

特集：分子標的治療の進歩と現状

分子標的治療薬による皮膚症状とその対策

Management for Cutaneous Adverse Events of Molecular Targeted Agents

竹之内 辰也 高塚 純子

Tatsuya TAKENOUCI, Sumiko TAKATSUKA

要 旨

がん治療における分子標的治療薬の導入に伴い、多岐にわたる皮膚症状を呈する症例に遭遇するようになった。ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブなどの上皮細胞成長因子受容体（EGFR）阻害剤による痤瘡様皮疹やソラフェニブ、スニチニブによる手足症候群はその代表例であり、早期に障害を把握して対処するには、それぞれの薬剤ごとに生じうる皮膚症状を把握しておく必要がある。分子標的治療薬による皮膚症状の多くはアレルギー性の機序ではなく用量依存性の中毒反応として生じるため、対症的に皮膚症状を制御しながら抗がん治療を安全に続けられるようにサポートすることが重要である。そのためには皮膚科医だけでなく、看護師によるスキンケア指導、薬剤師による有害事象についての啓発など、主治医を含めた医療スタッフ間の綿密な連携が必要となる。

はじめに

近年、がんの増殖や転移、浸潤に関わる遺伝子や蛋白に対する分子標的治療が抗がん治療の重要な選択肢となっている。従来より抗がん剤による薬疹の早期診断と治療は皮膚科医にとっての大きな役割のひとつではあったが、分子標的治療薬の登場によってこれまでに全く経験のない特徴的な皮疹を数多く見るようになった¹⁻³⁾（表1）。本稿では、代表的な分子標的治療薬による皮膚症状を解説し、抗がん治療を安全に遂行していく上での対処法について述べる。

I 分子標的治療薬による皮膚症状

2009年に改訂された有害事象共通用語基準（CTCAE）第4版では、皮膚および皮下組織障害として33項目の症状・所見が記載された⁴⁾（表2）。分子標的治療薬の導入を反映してか、第3版に比べて項目数が増加し、グレード分類の基準もより細かく定義されたものとなっている。

1 上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤

チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ（イレッサ[®]）、エルロチニブ（タルセバ[®]）とモノクロー

表1 皮膚症状を来す代表的な分子標的治療薬

種類	一般名	商品名	標的分子	健保適用疾患
低分子	イマチニブ	グリベック	BCR-ABLキナーゼ CD117キナーゼ	CML, KIT(CD117)陽性GIST, Ph+ALL
	ゲフィチニブ	イレッサ	EGFRキナーゼ	手術不能または再発NSCLC
	エルロチニブ	タルセバ	EGFRキナーゼ	切除不能な再発・進行性で抗癌剤施行後に増悪したNSCLC
	ボルテゾミブ	ベルケイド	プロテアソーム	再発または難治性の多発性骨髄腫
	ソラフェニブ	ネクサバル	Rafキナーゼ VEGFR-2キナーゼ等	根治不能または転移性の腎細胞癌 切除不能な肝細胞癌
	スニチニブ	スーテント	VEGFRキナーゼ PDGFRキナーゼ等	イマチニブ抵抗性のGIST 根治不能または転移性の腎細胞癌
抗体	セツキシマブ	アービタックス	EGFR	EGFR陽性の治療切除不能な進行・再発性結腸・直腸癌

表2 がん治療に伴う皮膚有害事象

脱毛症	脂肪肥大	斑状丘疹状皮疹
体臭	爪色素異常	頭痛
水疱症	爪脱落	皮膚萎縮
皮膚乾燥	爪線状隆起	色素沈着
多形紅斑	皮膚疼痛	色素脱失
紅皮症	手足症候群	皮膚硬結
脂肪萎縮症	眼困浮腫	皮膚潰瘍
男性型多毛	光線過敏症	Stevens-Johnson症候群
多汗症	皮膚痒痒症	毛細管拡張症
多毛症	紫斑	中毒性表皮壊死融解症
乏汗症	痤瘡様皮疹	蕁麻疹

有害事象共通用語基準（CTCAE）第4版より

新潟県立がんセンター新潟病院 皮膚科

Key words：分子標的治療薬、抗がん剤、薬疹、皮膚有害事象

ナル抗体製剤であるセツキシマブ（アービタックス®）が、これまでは多く使われてきた。それぞれ発現頻度や皮疹の性状に若干の相違はあるが、ほぼ同様の症状を呈する。

1) 瘡瘡様皮疹 (図1)

EGFR阻害剤に最も高頻度に見られる皮膚症状であり、ゲフィチニブの24～62%、エルロチニブの48～67%、セツキシマブの75～91%において発現する¹⁾。投与開始1～2週で出現し、頭部、顔面、頸部、胸部、上背部に毛孔一致性の紅色丘疹～膿疱を呈する。皮疹が融合し落屑と紅斑を伴うと脂漏性皮膚炎様となる。通常の瘡瘡と異なり、毛孔の角栓（面皰）を伴わない。無症候の場合もあるが、痒痒や強いひりつき感を訴える患者もいる。症状の程度は用量依存性であり、減量および中止によって比較的速やかに改善する¹⁻³⁾。過去の放射線照射部位を避けて皮疹が分布する現象もよく経験する。

