Acral erythema

MACOP-B 療法により生じた chemotherapy-induced acral erythema の 1 例

渡辺 朋美* 小金平容子* 宇原 久*
河内 繁雄* 斎田 俊明* 小口 正彦**

Chemotherapy-induced acral erythema caused by MACOP-B regimen

Tomomi WATANABE, Yoko KOGANEHIRA, Hisashi UHARA, Shigeo KAWACHI, Toshiaki SAIDA, Masahiko OGUCHI

Summary : We describe a 66-year-old woman with a 3-week history of erythema and bulla on her soles. She had received MACOP-B (methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, predonisolone, bleomycin) therapy for non-Hodgkin's lymphoma. The skin lesion improved after three weeks without stopping the chemotherapy. Histological examination showed many necrotic keratinocytes, irregularly elongated rete ridges, vacuolar alteration in the basal layer, and perivascular neutrophilic and lymphocytic infiltration in upper dermis. These findings suggested a toxic reaction to epidermis induced by MACOP-B therapy. [*Skin Cancer (Japan)* 2000 ; 15 : 79-84]

Key words : Chemotherapy, Acral erythema, Lymphoma, MACOP-B regimen, Toxic reaction

はじめに

MACOP-B 療法中の non-Hodgkin's lymphoma 患者の足底に出現した chemotherapy-induced acral erythema の 1 例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

症 例

患 者 : 66 歳, 女性

家族歴 : 特記すべきことはない。

既往歴 : 尋常性乾癬

現病歴 : 左 Waldyel 輪, 左顎下部の non-Hodgkin's lymphoma (diffuse B cell, large cell type, stage II) のため, 平成 7 年 6 月 6 日より当院放射線科にて MACOP-B 療法 (methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, prednisolone) を開始した。6 月下旬頃 (治療開始 3 週間後頃) より, 左足底に疼痛が出現し, その後右足底にも疼痛が出

* 信州大学医学部皮膚科

** 同放射線科

図1. 臨床像
左足踵内側に水疱を伴う浮腫性紅斑を認める

図2. 表皮の肥厚, 表皮突起の不規則な延長, 融合, ところどころに基底層の液状変性を認める. 真皮上層の毛細血管の拡張および血管周囲性の細胞浸潤を認める

図3. 表皮突起の不規則癒合, 延長が著明で表皮の再生を思わせる

図4. 有棘層上部ではほとんどの細胞は変性, 壊死に陥っている

現してきた。7月中旬頃より疼痛が増強したため、7月14日に当科を紹介された。

初診時現症：両側の足踵内側部に指頭大ほどの緊満性水疱を伴った境界比較的鮮明な浮腫性紅斑が認められ、強い自発痛と圧痛を伴っていた（図1）。

臨床検査所見：白血球数 $4690/\text{mm}^3$ （好中球 62.1%，リンパ球 34.5%，好酸球 0.4%，単球 2.6%），赤血球数 $386 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 10.9g/dl，Ht 32.7%，血小板数 $28.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，GOT 18U/l，GPT 18U/l， γ -GTP 28U/l，LDH 223U/l
病理組織学的所見：左足底の皮疹より生検し

た。表皮は肥厚し，表皮突起は不規則に延長，融合している。不全角化，顆粒層の消失を認め，有棘層上部では空胞が目立つ。基底層のところどころに液状変性を認める。また，真皮乳頭層から真皮上層には毛細血管拡張と血管周囲性細胞浸潤を認める（図2，3）。強拡大では，有棘層上部では，ほとんどの細胞は，変性，壊死に陥り，空胞状を呈している。有棘層中層から基底層にかけても海綿状態や，ところどころに好酸性壊死に陥った細胞が認められ，また，大型の異型な核を持つ細胞や，多核細胞も認められる（図4）。また，真皮乳頭層から真皮上層の毛

