

鑑別は重要である。

重症薬疹には Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/TEN と薬剤性過敏症候群 (DIHS) が含まれるが、いずれの臨床病型でも、薬剤のみならず、感染症との関連、鑑別を念頭に検査を行う必要がある<sup>2)</sup>。また水疱性エリテマトーデスや線状 IgA 水疱症 (LABD) などの自己免疫疾患も TEN と似た臨床症状を呈することがあり、経過によっては、皮膚凍結標本を用いて蛍光抗体法直接法を検討する必要がある。

重症薬疹の急性期には、原因薬剤を推定し速やかに中止するため、使用薬剤の情報収集を行うが、高齢者で他院から処方された薬剤の場合、正確な情報を入手するのに時間がかかることがある。また皮膚生検や、緊急の血液検査、治療薬の処方、皮膚の処置など多くの診療が集中する中で、治療方針を決定せねばならず、1人の皮膚科医のみで対応するのは負担が大きい。そのため、重症薬疹の対応が可能なマンパワーのある施設への転送が望ましいケースも多く、重症薬疹患者の初期対応には、複数の皮膚科医がチームとなって、検査を分担して行うと、検査もれがなく、スムーズである。

### I. 臨床写真

臨床写真を検査に含めるかは別として、重症薬疹では写真撮影し、保存することは大変重要である。初診時にできるだけ、広範囲に写真を撮影することが重要となるが、とくに SJS/TEN の患者では、疼痛が強く、水疱蓋を誤って破ってしまうことを避けるため、動きが緩慢となり、立位もままならない症例も多々ある。

とくにベッドに臥床している患者の全身の写真

を的確に撮影するには、困難をともなうが、できるだけ多くの写真を撮影する。後述の皮膚生検を行う部位についても、拡大写真を撮っておく。臨床写真は少なくとも2～3日に1回は撮影するが、SJS/TEN では、びらん・水疱をガーゼや被覆剤で覆うと、処置の時以外は皮膚症状の病勢を把握することが困難となるため、複数の皮膚科医が客観的に病勢把握できるように、急性期は可能な限り、毎日写真撮影を行うことが望ましい。

### II. 検温、表在リンパ節の触診と画像検索

発熱は、SJS/TEN, DIHS いずれの重症薬疹の診断基準にも含まれる重要な項目である。典型 DIHS の診断にはリンパ節腫脹が主要所見として必要となるため、頸部、腋窩、単径部のリンパ節腫脹を触診で確認し、圧痛の有無も記載しておくといよい。表在リンパ節については触診で十分なことが多いが、重症薬疹では大量のステロイド投与が必要な場合が多いため、胸部腹部の単純 CT を撮影しておく、発症時からの肺炎の合併や、他の内臓臓器などでの膿瘍形成といった、感染症確認にも役立つため、有用である。

### III. 皮膚生検

重症薬疹の診断には、病理組織検査は極めて有用であり、必ず行う。

SJS/TEN では、大部分あるいは全層性に表皮細胞が壊死していることが病理組織で確認できる。一方で、DIHS では、通常の薬疹や多形滲出性紅斑の病理組織と区別することは困難であり、皮膚生検は診断における意味が少ないかに思われる。しかし、高熱をともなう、広範囲の紅斑がある場合、SJS/TEN の初期を診ている場合もある

SJS (Stevens-Johnson 症候群)

LABD (線状 IgA 水疱症)

DIHS (薬剤性過敏症候群)

ため、むしろ、皮膚生検を行って、SJS/TENに特徴的な表皮壊死がないか確認することに意味がある。

病理組織検査については、通常のHE染色による病理組織を確認するには数日を要するため、治療方針の決定に緊急性がある重症薬疹では病理組織学的迅速診断法が勧められる。これは、術中迅速病理診断と同様に、凍結標本を薄切し、アセトンなどで固定後、HE染色を行うもので、表皮の壊死の程度は評価することが可能であり、TENの診断基準にはSSSSの除外が必要であることから、施行可能な施設では是非考慮すべき検査である(図1)。

水疱症の皮膚生検ではパンチバイオプシーではなく、メスで皮膚切除を行うことが推奨されているが、SJS/TENでは、表皮が全層性に壊死しているため、非常に難しく、生検の操作で壊死した表皮が脱落することもまれではない。同様に切除し

た皮膚標本を半割すると、表皮が脱落する危険性が高いので避けた方がよい。我々は、SJS/TENの皮膚生検をあえてパンチバイオプシーで行うことで、生検にかかる時間を短縮するとともに、その数cm近傍にも追加し、合計2~3カ所生検(当科ではホルマリン固定1個、凍結2個)することで、表皮が脱落していない標本で診断するよう心がけている。表皮が完全に脱落して切片になければ、TENを強く疑っても、正確な診断は困難となるため、1カ所ではなく複数の生検を行うことには意義がある。

