

## 分子標的薬による皮膚障害とその対策

中原, 剛士  
九州大学大学院医学研究院皮膚科体表感知学寄附講座

<https://doi.org/10.15017/1474985>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 105 (9), pp.175-181, 2014-09-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 分子標的薬による皮膚障害とその対策

九州大学大学院医学研究院皮膚科体表感知学寄附講座

中 原 剛 士

#### はじめに

近年、癌薬物治療において、分子標的薬の出現により大きな進展がみられるようになり、新しい分子標的薬の開発も飛躍的に増加している。分子標的薬は癌細胞の増殖や転移・浸潤に関わる蛋白質を特異的に標的とするため、骨髄抑制や腎障害などの重篤な全身の有害反応発現率は低い。しかし一方で、標的分子を持つ正常細胞にも障害を与えるため、今までみられなかった新しい皮膚障害を呈することが特徴である<sup>1)</sup>。それらの皮膚障害は患者 QOL の低下を引き起こす一方、エルロチニブ、セツキシマブ、スニチニブなどのいくつかの分子標的薬では、皮膚症状と疾患に対する有効性の相関が明らかになり、皮膚症状が効果の指標となることが示唆されている<sup>2)~5)</sup>。したがって、皮膚障害は有害な副作用のみならず、薬剤の効果発現の指標であり、さらには治療効果のマーカーとなり得ることを考慮すると、予防や治療による皮膚障害の症状軽減・緩和が分子標的薬の服用継続期間や治療効果に直結することが考えられる。

従来の薬疹は多くの場合アレルギー性であり、薬剤が T 細胞により抗原として認識され、皮膚症状が出現する。すなわち症状は薬剂量に依存せず、反復投与により症状はますます重篤になるため、治療の原則は原因薬剤の中止となる。一方、分子標的薬による皮膚障害は、薬剤の薬理作用そのものにより皮膚が傷害されるため、重症度は薬剤の投与量に依存する。さらに、反復投与により耐性を得られることがあり、投与量を調節しながら、皮膚障害の治療を続ければ投与を継続することが可能である。すなわち、少なくとも皮膚障害が原因となって治療が中止されることなく、治療を安全に続けられるよう、医師（皮膚科医・主治医）、薬剤師、看護師などの医療スタッフ間で協力して皮膚症状を制御することが非常に重要である。今回は、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor : EGFR）阻害薬とマルチキナーゼ阻害薬を中心に、分子標的薬に特徴的な皮膚障害とその予防・治療について概説する。

#### 1. EGFR 阻害薬による皮膚障害とその対策

EGFR は、多くの上皮性腫瘍に過剰発現してその増殖や転移・浸潤能、化学療法抵抗性に関与することが知られている。現在、この EGFR を標的とした分子標的薬として、わが国ではセツキシマブ（アービタックス<sup>®</sup>）やパニツムマブ（ベクティビックス<sup>®</sup>）などのモノクローナル抗体製剤とエルロチニブ（タルセバ<sup>®</sup>）やゲフィチニブ（イレッサ<sup>®</sup>）などのチロシンキナーゼ阻害作用を有する低分子化合物製剤が、非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌などに対して広く用いられている。また最近、新しい EGFR 阻害薬であるアフアチニブ（ジオトリフ<sup>®</sup>）が非小細胞肺癌に対して承認され、今後さらに多くの症例に使用されることが予想される。しかし同時に、EGFR は正常皮膚においても表皮基底層、外毛根鞘、エクリン腺、脂腺細胞などに発現しており、皮膚の増殖や分化に非常に重要な役割を果たしているため、その作用が阻害されると非常に高率に皮膚障害を生じると考えられている<sup>1)</sup>。EGFR 阻害薬により高率に認められる代表的な皮膚障害として、ざ瘡様皮疹・脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥・痒疹症、爪囲炎がよく知られている。一般的に知られる発症時期・順序としては、EGFR 阻害薬投与初期にざ瘡様皮疹が出現し、そのうちに乾皮

症（乾燥・亀裂）が出現し、続いて爪囲炎を伴うようになる（図1）。それぞれの皮膚障害の特徴とその治療・対応は以下のとおりである。

### 1) ざ瘡様皮疹

一番高率に見られる皮膚障害である。セツキシマブで最も高頻度に出現し、エルロチニブ、ゲフィチニブがこれに続く。EGFR 阻害薬投与後早期（1～2週頃）に、頭部、顔面、前胸部、下腹部、大腿などに毛包に一致した紅斑・丘疹・膿疱として出現する。後述する脂漏性皮膚炎を多くの場合伴っている。通常のご瘡と類似した臨床像がみられるが、個々の皮疹が大きめで鮮明な紅い丘疹が目立つ、細菌感染はない（細菌や真菌が発症に関与しない無菌性膿疱）、自覚症状（痒痒、疼痛）を伴うことがある、頭部・耳下部にも好発する、などの、通常のご瘡とは異なる特徴がみられる（図2）。

