際は皮下出血との鑑別が必要である。

A case of skin pigmentation caused by minocycline hydrochloride in a hemodialysis patient

Shiko Gen¹, Touya Shimizu¹, Maiko Kawasaki¹, Akio Ogawa¹, Miho Tsukada¹, Kouji Kanai¹,
 Mari Okajima¹, Kanako Nobe¹, Naofumi Ikeda¹, Tatsuya Shiomi²

¹Department of Nephrology, Saitama Sekishinkai Hospital

²Department of Dermatology, Saitama Sekishinkai Hospital

Keywords: skin pigmentation, minocycline hydrochloride, hemodialysis

〈Abstract〉

We encountered a case of minocycline hydrochloride-induced skin pigmentation in a hemodialysis patient. The patient had been on hemodialysis for chronic renal failure due to nephrosclerosis for one year. He was diagnosed with pyogenic spondylitis 7 months before his admission and was started on 200 mg/day oral minocycline. Two months before admission, black spots appeared on his extremities, which were considered to be due to subcutaneous bleeding. Thereafter, he was admitted to our hospital because of difficulty piercing the shunt vessel. Large areas of his limbs were covered with black spots with unclear boundaries. As he was receiving long-term oral minocycline hydrochloride treatment, the cause of the spots was suspected to be drug-induced cutaneous pigmentation. He was subsequently pathologically diagnosed with drug-induced skin pigmentation. Hemodialysis patients often develop subcutaneous hemorrhages due to platelet dysfunction, the effects of drugs, or frequent vascular puncture procedures. Therefore, when skin pigmentation is observed in a dialysis patient it is necessary to distinguish it from subcutaneous hemorrhaging.

緒 言

テトラサイクリン系抗菌薬はセフェム系抗菌薬より骨組織への移行性が高く, 化膿性脊椎炎の治療に用いられるが¹⁾, テトラサイクリン系抗菌薬である塩酸ミノサイクリンでは投与された患者の2.4~14.8%に皮膚色素沈着を生じる²⁾. また透析患者では腎不全による血小板機能障害のほか, 抗血小板薬や抗凝固薬などの薬剤の使用, 頻回な血管穿刺などにより皮下出血を生じる頻度が高い³⁾. 今回われわれは化膿性脊椎炎に対し塩酸ミノサイクリンを投与され, 皮膚色素沈着を生じ, 皮下血腫との鑑別を要した血液透析患者の1例を経験したので報告する.

I. 症 例

症例: 82歳, 男性.

主訴: シヤント血管の穿刺困難.

既往歴: 潰瘍性大腸炎, 高血圧.

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒機会飲酒.

内服歴: アムロジピン 5 mg, カルシトリオール 0.25 μ g, ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g, メサラジン 2,400 mg, 塩酸ミノサイクリン 200 mg.

現病歴: X-8年に潰瘍性大腸炎と診断され, X-6年よりインフリキシマブ投与が開始された. X-1年1月に腎硬化症による慢性腎不全に対し血液透析が導入さ

れた. X-1年7月頃より腰痛が出現し, 精査にて化膿性脊椎炎と診断された. 血液培養は陰性で化膿性脊椎炎の起因菌は不明だったが, セファゾリン 2 g/日の静脈投与(透析日は透析終了後に投与)と塩酸ミノサイクリンの 200 mg/日内服が開始された. 抗菌薬の静脈投与は4週で終了されたが, 塩酸ミノサイクリンの内服はその後も継続された. X-1年12月頃より四肢に黒色斑を認めていたが, 維持透析施設ではシヤント血管の穿刺が困難であることから黒色斑は皮下出血によるものと考えられていた. 今回, X年2月にシヤント血管の穿刺困難のため当院に入院した.

入院時身体所見: 意識清明. 体温 36度2分. 血圧 134/80 mmHg. 脈拍 87回/分. SpO₂ 99% (室内気). 右肘部に内シヤントがあり, 両上肢と両下腿に境界不明瞭な広範囲黒色斑を認めた (図1).

検査所見: 入院時血液検査を表1に示す. CRP 0.29 mg/dL, WBC 3,848/ μ L と明らかな炎症反応の上昇を認めなかった. 甲状腺機能や副腎機能, 鉄動態に異常を認めなかった.

