Daunorubicin 投与後に認められた爪の 横縞状色素沈着に関する検討

筑波大学臨床医学系内科

花田 尚[◇] 太田 義章 宮崎 三弘
依田 安弘 田上憲次郎 阿部 帥

HORIZONTAL PIGMENTED BANDINGS OF THE NAILS WITH DAUNORUBICIN THERAPY

Takashi HANADA, MD, Yoshiaki OHTA, MD, Mitsuhiro MIYAZAKI, MD, Yasuhiro YODA, MD,
Kenjiro TANOUE, MD and Tsukasa ABE, MD
Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba

概要 抗腫瘍剤の投与により爪に色素沈着を生じることがすでに報告されており、最近doxorubicinによつてもしばしば認められている。しかしdoxorubicinと同じanthracycline系の抗腫瘍剤であるdaunorubicinではかかる副作用は1例の短報があるにすぎない。筆者らは急性白血病患者4例（15～29才，男1例，女3例，AML 3例，AL 1例）において，daunorubicinを含む多薬併用療法を施行したところ，治療時期に相当して爪に横縞状の色素沈着を認めた。この色素沈着はDOAP療法（daunorubicin, vincristine, cytosine arabinoside, prednisolone）では生じたがdaunorubicinをcyclophosphamideに切り換えたCOAP療法では出現しなかつたことからdaunorubicinが原因薬物と推測された。また1例においてはdaunorubicinをdoxorubicinに切り換えた多薬併用療法によつても同様に爪の色素沈着を生じた。薬物投与量は1コースあたりdaunorubicin 75～150mg/m²，doxorubicin 45mg/m²であり投与約6週後に爪の近位部に色素沈着の出現を認めたが，他部位の色素沈着は生じなかつた。剖検時採取した爪の検索では横縞に相当してメラニン色素の沈着を確認した。以上の観察成績よりdoxorubicinに化学構造が類似したdaunorubicinによつても爪の色素沈着が生じるものと考察された。

I. 結 言

従来から抗腫瘍剤の投与期間に爪母から発育した爪甲には色素沈着がみられることがあるとされていたが¹⁾，最近，このような色素沈着はdoxorubicin (DXR) によつてしばしば認められ，すでに20例の報告がある^{2)~4)}。しかしながら，DXRと同じanthracycline系の抗腫瘍剤であるdaunorubicin

(DNR) ではかかる副作用は1例の短報⁵⁾があるのみで，この報告数の差は両薬物の化学構造の相異によることも考慮される。

筆者らは急性白血病患者にDNRを含む多薬併用療法を施行した8例中4例に治療時期に相当して爪甲に横縞状の色素沈着を認めた。DNRのみをDXRに切り換えても色素沈着は同様に認められたが，DNRのみをcyclophosphamide (CY) に切り換えた多薬併用療法では，この色素沈着は認められないことからDNRが原因薬物と推測された。

〔昭和54年3月7日受稿〕

本論文の一部は1978年6月第57回日本臨床血液学会例会において報告した。

表 1. Physical and laboratory findings on admission

Case	Age	Sex	Peripheral		Blood	Bone Marrow		Diagnosis	Physical Findings
			Hb (g/dl)	WBC (/cmm)	Blast (%)	Blast (%)	A* P**		
1. H.O.	25	F	3.8	32,700	54	82	A(+)	AML	retinal hemorrhage purpura
2. K.I.	29	M	3.7	20,500	73	96	P(-)	AL	retinal hemorrhage gingival bleeding
3. J.M.	24	F	4.7	22,700	78	63	A(+)	AML	retinal hemorrhage lymphadenopathy hepatosplenomegaly
4. A.N.	15	F	6.1	1,000	16	21	P(+)	AML	gingival swelling lymphadenopathy moist rale
5. T.H.	16	M	4.6	37,000	90	99	P(-)	AL	hepatomegaly
6. T.N.	53	M	10.2	1,500	3	92	P(-)	AL	splenomegaly
7. Y.A.	63	F	11.2	10,200	12	96	P(-)	AL	hepatosplenomegaly
8. K.I.	9	F	9.0	109,000	95	91	A(+)	AML	lymphadenopathy splenomegaly

AML:acute myelogenous leukemia AL:peroxidase-negative acute leukemia
A*:Auer body P**:Peroxidase