治療の基本は、ステロイド外用薬の外用と、抗炎症作用を併せ持つミノサイクリンやドキシサイクリンなどの抗菌剤内服が中心となる。経験的に通常よりも強め（ストロング～ベリーストロング）のステロイド外用が必要なことが知られているが、ステロイドの長期外用、とくに顔面への外用により、酒さ様皮膚炎の出現や、細菌・真菌の二次感染がしばしばみられるため、漫然と強いランクのステロイド外用剤を使用せず状態によって適宜ランクダウンをはかるべきである。患者数の増加に伴い、様々な施設で独自の治療アルゴリズムが作成されて（図3）、皮膚科専門医へのコンサルトなしに（皮膚科以外の）主治医がステロイド外用薬を用いた治療を行う機会が多くなっているが、治療に抵抗性の場合や治療が長期に及ぶ場合には皮膚科専門医の協力が望ましい。そのほか、近年、一般的なざ瘡治療に標準的に用いられるようになった合成レチノイドであるアダパレン（ディフェリン<sup>®</sup>）については、明らかな効果はないとの報告があり<sup>6)</sup>、有効性は確認されていない。おそらく抗炎症効果は期待できず、効果発現までに時間がかかる可能性や皮膚乾燥を増悪させる可能性もあるため、炎症が落ち着いた後の維持を目的とした使用など、症例や使用時期の選択が必要かもしれない。通常、無菌性膿疱であるが、二次的な細菌感染もしばしばみられるため、そのような場合にはナジフロキサシン（アクアチム<sup>®</sup>）軟膏・クリームやクリンダマイシンリン酸エステル（ダラシン T<sup>®</sup>）ゲルなどが用いられることもある。

### 2) 脂漏性皮膚炎

ざ瘡様皮疹および一般のご瘡・脂漏性皮膚炎と同様に、顔面（とくに鼻翼の外側から頬部や眉毛部や前額部）、耳介および耳周囲、頭皮、前胸部、背部などの脂漏部位に光沢を有する紅斑や鱗屑を認める。かゆみは軽度のことが多い。前述のとおり、ざ瘡様皮疹と合併していることが多い。治療にはおもにステロイド外用剤が用いられるが、タクロリムス（プロトピック<sup>®</sup>）などのカルシニューリン阻害薬が有効であったとする報告<sup>7)</sup>もあり、ステロイド外用剤による副作用の回避にも有用と考える。また、ケトコナゾール（ニゾラル<sup>®</sup>）外用も有効である<sup>8)</sup>。

### 3) 乾皮症・皮膚痒痒症

ざ瘡様皮疹にやや遅れて出現する。鱗屑が付着し、全身が乾燥皮膚の状態になり、痒痒を伴う（図4）。指趾の先端や手掌足蹠では乾燥した皮膚面に亀裂を伴うこともあり、疼痛が著明になることが多い。ヘパリン類似物質、尿素製剤などの保湿剤外用で治療を行う。保湿剤の使用は入浴直後がもっとも有効であるが、それだけで不十分な場合はとくに回数を限定せず、可能な限り頻回に外用を行う。熱すぎる湯による入浴やナイロンタオルの使用などを避けるなどの生活上の注意も合わせて指導する。多くの場合は湿疹病変を併発し、かゆみも伴うことが多いため、ステロイド外用剤や、痒痒の程度によって抗ヒスタミン薬を投与する。

