

アパルタミドによる薬疹3例の検討

高松赤十字病院皮膚科

眞部 恵子, 砂川 滉, 蓮井 謙一, 神野 泰輔, 濱田 利久

要 旨

アパルタミドは前立腺癌に対する治療薬であるが、皮疹の出現頻度が約3割と比較的高い。当院で経験した3例について比較検討を行った。前立腺癌に対して内服開始後、全例約1か月で皮疹が出現。臨床像はそれぞれ紅皮症、多形紅斑、紅斑丘疹型であった。紅皮症と多形紅斑では全身症状を伴い入院加療を要し、アパルタミドは中止した。臨床像に比し皮疹の病理組織学的変化は軽度であった。一方で紅斑丘疹型は皮疹の病理組織学的には重症化が示唆されるも全身症状を伴わず、アパルタミドは減量の上継続が可能であり、中止せずとも皮疹は軽快、消失した。アパルタミドによる皮疹は用量に関係なく生じ、中止を要するタイプと、用量依存性で調節により継続可能なタイプとがあり、症例ごとに応じたマネージメントによって継続も可能である。

キーワード

薬疹, 皮膚障害, 前立腺癌

はじめに

いわゆる「薬疹」の治療の原則は被疑薬の中止であるが、例えば分子標的薬の皮膚障害は用量依存性であり減量により皮膚障害の軽減が期待でき、中止を要さないケースも多い。

アパルタミドは前立腺癌治療に用いられるアンドロゲン受容体阻害薬であるが、皮疹の出現頻度が高いという特徴がある。ただし皮疹のために投与中止を要する症例は3割程度とされており、7割は継続が可能である。当院にてアパルタミドによる皮疹を3例経験し、中止を要した症例と継続可能であった症例とがあった。その差異についても考察し、報告する。

症 例

【症例1～3】

図1にまとめを示す。

【症例1】72歳男性

〈現病歴〉

X年2月より全身に掻痒性紅斑が出現し、食事が減少していた。X年4月に近医皮膚科を受診、

紅皮症状態であり当院へ紹介受診となった。

〈既往歴〉

肺気腫

前立腺癌：X-2年手術，X年1月よりアパルタミド開始。

〈内服薬〉

アパルタミド，フェブキソスタット

〈現症〉

顔面を含む躯幹四肢にびまん性の紅斑と落屑を認めた。粘膜疹（発赤，びらんなど）は見られなかった。

体温：37.4℃。倦怠感ややあり。

〈検査所見〉

WBC 12740/ μ L (Eos 34.1%, A-Lym 1.0%)

