

AMCoR

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

皮膚科の臨床 (2006.01) 48巻1号:21～24.

【薬疹・薬物障害】

メシル酸イマチニブによる扁平苔癬型薬疹の1例

飛澤慎一, 高橋英俊, 山本明美, 橋本喜夫, 飯塚一, 水元
俊裕, 簗口まどか

メシル酸イマチニブによる扁平苔癬型薬疹の1例

飛澤 慎一* 高橋 英俊* 山本 明美* 橋本 喜夫*
飯塚 一* 水元 俊裕** 箕口まどか***

要 約

76歳, 男性。慢性骨髄性白血病のため2001年12月からメシル酸イマチニブ(グリベック®)を内服していた。2002年3月から体幹を中心に紅斑丘疹型皮疹が出現。メシル酸イマチニブは継続し, 内服中であったアロプリノールのみを中止しステロイド外用で軽快した。同年4月から四肢を中心に掻痒を伴う紫紅色皮疹が出現, 病理組織像は苔癬型組織反応であり, メシル酸イマチニブの中止により皮疹は改善した。リンパ球幼若化試験(DLST), パッチテストは陰性であったが, 本剤の再投与により皮疹が再燃し, 本剤による扁平苔癬型薬疹と診断した。

キーワード: 扁平苔癬型薬疹

I. はじめに

メシル酸イマチニブ(グリベック®)は慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia, 以下CML)において, t(9;22) translocationの結果生じたフィラデルフィア染色体の異常遺伝子bcr-ablチロシンキナーゼを阻害する分子標的治療薬である。早期に血液学的寛解導入するだけでなく, 細胞遺伝学的効果(フィラデルフィア染色体の消失・減少)も有するとされ, CML治療の第一選択になりつつある。今回われわれは, CML患者に投与されたメシル酸イマチニブによる扁平苔癬型薬疹を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者 76歳, 男性

初 診 2002年3月15日

主 訴 体幹・四肢の掻痒を伴う皮疹

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 60歳: 心筋梗塞

現病歴 74歳時にCMLと診断されインターフェロン(IFN)α治療を受けるも副作用(抑うつ症状)のため中止。2001年1月よりアロプリノールを内服, 同年12月13日からCMLに対してメシル酸イマチニブ400mg/日内服を開始した(2002年1月から白血球減少のため200mg/日に減量)。2002年3月, 体幹を中心に紅斑丘疹型皮疹が出現, 当科を受診し, メシル酸イマチニブまたはアロプリノールによる薬疹が疑われたが, CMLの治療を優先しメシル酸イマチニブは200mg/日で継続し, アロプリノールの中止と抗アレルギー剤の内服, ステロイド外用にて皮疹は改善

* Shinichi TOBISAWA, Hidetoshi TAKAHASHI, Akemi YAMAMOTO, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室(主任: 飯塚 一教授)

** Toshihiro MIZUMOTO, 遠軽厚生病院, 皮膚科, 院長

*** Madoka MINOGUCHI, 同, 内科(主任: 北川 隆副院長)

別刷請求先 飛澤慎一: 旭川医科大学皮膚科(〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1)

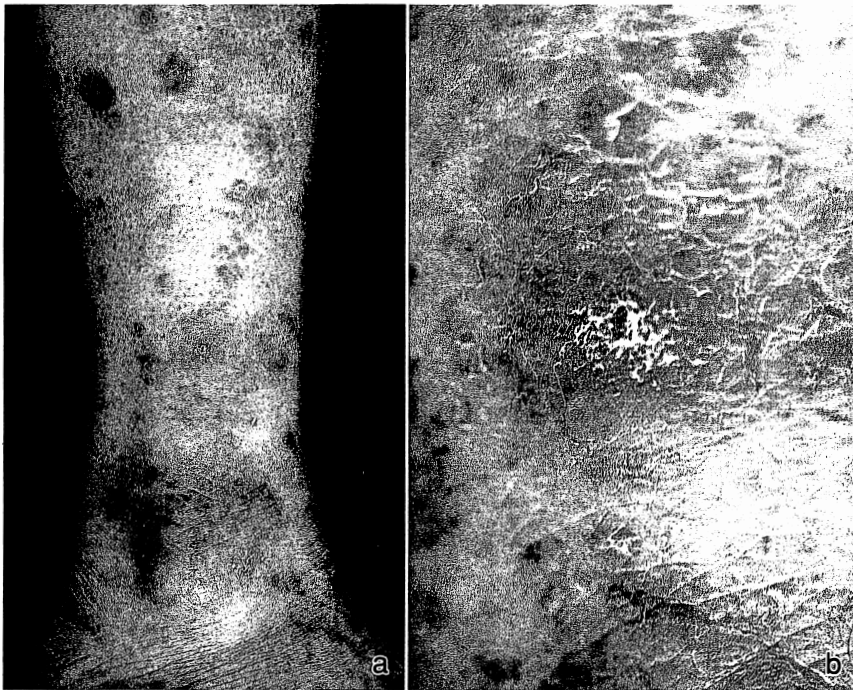


図1 再診時臨床像 (2002年5月)

a : 右下腿
b : 拡大像

している。その後、4月中旬からメシル酸イマチニブを400 mg/日に増量したところ4月末頃から体幹・四肢に掻痒を伴う皮疹が出現、徐々に拡大したため当科を再紹介された。

