

# 分子標的治療に伴う皮膚症状に対する治療

山崎 直也\*

## はじめに

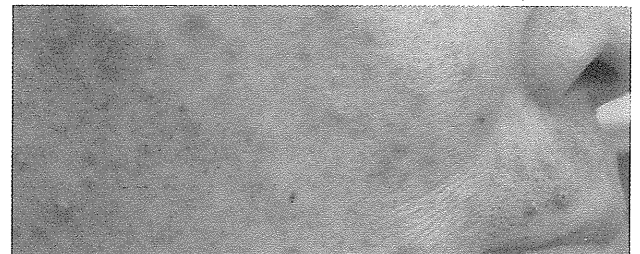
近年、数多く開発されている分子標的治療薬は、がん種に特異的であったり、標的分子に特異的な作用を有するため、高い抗腫瘍効果とともに、正常細胞に対する毒性の低いことが期待されている。

確かに従来のがん化学療法において注意すべきであった骨髄抑制などの副作用は問題とならなくなった。その一方で、これまではみられなかったような副作用が知られるようになっており、薬剤によっては皮膚症状が高頻度に出現することが明らかとなってきた<sup>1)</sup>。ざ瘡様皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥(乾皮症)、爪囲炎や角化を伴う手足症候群<sup>2)</sup>などである。

## 皮膚症状の出現頻度と注意すべき薬剤

### 上皮成長因子受容体(EGFR)系阻害薬によって出現する皮膚症状

EGFRファミリーはシグナル伝達経路を構成し、細胞内反応において主要な役割を果たしていることが知られており<sup>3)</sup>、EGFRの過剰発現が高頻度に認められているがん種



▲図1 ゃ瘡様皮疹

を標的とする薬剤として、ゲフィチニブやエルロチニブといったEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が非小細胞肺癌に対して、またEGFRに対するモノクローナル抗体であるセツキシマブ、パニツムマブが大腸がんを対象に使われている<sup>1)</sup>。

これらEGFR系阻害薬の開発時、皮膚に対して有害事象が高頻度に出現することがわかったものの、皮膚症状に対する情報は少なく、現在ではEGFR系阻害薬の投与初期に高頻度に出現することが知られているざ瘡様の皮疹(図1)は、これら薬剤の開発時には尋常性ざ瘡つまり“にきび”であるのか、にきびに似た別疾患、すなわちざ瘡様皮疹なのか、明確に区別されていなかった。

パニツムマブを例にとってみる。表1はパニツムマブの臨床試験時の皮膚症状発生頻度をまとめたものである。国内臨床試験において、当時65%がざ瘡と診断され、17%がざ瘡様皮膚炎と診断されている。また、一部“Rash”のなかにはざ瘡様皮疹と合併する脂漏性皮膚炎も含まれているようである(図2)。いずれにしても皮疹は非常に高い頻

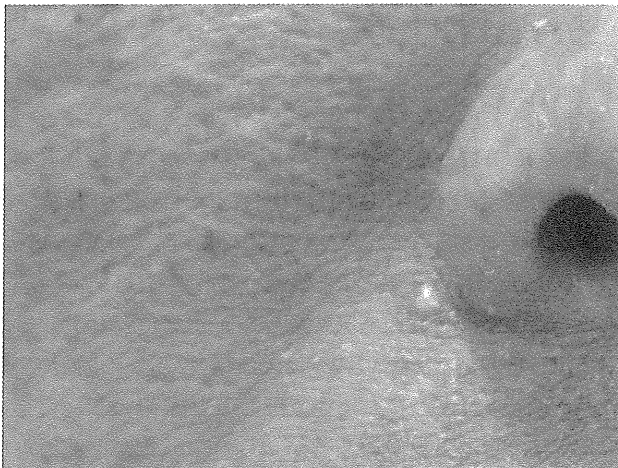
\*Naoya YAMAZAKI: 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科