表 1 本邦の報告例のまとめ

	年齢	性	原疾患	皮疹出現までの時間	化学療法に用いられた薬剤	皮疹出現部位	治療、経過	著者
1	34	F	乳癌	17日後	cisplatin fluorouracil	手掌, 指腹, 指背	cisplatin中止22日後ほぼ消退 局所冷却 ステロイド外用, セレスタミン内服には反応せず ^a	木村 ¹⁾
2	58	M	AML	12日後	cytarabine daunorubicin 6-mercaptoprin	指側面, 小指球部	cytarabine, daunomycin休薬 9日めに皮疹消失 prednisolone 40mg点滴静注 化学療法を同じレジメンで再開したところ, 7日めに皮疹再燃 化学療法中止のみで3日目に治癒	阪口ら ²⁾
3	10	M	ALL	6日後	cytarabine	手掌, 足底	cytarabine中止後8日目に治癒 prednisolone 30mg	阪口ら ²⁾
4	31	M	AML	不明	不明	手足	化学療法終了後に治癒	竹田ら ³⁾
5	47	M	AML	不明	不明	手足	化学療法の中断, 減量 局所冷却, ステロイド, β -blocker, pyridoxine 皮疹は徐々に軽快	竹田ら ³⁾
6	56	F	NHL	約6週後	etoposide doxorubicin cyclophosphamide vincristine bleomycin	手足	化学療法は完遂 ステロイド, β -blocker, pyridoxine 皮疹は悪化することなく治癒	竹田ら ³⁾
7	46	M	AML	約40日後	vincristine vindesine adriamycin mitoxantrone cyclophosphamide daunorubicin 6-mercaptopurin cytarabine	手掌、指、足底	局所冷却 ステロイド外用剤 化学療法は継続し、皮疹は軽快、再燃を繰り返した。	Komamuraら ⁴⁾
8	31	M	AML	約45日後	daunorubicin enocitabine vincristine 6-mercaptoprine etoposide adriamycin mitoxantrone cyclophosphamide cytarabine	手掌、手指、足底、足趾	ステロイド外用剤 化学療法中止後、皮疹は軽快	Komamuraら ⁴⁾
9	24	F	NHL	約35日後	etoposide adriamycin cyclophosphamide vincristine bleomycin	手指	局所冷却 ステロイド外用剤 化学療法終了後、皮疹は治癒	Komamuraら ⁴⁾

10	14	M	MDS	不明	etoposide cytarabine cyclophosphamide	母指球、小指球、 指先、足底	冷湿布、上肢掌上 モルヒネ持続投与 化学療法終了7日後から疼痛 軽快、10日後より落屑	清水ら ⁵⁾
11	27	F	不明	4日後	ranimustine cytarabine etoposide cyclophosphamide	手掌	不明	鶴田ら ⁶⁾
12	34	F	ALL	約1ヶ月	methotrexate 6-mercaptopurine	手掌、足底	ステロイド内服、外用行うも 皮疹は増悪、潰瘍化 約3ヶ月後治癒	安野ら ⁷⁾
13	41	F	NHL	73日	etoposide doxorubicin cyclophosphamide vincristin bleomycin	手掌、足底	*	Ogawaら ⁸⁾
14	56	F	NHL	37日後	同上	手掌、足底	* prednisolone, pyridoxine, propranolol 局所冷却 4週後治癒	Ogawaら ⁸⁾
15	25	F	NHL	38日後	同上	手指	*	Ogawaら ⁸⁾
16	29	F	NHL	58日後	同上	手掌、足底	*	Ogawaら ⁸⁾
17	40	F	NHL	35日後	同上	手指	*	Ogawaら ⁸⁾
18	64	F	NHL	78日後	同上	手掌、足底	*	Ogawaら ⁸⁾
19	57	F	NHL	30日後	同上	手指	*	Ogawaら ⁸⁾
20	46	F	ALL	6日後	cytarabine mitoxantrone	手掌	約1週間で自然治癒	桐山ら ⁹⁾
21	46	M	亀頭部扁平上 皮癌		bleomycin	手指、手掌	不明	坪井ら ¹⁰⁾
22	60	F	malignant lymphoma	3日後	methotrexate	手掌、足底	2週間以内に治癒	Ikedaら ¹¹⁾
23	66	F	NHL	約3週後	methotrexate doxorubicin cyclophosphamide vincristin bleomycin	足底	ステロイド外用開始約1週間 後、皮疹は消退	自験例

AML=acute myelogenous leukemia, ALL=acute lymphocytic leukemia,
NHL=non-Hodgkin's lymphoma, MDS=myelodysplastic syndrome