に改善する¹⁻³⁾。過去の放射線照射部位を避けて皮疹が分布する現象もよく経験する。

2) 乾皮症 (図2)

瘡瘡様皮疹よりも数週遅れて発現する。体幹、四肢の広範囲に皮膚乾燥と落屑を認め、痒痒を伴う¹⁻³⁾。

3) 爪囲炎 (図3)

乾皮症よりもさらに遅れて生じる¹⁻³⁾。特に外傷の既往もなく手足の側爪郭の炎症として始まり、遷延すると炎症性肉芽を形成して強い疼痛を伴う。感染を併発するとさらに難治性となる。通常の巻き爪、陥入爪による爪囲炎はほぼ足趾に発生するのに対して、EGFR阻害剤による爪囲炎は手指にも多くみられ、患者のQOLを著しく損なう。

a. 顔面

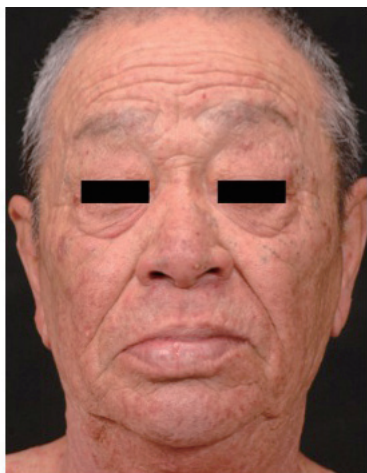


図2 ゲフィチニブによる乾皮症

b. 体幹、上肢



図1 エルロチニブによる瘡瘡様皮疹

図3 ゲフィチニブによる爪囲炎

4) その他

脱毛、縮毛など毛髪の異常（図4）、睫毛の異常伸長や縮れ、皮膚血管炎様皮疹、膿疱型薬疹などがみられる^{1,3)}。

2 マルチキナーゼ阻害剤

1) イマチニブ（グリベック[®]）

多彩な皮膚症状がみられ、発現頻度は10～20%程度とされる。顔面、体幹、上肢に好発する紅斑丘疹が最も典型的な皮疹であるが（図5）、顔面とくに眼瞼周囲の浮腫、皮膚の色素脱失、毛や爪の色素増強もみられる。また、Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症、急性汎発性発疹性膿疱症といった生命予後に影響するような重症型薬疹の報告もある^{1,5,6)}。



図4 セツキシマブによる毛の異常（脱毛、縮毛）



図5 イマチニブによる播種状紅斑

2) ソラフェニブ（ネクサバル[®]）、スニチニブ（スーテント[®]）

70～80%の患者に何らかの皮膚症状を発現し、手足症候群がその代表である^{1,2)}（図6）。手足症候群とは、抗がん剤投与に伴ってみられる四肢末端部の凍瘡（しもやけ）様の紅斑、水疱、角化、亀裂形成などの一連の症状に対する呼称である⁷⁾が、手足に限らず同様の症状は頬部や陰部などにも認める（図7）。フッ化ピリミジン系やタキサン系抗がん剤においても高頻度に見られるが、ソラフェニブとスニチニブによる手足症候群は範囲が限局性で角化傾向が顕著であり、強い疼痛を伴うことが特徴である^{1,7-9)}。融合した大型の膿疱形成も認められる。

その他の皮膚症状としては、爪下出血、脂漏性皮膚炎（ソラフェニブ）、脱毛（ソラフェニブ）、毛の色素脱失（スニチニブ）などがみられる¹⁾。

3 プロテアーゼ阻害剤

多発性骨髄腫に用いられるボルテゾミブ（ベルケイド[®]）では10～20%に皮膚症状を認める。瘙癢を

a. 手



b. 足



図6 スニチニブによる手足症候群



図7 スニチニブによる陰囊の紅斑



図8 ボルテゾミブによる麻疹様紅斑

伴う紅斑丘疹～局面，全身に分布する麻疹様紅斑などがみられる¹⁾(図8)。

II 分子標的治療薬による皮膚症状の治療

1 瘡瘡様皮疹

軽症例は通常の瘡瘡に準じて抗生物質外用（ダラシンTゲル[®]，アクアチムローション[®]）と内服（ミノマイシン[®]）のみでも改善は得られるが，EGFR阻害剤による瘡瘡様皮疹に対してはステロイド外用

剤が有効であり，顔面であっても比較的強いランクのステロイドを使うことが推奨されている¹⁰⁾。その場合は漫然と使用しないように注意し，症状の改善を見ながら弱いランクのステロイドに変更していく。その他には皮脂分泌抑制のためにビタミンB2，6内服や，痒痒が強ければ抗ヒスタミン剤，抗アレルギー剤内服を併用する。セツキシマブにおいては高率に瘡瘡様皮疹を発現するため，予防的なミノマイシン[®]の投与も考慮される¹¹⁾。