▼表 1 パニツムマブ(ベクティビックス®)の皮膚障害発現頻度

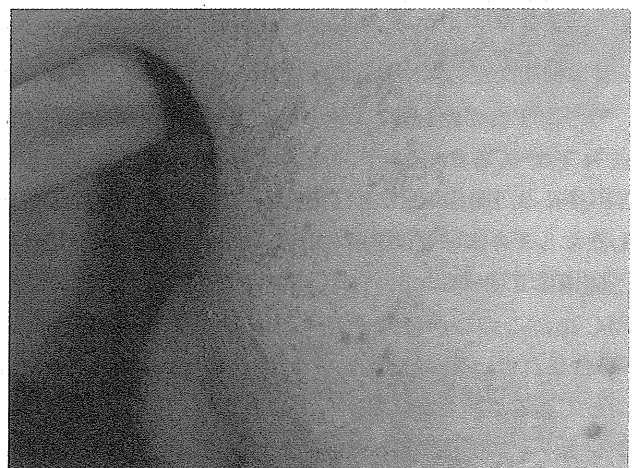
副作用	国内臨床試験(n=65)		海外臨床試験(n=987)		総計(n=1,052)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ざ瘡	42(65%)	1(1.5%)	64(6%)	6(0.6%)	106(10%)	7(0.7%)
ざ瘡様皮膚炎	11(17%)	0	526(53%)	56(5.7%)	537(51%)	56(5.3%)
痒疹	27(42%)	0	521(53%)	23(2.3%)	548(52%)	23(2.2%)
紅斑	9(14%)	0	519(53%)	48(4.9%)	528(50%)	48(4.6%)
発疹	36(55%)	1(1.5%)	359(36%)	29(3.0%)	395(38%)	30(2.9%)
皮膚乾燥	39(60%)	0	157(16%)	1(0.1%)	196(19%)	1(0.1%)
皮膚亀裂	9(14%)	0	151(15%)	8(0.8%)	160(15%)	8(0.8%)
剥脱性発疹	0	0	148(15%)	14(1.4%)	148(14%)	14(1.3%)
皮膚剥脱	1(1.5%)	0	102(10%)	4(0.4%)	103(10%)	4(0.4%)
爪囲炎	23(35%)	1(1.5%)	191(19%)	11(1.1%)	214(20%)	12(1.1%)
爪の障害	8(12%)	0	71(7.2%)	0	79(7.5%)	0
皮膚潰瘍	1(1.5%)	0	42(4.3%)	1(0.1%)	43(4.1%)	1(0.1%)
睫毛の成長	0	0	23(2.3%)	0	23(2.2%)	0

ベクティビックス®単独投与試験における皮膚障害の Grade 別発現頻度

(ベクティビックス安全性検討委員会監：ベクティビックス適正使用ガイドより)



▲図 2 ざ瘡様皮疹と脂漏性皮膚炎の合併した状態



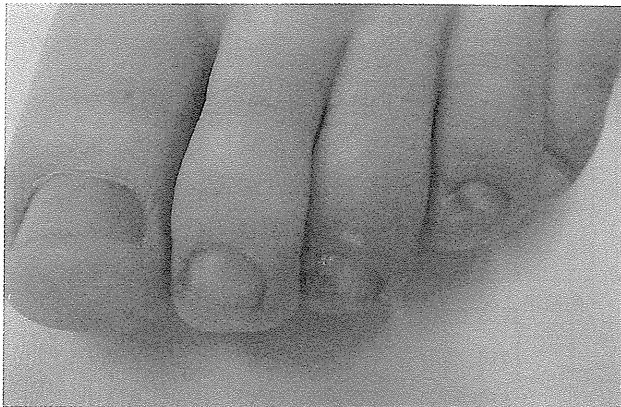
▲図 3 皮膚乾燥(乾皮症)

度で出現しており、国内臨床試験でざ瘡とざ瘡様皮膚炎を合計すると82%となる。そのほか皮膚乾燥60%(図3)、痒疹症42%、爪囲炎35%(図4)などの出現頻度が高くこれらを合わせるとなんらかの皮膚症状が、ほぼ全例に出現するといっても過言ではない。ただし、その程度はグレード1,2の軽いものがほとんどで、グレード3以上のもの