### 4) 爪囲炎

治療開始後数カ月を経過して出現することが多い。指趾の爪甲周囲に紅斑や炎症に伴う色素沈着がみら

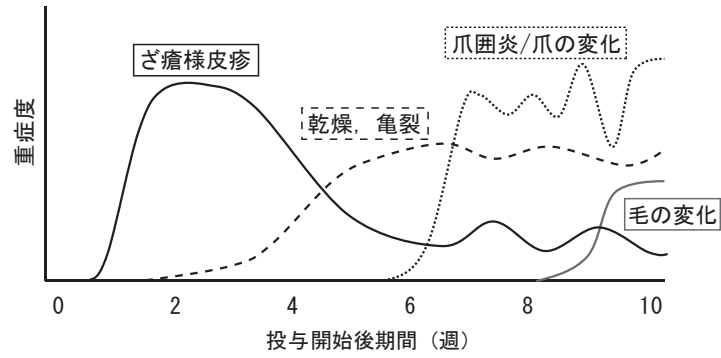


図1 EGFR 阻害剤の皮膚障害発現時期

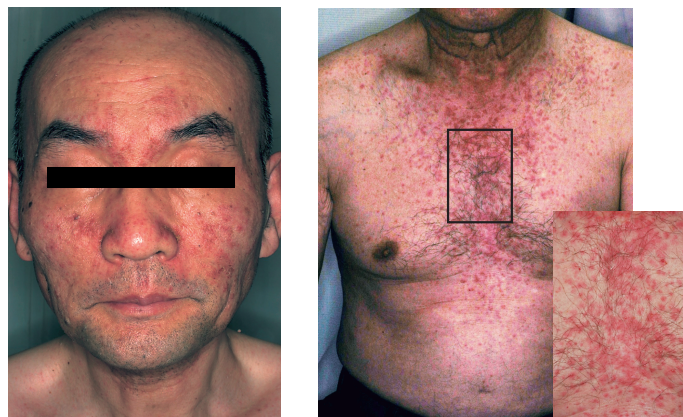
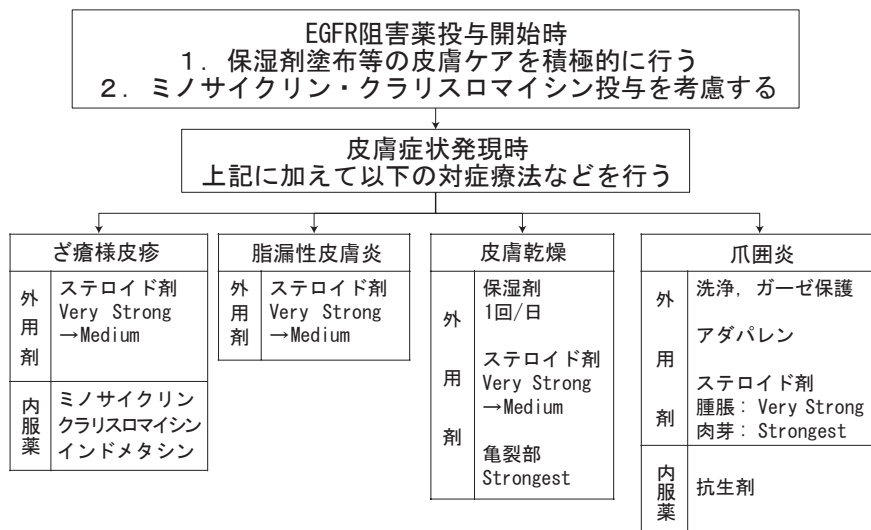


図2 EGFR 阻害薬により生じたざ瘡様皮疹



※皮膚症状発現時は、対症療法を行うとともに皮膚科受診を行う

図3 EGFR 阻害薬による皮膚障害の治療アルゴリズム





図4 EGFR 阻害薬により生じた乾皮症・皮膚掻痒症

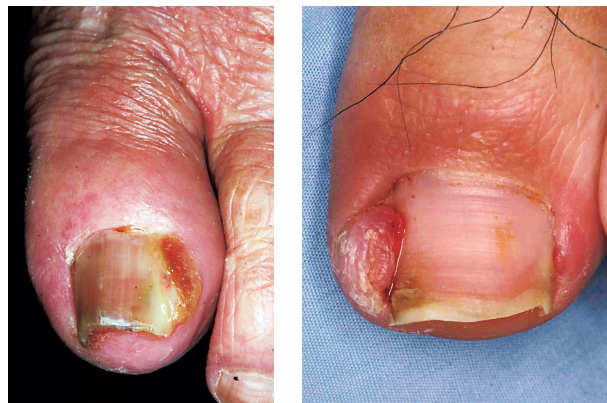


図5 EGFR 阻害薬により生じた爪囲炎

れ、亀裂を生じて疼痛を伴うようになる(図5)。さらに腫脹や肉芽を生じ、通常細菌感染はないが、二次感染を併発しやすい。徐々に疼痛は著明となり、靴を履くことや手仕事が困難になるなど、QOLはきわめて低下する。清潔を保つことは重要であるが通常消毒薬は用いられず、泡立てた石鹸などで優しく洗浄し、よく洗い流すことで十分である。