以下、観察成績の概略を報告する。

II. 観察対象

表 1 に観察対象とした急性白血病患者 8 例の概要を示した。症例 1～4 は爪甲に色素沈着を生じた症例で、男 1 例、女 3 例。診断は急性骨髄性白血病 3 例、ペルオキシダーゼ陰性急性白血病 1 例である。症例 5～8 は色素沈着を認めなかった症例で、男 2 例、女 2 例。診断は急性骨髄性白血病 1 例、ペルオキシダーゼ陰性急性白血病 3 例であ

る。これら観察対象例はすべて DNR を含む多薬併用療法を行なった。

III. 観察成績

A. 症例 1 の治療経過は図 1 のごとくである。1977 年 6 月入院直後に DOAP 療法 (DNR 40mg/d 5 日間, vincristine (VCR) 2mg 初日のみ, cytosine arabinoside (Ara-C) 120mg/d 5 日間, prednisolone (Pred) 100mg/d 5 日間) をほぼ 2～3 週間に 1 回、計 4 コース施行し完全寛解

図 1. 症例 1 の治療経過

a. 症例 1 (1977年10月) 淡褐色の横縞を 5 本認め、爪根部の発赤も認める。

b. 症例 1 爪組織像 (マッソン・フォンタナ染色) メラニン色素が黒く染まって帯状に認められる。

図 2

に導入されたが、第2コース終了後から著明な脱毛を生じた。その後6-MPの維持療法と3回のDOAP強化療法(DNR, Ara-C, Predそれぞれ3日間に短縮)を行なったところ、10月になり指の爪に淡褐色の5本の横縞、および表面の軽度盛り上がりが認められた。また爪根部に発赤が認められた(図2a)。なお、この横縞は表面をナイフで削つても色調に変化なく、爪根部の発赤は軽度の圧迫で一過性の退色が認められた。その後、この横縞は爪の成長とともに先端部に向かって移動し、強化療法時期に生じたと思われる新しい横縞が出現した。12月分娩後再び骨髓像の悪化をみたのでVCRをCY(150mg/d 5日間)に切り換えた

DCAP併用療法1コースを行ない、さらにDOAPのPredを除いてCYを加えたDOAC療法2コース後骨髓寛解となつた。初診時および再燃時には著明な血小板減少に伴つて全身の出血傾向を認めたが、化学療法施行後には頻回に血小板輸注を行ない出血症状は認められなかつた。再燃後には化学療法後に一過性の血清GOT, GPTの上昇傾向が認められた。1978年5月息切れ、下腿浮腫を生じ、心膜水、胸水貯留を認め心不全にて死亡した。DNR計1960mg投与しており、剖検にても心筋の広範な萎縮と線維化を認めDNR心筋障害に合致する所見であつた。この間DNRを含む多薬併用療法の各コースから横縞出現までの期間はほぼ6週と一定していた。死亡直前に認められた4本の横縞は初回入院時の横縞と比較し色調がやや淡くなつていた。なお、死亡8週前に施行したCA療法(CY 150mg/d 5日間, Ara-C 80mg/d 3日間)による横縞は出現しなかつた。剖検時に得た爪のメラニン染色(マッソン・フォンタナ染色)では横縞に相当する部分が爪の全層にわたつて黒褐色に染色され、染色部と非染色部が交互にくり返されているのが確認された(図2b)。すなわち爪に認められた横縞がメラニン色素の沈着によるものであることが証明された。

B. 図3に症例2の治療経過を示した。1977年2月入院直後からDNR 40mg/d 5日間, VCR 2mg初日のみ, Ara-C 100mg/d 5日間, Pred 100mg/d 5日間からなるDOAP療法4コースを行ない経過中肛門部膿瘍を生じたが完全寛解となつた。この間頭髮はほぼ完全な脱毛状態となつた。初回治療後に眼底出血、鼻出血を生じたが、その後出血傾向は認めなかつた。5月に血清肝炎に罹患し、7月以後は自宅にて日常生活を送つていた。この時期までの爪の変化は不明である。9月初旬四肢関節痛が出現、骨髓穿刺で芽球が96.3%認められ、再燃と診断された。3コースのDOAP療法とVCRのみをCY 150mg/d 5日間に切り換えたDCAP療法1コースを施行したが寛解には至らず、以後はCA療法(CY 100mg/d 5日

図3. 症例2の治療経過

間、Ara-C 120mg/d 5日間)を2週間に1回施行し経過を観察した。この間上記のDNRを含む治療コース数に相当した横縞状の色素沈着が、治療約6週後に出現、1978年1月には4本となつたが、その後、CA療法による横縞の増加は認められなかつた。またDNR計1640mgを使用した時点においては臨床的に心筋障害は認めなかつた。

