

細胞増殖に関わる分子標的薬による皮膚障害の実態調査

分担研究者 末木博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

細胞増殖に関わる分子標的薬である epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害薬やマルチキナーゼ阻害薬は高率に皮膚障害を生ずる。皮膚障害を上手にコントロールしながら原因薬の継続が求められる。皮膚症状別の治療法ならびに対処法、原因薬中止の実態、特に中止理由や誰がその判断を行なったのかなどを明らかにすることを目的として研究分担者の 11 施設より、総計 276 症例を収集し、解析した。爪囲炎・肉芽腫で原因薬の継続率が最も高く、中止率は低かった。手足症候群が原因薬の継続率が最も低く、コントロールの難しさが浮き彫りになった。皮膚障害を理由に皮膚科医の判断で中止されたのは 7 例と少数であり、大半は処方した主治医の判断による中止であった。ざ瘡様皮疹に対する予防的治療が行なわれた症例は 10 例にとどまったが、このうち 6 例で有効と判断された。EGFR 阻害薬内服開始数カ月後から *S. aureus*, MRSA など病原性細菌が培養された。ざ瘡様皮疹の治療法では当初 very strong 以上のステロイド外用が推奨され、漫然と継続されて高度の細菌感染症を併発した症例が報告されたが、推奨される対処法の改訂のためか、今回の調査では strong と very strong が同数になり、strongest の使用は限定的であった。

A. 研究目的

細胞増殖に関わる分子標的薬である epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害薬やマルチキナーゼ阻害薬は高率に皮膚障害を生ずるが、少数例のアレルギー機序による薬疹を除けば、皮膚障害の治療を継続しながら原因薬の継続が可能である。皮膚障害と原疾患へ効果は平行することが多く、安易な中止は患者に大きな不利益をもたらす。今回我々は皮膚症状別の治療法ならびに対処法、原因薬中止の実態、特に中止理由や誰がその判断を行なったのかなどについて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究分担者の 11 施設に調査票を送付し以下

の事項について調査した。副作用名、皮膚障害のグレード、対処法、原因薬中止の場合その理由。ざ瘡様皮疹の細菌培養結果、予防的治療の有無、各皮膚障害の治療法について記載していただき、集計を行なった。

C. 研究結果

総計 276 症例が集計された。副作用名ではざ瘡様皮疹 108 例、爪囲炎・肉芽腫 67 例、手足症候群 55 例、乾皮症 26 例、多形紅斑 19 例の順であった。グレードでは 1 が 70 例、2 が 213 例、3 が 33 例、4 が 2 例であった。対処法では継続 188 例に対し、中止が 100 例、減量が 26 例であった。原因薬中止の場合の理由としては皮膚障害を理由に内科主治医の判断によるものが 55 例と最も多く、ついで皮膚以外の副作用のために中止が 21 例、原疾患に対する

効果が不十分なため中止が 15 例と多数を占めたのに対し、皮膚障害を理由に皮膚科医の判断で中止されたのは 7 例と少数であった。皮膚障害のため患者の意思で中止した症例はなかった。

皮膚障害別の対処法で最も原因薬中止が多かったのは手足症候群で継続 42.9% に対し、中止は 22.9% を占めた。ざ瘡様皮疹では継続率 63.9%、中止率 20.8%、爪囲炎・肉芽腫は継続率 79.3%、中止率 6.9% で継続率は最も高かった。ざ瘡様皮疹で一般細菌細菌培養検査を施行されたのは 7 例であった。初回の培養では 2 例に coagulase negative staphylococcus が検出されたのに対し、2 ヶ月後と 6 ヶ月後に *S. aureus* が各 1 例、6 ヶ月後に MRSA が 1 例で検出されており、発症数ヶ月後に病原細菌の出現が確認された。ざ瘡様皮疹に対し予防的治療の有無の記載があったのは 52 例であり、このうち 40 症例は何らの予防処置は行なわれていなかった。ミノサイクリンを予防内服した症例は 10 症例あり、有効であったのは 6 例であった。

治療法

ざ瘡様皮疹ではステロイド薬外用が最も多く、ランクでは very strong, strong が 19 例ずつと多かった。Strongest は 3 例のみであった。そのほかの外用薬としては抗菌薬 43 例と保湿薬が 17 例と多かった。内服療法ではミノサイクリン 21 例、ロキシスロマイシン 3 例であった。

爪囲炎・肉芽腫ではステロイド外用が 29 例と最も多く、液体窒素療法 10 例、テープング 7 例、抗菌薬外用 6 例の順であった。

手足症候群ではステロイド外用が 31 例と最も多く、ついで保湿薬外用 10 例、角質軟化薬 8 例の順であった。

乾皮症では保湿薬は外用が大半を占めた。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、昭和大学医学部人を対象とする研究等に関する倫理委員会委員会に目的と概要を詳細に説明し、「分子標的薬による皮膚障害の実態に関する診療録調査」として承認を得た(承認番号 2105 号)。情報は各施設で連結可能匿名化後に

昭和大学皮膚科研究責任者末木博彦に送付された。

D. 考察

EGFR 阻害薬による皮膚障害のうち原因薬の中止や減量を要するは第 1 に手足症候群、第 2 にざ瘡様皮疹であることが判明した。原因薬中止の判断は大半の症例で EGFR 阻害薬を処方する主治医によるもので、皮膚科医による判断は手足症候群で少数見られたが、限定されていた。患者の意思による中止もほとんど見られなかった。