軽症例ではストロングクラス以上のステロイド外用剤がおもに用いられ、アダパレン外用の併用も有効である<sup>9)</sup>。また、テーピング(スパイラルテープ法)などの補助的療法を加えることもある。症状が強い場合にはステロイドをベリーストロングクラス以上にランクアップし、ミノサイクリンなどの抗生物質を投与する。ミノサイクリンには抗菌活性のみならず、抗炎症作用も期待される。また、不良肉芽を伴う場合は、液体窒素による凍結や電気焼灼を行うこともある。日常生活動作に制限を伴う場合には、爪甲の部分切除、人工爪法などの可逆的外科的治療や、最重症の場合には爪母を含めた部分抜爪が適応となることもある。しかし、治療抵抗性のことも多く、日常生活に大きな支障が出る場合には、EGFR阻害薬の一時休薬や減量を検討することが必要である。

## 5) その他

毛に影響を及ぼし、頭部の脱毛や睫毛の伸張、カールがみられることがある。睫毛が内反し結膜や角膜

に干渉しそうな場合は、適宜短くし、場合によっては眼科への紹介を行う。また、眼乾燥や角膜炎、口腔・口唇にも乾燥や炎症を生じることがある。

## 2. マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害とその対策

肝細胞癌や腎細胞癌の治療に用いられるソラフェニブ（ネクサバル<sup>®</sup>）、消化管間質腫瘍と腎臓癌治療に用いられるスニチニブ（スーテント<sup>®</sup>）、大腸がん治療に用いられるレゴラフェニブ（スチバーガ<sup>®</sup>）などの、血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR）を含む複数のキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害薬は、EGFR 阻害薬の副作用とは別の種類の皮膚障害である手足症候群が投与直後から高頻度で出現する。また最近、ターゲットの選択性を VEGFR に高めたアキシチニブ（インライタ<sup>®</sup>）も腎細胞癌に対して使用されるようになり、やはり手足症候群の発現がみられている。

以前より、シタラビンやメトトレキサートを高用量で用いると、投与の2~3週間後に手掌や足底に痛みを伴う発赤が生じ、ときに水疱を生じることがあることが知られており、手足症候群と呼ばれていた。そのような従来の手足症候群と異なり、マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群は、高頻度に出現し、疼痛による患者 QOL の低下が治療継続に大きく影響を及ぼす。すなわち、EGFR 阻害薬による皮膚障害同様に、手足症候群をうまく制御することがマルチキナーゼ阻害薬によるがん治療継続のポイントとなっている。さらに、手足症候群を生じうる分子標的薬はいずれも経口薬であり、効果があるかぎり服用を継続することになるため、急性期の症状のみならず、慢性期の症状への対応が重要である。そして、その慢性期の症状が従来から知られてきたシタラビンやメトトレキサートなどによる手足症候群との大きな違いである。以下にその特徴と対応を述べる。

### 1) マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群 —急性期の症状と治療—

症状の出現時期は内服開始日から1~4週間に多い<sup>10)</sup>。それ以降の新規発生は少なく、症状が持続するとしてもしだいに軽快していく。つまり、この期間は症状の出現を予測し、早期に対応しなければならないが、逆にこの期間の症状をうまくコントロールできればその後も制御できる可能性が高い。

最初の症状は紅斑で始まることが多い。従来の手足症候群が、びまん性の紅斑であるのに対して、荷重部位の限局性の紅斑であるのが特徴である。一見して皮膚は正常であるが、手足のジンジンとした異常な感覚や知覚の過敏、激しい疼痛や違和感から始まることもある。「痛みが強く箸を持つこともできない」、「熱いものに全く触れない」などの患者の訴えも時々聞かれる（図6）。このような前駆症状がなく、突然、潮紅と水疱で発症することもある。水疱が発症する機序として、おそらく、歩行などの物理的刺激によるずれ力が働き、水疱が生じると考えられる。すなわち、マルチキナーゼ阻害薬の薬理作用により、外力に対する皮膚の脆弱性が高まっていることで、わずかなずれ力でも水疱が生じうる。症状のもたらす疼痛はかなり強く、QOL を著しく低下させるため、最強ランクのステロイドを躊躇せずを用いて、初期症状をできるかぎり抑制することが重要となる。効果が得られ、症状が改善したらその時点で適切なランクのステロイドに切り替えていく。保湿剤などのスキンケア用品の併用も有効であり、こまめな保湿剤の塗布、できるだけ手足への過剰な刺激を避けるなどの生活指導も重要である。一般的にはソラフェニブやスニチニブ内服と同時に保湿剤を用いたスキンケアを開始する。普段から手あれや足の乾燥を認める場合には、特に早目の保湿が必要である。さらに、内服開始前から足白癬を認める場合には、ステロイド外用による足白癬の増悪が予測されるため、抗真菌薬による治療を開始しなければならない。