TP 5.5g/dl, ALB 2.4g/dl, AST 23U/L, ALT 16U/L, LDH 347U/L

ALP 251U/L, γ -GTP 13U/L, CRP 15.72mg/dl

BUN 23.3mg/dl, Cre 1.17mg/dl, Na 141mmol/L,

K 4.9mmol/L, Cl 106mmol/L, Ca 8.9mg/dl

BS 155mg/dl, HbA1c 5.7%

HTLV-1 (-), IgE 1601IU/mL, TARC 27263pg/mL, sIL-2R 8901U/mL

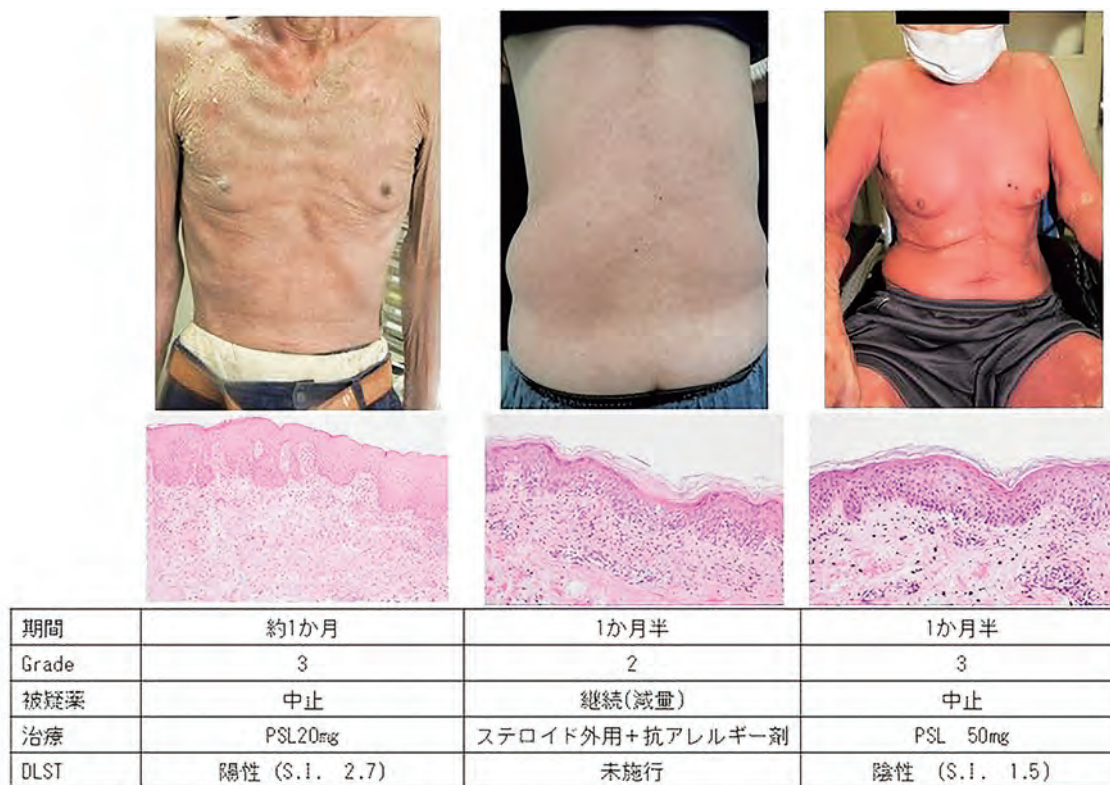


図1 3症例のまとめを示す

薬剤リンパ球刺激試験（以下 DLST）：アーリーダ陽性 S.I.: 2.7 (250cpm), フェブリク陽性 S.I.: 2.1 (193cpm)

control 91cpm (無添加), 70128cpm (PHA 刺激)
〈皮膚病理組織像〉

角層がコンパクトになり、表皮肥厚を呈する。表皮内の個細胞壊死は認めず、リンパ球様の単核球および好酸球が真皮上層に浸潤している像であり、病理組織像からは慢性湿疹もしくは軽症の薬疹を考えた。免疫組織化学染色では CD25⁺ Foxp3⁺ 細胞は殆ど浸潤していなかった (図2)。

〈経過〉

アパルタミドによる薬疹を疑い、アパルタミドを中止。皮疹の範囲も広く、倦怠感を伴っており入院加療とした。プレドニゾロン（以下 PSL）20mg 内服にて紅斑は褪色傾向となり、全身状態も改善した。PSL 漸減中止後も皮疹の再燃なし。

【症例2】80歳男性

〈現病歴〉

X年7月上旬より躯幹四肢に掻痒性皮疹が出現。X年7月中旬に近医皮膚科受診し、当院へ紹介受診した。

〈既往歴〉

前立腺癌：X年5月よりアパルタミド開始

〈内服薬〉

アパルタミド、ランソプラゾール、バイアスピリン

〈現症〉

躯幹と下肢に浸潤を軽度伴う帽針頭大の掻痒性紅色丘疹～爪甲大の軽度鱗屑伴う小紅斑が散在。37℃以上の発熱はなく、倦怠感は伴わなかった。

〈血液検査〉

未施行。

〈皮膚病理組織像〉

表皮と真皮の境界部にリンパ球様の単核球が多数浸潤し液状変性を来しており、表皮内に個細胞壊死も散見された。病理組織像からは中等症の薬疹を考えた。免疫組織化学染色では CD25⁺ Foxp3⁺ 細胞は少数浸潤していた (図3)。