ざ瘡様皮疹に対する予防的治療の有効性を示す論文も報告されているが、保険上の制約のためか行なわれている症例は、記載のある 52 例中 10 例にとどまった。EGFR 阻害薬内服により抗菌ペプチドの低下を反映してか、内服開始数ヶ月後から *S. aureus*, MRSA など病原性細菌が培養された。ざ瘡様皮疹の治療法では当初 very strong 以上のステロイド外用が推奨され、漫然と継続されて高度の細菌感染症を併発した症例が報告されたが、推奨ガイドライン改訂のためか、今回の調査では strong と very strong が同数になり、strongest の使用は 3 例と限定的であった。

E. 結論

今回の調査により EGFR 阻害薬、マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害の現状が明らかになった。爪囲炎のコントロールは比較的可能であるが、重症のざ瘡様皮疹と手足症候群の治療に難渋することが多い。今後は治療目的の腫瘍への作用と皮膚への作用の分離をはかる新たな戦略が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 末木博彦:薬疹(DIHSを含む)上坂 等 ほか編, 膠原病・リウマチ・アレルギー 研修ノート 診断と治療社, 東京, pp496-498, 2016.
2. 末木博彦:医薬品副作用被害救済制度 佐藤伸一 ほか編, 皮膚科研修ノート 診

- 断と治療社，東京，pp629-631，2016.
3. **末木博彦**：軽症～中等症の薬疹 塩原哲夫編 薬疹の診断と治療アップデート 重症薬疹を中心に 医薬ジャーナル社、大阪、2016.5.25. pp 42-51.
 4. **末木博彦**：薬疹を見逃さない SJS/TEN を見逃さないために．日本医事新報 4826: 26-31, 2016.
 5. **末木博彦**：薬剤アレルギー重症薬疹、中毒性表皮壊死症．日本臨床別冊 免疫症候群 II 493-496, 2016.
 6. **末木博彦**：Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)の診断基準改訂．J Environ Dermatol Cutan Allergol 10(5): 530-536, 2016. 10.31.
 7. **末木博彦**：Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症 JOHNS 32(11): 1588-1590, 2016.
 8. **末木博彦**：難治性口内炎-早期治療のコツ- 薬剤性口内炎 MB ENTONI 199: 42-47, 2016.
 9. **末木博彦**：糖尿病治療薬による薬疹．糖尿病診療マスター14(12): 956-958, 2016.
 10. **末木博彦**：重症薬疹の初期治療・初期対応。Derma 249: 129-134, 2016.
 11. 殿岡 永里加，渡辺 秀晃，Tarikci Nagihan，**末木博彦**：急性痘瘡状苔癬状秕糠疹の治療中 HLA-B*13:01 保有者に生じたジアフェニルスルホンによる薬剤性過敏症症候群．皮膚の科学 15: 112-118, 2016.
 12. 塩原哲夫、狩野葉子、水川良子、佐山浩二、橋本公二、藤山幹子、相原道子、池澤善郎、松倉節子、**末木博彦**ほか：重症多形滲出性紅斑、スティーウンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン．日皮会誌 126: 1637-1685, 2016.
 13. Watanabe H, Kamiyama T, Sasaki S, Kobayashi K, Fukuda K, Miyake Y, Aruga T, **Sueki H**. Toxic epidermal necrolysis caused by acetaminophen featuring almost 100% skin detachment: Acetaminophen is associated with a risk of severe cutaneous adverse reactions. J Dermatol 43: 321-4, 2016.
 14. Sekiya A, Kono M, Tsujiuchi H, Kobayashi T, Nomura T, Kitakawa M, Suzuki N, Yamanaka K, **Sueki H**, McLean WH, Shimizu H, Akiyama M: Compound heterozygotes for filaggrin gene mutations do not always show severe atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 31:158-162, 2017.
 15. Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, **Sueki H**, Honda K, Miyazaki A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion. Br J Dermatol. 176:413-422, 2017.
2. 学会発表
1. 武重 千沙，佐々木 駿，藤山 幹子，渡辺 秀晃，**末木博彦**：ラモトリギン内服開始11ヵ月後に発症した薬剤性過敏症症候群(DIHS)の1例.Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 10: 407, 2016
 2. 小林 香映，渡辺 秀晃，安藤 はるか，田代 康哉，北見 由季，中村 華子，足立 真，國谷 嵩，安部 博昭，**末木博彦**：化膿性脊椎炎の手術後にタケキャブにより発症したと考えられた中毒性表皮壊死症(TEN)の1例．Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 10:406, 2016.
 3. **末木博彦**：SJS/TENの診断(診断基準改訂を含めて)第115回日本皮膚科学会総会。京都市 2016. 6.3.
 4. 渡辺 秀晃，**末木博彦**，合田 浩明，日下部 吉男：薬剤性過敏症症候群(DIHS)の原因薬ジアフェニルスルホン(DDS)とHLAの結合様式についての検討．第115回日本皮膚科学会総会。京都市 2016. 6.3.
 5. **Sueki H**: Regional epidemiology & pharmacogenomics, networks, progress, challenge & opportunities. SJS/TEN 2017: Building multidisciplinary networks to drive science & translation, Orlando, FL, USA, 2017.3.2.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金

1. (2016.10.30)

2. Ryo Takahashi, Yohei Sato, Momoko Kimishima, Tetsuo Shiohara , and Manabu Ohyama: Impact of therapeutic PD-1 blockade on T cell profile in advanced malignant melanoma: a possible link between PD-1⁺CD4⁺ cell and prognosis , 41st The 41st Annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology, 仙台 (2016.12.11)

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