#### IV. 眼科検査

SJS/TENが疑われる症例では、眼症状の有無について、至急で眼科医の診察を依頼する。角結膜上皮欠損、偽膜形成などの所見の有無により、点眼による局所療法を選択と、ステロイドによる全身治療法を選択、投与量の決定を行う必要がある。

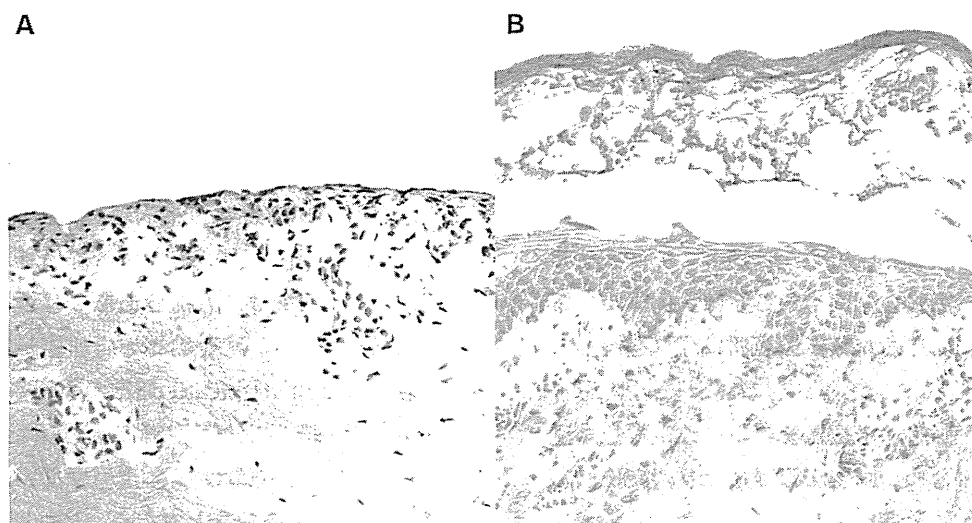


図1 中毒性表皮壊死症(TEN)の病理組織学的迅速診断法

A: 標本の作製過程で表皮が脱落し、診断が困難な症例。

B: 表皮壊死が確認できた症例。残存表皮あるいは再上皮化が確認できる症例もある。

(筆者提供)

る。視力障害の後遺症を回避あるいは軽減させるため、経過中に増悪がないか、積極的に眼科検査を依頼していく必要がある。

## V. 血液検査

薬疹の急性期には、末梢血白血球数、好酸球数、異型リンパ球数のほか、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビンなどの肝胆道系酵素を週2～3回程度、検査することが望ましい。とくにDIHSでは、肝胆道系酵素の推移を数カ月程度にわたって必要がある。またDIHSの診断には、肝機能障害がなくても、薬疹とともに出現した腎機能障害といったその他の重篤な臓器障害をもって代えることが

できるため、Cr、BUNの測定も必要である。

DIHSでは、経過中サイトメガロウイルス(CMV)による血小板減少が起こっていないかを注意深く、みていく必要がある。血清IgGはDIHSの初期で低下していることがあり参考となる。サイトメガロウイルスの再活性化についてはC7-HRPやC10、C11といった抗原血症検査を週1回程度検査しておくといよい。

SCORTENは、TEN症例で、死亡率を予測することができることから、治療法の決定、患者及び、家族への病状説明の際、参考となる。年齢( $\geq 40$ 歳)、心拍数( $\geq 120$ /分)、癌/血液悪性腫瘍、水疱びらん面積が体表面積の $\geq 10\%$ 、血清尿素

表1 TENの重症度スコア(SCORTEN)と対応する致死率

年齢( $\geq 40$ 歳)	1
心拍数( $\geq 120$ /分)	1
癌/血液悪性腫瘍(有り)	1
水疱びらん面積(体表面積の $\geq 10\%$ )	1
血清尿素* <sup>1</sup> (> 10 mmol/L)	1
血清グルコース* <sup>2</sup> (> 14 mmol/L)	1
血清重炭酸塩* <sup>3</sup> (< 20 mmol/L)	1

SCORTEN 0～7

\*<sup>1</sup>尿素窒素濃度(mg/dL)に0.357を乗じると、尿素濃度(mmol/L)が得られる。

\*<sup>2</sup>グルコース濃度(mg/dL)を18で割ると(mmol/L)が得られる。

\*<sup>3</sup>重炭酸塩( $\text{HCO}_3^-$ )は血液ガスを測定してデータを得る。

SCORTEN	致死率
0～1	3.2%
2	12.1%
3	35.3%
4	58.3%
$\geq 5$	90.0%

SCORTENの点数により(上)、死亡率を予測することができる(下)。  
(文献3より和訳し引用)

CMV (サイトメガロウイルス)

> 10 mmol/L, 血清グルコース > 14 mmol/L, 血清重炭酸塩 < 20 mmol/L をそれぞれ 1 点ずつとし合計 7 点のうちの点数で死亡率を予測することができる (表 1)<sup>51)</sup>。

感染症の検査としては、初診時と 2 週間～1 カ月の 2 回、単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、マイコプラズマの IgM, IgG の検査を提出するとよい。