はまれであるのが特徴である。

このことはセツキシマブ、エルロチニブにも当てはまる。重症の“Rashのために”休業・減量からさらには中止せざるを得ないケースというのは実際には非常に少ない。

ざ瘡様皮疹はもっとも出現頻度の高い皮膚症状であり、ときに同時期に脂漏性皮膚炎を伴う。



▲図4 爪囲炎(多発)

典型例においては投与1～3週間くらいで出現し、2週間程度で軽快傾向がみられるようになる。

次に出現するのは皮膚乾燥や亀裂である。これは投与開始後3～5週目ころに始まり、長期にわたって継続する。

さらに投与開始6～8週前後からは爪囲炎も起こり始める。分子標的治療薬によって起こる爪囲炎は手足の爪周囲に多発するのが特徴である。

## ● 分子標的治療薬によって起こる手足症候群 ●

ソラフェニブはMAPキナーゼ・シグナル伝達経路の構成分子であるRAFキナーゼやVEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , KIT, FLT-3, RETなどを対象としたマルチキナーゼ阻害薬である。腎細胞がんを対象とした国内第Ⅱ相試験において手足症候群が55%の症例に出現した。このなかにはグレード3症例が9.2% (12/131例)含まれている。ソラフェニブはその後、肝細胞がんに対して適応が拡大された。

ソラフェニブに類似したキナーゼ阻害薬であるスニチニブでもほぼ同様の症状が出現する。スニチニブは腎細胞がんおよび消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)の治療薬であるが、国内第Ⅱ相試験時の手足症候群の発生頻度は65.4%であった。

キナーゼ阻害薬で起こるものは手掌、足底に限局性の斑状の発赤で始まり、荷重部や外的な刺激を反復して受ける部位に非常に強い角化を起こすことを特徴とする(図5)。これは水疱の形成へと進展し、疼痛を伴うようになる。

手足症候群は抗がん薬によって手、足、爪を好発部位と



▲図5 分子標的治療薬による手足症候群  
加重部や外的な刺激を受ける部位に強い角化を起こす。

して起こる特殊な有害事象としてフルオロウラシル、カペシタビンなどフッ化ピリミジン系薬剤の投与時に発生することが知られている<sup>4)</sup>。従来の抗がん薬で起こる手足症候群では、色素沈着やびまん性の紅斑が出現、進行すると疼痛を伴って腫脹、発赤がみられることが特徴である。