C. 症例3の経過は図4に示したごとくである。1977年12月入院直後からDOAP療法(DNR 40mg/d 5日間, VCR 2mg初日のみ, Ara-C 120mg/d 5日間, Pred 100mg/d 5日間)を開始し

図4. 症例3の治療経過

た。3コースのDOAP療法中口腔および肛門部感染を生じたがいずれも治癒、さらにPredをCY 150mg/d 5日間に切り換えたDOAP療法を1コース行ない骨髄寛解となり、1978年3月退院した。入院時眼底出血を認めたが、経過中出血傾向の増悪は生じなかつた。この間治療後ほぼ6週ごとに横縞状の色素沈着が爪に出現し、退院時には4本となつていた。1978年4月DOAPによる強化療法のため短期入院した。このとき前回入院時のDOAP療法によると思われる横縞を認めた。7月第3回入院時は強化療法としてDOAP療法のDNRをCY 150mg/d 5日間に切り換えたCOAP療法を行なつた。このときは2月のDOAPおよび4月のDOAP療法によると思われる2本の横縞が残存していた。8月に至り全身膿瘍を発症、入院検査したところ骨髓穿刺で33.0%の芽球が認められ再燃と診断した。再びDOAP療法および抗生物質療法を行なつたが、8月28日膿瘍のため死亡した。COAP療法から死亡まで8週間を経過していたが、COAP療法による横縞の出現は認められなかつた。DNRは計1200mgを投与したが剖検では心筋の線維化などは認めなかつた。

D. 症例4の入院後経過は図5に示したごとくである。胸部X線像にて右下肺野に浸潤性陰影を

図 5. 症例 4 の治療経過

認め、抗生物質併用のもとにDOAC療法 (DNR 40mg/d 5日間, VCR 2mg初日のみ, Ara-C 120mg/d 5日間, CY 120mg/d 5日間) を開始した。3コース施行したが寛解に至らず、この間2コース開始後より著明な頭髮の脱毛が認められた。経過中認めた鼻出血、歯肉出血は3コース以後は消失した。4月末からDNRをDXR 70mg/d 1日間に換えたHOAC療法に切り換え図のごとく2コース施行したところ、6月初旬に至り骨髄

寛解となり退院した。この間治療後6週で爪に規則正しく横縞が出現した。3本目までの横縞はDNRを含む多薬併用により、4本目はDXRを含む多薬併用により出現した。経過中肝機能には異常なく、臨床的に心筋障害は認めなかった。

E. 症例5～8はDNRを含む多薬併用療法を施行したが、爪の色素沈着を生じなかった例である。症例5はDOAP 5コースとDCMP 2コース、症例6はDOAP 4コースとDCMP 2コース、症例7はDOAP 7コース、症例8はDOAP 5コースを施行し、治療開始後数カ月の経過を観察したが爪の色素沈着は生じなかった。全例経過中著明な脱毛を生じ、化学療法後に症例6, 7は血清GOT, GPTの上昇を、症例5はクレアチニンの軽度上昇を認めた。また症例8はさらにDXR 210mgを使用したところ、UCGで心機能の低下を認めた。

IV. 考 案

以上の観察成績を総括すると表2のごとくである。急性白血病に対しDNRを含む多薬併用化学療法を行なった8症例のうち、症例1～4において治療のコースに一致して爪に横縞が認められた。この横縞は症例1の剖検時に採取した爪のメラニン染色によりメラニン色素の沈着によることが証明された。この色素沈着は化学療法終了後約6週

表 2. Summary of the present observation

Case	Age	Sex	Combination chemotherapy	Dose (mg)/course		Nail pigmentation	Total dose (mg)		Side effect		
				DNR	DXR		DNR	DXR	Heart	Liver	Kidney
1. H.O.	25	F	DOAP DCAP DOAC	120-200 200 200		+	1,960		+	+	-
2. K.I.	29	M	DOAP D DCAP	120-200 120 200		+	1,640		-	(+) Serum hepatitis	-
3. J.M.	24	F	DOAP DOAC	200 200		+	1,200		-	-	-
4. A.N.	15	F	DOAC HOAC	200	70	+	600	140	-	-	-
5. T.H.	16	M	DOAP DCMP	120-200 200-250		-	1,210		-	-	+
6. T.N.	53	M	DOAP DCMP	200 200-300		-	1,300		-	+	-
7. Y.A.	63	F	DOAP	120-200		-	1,160		(+) PVC	+	-
8. K.I.	9	F	DOAP HOAC	90-150	90-120	-	570	210	+	-	-