DIHS ではヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 の再活性化がみられる症例が少なくなく、また、DIHS の診断基準を満たさなくても、疑われる症状がある場合には抗 HHV-6 IgG 抗体を初診時 (発症 14 日以内) と 2 週間～1 カ月 (発症の 28 日以降が確実) の 2 回に測るとよい。また血清中あるいは全血中の HHV-6, HHV-7 のウイルス DNA を測定するという方法もある。

風疹は眼球充血を伴うため、SJS を疑われ紹介されることがある。強い粘膜症状がなければ風疹 IgM の検査をしておく参考になる。また、麻疹も DIHS との鑑別を要する症例があるため麻疹 IgM 抗体を検査しておく。

その他水疱性エリテマトーデスの鑑別のため抗核抗体を検査しておく。SJS/TEN にかかわらず、入院を要する重症薬疹では初診時と 2 週間～1 カ月の 2 回以上、血清の凍結保存を数本ずつ行うと、上記の多くを後から検査することができる。

最近ではカルバマゼピンの重症薬疹で HLA-B\*15:02, HLA-B\*31:01 保有者や、アロプリノールの重症薬疹における HLA-B\*58:01 保有者に遺伝子多型が多くみられるとの報告があるため、これらの薬疹では HLA を確認することで、原因薬剤の検討に参考となる場合がある<sup>4), 51)</sup>。しか

し、第 2 区域 (4 桁) までの検査は安価ではない上に、発症後の HLA 特定は患者本人へのメリットは少ない。

## VI. DLST

薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST) は、重症薬疹においても、検査対象の薬剤によっては原因薬剤の特定に有用な検査である。しかし、DLST は陰性となることの方が多いため、陰性の結果により原因薬剤ではなかったという判断にはならない。例えば、カルバマゼピンでは DLST が陽性となる症例が比較的多くみられるが、アロプリノールでは陽性とはなりにくい。また、原因薬剤によっては体内で代謝・分解されるため、例えばアロプリノールでは代謝産物であるオキシプリノールで DLST を行うこともあるが、それでも陽性となる症例はまれである。

DLST は同一患者であつても、血液を採取する時期により、結果が異なる場合がある。SJS/TEN ではもともと陽性となる症例が少ないが、発症もない急性期に陽性となり、回復後は陰性となることが多い。一方、DIHS では、急性期よりも発症 1 カ月後に陽性となりやすく反応がよくなる傾向がある<sup>6)</sup>。

高用量のステロイドを使用していると陽性となりにくい可能性があり、急性期であればステロイド導入前に行うとよいが、急性期に陰性であれば、回復後に再検する。

## VII. パッチテスト

パッチテストは SJS/TEN や DIHS といった重症薬疹でも安全に施行できる検査として有用である。

パッチテストは薬疹の紅斑や水疱がみられる急

HSV (単純ヘルペスウイルス)  
HHV (ヒトヘルペスウイルス)

VZV (水痘帯状疱疹ウイルス)  
DLST (薬剤によるリンパ球刺激試験)

表2 重症薬疹における初診時検査項目の一覧

必須の項目	
<input type="checkbox"/>	臨床写真
<input type="checkbox"/>	検温, 表在リンパ節の触診
<input type="checkbox"/>	皮膚生検 (ホルマリン固定, 凍結標本, 可能なら迅速検査)
<input type="checkbox"/>	眼科検査
<input type="checkbox"/>	末梢白血球数, 好酸球数, 異型リンパ球数, 血小板
<input type="checkbox"/>	AST, ALT, $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン, Cr, BUN, CRP
可能な限りしておきたい項目	
<input type="checkbox"/>	胸部腹部単純 CT による画像検索
<input type="checkbox"/>	血清 IgG, IgA
<input type="checkbox"/>	抗核抗体
<input type="checkbox"/>	HSV, VZV, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, マイコプラズマ (IgM, IgG)
<input type="checkbox"/>	風疹 IgM, 麻疹 IgM
<input type="checkbox"/>	血清凍結保存 (抗 HHV-6 あるいは 7 IgG 測定などのため)
<input type="checkbox"/>	DLST
<input type="checkbox"/>	血液ガス, 血清グルコース (SCORTEN を評価する場合)

重症薬疹における初診時の検査項目一覧を, 必須の項目と可能な限りしておきたい項目にわけて示す。 (筆者作成)

性期には施行できないため, ステロイド投与が終了あるいは低用量になってから行うことが多い。パッチテストが陽性となる症例は DLST と比べても決して多くはない。薬剤によるパッチテストは重量比で 5~20% 程度の濃度で陽性となることが多いため, 粉碎した薬剤をワセリンで希釈して行うことが多い。2 段階の濃度 (例えば 10% と 1%) で行うと濃度依存性に反応が変化し, 判定の際, 参考となる。さらに経皮吸収が不明であることが多いため, スクラッチパッチテストを行うとより反応が顕著なことが多い。

