

マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き
—皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案—
(抜粋)

出典：臨床医薬. 2016;32(12): 951-958

白藤宜紀¹⁾、仁科智裕²⁾、小暮友毅³⁾、渡邊枝穂美⁴⁾、山本信之⁵⁾、清原 祥夫⁶⁾、
山崎直也⁷⁾、川島 眞⁸⁾

1) 岡山労災病院 皮膚科 2) 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 消化器内科
3) 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 薬剤部 4) 独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター 看護部 5) 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 6) 静岡県立静岡
岡がんセンター 皮膚科 7) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫
瘍科 8) 東京女子医科大学 皮膚科

1. 背景

これまで我々は、分子標的薬による皮膚障害の対策について、皮膚科医、腫瘍内科医、薬剤師、看護師を含めた有志によるコンセンサス会議を開催し、その内容の一部は既に報告している^{1)~4)}。

今回、13施設、29名(表1)が参加し、2016年2月に開催した第3回コンセンサス会議における議論を踏まえ、マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害の最良の対策をとることを目的として、手引きの作成を行った。

2. マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害

マルチキナーゼ阻害薬は、高率に手足症候群を発症することが知られている。手足症候群は、これまでカペシタビン、タキサン系抗がん剤などで多く見られていたが、マルチキナーゼ阻害薬によるものはこれまでのものと異なる(表2)。荷重部に症状がより限局し、水疱形成や過角化を起こしやすく、水疱形成に至った場合などは強い痛みを伴い、歩行障害をきたすことも珍しくない。

さらに、マルチキナーゼ阻害薬により、数パーセントの患者に多形紅斑を生じる。

3. 皮膚障害(手足症候群)の重症度評価

患者の自覚症状や日常生活への影響(日常生活動作; ADL)を重視したCTCAE ver. 4.0における、Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome(日本語訳; 手掌・足底発赤知覚不全症候群)のグレード分類をもとに、その根本の定義は変えず、より平易で具体的な分類を策定した(表5)。CTCAEでは重症度を「Grade」で表すが、我々の重症度分類はCTCAEとの混同を避けるため、「軽症・中等症・重症」と表現することとした。

4. 治療アルゴリズム (表 6~8)

本アルゴリズムは、チーム医療としてがん薬物治療に関わる医師、薬剤師、看護師ら多職種により使用されることを想定して作成した。マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群は、重症度が高くとも、休薬によって比較的速やかに改善するため、発症後早期の休薬・用量調整が重要となる。また、発症前の予防、ケアが重要である。このため、本アルゴリズムにおいては発症前の予防策について、医療者側と患者側、それぞれの視点より行うべきことを具体的かつ平易に記載した。さらに発症後には、それに対する対症療法に加え、原因薬剤の継続、減量、休薬について記載した。皮膚科専門医へ紹介すべきタイミングについても記載した。

多形紅斑については、その重症度によって治療も多岐にわたるため、速やかに皮膚科専門医への紹介が望ましい。即時紹介が不可能な場合には、ステロイドの全身投与（プレドニゾン換算にて 0.5~1.0mg/kg/日）開始を考慮する。

- 1) 川島眞：分子標的薬による癌治療に随伴する皮膚障害の診療実態と課題—皮膚科医を対象としたインターネット調査の結果から—。日皮会誌、123:1527-1536, 2013.
- 2) 川島眞、山本信之：—皮膚科・腫瘍科ジョイントセミナー— がん患者さんを支える視点で考える、分子標的薬に起因する皮膚障害とその対策（抄録）。日皮会誌、123:881, 2013.
- 3) 川島眞、清原祥夫、山崎直也、他：分子標的薬に起因する皮膚障害対策—皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議の報告—。臨床医薬、30:975-981, 2014.
- 4) 川島眞、清原祥夫、山崎直也、仁科 智裕、山本 信之：分子標的薬に起因する皮膚障害対策—第 2 回 皮膚科・腫瘍内有志コンセンサス会議の報告—。臨床医薬、31:1079-1088, 2015