このように分子標的治療薬によって起こる手足症候群は同じ診断名でよばれるものの従来の抗がん薬で起こるものと異なっていることが明らかとなってきた。

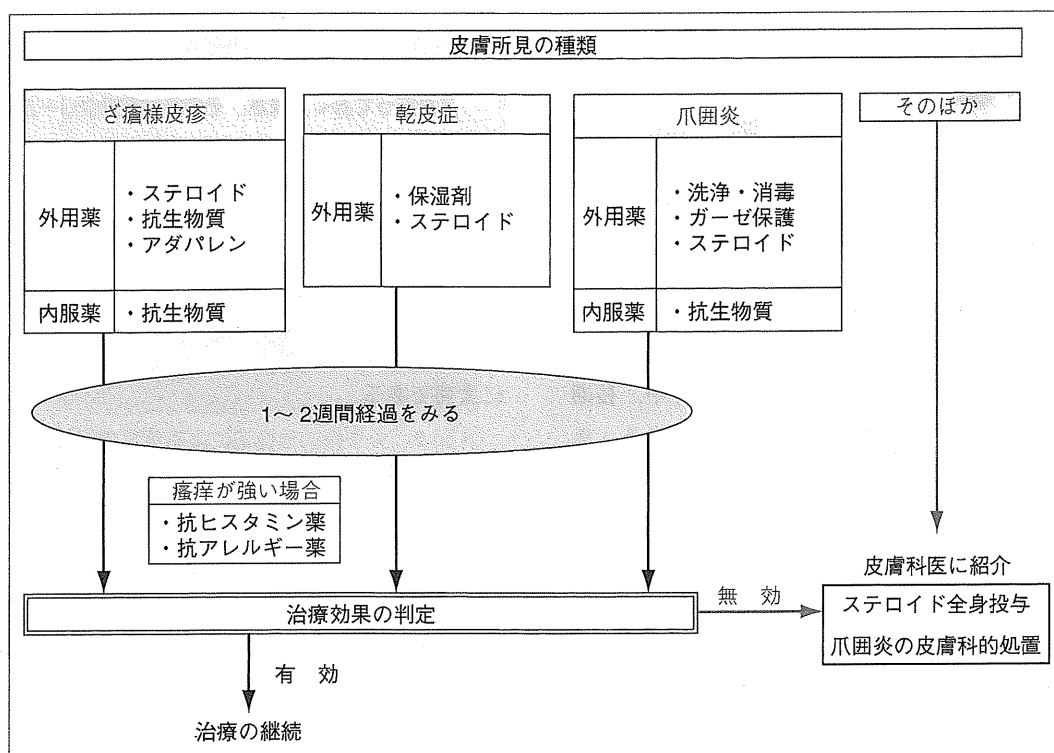
## ● マネジメント法の実際<sup>5)</sup> ●

### ✿ EGFR チロシンキナーゼ阻害薬および抗EGFR抗体薬で起こる代表的な皮膚症状と治療・処置の方法 ✿

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬および抗EGFR抗体薬で起こる代表的な皮膚症状と治療・処置の方法についてまとめたものを図6に示す。目標とするのは、皮膚症状に対する迅速な対応と症状の軽減による患者QOLの改善であり、そのことによってがん治療ができるだけ負担の小さい形で継続できることである。

治療方法のポイントを以下に記載する。

①通常のご瘡はアクネ桿菌(*Propionibacterium acnes*)や毛包虫などの感染性の因子によって発生したり増悪したりすることが知られている。これに対しEGFR系阻害薬によるご瘡様皮疹はステロイド外用薬の投与が可能である。皮疹の出現初期においては、膿疱を伴っているとしても原則として前述のような感染性因子は存在しないと考えられている。ただし、ステロイド外用が長期にわたる場合の2次感染には十分注意が必要である。また通常のご瘡に対す



▲図6 代表的な皮膚障害と症状マネジメント

る治療のなかで、毛包上皮の角化を正常化させ新たな面胞ができることを予防するアダパレン外用はざ瘡様皮疹にも応用可能であろう<sup>6)</sup>。併用する内服薬は皮膚の炎症に対する抗炎症作用が効果的なミノサイクリンが第1選択と考えられる。

②爪囲炎に対する保存的治療は保湿剤外用とステロイド外用である。内服薬としてはざ瘡様皮疹と同様に抗炎症作用の期待できるミノサイクリンが第1選択である。また、爪囲炎の徴候が少しでもみられたら、薬物による治療以前にスパイラルテープ法によって爪から肉芽への加圧を簡便に除去する方法もすすめられる。これら爪囲炎に対する保存的治療の効果が不十分である場合、局所治療として方法がいくつか考えられる。綿球法によるクライオサージェリー、Mohs(モーズ)ペースト<sup>7)</sup>、ガーター法などがあげられるが、EGFR系阻害薬で起こる爪囲炎は多発し日常生活のQOLを著しく下げることから、一時的であっても劇的に症状を改善させる方法として爪の部分切除を選択する場合もある。

③皮膚乾燥(乾皮症)と掻痒症に対する外用療法の第1

選択は保湿剤である。炎症を起こしていない部位にはヘパリン類似物質をはじめ、各種の保湿剤を外用する。乾燥に加え掻痒など炎症症状がみられるときにはstrongクラス以上のステロイドも同時に塗布する。掻痒感が強い場合、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬の内服を併用する。

④ざ瘡様皮疹、爪囲炎、乾皮症とも炎症が非常に強くgrade 3の有害事象と診断された場合、短期間ステロイドの内服投与を行うこともある。

### ✿分子標的治療薬で起こる手足症候群に対する局所療法<sup>2)</sup>✿

分子標的治療薬で起こる手足症候群は休薬によつてすみやかに、症状とくに疼痛が軽快するという特徴がある。

薬剤としてはまず保湿を目的とした尿素軟膏、ビタミンA含有軟膏、白色ワセリン、ヘパリン類似物質などの外用剤の塗布を行う。炎症所見が強い場合はstrongクラス以上のステロイド軟膏を外用する。ただし、それ以前に、荷重や機械的刺激を避けて手足を十分に保護すること、足の腫脹が高度であるときは下肢を挙上すること、熱感のあるときは、手足をよく冷却することなど、薬物治療以外に

