

症 例

Vinca Alkaloids により紅皮症を来したと思われる Hodgkin 病の一症例

松本 直也 吉本 勝彦 岡川 和人
小阪 昌明 齋藤 史郎*

要旨 症例は58歳の男性。Hodgkin 病の診断確定後、MOPP 療法を開始したところ紅皮症の発現および好酸球増加を認めた。しかし、VCR と VDS を etoposide に変更すると紅皮症の発現はみられなくなり、治療の継続が可能となり寛解した。本例における紅皮症は、臨床経過から vinca alkaloid 剤に対するアレルギー反応によると考えられた。VCR, VDS の主な副作用は血液障害、神経障害であるが、VDS により紅皮症を生じた例の報告はまだない。化学療法には、複数の薬剤が同時に使われる場合が多く、副作用出現時にその原因薬剤の同定はしばしば困難である。したがって、薬剤の副作用についての症例の集積が重要と考えられる。

[癌と化学療法 16(6):2297-2300, 1989.]

はじめに

Vindesine (VDS) は抗腫瘍剤の一つとして広く使われているが、副作用として骨髄抑制、末梢神経障害、肝障害などが知られている。最近われわれは、VDS により紅皮症を来したと思われる Hodgkin 病の1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患 者: M.F. 58歳, 男性。

主 訴: 発熱。

既往歴: アレルギー歴はない。

現病歴: 昭和62年2月下旬より39°C 台の発熱が出現し、近医で各種抗生剤の投与を受けたが解熱しなかった。約1か月半発熱が持続したため、4月上旬より prednisolone の投与を受け解熱した。しかし、全身倦怠感、食欲不振および高度の炎症反応 (CRP 6+以上, 赤沈値の促進) が持続し、血清 LDH 値高値、腹部 CT で傍大動脈リンパ節腫大が認められたため、悪性リンパ腫

を疑われ、同年4月24日当科に入院した。

現 症: 身長160 cm, 体重49 kg, 栄養不良, 体温36.9°C, 脈拍数84/分, 整。血圧128/60 mmHg。眼結膜に貧血, 黄疸を認めず, 全身の表在リンパ節は触知しなかった。肝脾腫, 腹部腫瘍ともに認めなかった。下腿浮腫なし。神経学的に異常所見なく, 皮膚に皮疹も認めなかった。

入院時検査所見: 表1に示したように, 末梢血では軽度の貧血を認め, 白血球数は7,000/ μ l と正常であったが, リンパ球減少(7%)を認めた。赤沈は1時間値115 mm と促進し, CRP 24.6 mg/dl, fibrinogen 648 mg/dl と高値であった。血液化学検査では, GPT 58 IU/l, ALP 314 IU/l, γ -GTP 218 U/l, Ch-E 0.4 Δ pH と軽度の肝機能障害を認め, 空腹時血糖は596 mg/dl と高値で, ステロイド糖尿病と考えられた。

入院後経過: 図1に示したように入院時に診断確定のため, すでに他院で投与されていた prednisolone を減量したところ, 再び38°C 台の発熱を示し, 同時に右ソケイ部に腫大したリンパ節を触知するようになった。同部のリンパ節生検により, Hodgkin 病, lymphocyte depletion type と

* 徳島大学医学部・第一内科

表 1 入院時検査所見

尿検査		血清蛋白分画	
蛋白(-) 糖(卅)		TP	6.1 g/dl
沈査 異常なし		Alb.	44.2 %
赤沈	115 mm/h	α_1 -gl.	5.5 %
末梢血		α_2 -gl.	18.5 %
Hb	12.1 g/dl	β -gl.	11.9 %
RBC	446 $\times 10^4/\mu$ l	γ -gl.	19.9 %
Ret	13 %	血清学的検査	
Ht	31 %	ASO	41 倍
WBC	7,000 / μ l	CRP	24.6 mg/dl
band	10.0 %	RA	(-)
seg.	76.0 %	寒冷凝集反応	<4
baso.	0.0 %	LE test	(-)
eo.	0.0 %	ANF	(-)
mono.	7.0 %	Wa-R	(-)
lymph.	7.0 %	HBsAg	(-)
血液化学検査		CEA	9.0 ng/ml
T-Bil.	0.4 mg/dl	AFP	4.0 ng/ml
GOT	20 IU/l	CH 50	58.1 U/ml
GPT	58 IU/l	Ig-G	1,585 mg/dl
LDH	184 IU/l	Ig-A	328 mg/dl
ALP	314 IU/l	Ig-M	221 mg/dl
γ -GTP	218 U/l	Ig-E	652.3 IU/ml*
Ch-E	0.4 μ pH	凝固検査	
T-cho.	218 mg/dl	TT	>100 %
CPK	6 U/l	PT	12.9 sec
BUN	12 mg/dl	APTT	39.5 sec
Creat.	1.2 mg/dl	FIB	648 mg/dl
		PPD 皮内反応	0 \times 0 mm