現症 (2002年5月再紹介時) 体幹、四肢に拇指頭大までの軽度の浸潤を触れる暗赤色から紫紅色の局面が散在する (図1-a)。局面は類円形から不整形で扁平に隆起し鱗屑を伴っていた (図1-b)。口腔粘膜病変は認めない。

病理組織学的所見 (2002年5月) 少数の不全角化と不規則な表皮肥厚、表皮直下から真皮にかけて、リンパ球を主体とした帯状細胞浸潤を認めた (図2-a)。基底細胞層に液状変性があり好酸球も散見された (図2-b)。

検査所見 (2002年5月) WBC 3200/ μ l, RBC 328×10^4 / μ l, Hb 11.3 g/dl, Ht 33.1%, Plt 13.3×10^4 / μ l と軽度の貧血以外、ほかの生化学、尿検査に異常なし。

パッチテスト (2002年7月) メシル酸イマチニブについて皮疹が消退した後に、白色ワセリン

を基剤として1%, 5%, 10%濃度の軟膏を作製しパッチテストを行った。48時間後ICDRG基準ですべて陰性と判定した。

リンパ球幼若化試験 (DLST) (2002年5月) メシル酸イマチニブ (グリベック®), アロプリノール (ザイロリック®) によりDLSTを施行したがS.I.は各々115%, 163%といずれも陰性と判定した。

経過 扁平苔癬型薬疹を疑いメシル酸イマチニブを中止し、抗アレルギー剤の内服とステロイド外用による治療を開始した。皮疹は徐々に改善し色素沈着も約2カ月後に消退した。皮疹軽快後に自己判断でメシル酸イマチニブを再開したところ翌日に皮疹が再燃した。CMLについてはハイドロキシウレア内服で経過観察となった。なお、初診時の被疑薬であるアロプリノールは2002年7月から再投与されているが、現在まで皮疹の出現はない。

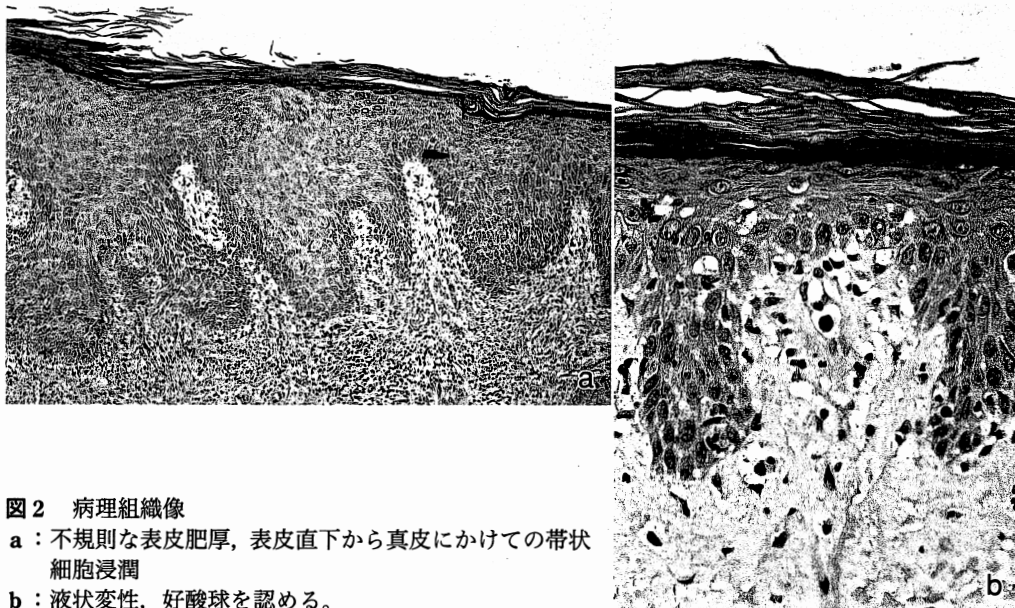


図2 病理組織像

- a : 不規則な表皮肥厚, 表皮直下から真皮にかけての帯状細胞浸潤
 b : 液状変性, 好酸球を認める。

Ⅲ. 考 察

メシル酸イマチニブは CML における bcr-abl チロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的治療薬である。CML の治療としてほかに造血幹細胞移植療法 (SCT) や IFN 治療があるが, SCT 非適応例や IFN 抵抗例が存在することから非常に期待され¹⁾, 本邦でも 2001 年 11 月に輸入承認を受け CML に対する第一選択薬になりつつある。承認時における副作用発現率は 93% (55/59 例) であり, 嘔気, 好中球減少症, 血小板減少症, 眼瞼浮腫, 筋痙攣などが主なものであるが, 発疹も 20 例 (33.9%) と比較的多い²⁾。

