

—症例報告—

ヒドロキシカルバミドによる下腿潰瘍の1例

田村 奈渚 上野 孝 尾見 徳弥 川名 誠司

日本医科大学皮膚科学

A Case of Leg Ulcers due to Hydroxycarbamide

Nao Tamura, Takashi Ueno, Tokuya Omi and Seiji Kawana

Department of Dermatology, Nippon Medical School

Abstract

Hydroxycarbamide, also known as hydroxyurea, is a nucleic-acid metabolic antagonist used to treat myeloproliferative disorders, such as chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. We present an 85-year-old woman in whom skin ulcers developed on the posterior aspect of the calcaneal region bilaterally after she was treated with hydroxycarbamide for essential thrombocythemia. The ulcers were resistant to conventional therapy but healed 1 month after the discontinuation of hydroxyurea and the application of a steroid ointment. Clinicians should therefore be aware of this potential adverse effect of hydroxycarbamide.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 13-15)

Key words: skin ulcer, hydroxycarbamide, Hydrea, essential thrombocythemia

緒言

ヒドロキシカルバミド（化学名：ハイドロキシウレア，商品名：ハイドレア，以下HU）は核酸代謝拮抗薬の1つで，主に慢性骨髄性白血病，真性多血症，本態性血小板増多症などの骨髄増殖性疾患に対して用いられる．皮膚粘膜に対する副作用には爪甲色素沈着，手掌紅斑，苔癬型皮疹，皮膚筋炎様症状，二次性発癌などが知られているが，特に下腿を中心に生じる皮膚潰瘍は疼痛を伴い，時に治療抵抗性であることから，臨床上問題となる¹⁾．今回われわれは，1年6カ月間HU投与を受けていた本態性血小板血症に生じた下腿潰瘍の1例を経験した．

症例

85歳 女性

主訴：両側下腿の皮膚潰瘍

既往歴：高血圧症（77歳），甲状腺癌（75歳），頸椎症（77歳）

現病歴：2011年2月に当院内科にて本態性血小板血症と診断され，同年4月からHU 1g/日を開始した．2012年8月に両下腿蜂窩織炎にて加療された．2012年9月，汎血球減少のためHUを0.5g/日へ減量した．2012年10月から両下腿に潰瘍が出現した．

臨床所見：右外踝に1cm大，両側の踵骨隆起後面部に3.5×3cm大の痂痂が付着する有痛性の不整形な潰瘍があり，その周囲には紅斑を認めた（Fig. 1）．

Correspondence to Nao Tamura, Department of Dermatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: naotamu70@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



Fig. 1. Irregularly shaped skin ulcers with surrounding erythema on the posterior aspect of the calcaneal region bilaterally.

血液検査；WBC 2,800/ μ L. RBC 235×10^4 / μ L. PLT 22.5×10^4 / μ L. 一般生化学検査の結果はすべて基準値内であった。

臨床経過

ブクラデシンナトリウム（アクトシン[®]）軟膏の外用を開始したが、潰瘍の改善はなかった。HUの副作用を疑い、初診の1カ月後にHUの内服を中止し、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート[®]）軟膏を外用したところ、1カ月後にはほぼ上皮化した。

考 察

HUは、1869年にDreslerらによって開発された核酸代謝拮抗薬で、細胞周期上のS期の細胞に作用し、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換するリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することによりDNAの合成を阻害する²。1992年から慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症などの骨髄増殖性疾患に対して用いられている²。薬剤そのものの組織特異性はないが、副作用の発現率は5.6%であり、主なものは発疹・皮疹が2.4%、嘔気・嘔吐などの消化器症状が2.1%である²。重大な副作用として骨髄機能抑制による血球減少や間質性肺炎のほか皮膚

潰瘍があり、皮膚潰瘍の頻度は0.7%である²。

HU関連皮膚潰瘍99例のまとめ³によると、発生部位は外的損傷を受けやすく、毛細血管圧が高い下腿、特に足関節周囲に集中している。投与期間と潰瘍の大きさ、数には相関はない。皮膚潰瘍はHUの中止によって全例1~24カ月で治癒した³。

皮膚潰瘍の発生機序としては、DNA合成阻害による皮膚への直接毒性⁴、DNA修復阻害作用による創傷治癒遅延が関与⁵すると考えられている。また、HUは代謝の過程で、ヘム蛋白による酸化を受けてフリーラジカルとなり、その際に活性酸素種や一酸化窒素を生成することが実験的に証明されている⁶。酸化ストレスは血管内皮や血小板を活性化して、血栓形成、炎症促進に働く可能性がある⁷。下腿に潰瘍が多い理由は、血液レオロジーから考えて血液が特に下腿から足にうっ滞しやすいため、より高濃度のHUが局所の血管壁を傷害することが考えられる。

なお原疾患である本態性血小板増多症においても血栓形成の結果として皮膚潰瘍が生じうるが⁸、潰瘍が発生した時点では血小板数の増加はなかったこと、また、HUの中止により1カ月以内に皮疹が改善したことから、自験例の潰瘍はHUによる皮膚への有害事象と考えた。

HUは本邦では骨髄増殖性疾患にしか保険適応はないが、欧米では悪性黒色腫、卵巣癌、子宮頸癌、骨髄線維症、乾癬など多種類の疾患に使用されており、わ

が国でも今後使用頻度は増えると見込まれる。難治性下腿潰瘍の診療にあたり、HUを含めた使用薬剤の聴取は重要である。

本論文の要旨は日皮学会第848回東京地方会において報告した。

文 献

1. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, et al: Mucocutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 141-148.
2. ハイドレア®カプセル 500 mg インタビューフォーム, プリストル・マイヤーズ, 2013.
3. 本間 大, 飯塚 一: ヒドロキシカルバミド (ハイドレア®)による皮膚潰瘍. *皮膚臨床* 2012; 54: 1583-1587.
4. Montefusco E, Alimena G, Gastaldi R, Carlesimo OA, Valesini G, Mandelli F: Unusual dermatologic toxicity of long-term therapy with hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Tumori* 1986; 72: 317-321.
5. Nguyen TV, Margolis DJ: Hydroxyurea and lower leg ulcers. *Cutis* 1993; 52: 217-219.
6. Lassmann G, Liermann B: ESR studies of structure and kinetics of radicals from hydroxyurea. An antitumor drug directed against ribonucleotide reductase. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 241-244.
7. 木戸 学, 田子 修, 伊藤 薫ほか: 本態性血小板血症患者にみられたハイドロキシウレアによる下腿潰瘍の1例. *皮膚臨床* 2003; 45: 1169-1172.
8. Kato T, Kawana S: An ulceronecrotic foot lesion in a patient with essential thrombocythemia: successful treatment with hydroxyurea. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 10-13.

(受付: 2013年9月13日)

(受理: 2013年10月28日)