* ただし Ig-E の値は紅皮症出現時のもの

診断し、5月19日より MOPP 療法 (HN₂-O 50 mg/m², VCR 1.4 mg/m², procarbazine 100 mg/m², prednisolone 40 mg/m²) を開始した。図1に示すように、vincristine (VCR) を用いた1クール目には皮疹、発熱などはみられなかったが、2クール目を開始して約10時間後、発熱、全身の皮膚に発赤・腫脹がみられるようになり、同時に掻痒感も出現した。この時、末梢血好酸球数は約150/ μ l に増加していた。Hydrocortisone 200 mg/day 投与後、2日目に紅皮症が軽快したため、さらに2クール目第2週に再度 vincristine を

投与したところ、約5時間後に前回と同様の紅皮症が出現した。好酸球数は約600/ μ l であった。そこで、発赤の強い前腕背側より皮膚生検を行ったところ、角層に軽度の錯角化がみられ、血管周囲にリンパ球浸潤と表皮に海綿状変性が認められた。しかし、Hodgkin 細胞の浸潤は認めなかった(図2)。薬剤の投与と同時に紅皮症が出現したことより、アレルギー反応の頻度が高いとされる HN₂-O, VCR をそれぞれ cyclophosphamide と VDS に変更し3クール目の治療を行った。しかし、これらの薬剤の投与開始約3時間後にやはり紅皮症を認めた(好酸球約500/ μ l)。以上の経過から、vinca alkaloid の VCR と VDS が紅皮症の原因薬剤と考えられたため、4クール目より VDS を etoposide に変更した。その後、紅皮症は出現せず治療の継続が可能となり、完全寛解に至った。

II. 考 察

紅皮症は感染、悪性疾患、薬剤の副作用など種々の原因により生じることが知られている。本例のように、Hodgkin 病の例にも病変の一部として出現することがあるが、治療により原疾患が軽快すると通常紅皮症は消退するのが普通である。しかし本例では、1クール目の MOPP 療法により赤沈、CRP などの炎症反応の改善、解熱傾向、食欲回復などの臨床症状の著明な改善がみられ、治療効果が認められたにもかかわらず、2クールおよび3クール目に紅皮症が急に出現した。この紅皮症は臨床経過および皮膚生検の所見より、原疾患によるものではなく VCR およびその類縁化合物である VDS に対するアレルギー反応と考えられた。すなわち、MOPP 療法1クール目の VCR により感作を受け、2クール目の VCR で紅皮症が出現し、VCR を VDS に変更してもなお紅皮症が出現したと思われる。しかし、抗腫瘍スペクトラムは比較的 VDS に近いが、化学構造上の類似性の乏しい etoposide に変更したところ、紅皮症の発現はみられず治療の継続が可能となった。VDS による紅皮症の報告はまだないが¹⁻³⁾、VCR による紅皮症も極めてまれで、Gassel (1984年) らが Hodgkin 病の症例に