### 2) マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群 —慢性期の症状と治療—

発症初期の潮紅・疼痛・水疱といった症状が、しだいに角質の肥厚を伴い、制御困難な胼胝や鶏眼を呈するようになる（図7）。外的刺激の加わる部位や荷重部に生じた胼胝や鶏眼は、歩行の際に著しい疼痛をもたらす、歩行による苦痛のために患者 QOL が高度に低下するようになる。

急性期同様、保湿剤の外用とステロイド外用薬を治療の基本とし、手足皮膚の安静と刺激からの保護の



図6 マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群（急性期）



図7 マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群（慢性期）

徹底が必要である。また、胼胝や鶏眼は荷重によって悪化するために、荷重を分散させる試みが有効な場合がある。足底圧の加わる部分に症状が認められるため、この部分の圧を相対的に減少させることを目的として、通常は足底圧の加わらないアーチの部分に圧を分散させるように足底板（中敷）を作成するなどの装具の作製を考慮する。

しかし、このような治療やスキンケアを行っても、症状を制御できない場合も多く、その際には減量や休薬が必要となる。

### おわりに

本稿ではEGFR阻害薬とマルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害とその対策について概説した。現在も新しい分子標的薬の開発は進んでおり、今後も多くの新しい分子標的薬による新たな皮膚障害に遭遇する機会が飛躍的に増加することが予想される。しかし、分子標的薬による皮膚障害の病態・発症機序はまだ不明な点が多い。病態や発症機序の解明を目指し、それに基づいた有効な治療法・スキンケアの開発、さらにその適切な実践こそが、分子標的薬による皮膚障害の治療、分子標的薬によるがん治療の継続には重要であると考えられる。



## 参 考 文 献

- 1) Lacouture ME : Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 6 : 803-812, 2006
- 2) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C and Moore MJ : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 357 : 2040-2048, 2007
- 3) Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G and Cagnoni PJ : Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res*, 13 : 3913-3921, 2007
- 4) Bianchini D, Jayanth A, Chua YJ and Cunningham D : Epidermal growth factor receptor inhibitor-related skin toxicity : mechanisms, treatment, and its potential role as a predictive marker. *Clin Colorectal Cancer*, 7 : 33-43, 2008
- 5) Liu HB, Wu Y, Lv TF, Yao YW, Xiao YY, Yuan DM and Song Y : Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013 ; 8(1) : e55128. doi : 10.1371/journal.pone.0055128.
- 6) Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, Kemeny NE and Halpern AC : Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*, 25 : 5390-5396, 2007
- 7) 白藤宜紀, 濱田利久, 大野貴司, 岩月啓氏 : エルロチニブによる皮膚症状とその治療. *皮膚科の臨床*, 52 : 297-302, 2010
- 8) 進 洋子, 大畑一郎, 小野友道 : ゲフィチニブ (イレッサ) による皮膚病変—下関厚生病院における非小細胞肺癌 42 例の検討. *日本皮膚科学会雑誌*, 114 : 2311-2317, 2004
- 9) Hachisuka J, Doi K, Moroi Y and Furue M : Successful treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced periungual inflammation with adapalene. *Case Rep. Dermatol.*, 3 : 130-136, 2011
- 10) ネクサバル錠 200mg 特定使用成績調査中間報告書 : 切除不能な肝細胞癌. 2010 年 9 月 13 日版

## プロフィール

中原 剛士 (なかはら たけし)

九州大学准教授 (大学院医学研究院皮膚科体表感知学寄附講座). 医博.

◆**略歴** : 1974 年福岡県久留米市に生る. 1999 年九州大学医学部卒業. 2005 年同大学院医学研究院博士課程修了. 2008 年九州大学病院助教, 2013 年九州大学病院講師を経て, 2013 年 4 月より現職.

◆**研究テーマと抱負** : 以前より, 樹状細胞を中心とした皮膚免疫, 腫瘍免疫の研究に従事してきました. 多彩な皮膚疾患の病態を免疫学的側面から明らかにし, 治療につなげることを目標にしています.

◆**趣味** : スポーツ観戦.