## VIII. 内服誘発試験

内服誘発試験は薬疹において原因薬剤を特定する上で, 最も信頼性の高い検査である。しかし SJS/TEN や DIHS といった, 誘発により生命をおびやかす危険性のある重症薬疹では, 原因と考えられる薬剤の再投与は原則禁忌とする考えが多

い。多数の使用薬剤があり, すべて同時期中止している場合, その後の患者の治療選択に影響が大きく, 原因ではないと考えられる薬剤については確認のため内服試験を行うことがある。しかし, その場合でも, DLST やパッチテストは参考でしかなく, 原因と考える薬剤とそうでない薬剤との区別は曖昧で, 投与は慎重に行うべきである。その場合内服誘発試験と同様に少量から開始し, 徐々に 1 回投与量まで増量することが望ましい。

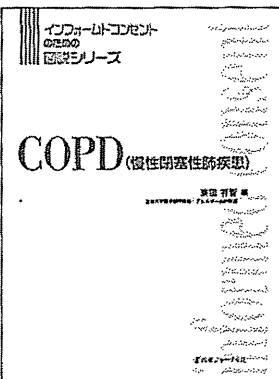
## おわりに

薬疹の診断は臨床症状やその症状の程度によって, 診断や皮膚生検や原因薬剤の特定にかかる検査量が変わる。軽症から中等症の薬疹では, 再投与は禁忌とはならないものの, DLST は行っても, パッチテストまでは行わないなど対応は施設によっても様々である。重症薬疹は, 緊急性があ

り、検査量も多く、1人の皮膚科医で対応するには負担が大きい。重症薬疹患者は頻繁に受診するものではないだけに、忘れたころに患者が来て、対応に手間取ることのないように、初期対応の検査一覧(表2)を活用していただければ幸いである。

### 文献

- 1) 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文ほか: Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針. 日皮会誌 119 (11): 2157-2163, 2009.
- 2) 橋本公二: Drug-induced hypersensitivity syndrome. 日皮会誌 116 (11): 1575-1581, 2006.
- 3) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al: SCOR-TEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 115 (2): 149-153, 2000.
- 4) Chung WH, Hung SI, Hong HS et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428 (6982): 486, 2004.
- 5) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A et al: Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet 20 (5): 1034-1041, 2011.
- 6) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y et al: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. Allergy 62 (12): 1439-1444, 2007.



## インフォームドコンセントのための 図説シリーズ

# COPD (慢性閉塞性肺疾患)

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授 東田 有智 編

A4変型判 92頁 定価(本体 4,800円+税) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2672-6 C3047

◎肺の生活習慣病“COPD(慢性閉塞性肺疾患)”の病態・病因をはじめ、薬物療法、呼吸リハビリテーション、禁煙の意義など、豊富なカラー図表で視覚的に解説。

◎安定期(在宅管理)に加え、増悪時や災害時など、各状況に応じた対処法を掲載。

◎最新のガイドラインに準拠した内容で、医師から患者への説明資料として最適の一冊!

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33363  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369  
<http://www.iyakuhin.com> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

# 血液 フロンティア

Hematology Frontier

◆血液疾患の基礎から最新のトピックスまで分かり易く解説した月刊学術情報誌

7 月号

A4 変型判  
●毎月30日発行 ●送料無料  
●定価(本体2,200円+税)  
●年間購読料(本体26,400円+税)

Vol.24 No.7 2014

本誌定期購読者に限り、最新号とバックナンバーのオンライン全文検索・閲覧システム(無料)をご利用になれます。  
定期購読者以外の方も、論文のサマリー閲覧(無料)をご利用いただけます。  
詳しくは ④ 医薬ジャーナル社ホームページで。http://www.iyaku-j.com/

## 特集 骨髄増殖性腫瘍

- 序 ～病態解明と治療法の進歩～ ..... 宮崎大学医学部消化器血液内科教授 下田 和哉
1. 骨髄増殖性腫瘍病態解明の進歩 ..... 慶應義塾大学医学部血液内科准教授 中島 秀明
2. 骨髄増殖性腫瘍における HMGA2 (high mobility group AT-hook 2) の役割  
..... 福島県立医科大学循環器・血液内科学講座学内講師 池田 和彦
3. 骨髄増殖性腫瘍の異常造血幹細胞 ..... 宮崎大学医学部附属病院がん診療部 亀田 拓郎
4. 骨髄増殖性腫瘍の iPS 細胞 ～そこから明らかになること～  
..... 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科教授 黒川 峰夫
5. 真性赤血球増加症と本態性血小板血症の治療の進歩  
..... 順天堂大学医学部内科学血液学講座教授 小松 則夫
6. 骨髄増殖性腫瘍に対する JAK 阻害剤 ..... 神戸大学医学部附属病院輸血部講師 南 陽介
7. 骨髄増殖性腫瘍に対する造血幹細胞移植 ..... 九州大学病院遺伝子細胞療法部講師 竹中 克斗