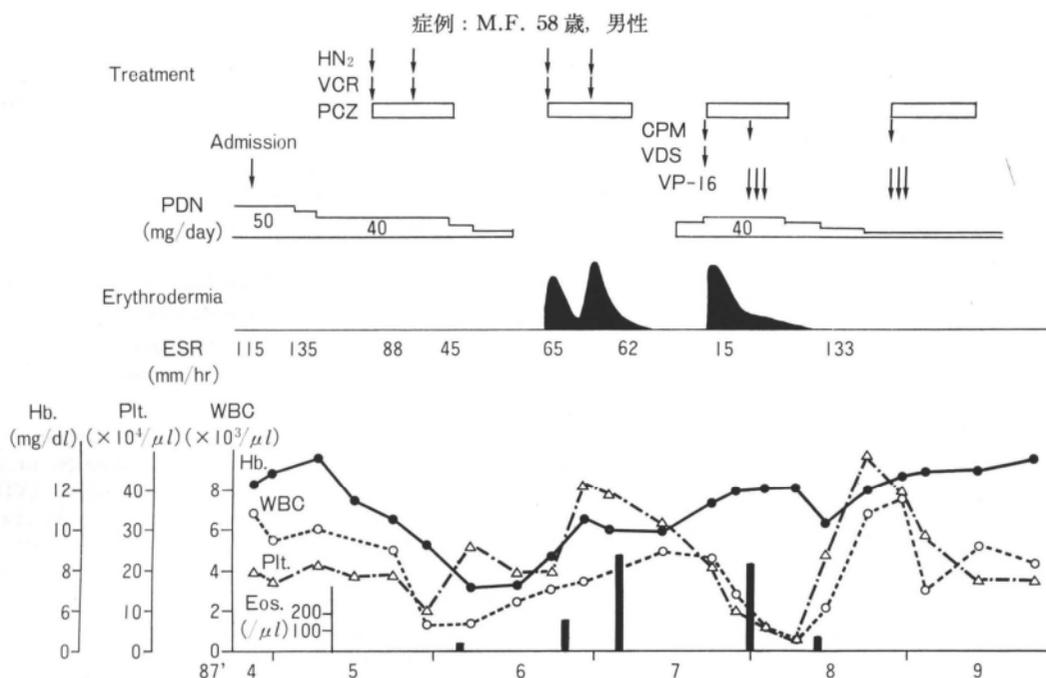


図1 経過図

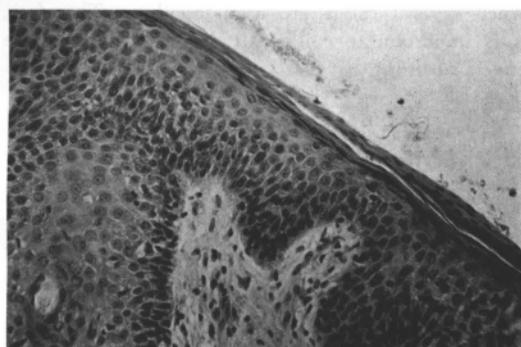


図2 皮膚生検像

角層に軽度の錯角化がみられ、血管周囲にリンパ球浸潤と表皮に海綿状変性が認められた。しかしHodgkin細胞の浸潤は認めなかった。

MOPP療法を行い、紅皮症が出現したためVCRをVDSに変更したところ治療継続可能であったと報告しているのみである⁴⁾。本例では、VCRをVDSに変更してもアレルギー反応は認められた。この違いはVDSとVCRとの間での共通の抗原に対するアレルギーであるのに対し、Gasselらの例ではVDSとは共通の抗原性を持たないVCR上の抗原に対するアレルギーが生じたためと考えられる。薬物によるアレルギー反応の発

生には種々の機序が考えられている。すなわち、薬物自体が抗原となる場合、薬物がハプテンとなる場合、あるいは薬物により障害された細胞の分解産物が抗原となる場合などがあげられる⁵⁾。VDSは半合成vinca alkaloidであり、VCRと同様の抗腫瘍スペクトラムを有している。両者は分子量が小さく、かつ化学構造上の類似性が高いため類似のハプテンとして働き、交差アレルギーにより紅皮症が出現したと思われる。本例では、VCR・VDSを用いた皮内反応、スクラッチテスト、パッチテストは残念ながら行えなかったが、薬剤添加によるリンパ球幼若化反応は陰性であった。抗腫瘍剤は通常多剤併用投与を行うことが多く、同時に抗生物質を用いることが多いため、経過中に出現した薬剤性アレルギーの原因薬剤を同定することはしばしば困難である。薬剤の副作用として出現する紅皮症は重篤であり、患者の苦痛も強い。そのため、薬剤性紅皮症の原因薬剤の同定およびその予防は重要であり、薬剤についての副作用情報の集積は今後ますます重要になるとと思われる。

ま と め

Vindesine により、紅皮症を来したと思われる Hodgkin 病の一症例を報告し、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Dunagin, W.G.: Clinical toxicity of chemotherapeutic agents. *Seminars in Oncology* **9**: 14-22, 1982.
- 2) Dukes, M.N.G.: Side effects of Drugs annual 7-8 Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, (1983-1987).
- 3) Bayssas, M., Gouveia, J., Vassal, F. *et al*: Vindesine, A new vinca alkaloid. *Recent Results in Cancer Res.* **74**: 91-97, 1981.
- 4) Gassel, W.D., Gropp, C., Havemann, K. *et al*: Acute allergic reaction due to vincristine sulfate. *Oncology* **41**: 403-405, 1984.
- 5) 村中正治, 西岡 清: 現代皮膚科学大系 第16巻 <薬疹, 中毒疹>, 中山書店, 1984.

Summary

[*Jpn J Cancer Chemother* **16**(6): 2297-2300, June, 1989.]

A CASE OF HODGKIN'S DISEASE EXHIBITING ERYTHRODERMIA PROBABLY DUE TO ALLERGIC REACTION TO VINCA ALKALOIDS

Naoya Matsumoto, Katsuhiko Yoshimoto, Kazuto Okagawa, Masaaki Kosaka and Shiro Saito

First Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Tokushima

A 58-year-old man with Hodgkin's disease exhibited erythrodermia due to allergic reaction to vincristine sulfate (VCR) and vindesine sulfate (VDS). However, chemotherapy could be continued by changing VCR and VDS to etoposide without allergic symptom. Clinical observation strongly suggested that erythrodermia was due to the use of vinca alkaloids in this patient. Hematological and neurological side effects have been well known for VDS and VCR, but erythrodermia has not yet been reported as being caused by these agents. It is often difficult to differentiate drugs as a cause of an allergic reaction when several drugs are used together. Therefore, it is important to collect all the cases showing the effects of drugs.

Key words: Hodgkin's disease, Vindesine, Side effect, Erythrodermia

(Received Jan. 5, 1989/Accepted Feb. 13, 1989)