D:daunorubicin H:Doxorubicin O:vincristine A:cytosine arabinoside
C:cyclophosphamide F:prednisolone M:6-MP

を経過して爪の近位部に出現、次第に先端に向かって移動し、各コースの間はほぼ正常の色調を呈した。このように化学療法施行回数に相当する横縞模様を形成したことから、色素沈着の原因として薬物の関与が推測された。

悪性腫瘍に対する多薬併用化学療法中に、爪に異常な色素沈着や色素脱出をきたすことはすでに知られており¹⁾、全身性疾患や他の薬物によって生じる爪の変化との鑑別にあたり注意すべき点とされている。抗腫瘍剤のなかでもDXR^{2)~8)}、CY^{10)~11)}、bleomycin¹²⁾が原因と考えられる症例の報告が比較的多い。われわれはDNRを含む多薬併用療法を施行した急性白血病4症例について、爪に色素沈着をもたらした原因と考えられる薬物を検討してみた。

DOAP療法で爪に色素沈着を認めた3例のうち、症例1はDCAP療法でも色素沈着が認められたが、CA療法では認められなかった。また本症例はDOAC療法でも同じように横縞の出現を認めたので、Predの関与は無視しうるものと思われる。したがって本症例はDNRが原因薬物と推察された。症例2はDOAP、DCAP両療法で同様な横縞の出現が認められたが、CA療法では認められなかったことから、同じくDNRが原因薬物として疑われた。症例3の横縞はDOAP療法で認められたが、DNRをCYに切り換えたCOAP療法では認めなかったため、DNRが原因薬物と考えられた。DNRはDXRと同じanthracycline系に属する薬物である。症例4ではDOAC療法およびDNRをDXRに切り換えたHOAC療法で同様な横縞状の色素沈着が爪に認められたことから、最近報じられているDXRによる爪の色素沈着が化学構造が類似しているDNRによっても生ずることが証明された。

以上のように、投与薬物を検討すると、DNRが主たる原因薬物と推測されるが、Ara-Cが常に併用されている。Ara-CはDNRと併用しない場合は色素沈着を生じ難いが、DNRと併用した場合はDNRの色素沈着作用を増強した可能性も否定しない。なお、DXRによる爪の色素沈着の既報例

をみると、DXR単独例ないしAra-Cを含まない他薬との併用例がむしろ多く、Ara-Cの併用は必ずしも色素沈着の必要条件とはみなされていない^{2)~8)}。

DXRによる爪の色素沈着は黒人に生じやすく、20~60mg/m²投与により6~9週後に出現するとされている。また全身性の色素沈着を伴う例²⁾と爪のみに限局する例³⁾があり、後者では横縞と縦縞の場合⁴⁾があると報告されている。われわれの症例ではDNR投与量は1コースあたり約75~150mg/m²、DXRは約45mg/m²であり、投与後約6週して爪の近位部に色素沈着が出現したが、皮膚・粘膜の色素沈着は認めなかった。

横縞を呈する爪の色素沈着はACTH投与によっても生じる¹³⁾ことから、ACTHやMSHを介してメラノサイトが刺激されることも考えられる。しかし、DXR投与により色素沈着を生じた患者における血清MSHは正常との報告^{6)~8)}もあり、全身性に色素沈着を伴った例は別としても、著者らの症例のように爪のみに限局した色素沈着を、これらのホルモンを介する機序によつて説明することは困難であるように思われた。症例1において化学療法中爪根部に軽度の発赤を認めたが、圧迫によつて発赤が消褪することから発赤そのものは出血を直接反映するものではなく、炎症ないし充血のような反応性のものとするほうが妥当のように思われた。また、この爪根部の発赤は症例1にのみ認められ他の3例では認めなかったため、発赤と色素沈着の間に特に関連性を求め難い。

対象例のうち色素沈着群4例と非沈着群4例を比較してみると、性別、原疾患、白血病化学療法剤およびその投与量、その他の薬物（抗生物質など）に特別な相違は認めなかった。年齢は沈着群15~29才（平均23.3才）、非沈着群9~63才（平均35.3才）と中年以降には色素沈着が生じにくい傾向を認めた。他の副作用をみると全例著明な脱毛が認められた。また、心筋障害、肝障害はいずれの群にも認められた。なお、凝固系の検査は施行しなかったが、週3回施行した末梢血液の検査

