

AMCoR

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

皮膚科の臨床 (2006.02) 48巻2号:179～183.

ドセタキセルによる二次的爪障害

中村哲史, 梶田哲, 高木章好, 飯塚一

症例

ドセタキセルによる二次的爪障害

中村 哲史* 梶田 哲* 高木 章好* 飯塚 一**

要約

69歳、女性。初診の12週前から口腔有棘細胞癌頸部リンパ節転移に対しドセタキセル 20 mg/m²の投与を毎週受けていた。4週間前から爪の色素沈着、変形に気付いた。ドセタキセルによる爪障害と診断し、生理食塩水洗浄、ステロイド外用剤、抗生物質外用にて治療するも爪の変化は徐々に進行し、黒色爪、爪下血腫、さらに爪甲剥離症となった。全身状態の悪化もあり、ドセタキセルを中止したところ、9週で爪の変化は改善した。

キーワード：ドセタキセル, nail changes

I. はじめに

ドセタキセルは、ヨーロッパイチイ (*Taxus baccata*) 抽出物を前駆物質として半合成された抗悪性腫瘍剤である。本邦での承認時における皮膚の副作用は脱毛が50%以上と多く、そのほか皮疹、色素沈着の記載がある。爪病変は爪剥離・変形・変色・爪下出血・爪下血腫・爪下膿瘍などがあり、頻度は5%未満とされている。

今回我々は、口腔有棘細胞癌頸部リンパ節転移でドセタキセルの投与を受けた症例の爪の変化を長期間観察したので文献的考察もあわせて報告する。

II. 症例

患者 69歳、女性

初診 2004年5月14日

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 2003年10月に左下歯槽部の直径4×1.5 cmの有棘細胞癌に対し1 cm マージンでの腫

瘍摘出術を受け、その時点ではリンパ節転移なくstage IIであった。2004年1月8日に左頸部リンパ節腫脹をきたした。拡大切除等の説明も受けたが、本人家族ともに抗腫瘍剤での治療を希望し、1月27日からドセタキセル 20 mg/dlを毎週開始し、13回施行したところで、食欲不振のため、近医に入院した。ドセタキセル治療はさらに5月7日、13日と計15回行った。

現病歴 4月15日から両手両足の爪の色素沈着に気付くも放置していたが、徐々に痛み、排膿を起こしてきた。

初診時現症 (図1-a, b) 右2・3指と左3指に爪下膿瘍を、両1指、右2・4・5趾、左1~4趾に黒色爪をみる。また、右4・5指、左4・5指に爪下血腫と軽度爪囲紅斑がある。鱗屑はない。

検査所見 TP 6.2 g/dl, WBC 7450/mm³, Hb 8.8 g/dl, Plt 28.9 万/mm³, LDH 223 IU/l, BUN 13.2 mg/dl, Cr 0.50 mg/dl で軽度貧血を認める以外著変なし。局所培養は施行していない。

治療 生理食塩水洗浄, プロピオン酸クロベ

* Satoshi NAKAMURA, Satoshi KAJITA & Akiyoshi TAKAGI, 高木皮膚科診療所 (主任: 高木章好理事長)

** Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室, 教授

別刷請求先 中村哲史: 高木皮膚科診療所 (〒080-0013 帯広市西3条南4-16)