できるスキンケア(フットケア)も重要である。

## ● 予防対策 ●

### ✿ 基本的なスキンケア ✿

まず、皮膚を清潔な状態に保つことが大原則である。毎日の入浴を励行し、からだを洗う際には刺激の少ない石けんをよく泡立てて使用する。熱い湯は避け、湯船もシャワーもぬるめの温度とする。入浴後は5～15分以内に保湿剤を塗布する。

前述したように爪囲炎はEGFR系阻害薬投与中、長期間にわたって続き、QOLを非常に下げるものである。爪周囲を清潔に保つためには隆起した肉芽の裏側や、爪と爪床の狭い隙間などをきめ細かく洗うことが大切である。

紫外線にも注意が必要である。普段から日焼け止めを塗布する習慣をつけるとともに、帽子や日傘の使用、長袖の衣服の着用などを心がける。

### ✿ 抗EGFR抗体によって起こる皮膚症状を予防するための臨床試験 ✿

抗EGFR抗体のパニツムマブでは皮膚症状の予防を目的とした、STEPPとよばれる臨床試験が行われた<sup>8)</sup>。その結果「保湿剤外用、日焼け止め外用、ステロイド外用、およびドキシサイクリン内服」によって皮疹を予防した群は、皮疹が出現したら対症療法を開始する群に比べてgrade 2以上の皮膚症状の発現率が有意に低く、またgrade 2以上の皮膚症状の初回発現までの期間の有意な延長が認められた。がん治療の成功のために今後は皮膚症状の予防がさらに重要となることが考えられる。

### ✿ 分子標的治療薬による手足症候群の予防 ✿

前述の「基本的なスキンケア」の内容と一部重複するが、以下に予防のためのポイントを列挙する<sup>9)</sup>。

- ① 締め付けの強い靴下の着用を避ける
- ② 温度の高いシャワーや風呂を避ける
- ③ 入浴後には皮膚に保湿クリームを塗布する
- ④ サイズのあった柔らかい材質の靴を履く
- ⑤ 柔らかい靴の中敷きを使用して足を保護する
- ⑥ 長時間の歩行を避ける
- ⑦ 皮膚を清潔に保ち、2次感染を予防する

⑧ 治療前に手足の爪の手入れを行っておく

⑨ 足の角質が厚い場合や胼胝がある場合は治療前にフットケアを行っておく。また、その後は保湿クリームを塗布することを習慣にしておくとうい

また、手足症候群の初期症状である、「しびれ、ものが触れたときの不快な感じ、焼けるようなちくちく刺すような感じ、びりびりするような感覚、痛みを伴わない腫脹・発赤」などの患者の訴えによく耳を傾けることは非常に大切である。

## おわりに

いまやがん治療は主治医一人の努力では成り立たない時代となっている。がん治療の成功のためにチーム医療は不可欠であり、より患者の身近にいる機会の多い看護師の役割は非常に重要で大きい。

### ● 文 献

- 1) 山崎直也：薬剤性皮膚障害への対策；新規分子標的薬の副作用を中心に。日経メディカル Cancer Review 12: 43-47, 2008
- 2) 山崎直也：最近話題の皮膚疾患 Hand-foot syndrome. 臨床皮膚科 63: 14-17, 2009
- 3) Hynes NE et al: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer 4: 341, 2005
- 4) 山崎直也：Capecitabine と hand-foot syndrome. 癌治療と宿主 16: 41-45, 2004
- 5) 山崎直也：化学療法に伴う各種有害事象に対する支持療法。臨床腫瘍プラクティス 6: 302-306, 2010
- 6) 林 伸和：微小面皰とは。臨皮 64(増刊): 154-156, 2010
- 7) 吉野公二：Mohs 法, Visual Dermatology 9: 111-222, 2010
- 8) Lacouture ME et al: Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 28: 1351-1357, 2010
- 9) 山崎直也：ソラフェニブによる手足症候群。皮膚病診療 32: 836-840, 2010