本剤による薬疹が疑われる場合, 原疾患の生命予後の観点から内服継続の可否を問われる症例が今後増えることが予想される。本剤内服中に生じる皮疹の発生機序はまだ不明であるが, しばしば用量依存性であることが指摘されており³⁾, 皮疹の多くはアレルギー性というより薬理毒性によるものと推測されている⁴⁾。したがって, ステロイドの全身投与や外用などの対症療法で本剤の少量内服継続が可能なが⁵⁾, 朝井ら⁶⁾による浮腫性紅斑型 2 例, 小野ら⁷⁾による扁平苔癬型 1 例でいずれも皮疹軽快後に少量 (100 mg/日および

300 mg/日) 再投与で内服継続が可能であったと報告されている。その一方で, 本剤による重症型薬疹例 (Stevens-Johnson 症候群)⁸⁾や少量投与 (100 mg/日) による全身性の浮腫性紅斑例⁶⁾も報告されており, 個々の症例によって慎重に再投与の是非を検討すべきであろう。

扁平苔癬型薬疹は比較的長期の薬剤投与により発症し, その特徴的臨床像から診断は比較的容易である。組織像は一般に特発性扁平苔癬と区別できないことが多いが, 血管周囲炎症細胞浸潤がみられ不全角化や好酸球を認めるとの報告もある⁹⁾¹⁰⁾。自験例は典型的な皮疹と組織像, 治癒後の色素沈着, さらに内服中止による皮疹の改善および再投与による再燃から, メシル酸イマチニブによる扁平苔癬型薬疹と診断した。

扁平苔癬型薬疹は薬剤中止により通常, 色素沈着も含め徐々に消退するとされている⁹⁾。再投与では比較的急速に紅斑性皮疹が現れ, 次いで徐々に苔癬型に移行していく。自験例では初診時に紅斑丘疹型皮疹を認めメシル酸イマチニブまたはアロプリノールによる薬疹を疑ったが, 皮疹消退後のアロプリノール再投与による皮疹の出現がなく, メシル酸イマチニブの薬理毒性による皮疹と考えた。しかしながら, メシル酸イマチニブの継

続により新たな皮疹が出現し、内服中止により皮疹は消退したものの自己判断による再内服の翌日には皮疹が再出現しており、パッチテスト・DLST いずれも陰性であったがアレルギー性の機序が疑われた。患者は高齢者であり IFN 治療が副作用（抑うつ症状）のため困難であることから本剤の少量再投与も考慮されたが、前述のようにアレルギー性の機序が想定されること、また、それに関連して患者本人に皮疹の再燃に対する強い不安感があることから、少量再投与は行わずハイドロキシウレアによる治療に変更した。

本剤は CML のみならず消化器腫瘍においても有用性が報告されており¹¹⁾、今後も使用頻度が増加することが予想される。本剤内服中に扁平苔癬型を含め薬疹がみられた場合、原疾患による生命予後も考慮に入れ、少量再投与については十分検討して対応する必要があると思われる。

本論文の要旨は、第 63 回釧路皮膚科医会において報告した。

(2005 年 10 月 24 日受理)

文 献

- 1) 大野竜三：日本内科学会雑誌, **92**：174-179, 2002
- 2) 医薬品インタビューフォーム：グリベックカプセル, 2002
- 3) Michel B et al：N Engl J Med, **345**：618-619, 2001
- 4) Brouard MC et al：Dermatology, **203**：57-59, 2001
- 5) Richard S et al：American Society of Hematology, 2001 (abstract)
- 6) 朝井靖彦ほか：Visual Dermatology, **1**：910-913, 2002
- 7) 小野竜輔ほか：皮膚の科学, **2**：63-64, 2003
- 8) Hsiao LT et al：Br J Haematol, **117**：620-622, 2002
- 9) 渡辺千絵子：日皮会誌, **91**：1051-1062, 1981
- 10) Wilson DJ：Arch Dermatol, **54**：377-396, 1946
- 11) van Oosterom A, et al：Lancet, **358**：1421-1423, 2001