入院後経過: 入院前は脱血部位を右肘部のシヤント血管, 返血部位を左肘正中皮静脈として透析していたが, 黒色斑を両上肢と両下腿に認め, シヤント血管の穿刺に伴う皮下出血とは考えにくかった. 内分泌・代謝疾患 (Addison 病, Cushing 症候群, 甲状腺機能低下症, ヘモクロマトーシスなど) は前述の血液検査所見より否定的であった. 塩酸ミノサイクリンを約7か月, 総投与量にして約 42 g を内服していることから塩

図 1 臨床像
両上肢と両下腿に境界不明瞭な広範囲黒色斑を認める.

表 1 入院時検査所見

Blood cell count		Blood chemistry			
WBC	3,848/ μ L	TP	5.7 g/dL	Ca	7.1 mg/dL
Neutro	39.9%	Alb	2.5 g/dL	IP	5.1 mg/dL
Lympho	34.0%	CK	47 IU/L	CRP	0.29 mg/dL
Mono	16.5%	AST	26 IU/L	Fe	57 μ g/dL
Eosino	8.2%	ALT	14 IU/L	TIBC	97 μ g/dL
Baso	1.4%	LDH	254 IU/L	フェリチン	280.9 ng/mL
RBC	304×10^4 / μ L	ALP	416 IU/L	血清銅	71 μ g/dL
Hb	10.0 g/dL	Cr	7.18 mg/dL	セルロプラスミン	16.0 mg/dL
Ht	31.0%	BUN	48.4 mg/dL	TSH	4.82 μ IU/mL
MCV	102.0 fl	UA	5.7 mg/dL	FT4	0.83 ng/dL
MCH	32.8 pg	eGFR	6.3 mL/min	FT3	1.78 pg/mL
MCHC	32.1%	Glu	91 mg/dL	Intact-PTH	130 pg/mL
Plt	23.7×10^4 / μ L	Na	140 mEq/L	コルチゾール	11 μ g/dL
		K	3.7 mEq/L	ACTH	15.7 pg/mL
		Cl	103 mEq/L

図 2 病理組織像

表皮基底層から真皮全層，一部脂肪織に茶褐色顆粒の沈着を認める（H-E 染色， 10×20 ）。

酸ミノサイクリンによる色素沈着が疑われ，左前腕の黒色斑から皮膚生検が施行された。病理組織学的所見では HE 染色で表皮基底層から真皮全層，一部脂肪織に茶褐色顆粒の沈着を認めた（図 2）。茶褐色顆粒は鉄染色陽性，Fontana-Masson 染色陽性，メラニン漂白法で脱色されず，ヘモジデリンやメラニンと考えられ，塩酸ミノサイクリンによる皮膚色素沈着症と診断された。塩酸ミノサイクリン内服が中止され，シャント血管の穿刺困難に対して右上腕動脈表在化術が施行され，患者は退院した。塩酸ミノサイクリン中止 1 か月後，両上肢の黒色斑は消褪傾向となった（図 3）。

II. 考 察

塩酸ミノサイクリンによる色素沈着症は，1978 年に Basler らにより初めて報告された疾患である⁴⁾。塩酸

図 3 1 か月後の臨床像

両上肢の黒色斑は 1 か月前と比較し消褪傾向である。

ミノサイクリンを投与された患者の 2.4～14.8% に色素沈着症は生じ，投与開始後 2，3 か月から数年で生じる²⁾。色素沈着症は塩酸ミノサイクリンの総投与量 2 から 4 g 以上で生じうるが，50～100 g を超えると発症リスクが高くなる⁵⁾。Basler らは塩酸ミノサイクリンによる色素沈着症を I-III 型の 3 つの病型に分類し⁶⁾，さらに 2004 年に Mouton らが IV 型を追加した⁷⁾。I 型では塩酸ミノサイクリンの投与期間や投与量に関係なく瘡瘍瘢痕や皮膚の炎症部位に一致する濃青色斑を認め，投与中止で軽快する。

II 型では炎症部位とは無関係に下腿を中心に好発する濃灰青色斑が好発する。I 型よりも長期投与で生じ，薬剤を中止後数か月から数年で皮疹は軽快する。

I型やII型の病態の機序は以下のように考えられている。瘡瘍癰痕や皮膚の炎症部位での先行する炎症、露光部位での紫外線による刺激、下肢のうっ滞等により真皮の血管が破綻して赤血球が血管外に漏出し、ヘモジデリンとして沈着する。黄色結晶物質であるミノサイクリンは皮膚へ移行し、ヘモジデリンとキレート化合物を形成する。それを真皮のマクロファージが貪食し、ライソゾームのオキシダーゼ酸化作用によって黒化をきたすとされる⁸⁾。