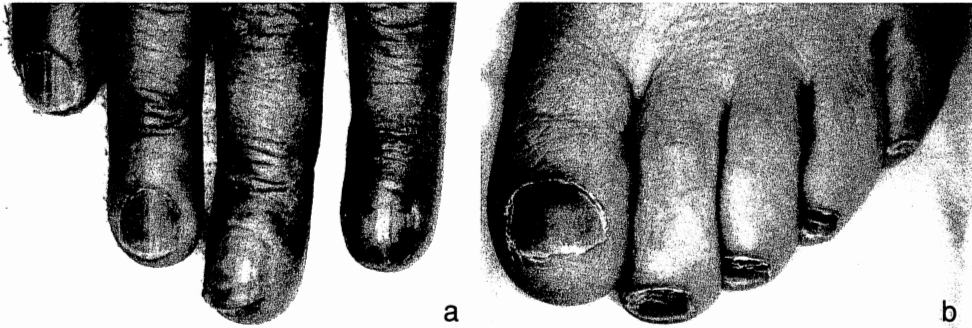


図1 a, b: 初診時臨床像; 右2・3指に爪下膿瘍。右1指, 左1~4趾に黒色爪。両1~3指に爪囲紅斑をみる。

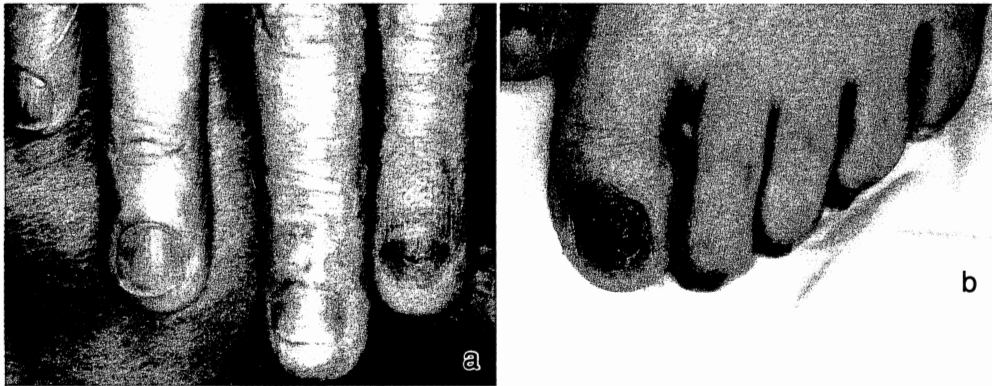


図2 a, b: 5週目臨床像; 右1~3指, 両1趾に爪甲剥離。左2~5趾の黒色爪の色素沈着の増加をみる。

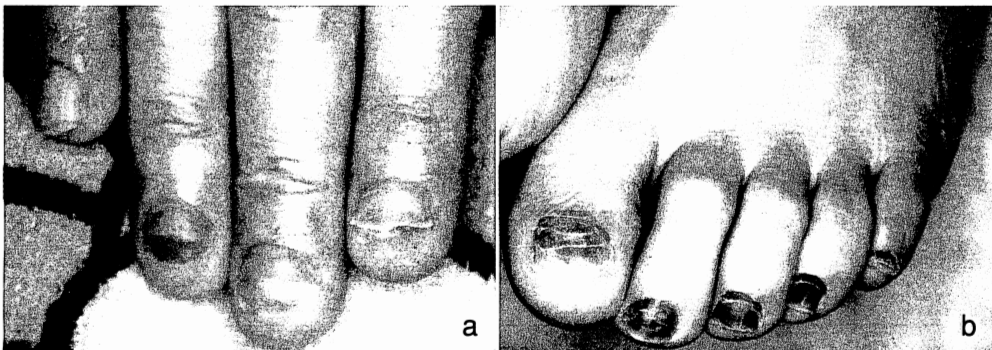


図3 a, b: 9週目臨床像; 剥離した爪は改善傾向を認める。左2~5趾の黒色爪の色素沈着は変化なし。

表1 現在までのドセタキセルによる爪障害の報告

報告年	年齢	性別	原疾患	ドセタキセルの量	併用薬剤	発症期	症状	改善時期/治療	ref
1997	40	男	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	なし	3 週	Sprinter hemorrhages with each weekly treatment	不明/治療なし	3
	52	女	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	なし	15 週	Haemorrhagic onycholysis all fingernails with each cycle	不明/治療なし	
	37	女	乳癌	75 mg/m ² 3 weekly	シスプラチン	9 週	Transverse loss of nail plates	24 週後/不明	4
1998	69	女	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	アドリアマイシン シクロフォスファミド	9 週	Burning pain Hyperemia Onycholysis Beau's-Reil lime	不明/不明	5
	73	男	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	5-フルオロウラシル シクロフォスファミド ミトザントロン	6 週			
	83	女	乳癌	不明	なし	12 週	Dyschromia Onycholysis	6 週後/不明	6
1999	38	不明	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	メチルプレドニゾロン	6 週	Subungual hemorrhage	不明/不明	7
	36	不明	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	メチルプレドニゾロン	12 週	Subungual hemorrhage orange discoloration acute paronychia		
	46	不明	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	メチルプレドニゾロン	27 週	Multiple Beau's line Subungual hyperkeratosis		
	36	不明	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	メチルプレドニゾロン	12 週	Onycholysis with subungual hyperkeratosis Neil shedding and residual transverse line		
2000	58	女	乳癌	100 mg/m ² 3 weekly	なし	18 週	Subungual abscess Haemorrhagic onycholysis Subungual bleeding	不明/ 抗生剤治療	8
2001	62	女	乳癌	320 mg/m ² /total	なし	不明	Paronychia Onycholysis Subungual ecchymoses	不明/不明	9
2002	73	男	前立腺癌	30 mg/m ² weekly (5 週後 1 週休み)	プレドニゾロン ゲセレリン	24 週	subungual abscess Onycholysis Nail pits subungual hemorrhage	6 週後/ 洗浄, 抗生剤治療	10
2003	49	女	乳癌	40 mg/m ² weekly	なし	2 週	爪褐色色素沈着 爪囲紅斑	4 週/ ステロイド外用	11
	53	男	乳癌	40 mg/m ² weekly	なし	2 週	淡紅色斑	4 週/ ステロイド外用	
2004	80	女	乳癌	40 mg/m ² weekly	なし	6 週	Onycholysis	8 週/遮光	12
	26	女	乳癌	40 mg/m ² weekly	なし	12 週	Onycholysis	8 週/遮光	
	45	女	乳癌	40 mg/m ² weekly	なし	6 週	Onycholysis	8 週/遮光	
2005 自験例	69	女	有棘細胞癌	20 mg/m ² weekly	なし	12 週	Melanonychia Subungual abscess Onycholysis	9 週/ 洗浄, ステロイド, 抗生剤外用	