〈経過〉

主科よりアパルタミドが240mgから180mgへ減量された。皮疹に対してはステロイド外用と抗アレルギー剤の内服を行い、約3か月かけてゆっくりと軽快。X年12月にはアパルタミド継続中であるも皮疹は消退した。

【症例3】80歳男性

〈現病歴〉

X年8月下旬、全身に紅斑出現。5日後に病院

症例1:紅皮症型

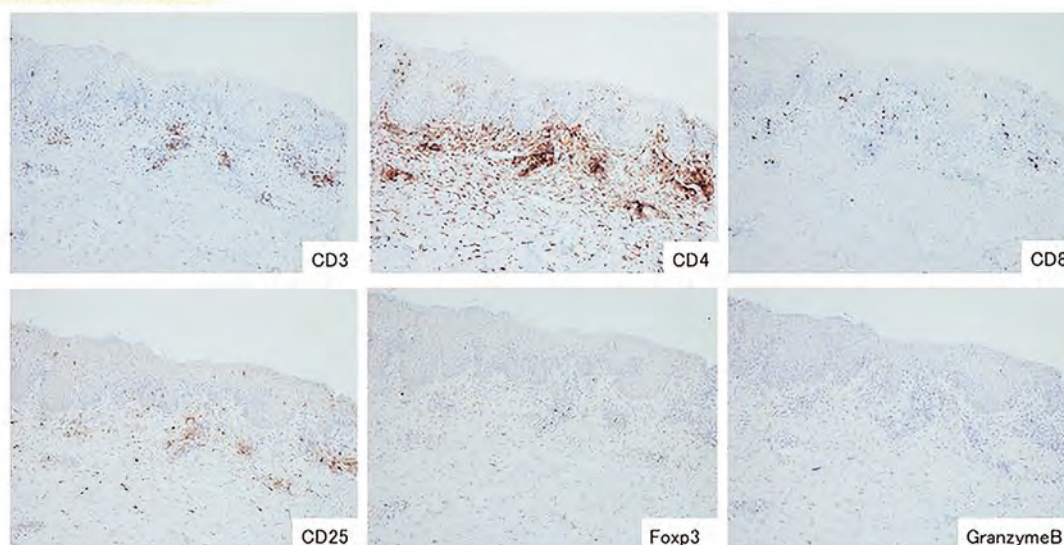


図2 症例1 皮膚病理組織の免疫組織化学染色的検討

症例2:紅斑丘疹型

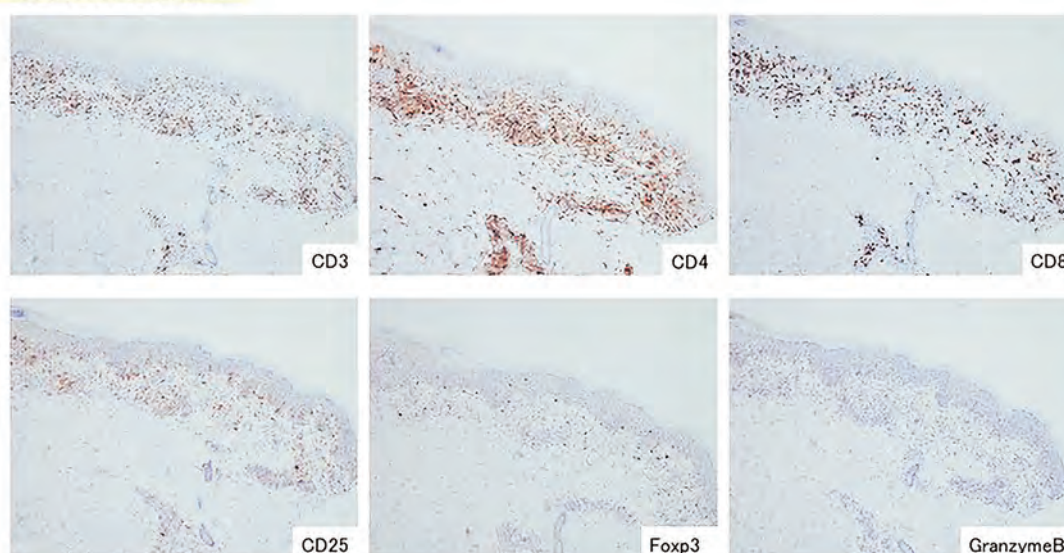


図3 症例2 皮膚病理組織の免疫組織化学染色的検討

を受診しアパルタミドは中止。その2日後に当科を受診。皮疹が多型紅斑で発熱を伴っており重症と考え、入院を勧めるも拒否。PSL30mg 内服で経過を見られていたが、倦怠感が増悪し3日後再診、入院加療となった。

〈既往歴〉

高血圧症

前立腺癌：X年7月初旬よりアパルタミド開始

〈内服薬〉

アパルタミド、カンデサルタン、アムロジピン

〈現症〉