## 連載

- ・私のこの一枚 (121) ..... 福島 卓也
- ・症例ノート ..... 島崎 千尋
- ・Topics「身近な話題・世界の話」(126) ..... 豊嶋 崇徳
- ・ディベート血液学 (3) ..... 朝長万左男 / 吉田彌太郎
- ・臨床研究, 私の思い出 (143) ..... 下山 正徳

(※上記企画は一部変更の生じる場合もあります)

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 ( 振替番号 )  
〒101-0061 東京都千代田区三橋町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00910-1-33353  
http://www.iyaku-j.com/ 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページから便利です。

## パクリタキセル投与中にみられた顔面紅斑の2例

### —Fixed erythroderma plaque—

小豆澤宏明<sup>1)</sup>, 横見 明典<sup>1)</sup>, 谷 守<sup>1)</sup>, 室田 浩之<sup>1)</sup>  
中山 貴寛<sup>2,3)</sup>, 玉木 康博<sup>2,3)</sup>, 野口眞三郎<sup>2)</sup>, 片山 一郎<sup>1)</sup>

#### 要 旨

症例1：67歳女性。乳癌肺転移に対して、アルブミン懸濁型パクリタキセルを2週ごとに投与していたところ、開始後1ヵ月半より眼瞼、頬部、肘窩に薄い痂皮を伴った紅斑局面が出現した。アルブミン懸濁型パクリタキセルは1ヵ月休薬のうえ、ステロイド外用のみで軽快し、同剤を再開しても、症状の再燃はみられていない。

症例2：71歳女性。乳癌リンパ節転移のため、パクリタキセルとトラスツズマブを投与していたところ、7ヵ月後より両側頬部の紅斑が出現した。ステロイド、タクロリムス外用では改善しないため、パクリタキセルのみ中止したところ、症状は軽快した。同剤を1ヵ月半後に再開したが症状の再燃はみられなかった。

皮膚生検では、2症例ともに表皮細胞の成熟異常と、個細胞壊死を少数みとめ、パクリタキセルによる細胞毒性により、顔面に引き起こされたFixed erythroderma plaqueと考えられた。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 8 (2) : 109-113, 2014)

キーワード：パクリタキセル, 顔面紅斑, fixed erythroderma plaque

#### はじめに

パクリタキセルはタキサン系の化学療法薬であり、乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などに用いられるほか、皮膚科領域では再発または遠隔転移を有する血管肉腫に用いられる。

投与中にはさまざまな皮膚症状がみられ、Scratch dermatitis, 手足症候群などのほか、光線過敏症、全身性エリテマトーデス (SLE) や皮膚エリテマトーデス (CLE) などが誘発されることが知られる。

われわれは、パクリタキセル投与中に顔面に紅斑を生じた2症例を経験した。Paclitaxel-induced

cutaneous lupus erythematosus や皮膚筋炎を鑑別として考えたが、顔面の紅斑は2症例ともに臨床的に環状紅斑やHeliotrope疹とは異なり、病理組織でもInterface dermatitisはみられなかった。表皮細胞の成熟障害がみられることから、パクリタキセルの細胞毒性により引き起こされた皮膚症状ではないかと考えられ、これまで、同じタキサン系の化学療法薬であるドセタキセルにより前腕や手背に誘発されたとの報告のあるFixed erythroderma plaqueが顔面に生じたと考えられた。

#### 症 例

症例1：67歳、女性。

<sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科講座  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

<sup>2)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座乳腺・内分泌外科

<sup>3)</sup> 大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科

連絡先：小豆澤宏明

掲載決定日：2013年12月18日





Fig. 1 : Case 1 : Bizzare-shaped erythema with thin crust on the eyelids, check, and, cubital fossa.

初診：2011年10月。

既往歴：2001年右乳癌切除術，リンパ節郭清術。2010年右側胸部リンパ節再発に対して放射線療法。2011年4月から7月にタモキシフェンを内服。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：乳癌多発肺転移，縦隔リンパ節転移に対して，2011年8月よりアルブミン懸濁型パクリタキセルを2週ごとに投与，2週間前からデキサメタゾン1mgを内服していたところ，開始1ヵ月半後より眼瞼，頬部，肘窩に紅斑が出現したため当科へ紹介となった。

初診時現症：両側眼瞼，頬部，下顎，両側肘窩に不整な紅斑を認め，一部は痂皮を伴っていた。右頬部と肘窩より生検を行った (Fig. 1)。

血液検査所見 (当科初診時)：WBC  $3.1 \times 10^3 / \mu\text{l}$  (好中球 16% ↓，リンパ球 76% ↑，好酸球 0.6%) RBC  $3.62 \times 10^6 / \mu\text{l}$ ，Hb 11.8 g/dl ↓，Plt  $3.1 \times 10^5 / \text{ml}$ ，BUN 10 mg/dl Cr 0.51 mg/dl，T-Bil 0.6 mg/dl，AST 30 IU/l，ALT 17 IU/l，LDH 183 IU/l。IgG 1338 mg/dl，IgA 227 mg/dl，IgM 38 mg/dl，C3 140 mg/dl，C4 38 mg/dl，CH 50 64 U/ml ↑，抗核抗体 <40×，抗DNA抗体 <2，抗RNP抗体 <5，抗Sm抗体 <5，抗SS-A抗体 <5，抗SS-B抗体 <5，抗Jo-1抗体 <5。