では化学療法後 6 日～10 日に規則正しい血小板減少が認められた。しかしながら、血小板減少が著しい場合には十分な血小板輸注を行なうことができたため、色素沈着群および非沈着群ともみるべき出血傾向は認められなかった。

Anthracycline 系薬物 (DXR, および DNR) は主として DNA 合成阻害, DNA 依存性 RNA 合成阻害などの機序によつて分裂増殖の著しい細胞に障害を与える。本報告症例でも全例に頭髮の脱毛および骨髓抑制が認められた。DXR の副作用としては色素沈着のほかには爪の変形, 凹凸の出現などが報告されており, 爪母における細胞の障害が考えられている。一方, 心筋障害の原因として本薬物が心筋 DNA と強く結合することが疑われており, 同様に本薬物が爪母ないし周辺の細胞に作用して細胞ないし組織を障害する可能性も考慮される。かかる障害が爪母に発生すれば, 薬物中止期間の修復過程でメラノサイトが活発にメラニン産生を行ない色素沈着を来すことも考えられる。しかし, 本観察結果から色素沈着例と非沈着例は 1 治療コース当りの DNR 投与量に差はなく, dose dependent な心筋障害¹⁴⁾の発生とは若干趣を異にするように思われた。本薬物は接触性皮炎¹⁵⁾, 全身皮膚の反応¹⁶⁾なども報告されており, 爪母ないしその周辺組織の本薬物感受性の差が爪甲の色素沈着の出現に関与していることも否定しえない。

今後本薬物の爪甲の色素沈着機転を明らかにするには, 爪母の障害とその修復過程におけるメラノサイトの態度を詳細に検討する必要があるように思われる。

V. 結 論

1) Daunorubicin を含む多薬併用療法を施行した急性白血病患者 8 例中, 4 例において爪に横縞を呈する色素沈着を認めた。

2) 1 例において剖検時採取した爪甲を検索し, メラニン沈着を証明した。

3) 併用薬物の検討から, daunorubicin が爪甲の色素沈着の主たる起因薬物と推測された。

4) 同一症例において daunorubicin を含む併用

療法と, daunorubicin のみを doxorubicin に換えた併用療法で, 爪甲に同様の色素沈着が認められた。

5) 以上の観察成績から, doxorubicin による爪の色素沈着は化学構造の類似した daunorubicin によつても生ずるものと思われた。

文 献

- 1) Nixon DW: Alterations in nail pigment with cancer chemotherapy. Arch Int Med 136: 1117, 1976.
- 2) Rothberg H, et al: Adriamycin toxicity: unusual melanotic reaction. Cancer Chemoth Report 58: 749, 1974.
- 3) Pratt CB and Shanks FC: Hyperpigmentation of nails from doxorubicin. JAMA 228: 460, 1974.
- 4) Priestman TJ and James KW: Adriamycin and longitudinal pigmented banding of fingernails. Lancet 1: 1337, 1975.
- 5) Morris D, et al: Horizontal pigmented banding of the nails in association with adriamycin chemotherapy. Cancer Treat Report 61: 499, 1977.
- 6) Kew MC, et al: Melanocyte-stimulating-hormone levels in doxorubicin-induced hyperpigmentation. Lancet 1: 811, 1977.
- 7) Law IP and Bragg F: Doxorubicin and unusual skin manifestations. Arch Dermatol 113: 379, 1977.
- 8) Arakawa S, et al: Plasma ACTH and melanocyte-stimulating hormone in nail pigmentation. Arch Dis Child 53: 249, 1978.
- 9) DeMarinis M, et al: Nail pigmentation with daunorubicin therapy. Ann Int Med 89: 516, 1978.
- 10) Harrison BM and Wood CBS: Cyclophosphamide and pigmentation. Brit Med J 2: 352, 1972.
- 11) Shah PC, et al: Cyclophosphamide-induced nail pigmentation. Lancet 2: 548, 1975.
- 12) Shetty MR: Case of pigmented banding of the nail caused by bleomycin. Cancer Treat Report 61: 501, 1977.
- 13) Lerner AB, et al: Melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone. New Engl J Med 270: 339, 1974.
- 14) Von Hoff DD, et al: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. Amer J Med 62: 200, 1977.
- 15) Reich SD and Bachur NR: Contact dermatitis associated with adriamycin and daunorubicin. Cancer Chemoth Report 59: 677, 1975.
- 16) Manalo FB, et al: Doxorubicin toxicity: oncholysis, planter callus formation, and epidermolysis. JAMA 233: 56, 1975.