*：これら7人のうち2人はprednisolone, pyridoxine, propranololで治療、5人は手足の冷却のみで治療、化学療法は完遂。

ていないが、手足に限局していること、汗腺上皮に対する化学療法剤の直接毒性によって起こると考えられている eccrin syringometaplasia が認められたという報告もみられる¹⁵⁾¹⁶⁾ ことなどから、薬剤のエックリン腺からの排出と表皮への毒性が関与していると考えられている。自験例においても、病理組織学的に表皮細胞の強い変性、壊死と表皮の再生

と考えられる所見が認められ、薬剤による直接的な toxic な表皮障害が強く示唆される。なお、自験例では汗腺に病理学的な変化は認められなかった。

acral erythema では、化学療法の中止または薬剤の減量が行われている報告例も多数みられる。しかし、本症は化学療法が終了すれば治癒する場合が多く、前述のように患者によっては

“drug tolerance”が起こる場合もあるとされている。特に化学療法の有効性が期待できる血液疾患においては予定のプロトコールを完遂できないことは患者の生命予後にも関わる問題である。よって以上のような acral erythema の臨床的な特徴を担当医や患者に説明することも重要と思われる。

文 献

- 1) 木村恭一：シスプラチンによる特異な皮疹。皮膚臨床, 30:1379-1383, 1988.
- 2) 阪口英, 緒方克己, 井上勝平, 他：ara-C による acral erythema. 皮膚病診療, 14:917-920, 1992.
- 3) 竹田潔, 谷慶彦, 小川啓恭, 他：最近当科で経験した Chemotherapy-induced acral erythema の 3 例. Int. J. Hematol., 60:73-74, 1994.
- 4) Komamura, H., Higashiyama, M., Hashimoto, K., et al. : Three Case of Chemotherapy-induced Acral Erythema. J. Dermatol., 22:116-121, 1995.
- 5) 清水行敏, 勝浦理彦, 三井哲夫, 他：骨髓移植前処置により acral erythema を生じた MDS(RAEB-T) の 1 例. 日小血会誌, 9:114-118, 1995.
- 6) 鶴田大輔, 持田和伸, 石井正光, 他：Chemotherapy-induced acral erythema の 1 例. 皮膚, 37:683-684, 1995.
- 7) 安野佳代子, 前川嘉洋, 進洋子, 他：Methotrexate が原因と考えられた Acral Erythema. 西日皮膚, 58:10-12, 1996.
- 8) Ogawa, H., Sugiyama, H., Tani, Y., et al. : High Incidence of Chemotherapy-induced Acral Erythema in Female Patients With non-Hodgkin's Lymphoma Treated With the VACOP-B Regimen. Leukemia and Lymphoma, 29:171-177, 1998.
- 9) 桐山貴至, 奥田哲也, 植西敏嗣：化学療法中に生じた Acral erythema の 1 例. 皮膚紀要, 93:255, 1998.
- 10) 坪井廣美, 矢口厚, 米元康蔵, 他：手指色素沈着と acral erythema を考えた塩酸ブレオマイシンによる薬疹. 日皮会誌, 109:188-189, 1999.
- 11) Ikeda, H., Kawano, H., Kitaura, T., et al. : Acral Erythema Associated with High-Dose Methotrexate Therapy. Ann Phar-macother, 33:646, 1999.
- 12) Baack, B.R., Burgdorf, W.H.C. : Chemotherapy-induced acral erythema. J. Am. Acad. Dermatol., 24:457-461, 1991.
- 13) Demirçay, Z., Gurbuz, O., Alpdoğan, T.B., et al. : Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients : a report of 15 cases. Int. J. Dermatol., 36:593-598, 1997.
- 14) Revenga, A.F., Fernandez-Duran, D.A., Grande, C., et al. : Acute and painful erythema of the hands and feet. Arch. Dermatol., 133:499-500, 502-503, 1997.
- 15) Hurt, M.A., Halvorson, R.D., Petr, F.C., et al. : Eccrine Squamous Syringometaplasia. Arch. Dermatol., 126:73-77, 1990.
- 16) Valks, R., Fraga, J., Porrás-Luque, J., et al. : Chemotherapy-induced eccrine squamous syringometaplasia. Arch. Dermatol., 133:873-878, 1997.