病理組織学的所見：頬部の生検では，表皮基底細胞の核の大小不同と不整，少数の個細胞壊死，空胞

変性と表皮直下のメラノファージを認めるが，液状変性を伴わず，真皮の血管周囲性に軽度のリンパ球浸潤を伴うのみで炎症所見は乏しかった (Fig. 2)。肘窩の生検でも顔面と同様の所見がみられた。

治療および経過：2週間ごとのアルブミン懸濁型パクリタキセル投与を4回行った時点で，紅斑が出現したため，投与を1回中断し，顔面にはヒドロコルチゾン酪酸エステル，肘窩にはベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの外用のみで治療を行ったところ，紅斑はすみやかに消退した。1ヵ月後投与量を 248 mg ( $155 \text{ mg/m}^2$ ) から 207 mg ( $130 \text{ mg/m}^2$ ) へ減量し，デキサメタゾン 1 mg/日内服を1週間併用のうへ，アルブミン懸濁型パクリタキセルを再開，半年以上継続したが，症状の再燃を認めなかった。

症例2：71歳，女性。

初診：2012年1月。

既往歴：38歳時に左乳癌にて左乳房切除。2008年乳癌再発のため化学療法。2009年右乳癌切除。2011年右腋窩リンパ節転移。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：乳癌リンパ節転移のため，2011年5月からパクリタキセル ( $102 \text{ mg}$  ( $80 \text{ mg/m}^2$ ))，各クルの day 1, 8, 15 に投与，デキサメタゾン 8.25 mg/日を併用) とトラスツズマブを週1回投与されていたところ，7ヵ月後より両側頬部の紅斑が出現したため当科へ紹介となった。

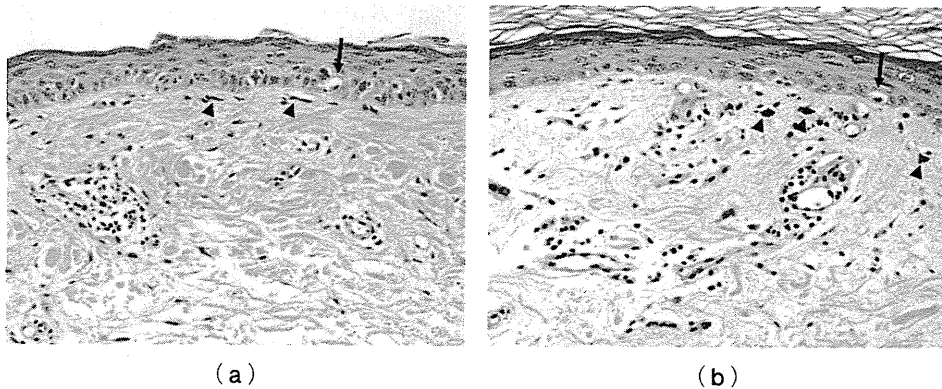


Fig. 2 : Case 1 : Skin biopsies from the right cheek (a) and cubital fossa (b) showed epidermal dysmaturation with dyskeratotic cells, vacuolation degeneration (arrows), melanophage (arrowheads), and few inflammatory cell infiltration. ( $\times 200$ )

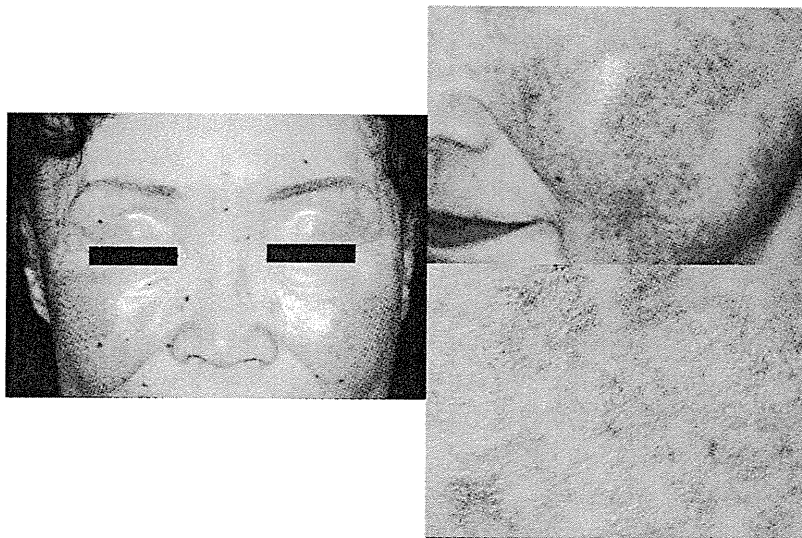


Fig. 3 : Case 2 : Painful irregular erythema on the eyelids and cheek. Micro-crusts were observed on the cheek.

