

厚生労働科学研究費補助金  
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」  
分担研究報告書

治療継続性の観点からみた皮膚有害事象の病型分類の有用性の検討：  
骨髄異形成症候群治療におけるアザシチジンによる皮膚有害事象の視点から

分担研究者	大山 学	杏林大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	水川良子	杏林大学医学部皮膚科	臨床教授
研究協力者	倉田麻衣子	杏林大学医学部皮膚科	学内講師
研究協力者	高橋 良	杏林大学大学院医学研究科共同研究施設 フローサイトメトリ部門	講師

## 研究要旨

薬剤による皮膚有害事象に遭遇した際に問題となるのは、その薬剤を用いて原疾患の治療が継続できるか否かを判断することである。今年度は、発症頻度が高いことが知られる骨髄異形成症候群治療薬アザシチジンの皮膚有害事象の症例を集積し、皮疹を臨床的・病理組織学的特徴に基づき分類することで、病型から原因薬剤の継続投与の可否について判断可能か否かにつき検討した。自験 4 例も含めた既報 21 例の解析の結果、アザシチジンによる皮膚有害事象は全身型と注射部位に限局する局所型に分けることができ、後者はさらに好中球性とリンパ球性の反応に分けられた。全身型、または局所型好中球性反応では投与中止、あるいはステロイド全身投与、投与経路の変更が必要であったが、局所リンパ球性反応では継続投与が可能であった。以上から薬剤が原因の皮膚有害事象において皮疹の病型別に対応策を考えることの有用性が示唆された。

### A. 研究目的

近年、疾患病態の遺伝学・分子生物学的解明と創薬技術の進歩とが相まって、難治性疾患に対して従来では考えられなかったような高い奏効性をもつ薬剤がと開発されてきている。こうした薬剤のうちの幾つかでは皮膚有害事象の発症率が高い事が知られている。特に致命的となる可能性が高い原疾患に対し奏効していた薬剤によって皮膚有害事象が生じた場合には、安易な薬剤中止は患者の予後を大きく左右する可能性があるため臨床的に大きな問題となりうる。

こうした症例において原因薬剤の取り扱いを考える際に参考にする基準のひとつに有害事象のグレードがあるが、原疾患の治療における薬剤投与の意義は症例により異なり、また、皮疹も多彩であるため全ての症例で一律のルールを適応することは困難である。

皮疹には、その臨床像と病理組織所見によって特徴づけられる病型がある。皮膚科医は皮疹の性状により病型を見分けることを習得しているため、病型ごとに有害事象への対処法、原因薬剤の投与継続の可否を

判断することが可能であれば、その臨床的意義は大きい。

DNA メチル基転移酵素阻害剤であるアザシチジンは高リスク群の骨髄異形成症候群において患者の生存率を有意に延長する奏効性の高い薬剤であるが、皮膚有害事象の発生頻度が高いことでも知られる。有害事象発生に伴う安易な薬剤投与中止は患者の生命予後に悪影響を与える可能性が高く、その判断は慎重に行われる必要がある。

そこで、本研究では我々が経験したアザシチジンによる皮膚有害事象を生じた骨髄異形成症候群患者 4 例と、これまで報告されている 17 例の症例を臨床的・病理組織学的特徴に基づきいくつかの病型に分類し、病型により原因薬剤のマネジメントの方針の立案が可能か否かについて検討を試みることにした。

### B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学医学部付属病院にてアザシチジンによる皮膚有害事象として血液内科から皮膚科にコンサルテーションされた 4 例と、PubMed データベース

ースにて見出すことのできた 17 例の合わせて 21 例の骨髓異形成症候群患者である。これらの症例の皮疹の臨床的特徴（正常、分布など）、患者背景、原因薬剤投与から皮膚有害事象出現までの期間、皮疹以外の随伴症状、有害事象に対する治療内容、アザシチジン再投与・最終的な投与中止の有無、骨髓異形成症候群の転帰、病理組織学的特徴について検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて検討・承認された研究計画に従って後方視的に遂行された。

### C. 研究結果

症例の検討の結果、皮疹の分布から皮膚有害事象は大きく 1) 全身型（図 1）と、ア



図 1. 全身型の臨床像. 主たる変化は皮下織にあり結節性紅斑様の臨床像である.

ザシチジン皮下注部に局限する 2) 局所型（図 2）にわけられた。解析した症例のうち前者のタイプは 10 例あり後者は 11 例であった。

前者はさらに臨床・病理組織学的所見により Sweet 病型、好中球性皮下織炎型、じんま疹型、丘疹・紅斑型に分類できた。また、後者では好中球性皮膚症類似の所見を呈するものが 4 例、注射部位に一致する紅斑を呈した症例が 7 例あった。男女比は前



図 2. 局所型（紅斑反応）の臨床像. 局所注射部に一致する紅斑. 以前の注射部位（画面上方）にも同様の紅斑の再燃がみられる.