軀幹四肢に浮腫性紅斑が多数散在、融合してびま

ん性紅斑であった。水疱・びらん形成までは認めず。体温 37.1℃と軽度上昇、強い倦怠感を伴った。

〈検査〉

WBC 8900/ μ L (Eos 35.3 %), AST 19U/L, ALT 13U/L, LDH 341U/L, γ -GTP 12U/L, CRP 5.47mg/dl, BUN 40.8mg/dl, Cre 1.02mg/dl, Na 134mmol/L, K 3.2mmol/L

DLST：アーリーダ陰性 S.I.: 1.5 (410cpm), control 270cpm (無添加), 55982cpm (PHA 刺激)

〈皮膚病理組織像〉

表皮内にリンパ球様の単核球が少数浸潤、液状

症例3:多型紅斑型

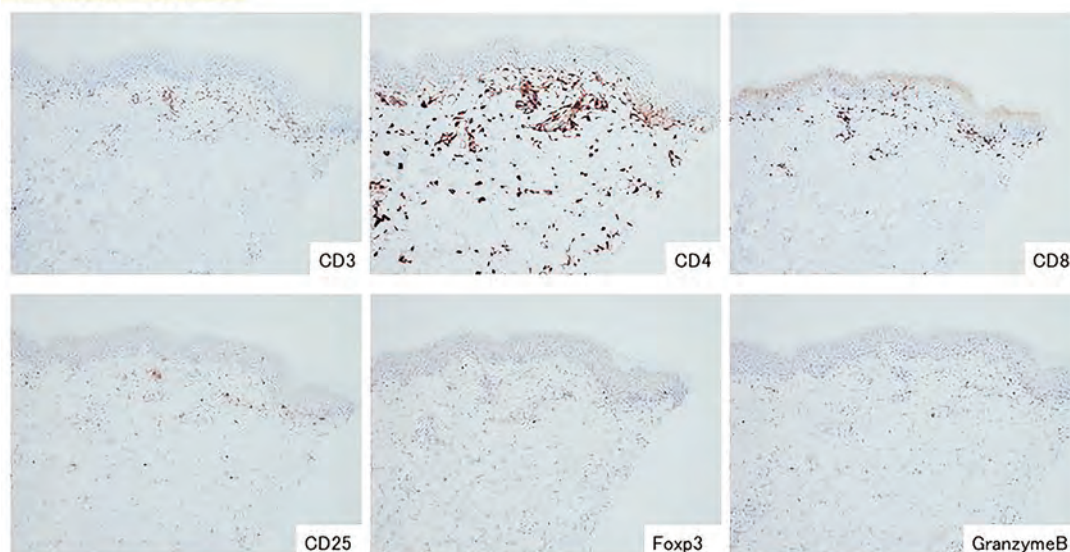


図4 症例3皮膚病理組織の免疫組織化学染色的検討

変性も一部分で認めたが、表皮内の個細胞壊死、全体の液状変性を認めず、病理組織像のみからは軽症の薬疹を考えた。免疫組織化学染色ではCD25⁺Foxp3⁺細胞は殆ど浸潤していなかった(図4)。