**初診時現症：**両側眼瞼，頬部に紅斑を認め疼痛を伴っていた。紅斑の一部は網状で微小な痂皮を伴っていた。右頬部より生検を行った (Fig. 3)。

**血液検査所見：**WBC  $2.5 \times 10^3 / \mu\text{l}$  ↓ (好中球 61%，リンパ球 31%，好酸球 0.9%) RBC  $2.98 \times 10^6 / \mu\text{l}$  ↓, Hb 10.0 g/dl ↓, Plt  $2.2 \times 10^5 / \text{ml}$ , BUN 26 mg/dl, Cr 0.98 mg/dl, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 37 IU/l, ALT 31 IU/l。抗核抗体  $< 40 \times$ , 抗 DNA 抗体  $< 2$ , 抗 RNP 抗体  $< 5$ , 抗 Sm 抗体  $< 5$ , 抗 SS-A 抗体  $< 5$ 。

**病理組織学的所見：**症例 1 と同様に表皮基底細胞の核の大小不同，不整，空胞変性を認め，個細胞壊死を少数伴い，一部では表皮全層が空胞化していた (Fig. 4)。症例 1 と同様に液状変性は認めず，表

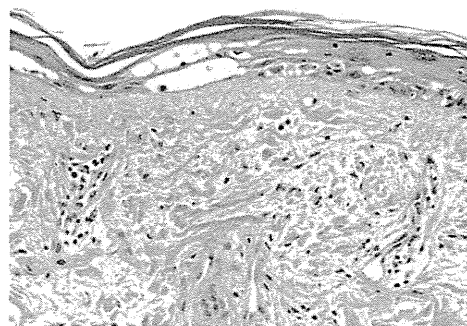


Fig. 4 : Case 2 : Epidermal dysmaturation with dyskeratotic cells, vacuolation degeneration, and inflammatory cell infiltration were similar to case 1. ( $\times 200$ )

皮、真皮への炎症細胞浸潤は乏しかった。

**治療および経過：**クロベタゾン酪酸エステル、タクロリムスの外用を開始したが、症状が続くため、トラスツズマブは継続したまま、パクリタキセルのみ中止したところ、紅斑は消退した。1ヵ月半後パクリタキセルを再開したが、現在まで、症状の再燃を認めていない。

## 考 察

パクリタキセルは、微小管蛋白重合を促進し、細胞分裂を阻害することで抗腫瘍効果をもつ化学療法薬で、乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの治療に用いられる。従来のパクリタキセルは、水に溶けないため、エタノールとポリオキシエチレンヒマシ油が添加されているが、アルブミン懸濁型パクリタキセル（アブラキサン<sup>®</sup>）は、アルコールを含まず、ヒト血清アルブミンに結合することで生理食塩水に懸濁することができる。パクリタキセルによる顔面紅斑の報告は Stevens-Johnson 症候群<sup>1)</sup>、光線過敏症<sup>2)</sup>、SLE<sup>3)</sup>などの報告がある。また Adachi らは SS-A 抗体陽性のシェーグレン症候群の患者においてパクリタキセル投与後に皮膚エリテマトーデスの紅斑が誘発された2症例を報告している<sup>4)</sup>。しかし、われわれの症例は病理組織で interface dermatitis の所見を欠き、臨床症状も含め、これらのいずれにも合致しない。Chu らは、タキサン系抗癌剤であるドセタキセルにより誘発される Fixed erythrody-saesthesia (あるいは erythrodysesthesia) plaque の4症例を報告している<sup>5)</sup>。薬剤の血管外や外傷と関係なく手背、前腕に出現し、紅斑は Dusky、あるいは Bizarre-shaped と表現される。ひりひりとした感覚を伴うことがあり、病理組織では表皮基底層の個細胞角化と核分裂像を伴い、これらは手足症候群の病理組織と類似する。一方で、Fixed erythrody-saesthesia plaque は、手足症候群を合併せず、また、再投与で、紅斑が再現しないと報告されている<sup>5)</sup>。もともと手足症候群は Acral erythema のほかに Palmo-planter erythrody-saesthesia とも呼ばれ、その手足以外の孤立性の皮疹を Fixed erythrody-saesthesia plaque と表現している。自験例2例でも、手足症候群の合併はみられなかった。われわれの調べた限りではパクリタキセルにより Fixed erythrody-saesthesia plaque を生じたとの報告はなく、また、ドセタキセルにおいても、Fixed erythrody-saesthesia plaque を顔面に生じたとの報告はなかった。2症例ともに紫外線量の多い時季

に、パクリタキセルの投与が開始されていたが、紅斑を生じたのは秋から冬であり、本症が顔面といった露光部に生じた理由は紫外線といった光線が原因とは考えにくいものの、自験例2例は、臨床症状、経過、病理組織の特徴から Fixed erythrody-saesthesia plaque が、顔面に生じたものと考えられた。