【利益相反】

本コンセンサス会議に関する費用は、特定非営利活動法人 JASMIN の支援による。

表1 第3回コンセンサス会議参加者一覧

所属施設	所属部署	氏名
座長		
東京女子医科大学	皮膚科	川島 眞
和歌山県立医科大学	呼吸器内科・腫瘍内科	山本 信之
世話人		
静岡県立静岡がんセンター	皮膚科	清原 祥夫
国立病院機構四国がんセンター	消化器内科	仁科 智裕
国立がん研究センター中央病院	皮膚腫瘍科	山崎 直也
参加者		
聖路加国際病院	皮膚科	新井 達
医療法人明和病院	皮膚科	黒川 一郎
岡山労災病院（岡山大学）	皮膚科	白藤 宜紀
九州大学医学部	皮膚科	中原 剛士
和歌山県立医科大学	皮膚科	山本 有紀
兵庫県立がんセンター	呼吸器内科	里内 美弥子
	薬剤部	小田中 みのり
	看護部	藤木 育子
国立病院機構九州がんセンター	呼吸器腫瘍科	瀬戸 貴司
	薬剤部	魚井 みゆき
	看護部	吉田 ミナ
国立病院機構四国がんセンター	呼吸器内科	原田 大二郎
	薬剤部	小暮 友毅
	看護部	渡邊 枝穂美
聖マリアンナ医科大学病院	腫瘍内科	津田 享志
	薬剤部	湊川 紘子
	看護部	京盛 千里
和歌山県立医科大学	呼吸器内科・腫瘍内科	上田 弘樹
	呼吸器内科・腫瘍内科	赤松 弘朗
	附属病院 薬剤部	島田 佳代子
	附属病院 看護部	杉本 里実
大阪府立成人病センター	呼吸器内科	西野 和美
	薬局	中多 陽子
	看護部	谷口 純子

順不同、敬称略

表 2 従来の薬剤によるものと分子標的薬による手足症候群の違い

	従来の手足症候群	分子標的薬による手足症候群
原因薬	シタラピン、アントラサイクリン系抗がん剤、フルオロピリミジン系抗がん剤、タキサン系抗がん剤など	マルチキナーゼ阻害薬(ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブなど)、BRAF阻害薬(ベムラフェニブ、ダブラフェニブなど)
発症時期	数週～数ヶ月	数日～数週
症状	不快感、うずき 発赤 鱗屑	不快感、うずき 発赤 疼痛 荷重部位の水疱、過角化(周囲に紅斑を伴う)
分布	対称性、びまん性に分布する	荷重部位に限局

著作権：皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議（無断複製禁止）

表 5 a) 皮膚障害の重症度評価 b) 手足症候群の重症度評価

注釈：この、皮膚障害の重症度評価(分類)は、有害事象の評価であるCTCAE v4.0に則しているが、患者さんの自覚症状・日常生活への影響を重視して決定した。

a)

軽 症：軽い皮膚症状がみられるが、不快な自覚症状はなく、日常生活には差し支えない
 中等症：皮膚症状が明らかにみられ、不快な自覚症状を時に感じ、日常生活での作業に差し支える
 重 症：皮膚症状が強く、不快な自覚症状を常に感じ、日常生活の作業が著しく制限される

b)

軽 症	手掌、足底に違和感があり、発赤はないか、わずかにみられ、疼痛はなく、日常生活の作業に差し支えない
中等症	手掌、足底に発赤、水疱形成がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業、歩行に差し支えることがある
重 症	手掌、足底に発赤が著明で、大型の水疱がみられ、強い疼痛を常に感じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい

著作権：皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議（無断複製禁止）

表6 マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群への治療方針

	対応策	原因薬剤
投与開始前	胼胝、鶏眼などの処置 生活指導・予防処置指導 保湿剤	—
投与開始	予防処置開始	—
軽症：手掌、足底に違和感があり、発赤はないか、わずかにみられ、疼痛はなく、日常生活の作業に差し支えない		
	予防処置の徹底、原因の追及 保湿剤 ペリーストロング～ストロングステロイド外用剤	継続
中等症：手掌、足底に発赤、水疱形成がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業、歩行に差し支えることがある		
	保湿剤 ペリーストロング～ストロングステロイド外用剤 皮膚科専門医への紹介を検討	各薬剤毎の基準に従い、継続～休薬、再投与を行う 重症に至る可能性が高い場合は休薬
重症：手掌、足底に発赤が著明で、大型の水疱がみられ、強い疼痛を常に感じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい		
	保湿剤 ストロングステロイド外用剤 皮膚科専門医への紹介 重症な場合、ステロイド全身投与を検討	軽症以下に軽快するまで休薬、 一段階減量して再投与

著作権：皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議（無断複製禁止）

表7 手足症候群 投与開始前～手足症候群発症前に行うこと(医療者)

足底の角化、胼胝、鶏眼などの有無を確認。角化部があればサリチル酸ワセリンや尿素製剤の外用や、胼胝・鶏眼の削り処置を行う
手足症候群発症後、ステロイド外用を行うことも考え、白癬などの感染症に対しても適宜治療を行う。

外反母趾などの足趾偏位、足関節可動域制限などが上記の原因と考えられる場合には、装具や足底板の作成、鶏眼予防パッド使用の指導などを行う。

生活習慣の確認：日常生活（家事、買い物、趣味など）中の立位、歩行、手仕事などを確認、表8「患者への指導」内容に則り、
対応策をできるだけ具体的に指示を行う。

皮膚症状の記録、情報の共有のため、デジタルカメラなどで写真撮影を行える用意をしておく。

著作権：皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議（無断複製禁止）