〈経過〉

入院後、PSL50mgに増量。その後皮疹は褪色傾向となり倦怠感も徐々に改善。1か月間でPSLを漸減、終了し、その後皮疹の再燃は認めていない。

考 察

アパルタミドは前立腺癌治療に用いられるアンドロゲン受容体阻害薬であるが、特徴の一つとして皮膚障害が3割程度と高い頻度で見られることが挙げられる。2022年初頭現在、前立腺癌に用いられるアンドロゲン受容体阻害薬はアパルタミド、エンザルタミド、ダロルタミドがあるが、このうちアパルタミドとエンザルタミドは構造式が似通っているにも関わらず、アパルタミドで皮疹の出現頻度が約30%と高い一方、エンザルタミドでは1%以下と低い(図5)。皮疹出現頻度の差異については、2剤のわずかな構造の違いと、その異なるそれぞれの成分およびヒト血漿タンパク質との結合性の差異により生じている可能性が示唆されている¹⁾。

アパルタミドによる皮疹の報告は2020年頃より散見され、苔癬型薬疹²⁾のほか、急性汎発性発疹性膿疱症や中毒性表皮壊死症³⁾などの重症薬疹

の報告も見られる。一方で、減量により皮疹のコントロールが可能であった皮疹の報告も見られ⁴⁾、中止を余儀なくされる例と継続可能な例に2分される。第Ⅱ／Ⅲ相試験においても3割弱に皮疹が見られたが、そのうち皮疹のためにアパルタミドを中止したのは27%であったと報告されている⁵⁾。

いわゆる「薬疹」と日常診療で呼称される皮疹は、その多くは被疑薬の成分に対するⅠ型もしくはⅣ型アレルギー反応であり、被疑薬を中止しない限り皮疹が増悪し、減量のみでは皮疹が治癒しないと捉えられているものと思われる。一方で分子標的薬の「皮膚障害」は、薬剤の成分に対するアレルギーを含む反応とは異なり、薬理作用そのものによる皮膚症状のことを指し、減量により皮膚症状の軽快が期待できる。代表的なものでは、抗EGFR抗体薬は腫瘍に発現するEGFR以外にも正常皮膚および付属器に存在するEGFRをも阻害するために、乾皮症、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、毛髪の形状変化など様々な皮膚症状を呈するが、これらの症状が強い場合には減量により軽快が見込まれる。アパルタミドによる皮疹のうち減量により継続可能である群においては、分子標的薬の皮膚障害と同じようなニュアンスがあるが、アンドロゲン受容体阻害と皮疹出現の関連性は明らかではなく、減量により皮疹が軽快略治する機序は現時点では不明である。