2 乾皮症

保湿剤の外用（ヒルドイドソフト[®]，パスタロン[®]）は必須であり，湿疹化の程度に応じて適切な強さのステロイド外用を併用する^{3,10)}。痒痒が強ければ抗ヒスタミン剤，抗アレルギー剤も投与する。

3 爪囲炎

軽症であれば洗浄による清潔保持，ガーゼ保護，冷却，テーピング指導で改善する。炎症が強ければステロイド外用，肉芽形成に対しては凍結療法などを，感染合併例には抗生物質の内服，外用も行う。それでも難治の場合は部分抜爪，フェノール法，樹脂を用いた人工爪などの外科的処置を施す¹⁰⁾。

4 手足症候群

まずは手足皮膚の安静と刺激からの保護を指導する。治療はステロイド外用剤と保湿外用剤の併用が基本であるが，対症療法のみでは改善が得られずに減量や休薬を要する場合が多い。ビタミンB6内服の有用性も報告されている⁷⁾。

III 患者へのスキンケア指導

1. 低刺激性の固形石鹸，洗浄剤を使用する。
2. ナイロンタオル，ボディブラシで強く擦らない。
3. 熱いシャワー，入浴を避ける。
4. 入浴後に肌に残った水分が蒸散しないうちに保湿剤を外用する。
5. 直射日光を避け，外出時はサンスクリーン剤を使用する。
6. 爪を深く切りすぎないように注意する（長めに維持するようにする）。

これらの指導内容はアトピー性皮膚炎などの慢性皮膚病患者のスキンケアと同様であるが，がん患者においては皮膚症状の発現後は当然ながら，それを予防するためのケアとしても重要であり，抗がん剤治療が開始された時点で指導することが望ましい。

IV 分子標的治療薬による皮膚症状の診断

抗生物質や消炎鎮痛剤，造影剤などによる薬疹の多くはアレルギー性の機序で発症するため，少量であっても再投与によって皮疹が再現される。その確定診断には皮内テストやパッチテスト，薬剤リンパ球刺激試験，内服・注射による誘発試験が必要に応

じて行われる。しかし、抗がん剤による薬疹の多くは用量依存性の中毒反応であるために検査による診断は難しい。皮膚に何らかのトラブルを生じた患者を薬疹と診断して早期に対応するには、個々の薬剤にどのような皮疹が発現するかを予め認識しておく必要がある。

V 皮膚症状は有害か？

分子標的治療薬を含めた抗がん剤の投与に伴って皮膚にみられる症状は「有害事象」ないし「副作用」として扱われるが、一部の薬剤においては皮膚症状を強く認める方が高い治療効果が得られることが報告されている¹²⁾。皮膚にみられる様々な症状は薬理作用の1つであるという観点からは、安易にすべてを有害とみなすことはできない。一般薬における薬疹発現＝投与中止という図式は抗がん剤では必ずしも成り立たず、対症的に皮膚症状を制御しながら抗がん治療を続けられるようにサポートすることが重要である¹⁰⁾。しかし、中には死亡に至る重症型薬疹への移行例もあるため、継続するにあたってはリスク・ベネフィット比を常に考慮し、皮膚症状の推移について注意深く観察することが必要である。

おわりに

分子標的治療薬は現在においても次々と新しい薬剤が開発、導入されてきている。それに伴って発現する皮膚症状も多岐に渡り、診断および治療に関わる皮膚科医の役割は重要である。また、看護師による患者へのスキンケア指導、薬剤師による有害事象についての啓発など、有用かつ安全な抗がん治療を進めていく上においては、主治医を含めた医療スタッフ間の綿密な連携が必要となる。

文 献

- 1) Heidary N, Naik H, Burgin S: Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol.* 58: 545-570, 2008.
- 2) 松本和彦, 斎田俊明: 分子標的治療薬による特異的な副作用とその対策. *皮膚毒性. 癌と化学療法.* 35: 1645-1648, 2008.
- 3) 松浦浩徳: 分子標的治療薬の皮膚症状とその対処法. *皮膚臨床.* 52: 289-296, 2010.
- 4) National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (published: May 28, 2009)
- 5) Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al: Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 48: 201-206, 2003.
- 6) Hsiao L-T, Chung H-M, Lin J-T, et al: Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol.* 117: 620-622, 2002.
- 7) 山崎直也: Hand-foot syndrome. *臨皮.* 63: 14-17, 2009.
- 8) Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al: Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol.* 144: 886-892, 2008.
- 9) 池原 進, 室井栄治, 穂山雄一郎, 他: 分子標的治療薬ソラフェニブによる手足症候群の5例. *日皮会誌.* 119: 1091-1095, 2009.
- 10) 山崎直也: 肺癌治療における副作用対策. *皮膚毒性への対策. 内科.* 103: 316-320, 2009.
- 11) Scope A, Agero ALC, Duszka SW, et al: Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol.* 25: 5390-5396, 2007.
- 12) Custem VE: Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist.* 11: 1010-1017, 2006.