自験例2例では、デキサメタゾンの全身投与を併用している間に紅斑が出現しており、症例1はステロイド外用にて改善がみられたが、症例2ではステロイド外用、タクロリムス外用でも改善がみられなかった。パクリタキセル開始から、症例1は1ヵ月半、症例2では7ヵ月してから発症したことは、通常のアレルギー機序の薬疹とは病態が異なることを示唆する。2症例ともに病理組織所見では炎症所見が乏しく、ステロイド外用の効果は表皮障害により二次的に起きた炎症を抑える可能性はあるものの、部分的と考えられる。Chu らの報告でも Fixed erythrody-saesthesia plaque の4症例において、1例のみベタメタゾンの外用を行っているが、本症に対するステロイド外用剤の有効性は不明である<sup>5)</sup>。特徴的なのは、2症例ともにパクリタキセルの投与を、一時的に1ヵ月から1ヵ月半の間、中断したことにより、再投与しても紅斑の再燃はみられず、その後通常の投与間隔での継続投与が可能であった。このことから Fixed erythrody-saesthesia plaque の病態と考えられる細胞毒性あるいは表皮細胞の分化・成熟の異常は、必ずしも用量依存性ではなく、一時的な休薬によりリセットされるのではないかと推察される。

パクリタキセル投与中に生じる顔面の紅斑は、光線過敏症、エリテマトーデスによる場合は再投与が困難であるが、それ以外にも Fixed erythrody-saesthesia plaque のようにパクリタキセルの一時的な中断により、再投与しても再燃しない皮膚症状もあることから、患者の治療上の利益を損なわないためにも、再投与継続の可否について、慎重に見極めることが重要と考えられる。

本論文の要旨は第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会（2012年7月13～15日、於長野）において報告した。

## 文 献

- 1) Hiraki A, Aoe K, Murakami T, et al : Stevens-Johnson syndrome induced by paclitaxel in a patient

- with squamous cell carcinoma of the lung : a case report, *Anticancer Res*, 24 : 1135-1137, 2004
- 2) Cohen AD, Mermershtain W, Geffen DB, et al : Cutaneous photosensitivity induced by paclitaxel and trastuzumab therapy associated with aberrations in the biosynthesis of porphyrins, *J Dermatolog Treat*, 16 : 19-21, 2005
- 3) Dasanu CA, Alexandrescu DT : Systemic lupus erythematosus associated with paclitaxel use in the treatment of ovarian cancer, *South Med J*, 101 : 1161-1162, 2008
- 4) Adachi A, Horikawa T : Paclitaxel-induced cutaneous lupus erythematosus in patients with serum anti-SSA/Ro antibody, *J Dermatol*, 34 : 473-476, 2007
- 5) Chu CY, Yang CH, Yang CY, et al : Fixed erythroderma plaque due to intravenous injection of docetaxel, *Br J Dermatol*, 142 : 808-811, 2000

## Two Cases of Facial Fixed Erythroderma Plaque Induced by Paclitaxel

Hiroaki AZUKIZAWA<sup>1)</sup>, Akinori YOKOMI<sup>1)</sup>, Mamori TANI<sup>1)</sup>,  
Hiroyuki MUROTA<sup>1)</sup>, Takahiro NAKAYAMA<sup>2, 3)</sup>, Yasuhiro TAMAKI<sup>2, 3)</sup>,  
Shinzaburo NOGUCHI<sup>2)</sup>, Ichiro KATAYAMA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan*

<sup>2)</sup> *Department of Breast and Endocrine Surgery, Osaka University, Graduate School of Medicine*

<sup>3)</sup> *Department of Breast and Endocrine Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases*

Case 1 : A 67-year-old woman with metastatic breast cancer presented with bizarre-shaped erythema on the face and cubital fossa 6 weeks after biweekly albumin-bound paclitaxel for injectable suspension was started. Abraxane was discontinued for 4 weeks, and she was treated with topical steroid ointment. The erythema disappeared and did not recur after repeated readministration of paclitaxel for more than 6 months.

Case 2 : A 71-year-old woman with lymph node metastasis of breast cancer presented with erythema on the face with a tingling sensation 7 months after initiation of combination therapy with paclitaxel and trastuzumab. Although she was treated with topical steroids and tacrolimus, the symptoms did not improve. Only paclitaxel, but not trastuzumab, was discontinued for 6 weeks, and the erythema disappeared. Similar to case 1, facial erythema did not recur after the readministration of paclitaxel.

Skin biopsies of both cases showed epidermal dysmaturation with dyskeratotic cells, vacuolation degeneration, and inflammatory cell infiltration. Serum anti-nuclear antibody and anti-SSA/Ro antibodies were negative, indicating that lupus erythematosus induced by paclitaxel was unlikely. Therefore, we diagnosed these two cases as facial fixed erythroderma plaque, which usually appears on the forearm by a similar pathological mechanism to the hand-foot skin reaction.

(*J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 8 (2) : 109-113, 2014)

**Key words** : paclitaxel, facial erythema, fixed erythroderma plaque