自験例では2例は皮疹が重症で発熱、倦怠感などの全身症状を伴い被疑薬の中止が必要であった

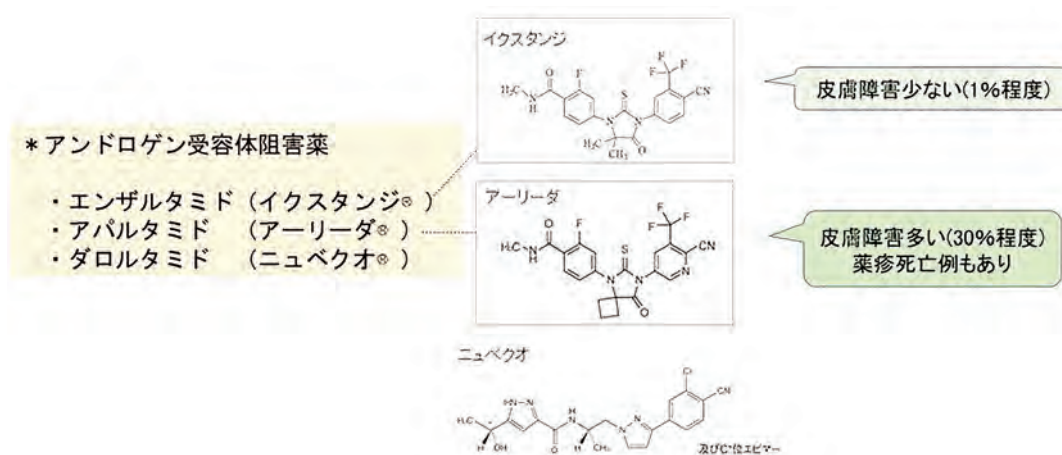


図5 アンドロゲン受容体阻害薬の化学構造と比較

が、病理組織像では軽度の変化であった。一方で継続可能であった症例では被疑薬の減量のみで皮疹は略治したが、病理組織像では中等症の薬疹を考える変化であった。臨床像と病理組織像の乖離について免疫組織化学染色にて検討したところ、臨床的重症例では regulatory T-cell (以下 Treg) の浸潤を認めず、軽症例では Treg の浸潤を認めた。ステイブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症といった重症薬疹では Treg の機能低下が報告されており⁶⁾、自験例のうち重症例で Treg 浸潤が見られないことはその臨床経過と合致するかと考えたが、今回は少数例の検討であり、今後の症例の蓄積を期待したい。

最後に、DLST は重症例 2 例のうち 1 例で陽性、1 例で陰性であったが、DLST は偽陰性、偽陽性ともにしばしば見られる検査であり、今回は一つの参考所見としてとらえるべきと考えた。また、継続可能であった症例では DLST が検査できておらず、2 群の機序の違いを検討するために今後同様の症例があれば DLST の比較検討も行いたいと考えている。

アパルタミドによる皮疹は機序の違いにより 2 分され、その機序は未だ不明ではあるが継続可能な症例も多い。個々の症例の全身状態、皮疹の性状を見極めて症例毎に適切なマネジメントをすることが必要であると考え。

おわりに

アパルタミドによる皮疹を 3 例経験し、それぞれの差異についても考察し、報告した。今後更なる症例を蓄積し、より深く病態の考察を行いたいと考える。

自験例は第 285 回日本皮膚科学会岡山地方会にて発表した。

(利益相反なし)

●文献

- 1) Ji C, Guha M, Zhu X et al: Enzalutamide and Apalutamide: In Vitro Chemical Reactivity Studies and Activity in a Mouse Drug Allergy Model. Chem Res Toxicol. 33 (1): 211-222, 2020.
- 2) 藤山幹子, アパルタミドによる苔癬型薬疹の 2 例, 日本皮膚科学会雑誌, 130 (7): 1653-1657, 2020.
- 3) Endo Y, Oka A, Uehara A et al: Fatal case of toxic epidermal necrolysis due to apalutamide used as a novel prostate cancer drug. J Dermatol, 47 (10): e359-e360, 2020.
- 4) Tohi Y, Kataoka K, Miyai Y et al: Apalutamide-associated skin rash in patients with prostate cancer: Histological evaluation by skin biopsy. IJU Case Rep. 4 (5): 299-302, 2021.
- 5) Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y et al: Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. BMC Urol. 20 (1): 139, 2020.
- 6) 斎藤勇輝, 長谷川瑛人, 阿部理一郎 重症薬疹の発症機序 Stevens-Johnson 症候群および toxic epidermal necrolysis におけるネクロプトーシスの関与 アレルギー 70 (4): 282-288, 2021.