III型では全身に濃灰褐色斑を認める。長期間の塩酸ミノサイクリンの内服で皮疹は生じ、不可逆性のことが多い⁹⁾。III型の色素沈着は塩酸ミノサイクリンが直接メラノサイトを刺激し、メラニン産生が亢進するため生じるとされる⁶⁾。

IV型では背部瘡瘍癰痕部に限局する灰青色斑を認め、数週から数か月で皮疹は生じ不可逆性である。鉄ではなくカルシウムと塩酸ミノサイクリンのキレート物質が沈着したもので、I型の亜型とされる。本症例は塩酸ミノサイクリンを5か月間計30g内服した頃から両上肢や両下肢に黒色斑が出現し、皮膚生検で表皮基底層から脂肪織にわたりメラニンやヘモジデリンの沈着を認め、II型と考えられた。

塩酸ミノサイクリンによる色素沈着は皮膚以外に口腔粘膜、舌、歯、爪、甲状腺、眼球粘膜、心臓弁、乳汁などに生じる¹⁰⁾。本症例では両上肢や両下腿前面に色素沈着を認めた。その理由として本症例は透析患者で体液貯留をきたしやすく、下腿がうっ滞し塩酸ミノサイクリンの皮膚への移行や貯留を助長すること、両上肢は頻回の血管の穿刺により物理的刺激を受けており、皮下血腫からヘモジデリンが沈着しやすいことが影響していると推測された。その部位に塩酸ミノマイシンが移行して、キレートを形成したと考えた^{11,12)}。このことより透析患者では塩酸ミノサイクリンによる色素沈着症は四肢に生じやすいことが示唆された。

透析患者では腎不全による血小板機能障害のほか、抗血小板薬や抗凝固薬などの薬剤の使用、頻回な血管穿刺などにより皮下出血を生じる頻度が高い³⁾。透析患者の四肢に黒色斑を認めた際は皮下出血の他に塩酸ミノサイクリンによる色素沈着症も考慮し、内服薬の確認が必要である。

結 語

化膿性脊椎炎に対する塩酸ミノサイクリン投与により皮膚色素沈着症を生じた血液透析の症例を経験した。透析患者に塩酸ミノサイクリンによる色素沈着症が生じた際は皮下出血との鑑別が必要である。

文献

- 1) Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1221-9.
- 2) Eisen D, Hakim MD. Minocycline-induced pigmentation. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 431-40.
- 3) 崔啓子, 栗田宜明, 西隆博, 三瀬直文, 多川斉, 杉本徳一郎. 当院の透析患者の四肢・体幹の特発性出血に関する検討. *透析会誌* 2009; 42: 145-9.
- 4) Basler RS, Kohnen PW. Localized hemosiderosis as a sequela of acne. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1695-7.
- 5) 古村南夫. 最新皮膚科学体系 8 巻. 東京: 中山書店, 2002; 152.
- 6) Basler RS. Minocycline-related hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 1985; 121: 606-8.
- 7) Mouton RW, Jordaan HF, Schneider JW. A new type of minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 8-14.
- 8) Gordon G, Sparano BM, Iatropoulos MJ. Hyperpigmentation of the skin associated with minocycline therapy. *Arch Dermatol* 1985; 121: 618-23.
- 9) Dwyer CM, Cuddihy AM, Kerr RE, Chapman RS, Allam BF. Skin pigmentation due to minocycline treatment of facial dermatoses. *Br J Dermatol* 1993; 129: 158-62.
- 10) Pepine M, Flowers FP, Ramos-Caro FA. Extensive cutaneous hyperpigmentation caused by minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 292-5.
- 11) Hawfield W, Goodrich R, Warren S, Morrell D. Trauma-induced cutaneous pigmentation from tetracycline: a case report. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 164-6.
- 12) Youssef S, Langevin KK, Young LC. Minocycline-induced pigmentation mimicking persistent ecchymosis. *Cutis* 2009; 84: 22-6.