タゾール外用, および爪下膿瘍部にはゲンタマイシン軟膏外用にて経過観察とした。なお, 貧血を含め全身状態の悪化があり, ドセタキセルは5月13日で中止となった。

経過 初診後1週目で爪囲の紅斑は改善し, 爪下膿瘍を起こした右2・3指, 左3指が爪甲剥離症となり, 2週目で両1指, 左2指, 右1趾も爪甲剥離をきたした。3週目で右1趾爪は剥離し, 4週目で左5指も爪甲剥離となった。5週目では左2~4指が剥離し, 右1指も剥離した(図2-a, b)。8週目で剥離した爪は徐々に伸びてきたが, 右2・4・5趾の黒色爪が著明となり, 9週目では足趾の黒色爪以外剥離した爪は徐々に改善した(図3-a, b)。

Ⅲ. 考 案

自験例は口腔有棘細胞癌頸部リンパ節転移に対する化学治療中に発症した爪変化で, 使用薬剤がドセタキセル単独であったため, ドセタキセルによるものと確定できた症例である。

抗腫瘍剤による掌蹠および爪の変化は以前から知られており, シクロフォスファミド・ブレオマイシン・ドキシソルビシン・5FUなどによるメラニン合成促進に伴う色素沈着, 5FUおよびそのプロドラッグなどに報告されている基底細胞傷害性のフトラフル皮膚炎, さらにシトシンアラビノシド(AraC)などに報告されている手掌の表皮細胞・汗腺上皮傷害性のacral erythemaなどがある。自験例でみられた爪病変は黒色爪や爪下血腫から爪下膿瘍, さらに爪甲剥離と進行する特徴的な病態であり, taxane系抗腫瘍薬(taxoids)特異的爪変化ともいうべき病態と考えられた。

ドセタキセルによる爪障害の報告は, 欧米では治験段階から報告されており, 非特異的な爪変化と考えられていた¹⁾²⁾。しかし, 近年ドセタキセルを含むtaxoidsで, 自験例と同様の爪変化が相次いで報告されており^{3)~13)}, new unguis side effectとしての報告例⁹⁾もみられる(表1)。原疾患は乳癌が圧倒的に多く投与法はさまざまであるが, 近年は少量毎週の投与による報告が多い。治療開始後6~18週前後で発症し, 黒色爪, 爪下血腫から爪下膿瘍となり, 爪甲剥離まで4~6週程度進行

することが多い。治療はさまざまで統一した見解は得られていないが, ステロイド外用, 抗生物質の使用や遮光での治療報告もある^{8)10)~12)}。病理組織検査もほとんどなされておらず, 原因についても統一した見解はない。Taxoidsが末梢知覚C神経線維を活性化し, 神経ペプチドの放出により神経原性炎症を起こす可能性や交感神経末端からのプロスタグランジンの放出による炎症の増強などが推測されている⁹⁾。頻度は最多では44%とした報告もあり²⁾, 本邦承認時の5%未満よりかなり多いと考えられるが, ドセタキセルはほかのさまざまな抗腫瘍剤と併用されることも多く, これらの副作用報告の中に埋没している可能性がある。

Taxoidsは本邦皮膚科領域では適応が限定されているが, 欧米ではアルキル化剤の併用投与でstageⅣのメラノーマで27%のRR(CR8%, PR19%)を得たとする報告¹⁴⁾がある。また, 血管肉腫にも有効性が報告されており¹⁵⁾, 今後皮膚科領域でもドセタキセルの使用頻度が増えることが予想される。

自験例はドセタキセルの副作用として特徴的な爪の変化と経過をとり, ほかの報告同様, 薬剤中止後も約5~6週まで病変が進行した。Taxoidsの各種悪性腫瘍に対し使用頻度が増加しつつある現状, 使用に際して十分なインフォームドコンセントをとる必要性に鑑み, 重要な副作用と考え報告した。

(2005年11月9日受理)

文 献

- 1) Zimmerman GC et al : Arch Dermatol, 131 : 202-206, 1995
- 2) Minishi AM et al : Ann Oncol, 14 : 333-337, 2003
- 3) Vanhooteghem O et al : Dermatology, 194 : 419-420, 1997
- 4) Llombart-Cussac A et al : Arch Dermatol, 133 : 1466-1467, 1997
- 5) Obermair A et al : Ann Oncol, 9 : 230-231, 1998
- 6) Jacob CI, Patten SF : Arch Dermatol, 134 : 1167-1168, 1998
- 7) Correia O et al : Dermatology, 198 : 288-290, 1999
- 8) Vanhooteghem O et al : Br J Dermatol, 143 : 462-464, 2000
- 9) Wasner G et al : Lancet, 357 : 910, 2001
- 10) Nicolopoulos J, Howard A : Austral J Dermatol, 45 :

293-296, 2002

- 11) 岡崎愛子, 宮川幸子: 皮膚臨床, **45**: 581-584, 2003
- 12) Prabhaskar K et al: J Assoc Physicians India, **52**: 167-168, 2004

- 13) Tinio P et al: J Am Acad Dermatol, **52**: 350-351, 2005
- 14) Bafaloukos D et al: J Clin Oncol, **20**: 420-425, 2002
- 15) 第 21 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会プログラム:
2005