者は 4:1、後者は 1.2:1 で全身型男性に多かった。平均年齢は前者で  $65 \pm 2$  歳、後者で  $63 \pm 4$  歳と大きな差はなかった。

アザシチジンでは通常、75mg/日を 7 日間投与するサイクルを毎月繰り返す投与方法が一般的であるが、いずれの病型でも多くが第一から第三サイクルの投与の間で発疹の出現がみられ明らかな差はなかった。

全身型と好中球性皮膚症型反応を呈する局所型では発熱などの全身症状を伴う症例が多く副腎皮質ステロイドの全身投与が行われていたが、紅斑反応のみの局所型では炎症は注射部位に局限しておりステロイドの全身投与で治療された症例はなかった。

大変重要なポイントとして、全身型 10 例中 6 例、好中球性皮膚症型反応を呈する限局型 4 例中 2 例でアザシチジンの投与が有害事象のため中止されていた。さらに、前者のうち 4 例、後者のうち 2 例が原疾患のため永眠していた。紅斑反応のみの限局型では、1 例で投与ルートの変更（皮下注射から静脈注射）を必要としたが、アザシチジン投与を中止した症例はなかった。

### D. 考察

骨髓異形成症候群では急性熱性好中球性皮膚症の出現頻度が高いことが知られているが、全身型、限局型の一部でみられた皮疹がアザシチジンの中止で軽快し、再投与で

再発していたことを考えると自験例を含めた過去の報告例でみられたものは、アザシチジンで誘発された皮膚有害事象と考えられる。

また、アザシチジン製剤に含まれる何が有害事象の原因となっているかは今後のさらなる集積が必要である。

紅斑反応を呈する局所型の皮膚有害事象ではアザシチジンの投与を反復するうちに症状が軽快する傾向がみられた。臨床的に好中球性皮膚症型反応を示すものとの鑑別が容易でないことも多いため積極的に組織学的に鑑別することは有用と考えられた。

## E. 結論

アザシチジンの皮膚有害事象は臨床的・病理組織学的にいくつかの病型にわけられ、病型によっては薬剤の投与継続が可能である場合がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimoda-Komatsu Y, Mizukawa Y, Takayama N, Ohya M: Cutaneous adverse events induced by azacitidine in myelodysplastic syndrome patients: Case reports and a lesson from published work review. *J Dermatol* 2020. [Epub ahead of print]
2. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E: Association of HLA-A\*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol* 2020. [Epub ahead of print]
3. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T: HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 Are Risk Factors for Phenytoin-Induced Eruption in the Japanese Population: Analysis of Data From the Biobank Japan Project. *Clin Pharmacol Ther* 2019. [Epub ahead of print]
4. 水川良子：薬剤師のための特別講義！専門医が教える薬疹，薬剤性皮膚障害第5回 固定薬疹．調剤と情報 26(4)：84-87，2020.
5. Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y, Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association: Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology. *J Dermatol* 47(2): 169-173, 2020.
6. 水川良子，塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群－臨床から診断，治療，非HIV感染者の免疫再構築症候群の概念をふまえて－. *日化療会誌* 67(6)：620-627, 2019.
7. 水川良子，倉田麻衣子：写真で学ぶアレルギー－これがDiHSを疑う初期臨床症状だ！皮アレルギーフロンテ 17(2)：134，2019.
8. Takada-Takatori Y, Nakagawa S, Kimata R, Nao Y, Mizukawa Y, Urushidani T, Izumi Y, Akaike A, Tsuchida K, Kume T: Donepezil modulates amyloid precursor protein endocytosis and reduction by up-regulation of SNX33 expression in primary cortical neurons. *Sci Rep* 9(1): 11922, 2019.
9. 佐藤洋平，水川良子，堀江千穂，平原和久，狩野葉子，塩原哲夫：人工透析患者に生じた多発性固定薬疹の1例．*臨皮* 73(7)：480-484，2019.
10. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R: Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(8): 2894-2897, 2019.
11. Shiohara T, Mizukawa Y: Drug-induced

hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int* 68(3): 301-308, 2019.

## 2. 著書

1. 水川良子：固定薬疹の発症機序 – resident memory T細胞を含めて–. 新しい薬疹. 戸倉新樹編. 東京, 文光堂, 2019年11月10日. p. 170-174.

## 3. 学会発表

1. 水川良子：DiHS –皮膚科専門医として知っておくべきポイント–. 2019年皮膚科 新レジデントセミナー⑨ ~薬疹の巻~, 東京, 2020年2月5日.
2. 水川良子：重症薬疹を中心とした薬疹の診断と治療. 第14回多摩東地区スキンケアセミナー, 東京, 2020年1月25日.
3. 伊藤有亜, 倉田麻衣子, 小林英資, 下田由莉江, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子：重症度スコアから保存的治療を選択したカルバマゼピンによる薬剤性過敏症症候群の1例. 第888回日本皮膚科学会東京地方会, 東京, 2020年1月18日.
4. 水川良子：薬疹. 杏林大学公開講演, 東京, 2020年1月11日.
5. 水川良子：薬剤性過敏症症候群 – 診断と治療 –. 第4回重症薬疹診療拠点病院認定に係る講習会, 横浜, 2019年12月1日.
6. 齋藤真衣, 下田由莉江, 嵩幸恵, 佐藤洋平, 川原敬祐, 齋藤康一郎, 大山学, 水川良子：薬剤性過敏症症候群の経過中に喉頭浮腫を生じた1例. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019年11月30日.
7. 水川良子：DiHSにおけるCMV再活性化を予測するバイオマーカーの検討. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 2019年度班会議 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2019年度班会議 薬疹研究会, 新潟, 2019年11月22日.
8. 水川良子, 塩原哲夫：教育講演【重症薬疹 up-to-date】重症薬疹の治療 – PSL 投与の適応を考える –. 第83回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会, 東京, 2019年11月17日.
9. 水川良子：重症薬疹を中心とした薬疹の診断と治療 – 抗ヒスタミン薬からステロイドまで –. *Dermatology Update*

2019, 東京, 2019年9月24日.

10. 水川良子, 塩原哲夫：教育講演 薬剤性過敏症症候群の最適治療に有用な重症度・合併症予測スコア(DDSスコア). 第118回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019年6月6日–9日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし