

# 第2章

## 分子標的療法

総論			
分子標的療法	ざ瘡様皮疹	BQ12	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して保湿薬の外用は勧められるか
		BQ13	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して副腎皮質ステロイド外用薬は勧められるか
		BQ14	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して抗菌外用薬は勧められるか
		FQ15	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対してアダバレンの外用は勧められるか
		FQ16	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して過酸化ベンゾイルゲルの外用は勧められるか
		CQ17	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹の予防あるいは治療に対してテトラサイクリン系抗菌薬の内服は勧められるか
		FQ18	分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対してマクロライド系抗菌薬の内服は勧められるか
	鼻前庭炎	FQ19	分子標的治療に伴う鼻前庭炎に対して推奨される局所治療はあるか
	乾皮症	BQ20	分子標的治療に伴う皮膚乾燥（乾皮症）に対して保湿薬の外用は勧められるか
		BQ21	分子標的治療に伴う皮膚乾燥（乾皮症）に対して副腎皮質ステロイド外用薬は勧められるか
		BQ22	分子標的治療による皮膚乾燥（乾皮症）に伴う瘙痒に対して抗ヒスタミン薬の内服は勧められるか
	手足症候群	CQ23	分子標的治療に伴う手足症候群に対して保湿薬の外用は勧められるか
		FQ24	分子標的治療に伴う手足症候群に対して副腎皮質ステロイドの外用は勧められるか
		FQ25	分子標的治療に伴う手足症候群に対して創傷被覆材の使用は勧められるか
	爪囲炎	BQ26	分子標的治療に伴う爪囲炎に対して勧められる局所治療はあるか

## 分子標的治療 総論

### 【分子標的薬による外見の変化について】

分子標的薬は抗悪性腫瘍薬のうち、腫瘍細胞あるいはその支持細胞（血管など）の増殖維持にかかわる分子の機能抑制により抗腫瘍効果を示す薬である。血中増殖因子やその膜受容体など細胞外分子を標的とする抗体薬(-mab)と、増殖因子の細胞内シグナルを阻害する小分子薬(-ib)がある。多種類の分子標的薬が次々と臨床使用されるようにされるようになってきたが、本稿では主に皮膚の外見に影響の多い上皮系の癌の治療薬について述べることにする（表1）。これらの薬剤は従来薬と異なり標的細胞が限定されているため、上皮系腫瘍を標的とする薬剤では著しい骨髄抑制は回避できる。一方で、標的と同系列の増殖シグナルを用いる皮膚には高頻度に障害を生じる。特に、皮膚障害が問題となるのが上皮系細胞の増殖にかかわる上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)の機能を抑制する薬剤(EGFR 阻害薬：EGFRI)である。EGFR は大腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、乳癌、膵臓癌などで過剰発現がみられる。EGF, TGF- $\alpha$ , HB-EGF, amphiregulin 等のリガンドと細胞膜の EGFR との結合を阻害する抗 EGFR 抗体（セツキシマブ、パニツムマブ）が大腸癌や頸部癌に、EGFR の細胞内チロシンキナーゼを阻害する EGFR-チロシン(tyr)キナーゼ阻害薬（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、オシメルチニブ）が非小細胞肺癌や膵癌に適応を持ち、EGFR と HER2 の双方の細胞内チロシンキナーゼを阻害する EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害薬（ラパチニブ）が乳癌に使用される。

その他の分子標的薬として、PDGFR, VEGFR, KIT など複数のチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬としてアキシチニブ、イマチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブなどがあり、腎細胞癌、消化管間質腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、肝細胞癌、甲状腺癌、悪性軟部腫瘍、大腸癌などに使用されている。BRAF 阻害薬としてダブラフェニブ・エンコラフェニブが悪性黒色腫や結腸・直腸癌に、ダブラフェニブ・トラメチニブは非小細胞肺癌に使用される。新しい分子標的薬や併用療法、適応疾患が次々と追加されているが、近年の分子標的薬の治療法の開発においては皮疹の出にくい工夫がされている。しかし、既存の分子標的薬との組み合わせ（例：EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する VEGFR-2 阻害薬ラムシルマブと EGFR チロシンキナーゼ阻害薬エルロチニブまたはゲフィチニブの併用投与：RELAY 試験）や治療中に逐次追加投与されることもあり、依然として皮膚の変化には注意する必要がある。

EGFR は表皮細胞、外毛根鞘細胞のほか脂腺、汗腺の基底細胞にも発現している<sup>(1, 2)</sup>。EGFR 阻害は EGFR のリン酸化を抑制し、p27<sup>KIP1</sup>（サイクリン依存キナーゼ）発現上昇と PI 回転、ジアシルグリセロール、細胞増殖マーカーKi-67, MAPK(分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ)の低下をもたらす<sup>(1, 2)</sup>。表皮の萎縮と角化異常のほか、ケモカイン産生増加と好中球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、マスト細胞浸潤による炎症と表皮の一部にアポトーシスを引き起こす。また、表皮増殖は遅延し、有棘層と角層は菲薄となり、STAT3, KRT1 の発現など有棘層の早期分化（角化）がおこり、インボルクリンは増加しフィラグリンは減少し、claudin-1 発現の低下を来し、角層保水能とバリア機能の低下が生ずる<sup>(1-5)</sup>。同時に、同じく上皮系細胞で EGFR を有する皮脂腺の機能が抑制され、皮脂膜の減少を生じ、皮膚バリア機能が低下する。また、表皮抗菌ペプチド産生の低下から皮膚の易感染性が生じる<sup>(5)</sup>。また、毛包上皮の角化異常による開口部の閉塞<sup>(2, 4)</sup> が起こり、ざ瘡様皮膚炎を生じるとともに皮脂減少に影響する。さらに、汗腺機能の低下による発汗量の低下も加わり、角層内水分量の低下が生じて皮膚は“乾皮症”状態となる。そのため、四肢特に掌蹠など角層の厚い部位では亀裂を生じやすくなるが、表皮の再生が抑制

されているため治癒が遅延する。また、荷重やずれ圧を受ける足底には水疱を形成し、爪甲端が食い込みやすい爪郭部では上皮に損傷が起こり爪囲炎を生じやすく、欠損した上皮の再生の遅延から創傷治癒が阻害され、血管拡張性肉芽腫様の不良肉芽（爪郭肉芽腫）を生ずることになる。

	販売名	一般名	一般名	標的/性状	適応症	投与経路	主な副作用
1	アービタックス	セツキシマブ	Cetuximab	抗EGFR抗体	結腸・直腸癌 頭頸部癌	IV	ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、発疹、爪囲炎、癢疹、皮膚亀裂、脱毛、口唇炎、爪障害、手足症候群、蕁麻疹
2	ヘクティビックス	パニツムマブ	Panitumumab	抗EGFR抗体	結腸・直腸癌	IV	ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎、発疹、癢疹、皮膚亀裂、皮膚剥脱、爪障害、手足症候群、多毛、紅斑
3	イレッサ	ゲフィチニブ	Gefitinib	EGFR-Tk阻害薬	非小細胞肺癌	Po	発疹、癢疹、皮膚乾燥、亀裂、ざ瘡様皮疹、爪障害
4	タイケルブ	ラバチニブ	Lapatinib	EGFR/HER2-TK阻害薬	乳癌	Po	手足症候群、発疹、爪障害、皮膚乾燥、癢疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、亀裂、紅斑、爪破損、色素沈着、皮膚剥脱、爪障害
5	タルセバ	エルロチニブ	Erlotinib	EGFR-TK阻害薬	非小細胞肺癌、肺腺癌	Po	ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥・亀裂、爪囲炎・爪障害、多毛症、癢疹
6	ジオトリフ	アフアチニブ	Afatinib	EGFR/HER2,4 TK, HER1-4阻害薬	非小細胞肺癌	Po	発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、ざ瘡様皮疹、癢疹、爪障害、手足症候群、皮膚剥脱、亀裂、過角化、色素沈着、潰瘍、脱毛、多毛
7	ネクサバル	ソラフェニブ	Sorafenib	PDGFR,VEGFR,KIT,Raf K阻害薬	腎細胞癌、肝細胞癌	Po	脱毛、発疹、癢疹、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮疹、過角化、手足症候群
8	グリベック	イマチニブ	Imatinib	PDGFR,KIT,B CR-Abl TK阻害薬	消化管間質腫瘍	P o	ざ瘡様皮疹、水疱性皮疹、血管浮腫、乾癬悪化、皮膚障害、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状・斑状出血、手足症候群、発疹
9	スーデント	スニチニブ	Sunitinib	PDGFR,VEGFR,KIT,Flt3,CSF-1R,RET K阻害薬	消化管間質腫瘍 腎細胞癌 脳神経内分泌腫瘍	Po	皮膚変色、手足症候群、発疹、顔面浮腫、脱毛症、癢疹、紅斑、皮膚乾燥、紫斑、皮膚剥脱、爪異常、毛髪色素脱失変色、ざ瘡様皮疹、蕁麻疹、皮膚びらん
10	スチバーガ	レゴラフェニブ	Regorafenib	PDGFR,VEGFR,KIT,Raf阻害薬	結腸・直腸癌、肝細胞癌	Po	発疹、脱毛、皮膚乾燥、紅斑、癢疹、ざ瘡様皮疹、爪障害、多汗症
11	ヴォトリエント	パゾパニブ	Pazopanib	PDGFR,VEGFR,KIT阻害薬	悪性軟部腫瘍、腎細胞癌	Po	毛髪変色、手足症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥
12	インライタ	アキシチニブ	Axitinib	VEGFR-1,2,3K阻害薬	腎細胞癌	Po	手足症候群、発疹、皮膚乾燥、癢疹、脱毛症、皮膚障害、紅斑、過角化、皮膚剥脱、爪障害
13	ゼルボラフ	ヘムラフェニブ	Vemurafenib	BRAF阻害薬	悪性黒色腫	Po	発疹、光線過敏、脱毛、過角化、癢疹、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、手足症候群、毛孔性角化症、毛包炎、(ざ瘡様皮疹、皮膚剥脱、色素沈着障害、毛髪異常、蕁麻疹)
14	タグリッソ	オシメルチニブ	Osimertinib	EGFR-TK阻害薬	非小細胞肺がん	Po	発疹、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、湿疹、爪囲炎、そう痒症、
15	ビジンプロ	ダコミチニブ	Dacomitinib	EGFR-TK阻害薬	非小細胞肺がん	Po	ざ瘡様皮膚炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、爪囲炎、口内炎
16	タフィンラー	ダブラフェニブ	Dabrafenib	BRAF阻害薬	悪性黒色腫 非小細胞肺がん	Po	発疹、皮膚乾燥、皮膚そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光性角化症、寝汗、皮膚過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、皮膚亀裂、光線過敏症
17	ピラフトビ	エンコラフェニブ	Encorafenib	BRAF阻害薬	悪性黒色腫 結腸・直腸癌	Po	ざ瘡様皮膚炎、発疹、脱毛症、皮膚乾燥、手足症候群、そう痒症

※ 注意：ダブラフェニブ・エンコラフェニブは、MEK阻害薬（トラメチニブ・ビメチニブ）との併用により、皮疹の問題はほとんど発生しなくなっている

### 【EGFR 阻害薬による皮膚障害】

治療に伴う皮膚症状は上述のざ瘡様皮疹、乾皮症、爪囲炎のほか、乾皮症に続発する湿疹、掻痒に加えて、脱毛や毛髪異常など多岐にわたる<sup>(6-9)</sup>。病変は種類と重症度の差はあれ、ほぼ全例に認められる。一般に抗体薬がマルチキナーゼ阻害薬より高頻度で症状も早く出る傾向にある。ただ Grade3 以上の皮膚症状は数%程度と少なく、皮疹のため治療を中止する例や死亡に至る例は殆どないとされている<sup>(6-8)</sup>。しかし、病惱期が延長されるほど皮膚障害による患者の QOL の低下が顕著になり、Grade によらず、治療離脱が高まる傾向にある。これらの対応には皮膚障害の早期発見、対策に加えて、予防的なスキンケア（重要なスキンケアの中に保湿薬による保湿、丁寧な洗浄、紫外線予防や刺激・過度の外力を避けるなどが含まれている）が必要とされ、患者への指導が重要である<sup>(9-11)</sup>。

ざ瘡様皮疹<sup>(12)</sup>は、患者の 45~100%と高頻度に治療開始 1~4 週後から生じ、2~3 週をピークに徐々に減少する（**図 1**）。重症例は 10%以下とされている。尋常性ざ瘡同様に顔面、頭頸部や胸背の正中部などの脂漏部位に一致して見られる。露出部に多いため治療が求められる。頭頸部では脂漏性皮膚炎様となることもある。通常のざ瘡と異なり皮脂産生亢進や面皰形成は明らかではなく<sup>(13)</sup>、掻痒、疼痛がある。機序は感染や皮脂産生過多よりも角化異常による毛包の閉塞と炎症反応が主体と推測されている。しかし、慢性期には二次感染がみられる。そのため、抗菌薬の内服、外用に加えて、通常のざ瘡では用いない副腎皮質ステロイド薬の外用が有効性を示すとされる<sup>(1)</sup>。ただ、皮疹発症部位では非発症部位より皮脂が多いとされ皮脂の関与も推測されている<sup>(3, 14)</sup>。

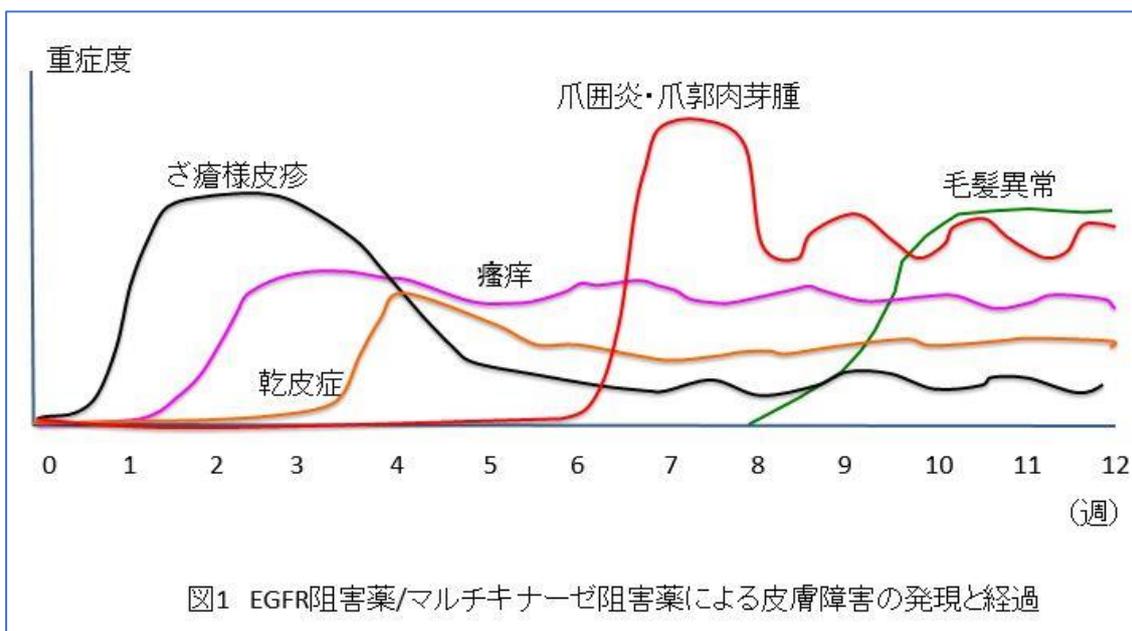


図1 EGFR阻害薬/マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害の発現と経過

乾皮症（皮膚乾燥、皮脂欠乏症）<sup>(15)</sup>は、掻痒とともに患者に強く不快を与える副作用<sup>(16)</sup>，多くの例で治療開始 1~2 ヶ月後より始まり、6 ヶ月後には全例に見られるようになり、長期続く<sup>(6, 7)</sup>（**図 1**）。セツキシマブでは 3 週と早期に、エルロチニブでは 7 週ごろ始まる<sup>(17)</sup>。しかしながら乾皮症として認識されるよりもずっと早期から皮膚バリア機能低下が生じている<sup>(18,33)</sup>。実際に経表皮水分喪失量（Trans epidermal water loss: TEWL）をテヴァメーターで測定した報告<sup>(18)</sup>では EGF-TKI（アファチニブあるいはエルロチニブ）投与後 7 日目には顔面皮膚において有意な経表皮水分喪失量 TEWL の増加が見られている。そのため表皮角層は菲薄化し、顆粒層も減少する。表皮細胞、

脂腺、汗腺の萎縮、機能低下を生じ、皮脂膜形成も低下し、皮膚バリア機能が低下する。そのため皮膚は乾燥し、鱗屑形成、落屑、微細亀裂を生じる。顕著な亀裂は乾皮症に伴い、角層の厚い手指に生じる頻度は 15～18%程度とされているが、重症例は 1%程度とされている<sup>(19)</sup>。EGFRI による乾皮症に特異な治療はなく、一般的な乾皮症同様に保湿剤などの外用や過度の洗浄、摩擦を避けるなどの生活指導が重要となる。

瘡痒<sup>(20)</sup>は、2～3 週ごろからざ瘡様病変と同時期から見られ（**図 1**）、頻度は高く 36～50%、時に大多数の症例で見られるとの意見もある。パニツムマブでは日本人患者の 33%<sup>(21)</sup>、米国で 17.4%<sup>(22)</sup>に瘡痒を生じるとされている。治療薬の減量中止にいたる Grade 3 の頻度は 2%以下にとどまる<sup>(22)</sup>。瘡痒はざ瘡様皮疹や乾皮症にもまして QOL を低下させるとされている<sup>(16)</sup>。乾皮症に湿疹病変（皮脂欠乏性皮膚炎）を生じると湿疹に準じた治療が必要となる。二重盲検試験でテトラサイクリン内服が皮膚瘡痒を抑制した報告もある<sup>(23)</sup>。抗ヒスタミン薬は皮膚瘡痒症やアトピー性皮膚炎などの瘡痒には有効であるが<sup>(24)</sup>、単独での分子標的薬治療に伴う瘡痒への効果は定まっていない。しかし、一般に抗ヒスタミン薬はヒスタミンを介した皮膚炎の瘡痒に対し効果が有ることから本症にも有効とされ<sup>(1, 6, 9, 25)</sup>、実臨床では頻用されている。

毛髪、体毛の多種類の変化が毛髪上皮細胞への障害から生じる。EGFR 阻害薬は毛髪の成長サイクルを遅延させるため、毛髪の脱落遅延や成長障害が生じ、多毛、長睫毛症、縮毛や脱毛などの変化を生じる<sup>(8)</sup>。顔面の多毛や長睫毛症は治療開始 4～8 週から始まり長期に続く<sup>(9)</sup>。剃毛、脱毛処理が勧められている。睫毛も定期的に短くする必要があり、眼科医による処置が必要なこともある<sup>(8, 9)</sup>。一方、非瘢痕性、瘢痕性の脱毛はやや遅れて 7～12 週後に生じてくる<sup>(1, 7, 9)</sup>。ざ瘡様皮疹に続発することもあり、マイルドなステロイドローションの外用や洗浄による予防を行う。非瘢痕性の脱毛にはミノキシジルの外用も考慮される<sup>(9)</sup>。

爪囲炎は、遅れて 1～2 カ月後より生じ、6 カ月以降では 50%の患者に見られるとされる<sup>(7, 9)</sup>。爪周囲（後爪郭・側爪郭）の皮膚の炎症で紅斑、浮腫、鱗屑、亀裂を伴う。運動などで外力が加わると、肥厚湾曲した爪の側縁が脆弱化した側爪郭上皮に刺入し、陥入爪を生じると疼痛を生じ、陥入した爪による不良肉芽（爪郭肉芽腫）を形成すると疼痛もより強くなる。出血は小出血にとどまるが、患者 QOL の低下を招く。肉芽は無菌性で血管の過増生によるが、メカニズムは不明で二次的な感染も生じる<sup>(7)</sup>。拇趾に多いが、一般的な陥入爪と異なり、拇趾以外の手足の爪にも多発する。陥入部の爪の切除除去とテトラサイクリン系薬の内服を行う。液体窒素による冷凍除去や外科的処置も行われる<sup>(6, 13)</sup>。抗生剤を併用し局所の強力なステロイド外用も有効とされているが<sup>(26, 27)</sup>、しばしば治療抵抗性である。テーピング（スパイラル法、アンカーテープ法、ウインドテープ法）も有効な手段となる。セツキシマブ、エルロチニブでは皮膚症状が重症な例の予後が良好とされており、皮疹の制御が治療上非常に重要である。爪の増殖障害もおこるため、一部に爪の形成異常や爪甲剥離も生じる。爪、および爪周囲のケアの基本として、丁寧な石鹸洗浄により清潔を保ち、乾燥や外力の刺激を避けることに加え、正しい爪切り（先端は皮膚よりわずかに長く、直線的にカットし、両角をやすりなどで少しだけ削る）を指導する。

#### 【マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害】

PDGF, VEGF, KIT などのチロシンキナーゼをはじめ複数の経路のリン酸化酵素の阻害を行う薬で、EGFRI とは異なる皮膚障害を早期に発症する<sup>(28)</sup>。

手足症候群<sup>(29)</sup> が最も重要な症状で疼痛を伴い QOL が低下する。ソラフェニブでは皮疹、手足症候群、脱毛は生じるが瘡痒、乾皮症は比較的少ないとされている<sup>(30)</sup>。アジア人に多いとされている<sup>(31)</sup>。

投与開始2～3週間程度で足底を中心に違和感、紅斑、しびれ、知覚過敏などを生じる。特に強い異常感覚と疼痛はQOLを低下させる。荷重部位を中心に紅斑、水疱、膿胞、びらんを生ずるようになり疼痛を来す。フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群と異なり早期に出現し、水疱周囲にリング状紅斑を生ずることが特徴である<sup>(26, 31)</sup>。薬剤により真皮上層の血管を中心に内皮障害を来し、次いで表皮の障害を来すこととなる。そのため、荷重部の圧迫と“ずれ”を起こさないよう注意する。早期の浮腫紅斑期から炎症を抑制するために局所の安静・保護を図るとともに、強力なステロイド薬の外用を行う。初期症状の抑制が治療継続の可否に関わる。重症ではミノサイクリンの内服やステロイドの内服も併用する<sup>(26, 31)</sup>。角化、乾燥の頻度は多くはないが<sup>(1)</sup>、生じた場合には亀裂を防ぐため保湿剤を使用する<sup>(26)</sup>。慢性期には角化が強くなり、胼胝、鶏眼による疼痛が強くなる。局所の荷重が疼痛や重症化の要因となるため、角質コントロールとともに圧の分散を図るため、適切な中敷き、装具の着用など履き物の工夫が重要となる。また、褥瘡予防に用いられる高すべり性創傷被覆材の使用も考慮される<sup>(32)</sup>。

毛髪の変化もマルチキナーゼ阻害薬で認められる。毛髪の変色や皮膚の色素脱失がスニチニブなどKIT阻害作用を持つ薬剤の使用開始後5～6週で発症する<sup>(33)</sup>。この変化は可逆的で投与中止後2～3週間で回復する。KITシグナルを介したメラノサイトの機能抑制によると推測されている。

#### 【BCR-ABL 融合遺伝子産物チロシンキナーゼ阻害薬による皮膚障害】

BCR-ABLチロシンキナーゼは*abl*遺伝子と*bcr*遺伝子が融合した*bcr-abl*遺伝子を持つフィラデルフィア染色体由来のチロシンキナーゼであるが、Bcr-Ablチロシンキナーゼ活性を阻害するイマチニブは急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病に使用されるだけでなく、KITチロシンキナーゼ活性の阻害効果も有することから、消化管間質腫瘍のなどにも使用され、12%程度に皮膚障害を生じる<sup>(27, 28)</sup>。臨床症状が播種性紅斑、浮腫性紅斑、多形紅斑など通常のアレルギー性の薬疹と鑑別が困難な症例も少なくなく、Stevens-Johnson症候群などの重症薬疹も引き起こすことがあり慎重な対応が必要である。強力なステロイドの外用やステロイドの内服が適応になることもある<sup>(27)</sup>。

### トピック：頻度は少ないが重要な皮膚障害と治療

#### (1) びらん・皮膚潰瘍 (図2)

EGFR(上皮成長因子受容体)阻害薬はいくつかの典型的な皮膚障害を生じるが、ときにざ瘡様皮疹と皮膚乾燥という表皮の変化が起こった数ヶ月後、続発性にびらんや多発潰瘍が生じることを経験する。ざ瘡様皮疹は表皮の障害であるが、同部位にびらんが生じ潰瘍へと進行するのは真皮にも障害が起こっているからであるが、障害をうけるのは主に真皮毛細血管と考えることができる<sup>(34)</sup>。

表皮に病変が生じ、びらんを経て潰瘍形成に至るにはさまざまな原因が考えられる。そのうち重要なものは真皮の動脈および静脈に生じる血管障害、血圧の変化、感染、好中球による組織障害、血球系あるいは腫瘍随伴性の病態などである。EGFRはその名の通り上皮成長因子受容体であるが、基礎研究では培養皮膚血管内皮にはEGFRが発現すること、さらにEGFRを発現した血管内皮細胞はEGFR阻害薬の存在下で遺伝子組み替えEGFを培養系に添加しても細胞機能が抑制されることが示唆されており、これは真皮血管内皮細胞がEGFR阻害薬の標的になる可能性を示唆している。病変部に細菌感染や血流のうっ滞

が加わるとざ瘡様皮疹の表皮部分が脱落した形状の難治性潰瘍が多発する<sup>(35)</sup>。この皮疹に対する局所治療として、細菌感染の合併の有無を確認したのち、抗菌薬や抗潰瘍薬の外用を行う。この皮疹は殿部の殿裂を中心に左右対称にできることが多く、全身状態が悪く坐位や臥床の時間が長い患者の場合は褥瘡と同様の理由で難治である。また殿部以外にも肘や膝の関節の伸側、下腿の伸側、大腿の屈側など皮膚乾燥のおこりやすい部位や体位によって圧迫が加わりやすい部位であれば全身各所に出現する。女性の乳房（内側下部および外側下部[いわゆる B および D 領域]）にも生じることがある。

## (2) アナフィラクトイド紫斑様の皮疹 (図 3)

真皮血管内皮細胞が EGFR 阻害薬による標的ダメージを受け、さらに黄色ブドウ球菌などの細菌感染により血管が破綻し、一見アナフィラクトイド紫斑様の皮疹を呈することがある。感染菌に有効な抗菌薬の使用により顕著な改善が見られたとの報告がある<sup>(36,37)</sup>。

## (3) 頭部の膿疱・痂皮 (図 4)

ざ瘡様皮疹が重症化すると、局所の炎症や搔破の際の刺激などが加わり、角質、浸出液および血液による痂皮が形成される。頭皮では痂皮が皮膚正面に堆積して毛髪と固着するため、外用剤が皮膚に到達せずに症状のコントロールが困難になる。同様の理由で直接頭皮局所のスキンケアもできないため、患者の QOL を損なうこととなる。

そこで、この痂皮を除去するためのスキンケアが必要となるがこれに関しては一定の方法が確立されているわけではない。おそらく全国の施設で創意工夫された様々な方法が考案されていると思われる<sup>(38)(39)</sup>。

重要なことはスキンケアの原点に立ち返り、皮膚を保護しながら清潔に保ち、うるおいを与えるとともに外用薬の効果が最大限となるよう親身になって指導し、患者にその方法を身につけてもらうことである。

以下に頭部の膿疱・痂皮に対する適切なスキンケアと治療方法の 2 つのモデルケース A 式・B 式※を示す。

### ※1 スキンケアと治療の手順 A 式

1. 温タオルやシャワーなどで頭皮を湿らせる。
  2. オリーブオイルを外用し、さらに温タオルで抑えて痂皮を浸軟させる。
- 痂皮が十分に浸軟し、頭皮の表面や頭髮から容易に除去できるようになるまで 1 と 2 を繰り返す。
3. オリーブオイルを外用しながら、痂皮を愛護的に除去していく。
  4. 泡石けんやシャンプーの泡でオリーブオイルを洗い落とし、頭皮をすすぎ、タオルで押さえ拭きする。
  5. ステロイド外用剤を塗布する。
  6. 上記のケアが疼痛のために困難な場合は、キシロカインゼリーやスプレーなどの局所麻酔薬を部分的に使用する。
  7. 痂皮が多い場合は一度のケアでは除去できないこともあるため、自宅でも同様にケアができるように指導する。

### ※2 スキンケアと治療の手順 B 式

※1、A 式のオリーブ油に変えて尿素含有外用剤をたっぷり（20 g）外用し、ラップで覆う（約 20 分間 ODT とする）。さらに温タオルを用いて蒸らすと効果的である。4.以降は同様であるが、尿素含有外用剤により疼痛が生じる場合はキシロカインゼリーやスプレーなどの局所麻酔薬をあらかじめ使用すると良い。

以上のように、膿疱と痂皮の形成の原因であるざ瘡様皮疹とこれに伴う毛のうとその周囲の皮膚の炎

症を抑えることが重要である。この効果を患者本人が身をもって経験すると、その成功体験から患者のモチベーションが保たれることとなり、膿疱・痂皮の再増悪を防ぐことができる。



図 2



図 3



図 4

### 【外用保湿薬の選択はどのようにされるべきか】

分子標的薬の皮膚障害に特異的に有用とされる保湿剤は存在せず，保湿剤単独の臨床試験も限られており<sup>(40)(41)</sup>，エビデンスは少ない。臨床的には皮膚表面に多数の微細な亀裂形成や鱗屑形成を見る状態となり，魚鱗癬様症状を示すこともある。欠損した皮脂膜を補い，皮膚の被刺激性を緩和し，表皮の再生を補助するとともに，低下した角層水分保持能を補う機能成分により皮膚の柔軟性を確保する。外用治療には，乾皮症（皮脂欠乏症）や魚鱗癬に一般的な保険適用のある保湿薬として主に使われているものとしてヘパリン類似物質様物質（以下ヘパリノイド）外用薬、尿素外用薬があるが、ヘパリノイドでは油中水型(W/O)クリーム，水中油型(O/W)クリーム，ローション剤（乳剤性、水溶性）があり，尿素系外用薬も W/O クリーム・O/W クリーム，ローション剤（乳剤性、水溶性）がある。そのほかクリーム剤としてザーネ軟膏®（クリーム），ユベラ軟膏®（クリーム），親水軟膏があり、疎水性軟膏として白色ワセリン（プロペト®），アズノール軟膏®，紫雲膏などが用いられている。海外ではサルファサリチル酸クリーム<sup>(42)</sup>や乳酸クリーム，酪酸アンモニウム<sup>(43)</sup>の報告があるが，無認可のため国内では使用されていない。

剤形：ローションやクリーム剤はべとつかず外用しやすいため，治療が継続されやすいため推奨されている。界面活性剤を含むため亀裂部に疼痛を生じることもある。特にアルコールを多く含むローションは乾燥を増強することや，亀裂部に熱感や疼痛を来すため避ける。クリーム剤には脂質の多い順に W/O・O/W クリーム，乳剤性・水溶性ローションの剤形があるが，予防的外用はローションやクリーム剤から始め，乾燥が進行するに従い順次油分の多いものに変更するのもよい。特に微細な亀裂がある場合には W/O クリームが皮膚の被覆力が高く刺激も少ないため選択する<sup>(44)(45)</sup>。鱗屑，亀裂が明らかな場合には被覆力が強く痛みが少ない疎水性基剤の薬剤（軟膏）が適応となる。顔面はクリーム剤，四肢は疎水系薬剤が勧められる<sup>(44)(46)(47)</sup>。有毛部は毛孔の閉塞による毛包炎を避けるためクリームを，毛孔の無い掌蹠には軟膏剤が勧められている<sup>(46)</sup>。また，季節変化が激しい日本では，乾燥が著しい冬期には油脂分の多い軟膏薬や W/O 型クリームを選択する。発汗量の多くなる夏期は，浸軟や汗口の閉塞を避けるためローションなど油脂の少ない製剤を選択する。浸軟した時は細菌培養を行う<sup>(44)</sup>。

薬剤：ヘパリノイド（W/O・O/W クリーム，乳剤性・水溶性ローション）は本邦特有の薬剤であるが保湿能が高く皮脂欠乏症の保険適応を持ち刺激も少ない。ゲフィチニブとエロルチニブ治療患者に対する臨床試験でヘパリノイド外用薬は 6 週後に無処置群に比し有意に角層内水分量の増加を認め，乾燥ス

コアにも効果を示しており、有効な治療の1つと言える<sup>(40)</sup>。ただ、ローション剤の基剤の性状には乳剤性や水溶性と製品間に著しい差があるので注意を要する。手足症候群での尿素剤との比較では有効性が高い報告があるが症例数が限られている<sup>(41)</sup>。尿素外用剤は魚鱗癬、老人性乾皮症、足底角化症、足趾部皸裂性皮膚炎、魚鱗癬の保険適応を持ち、国内では10~20%濃度の製剤がある。安価であることもあり広範囲に使用でき、広く国内外で使われ使用が勧められている<sup>(46)</sup>。尿素は角質融解作用があり保湿効果も高く5~10%のクリーム剤が推奨されている<sup>(33)</sup>。尿素外用剤の刺激性<sup>(42)</sup>はpHの低いO/Wクリームで強くでることがある<sup>(48)</sup>ため、中性の薬剤やW/Oクリームを選択しても良い<sup>(49)</sup>。亀裂が明らかな場合や四肢のざ瘡様皮疹のない部位<sup>(46)</sup>では被覆力の強い疎水性薬剤（軟膏剤）が適応となり、白色ワセリン・プロペトやアズノール軟膏が用いられるが、少数だが紫雲膏の有効の報告もある<sup>(50)</sup>。ただ、EGFRI治療中はバリア障害から感作が懸念され、ラノリンなどの添加物による接触皮膚炎に注意する。亀裂部に二次感染が疑われる場合には、疎水性のテトラサイクリンやゲンタマイシン軟膏のほかキノロンの外用薬を用いる。亀裂が大きいときはハイドロコロイドドレッシングも使用する<sup>(32)</sup>。肥厚した角質がある場合、除去の効果のあるスキンケア剤として、サリチル酸含有外用薬<sup>(43)</sup>が用いられるほか乳酸クリーム（本邦では保険外）、酪酸アンモニウム（保険外）が用いられることもある。

そのほか保湿を目的とするOTC薬、医薬部外品、化粧品には多種の剤形が（W/O・O/Wクリーム、ローション、ゲル）市販されており予防的スキンケアに使用される<sup>(41) (51) (52) (53)</sup>。

分子標的薬特に上皮系悪性腫瘍の治療に用いられる上皮細胞増殖因子受容体の機能阻害薬(EGFRI)による治療ではいかに皮膚症状を軽減しながら治療の継続を図るかが課題となる。皮膚障害は外見上の変化に加えて瘙痒、疼痛などの症状で患者への負荷が加わるため、速やかで適切な対応が求められている。

## 【定義】

ざ瘡様皮疹<sup>(12)</sup>：CTCAE（Ver.5）では典型的には顔面、頭皮、胸部上部、背部などに出現する紅色丘疹および膿疱とされ、脂漏部位の毛包・脂腺に一致してみられる。Grade1：体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない。Grade2：体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限。Grade3：体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う；身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染。Grade4：生命を脅かす；紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う。Grade5：死亡。

乾皮症（乾燥皮膚、皮脂欠乏症）<sup>(15)</sup>：CTCAE（Ver.5）では鱗屑を伴った汚い皮膚；毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚とされ、皮脂欠乏を伴った皮膚の乾燥状態で、鱗屑や亀裂を伴う。Grade1：体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない。Grade2：体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限。grade3：体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う；身の回りの日常生活動作の制限。

瘙痒症<sup>(20)</sup>：CTCAEでは強いそう痒感とされ、強い痒みを感じる異常な状況。Grade1：軽度または限局性；局所治療を要する。Grade2：激しいまたは広範囲；間欠性；搔破による皮膚の変化（例：浮腫、丘疹形成、擦過、苔蘚化、滲出/痂皮）；内服治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限。Grade3：激しいまたは広範囲；常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制

療法を要する。

手足症候群：<sup>(29)</sup> CTCAEの手掌・足底発赤知覚不全症候群に相当する病態で、手掌や足底の発赤、著しい不快感、腫脹、うずきとされ、掌・足底発赤知覚異常から腫脹、水疱・膿疱形成を伴い疼痛が著しい。Grade1: 疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)。Grade2: 疼痛を伴う皮膚の変化(例: 角層剥離, 水疱, 出血, 亀裂、浮腫, 角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限。Grade3: 疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例: 角層剥離, 水疱, 出血, 亀裂、浮腫, 角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限。

爪囲炎: CTCAEには正確に一致するものがない<sup>(54)</sup>。爪周囲(後爪郭・側爪郭)に生じる皮膚炎で紅斑、鱗屑、亀裂を伴う。陥入爪を生じ、肉芽病変(爪郭肉芽腫)を伴うと強い疼痛を生じる。拇趾だけでなく他の手足の爪にも多発する。Grade1: 痛みを伴わない、発赤、逆むけ。Grade2: 痛みを伴う爪の周囲の発赤、腫脹、浸出液。Grade3: 肉芽形成、痛みが著しく、日常生活(着衣、脱衣、食事の準備、仕事など)に支障がある。

#### 【参考文献】

- 1) Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(10):803-12.
- 2) Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):110-24.
- 3) 中原 剛. 上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) 阻害薬による皮膚障害— 臨床症状, 治療・対策, 病態・発症機序について. *西日本皮膚科*. 2015;77(3):203-9.
- 4) Han SS, Lee M, Park GH, Bang SH, Kang YK, Kim TW, et al. Investigation of papulopustular eruptions caused by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):371-9.
- 5) Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, Buhren BA, Amberg N, Smolle V, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5(199):199ra111.
- 6) 山崎直也. 分子標的薬剤によっておこる皮膚症状と対策. *Visual Dermatology*. 2012; 11(7):756-761.
- 7) Osio A, Mateus C, Soria JC, Massard C, Malka D, Boige V, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):515-21.
- 8) Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):657-70.
- 9) Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079-95.
- 10) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, 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*. 2010;28(8):1351-7
- 11) Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, Fukushima H, Sasaki T, Iwanaga I, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol*. 2015;11(4):617-27.
- 12) JCOG. 10037847 Rash acneiform. ざ瘡様皮疹. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 : CTCTE v40-JCOG. 2016:p54.

- 13) 山本有紀, 上田弘樹, 山本信之ほか. EGFR 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-. 臨医薬. 2016;32(12):941-949.
- 14) Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Itoh E, Kido-Nakahara M, Nakanishi Y, Furue M. Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2015;8:259-63.
- 15) JCOG. 10013786 Dry skin 皮膚乾燥. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 : CTCTE v40-JCOG. 2016:p53.
- 16) Clabbers JM, Boers-Doets CB, Gelderblom H, Stijnen T, Lacouture ME, van der Hoeven KJ, Kaptein AA. Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events. *Support Care Cancer.* 2016;24(2):513-21.
- 17) Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, et al. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol.* 2014;53(3):376-84.
- 18) Kikuchi K, Nozawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Higashiyama A, Asano M, Fujiwara Y, Kanda S, Ohe Y, Takashima A, Boku N, Inoue A, Takahashi M, Mori T, Taguchi O, Inoue Y, Mizutani H. Instrumental evaluation sensitively detects subclinical skin changes by the epidermal growth factor receptor inhibitors and risk factors for severe acneiform eruption. *J Dermatol.* 2019 Jan;46(1):18-25. doi: 10.1111/1346-8138.14691. Epub 2018 Nov 7.
- 19) Valentine J, Belum VR, Duran J, Ciccolini K, Schindler K, Wu S, Lacouture ME. Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):656-67.
- 20) JCOG. 10037087 Pruritus そう痒症. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 : CTCTE v40-JCOG. 2016:p54.
- 21) Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y, et al. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(5):321-6.
- 22) Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):708-20.
- 23) Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer.* 2008;113(4):847-53.
- 24) Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, Umeda K, Morikawa T, Umeda-Togami K, et al. Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2015;24(3):227-9.
- 25) Lacouture ME, Sibaud V, Gerver PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(2):157-170. [PMID: 33248228]
- 26) 清原祥夫. 【分子標的薬の有害事象とその対策】分子標的薬による皮膚障害とその対策. 臨床外科. 2012;67(7):869-77.
- 27) 磯田憲一, 水谷 仁. 【最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見】抗悪性腫瘍薬の副作用とその対策 皮膚障害. 日本臨床. 2014;72(増刊2 最新がん薬物療法学):574-8.
- 28) Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(4):545-70.
- 29) JCOG. 10054524 Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome 手掌・足底発赤知覚不全症候群. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 : CTCTE v40-JCOG. 2016:p54.
- 30) Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wu Z, Wang Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(4):344-50.
- 31) 清原祥夫. 分子標的治療薬と皮膚障害. 癌と化学療法. 2012;39(11):1597-602.
- 32) Shinohara N, Nonomura N, Eto M, Kimura G, Minami H, Tokunaga S, Naito S. A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2014;25(2):472-6.

- 33) Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6(7):491-500.
- 34) Garcia-Malinis AJ, del Valle Sanchez E, Sanchez-Salas,MP, del Prado E, Coscojuela C, Gilaberte Y. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 Cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *JEADV*. 2017;31:1757-1763.
- 35) 西澤 綾.[皮膚障害の治療] びらん・潰瘍. 月刊薬事. 2019;61(8):1385-1389.
- 36) 白藤宜紀. EGFR 阻害薬による皮膚障害と治療. *医学のあゆみ*. 2012;241(8):567-572.
- 37) 平川聡史. アナフィラクトイド紫斑病/IgA 血管炎様の皮疹. *JASCC がん支持療法ガイドシリーズ がん薬物療法に伴う皮膚障害アトラス& マネジメント* (日本サポーターブケア学会編), 金原出版, 第 1 章 EGFR 阻害薬, 2018,p60-63.
- 38) 山崎直也. 重症化したときのスキンケア. *JASCC がん支持療法ガイドシリーズ がん薬物療法に伴う皮膚障害アトラス& マネジメント* (日本サポーターブケア学会編), 金原出版, 第 1 章 EGFR 阻害薬, 2018,p32-33.
- 39) 市川智里.[皮膚障害の治療] ざ瘡様皮疹のケア (頭皮の乾燥や痂皮含む). 月刊薬事. 2019;61(8):1397-1400.
- 40) 中原剛士, 師井洋一, 高山浩一, 中西 洋一, 古江 増隆. 上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬における皮膚障害に関する皮膚生理学的変化と保湿剤の有用性の検討. *西日本皮膚科*. 2014;76(3):242-7.
- 41) 志田敏宏, 加藤智幸, 富田善彦, 豊口禎子, 白石 正. マルチキナーゼ阻害剤の手足症候群発現に対する尿素軟膏およびへパリン類似物質含有軟膏塗布による予防効果の比較. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2013;49(12):1293-7.
- 42) Gridelli C, Maione P, Amoroso D, Baldari M, Bearz A, Bettoli V, et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(2):155-62.
- 43) Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, Hauschild A, Rapoport BL, Boers-Doets CB, Lacouture ME. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol*. 2011;50(2):129-46.
- 44) Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33.
- 45) 山崎直也, 末木博彦, 木村 剛, 古瀬純司, 飯島正文. ソラフェニブによる手足症候群—予防法と対処法. *皮膚病診療*. 2010;32(8):836-40.
- 46) Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer*. 2007;43(5):845-51.
- 47) Roé E, García Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):429-37.
- 48) Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):463-72.
- 49) 山崎直也, 末木博彦, 木村剛, 古瀬純司, 飯島正文. ソラフェニブによる手足症候群—予防法と対処法. *皮膚病診療*. 2010;32(8):836-40.
- 50) Hayashi A. 癌治療に関連した皮膚合併症に対する紫雲膏の臨床適用 (Clinical application of shiunko for dermal complications related to cancer treatment). *Journal of Traditional Medicines*. 2013;30(1):27-30.
- 51) Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):165-74.
- 52) 上川晴己, 中村将人, 五十嵐和枝, 木村純子, 佐々木明美, 今井栄美子, 塩原麻衣. 進行再発大腸癌に対する cetuximab 療法における皮膚障害に対するセラミドクリーム の有用性および安全性の検討. *相澤病院医学雑誌*. 2013;11:21-7.
- 53) Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, et al. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad*

Dermatol Venereol. 2013;27(9):1071-80.

- 54) 平川聡史、森ひろみ. 皮膚障害の評価方法を教えてください. 分子標的薬を中心とした皮膚障害—診断と治療の手引き (四国がんセンター化学療法委員会皮膚障害アトラス作成ワーキンググループ編), メディカルレビュー社, 第5章 Q1, 2014. p65-74

## BQ12 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して保湿薬の外用は勧められるか

### 【ステートメント】

分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して保湿薬単剤では効果を認めないが、皮膚の状態を健常に保つ目的で、全体の治療のひとつである保湿薬を切り離すことはできない。このため分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して保湿薬の外用が一般的におこなわれている。

### 背景・目的

ざ瘡様皮疹は患者の QOL を低下させる。そこで、ざ瘡様皮疹に対する保湿薬外用の有用性について概説する。

### 解説

分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に限定した保湿薬外用について、その有用性を検討した報告はわずかである。したがってエビデンスは乏しい。一般に、保湿薬の主たる目的は、皮膚の乾燥を治療・予防することである。したがって、保湿薬が、ざ瘡様皮疹を予防あるいは治療しうるかどうかは、慎重に検討する必要がある。

ざ瘡様皮疹を含む皮膚障害について、その予防効果が、複数の臨床試験で検討されている。いずれも保湿薬を含んだ複数の薬剤を用いて、皮膚障害に対する予防的介入の有用性を示している<sup>1)-4)</sup>。ステロイド外用薬とテトラサイクリン系薬剤の内服が併用されており、ざ瘡様皮疹に対する保湿薬そのものの予防効果を評価するには至らない。

本邦において、EGFR 阻害薬投与時の保湿薬とざ瘡様皮疹の発現を検討した3件の臨床研究が報告されている。ゲフィチニブあるいはエルロチニブを投与された8例の非小細胞肺癌患者で角質水分量、皮膚乾燥とざ瘡様皮疹の発現について検討されている。保湿薬の塗布により皮膚乾燥の軽減には効果を認めるも、角質水分量の変化とざ瘡様皮疹の発現には関連は認められなかった<sup>5)</sup>。またセツキシマブあるいはパニツムマブ治療をうける大腸がんあるいは頭頸部がん患者22名においてミノサイクリンの予防内服をおこなった上で、保湿薬の予防塗布群と乾燥や落屑の皮膚症状が出現後に保湿薬を開始する群の比較試験が行われた。その結果、皮膚乾燥には保湿薬の予防塗布が有効であったが、ざ瘡様皮疹の発現時期、頻度では両群に差を認めなかった。22名が登録され、最終15名で解析が行われており、リスク因子に関する割り付けがなされていない少数例での研究である<sup>6)</sup>。3つ目の研究はエルロチニブの服用開始と同時に保湿薬を1日3回塗布し、ざ瘡様皮疹の発現頻度、発現までの期間並びにそのGradeを観察した単群の12例の報告である。結果は、ざ瘡様皮疹の発現率は100%であり、発現までの期間中央値は6日でGrade最大値は観察期間内でGrade1が67%、Grade2が33%であった。結論として、過去の報告<sup>7)</sup>と比べてエルロチニブによる皮膚障害に対する保湿薬の外用単独は、ざ瘡様皮疹の発現頻度や発現までの期間を遅延させる予防的効果は期待できないことが示唆された<sup>8)</sup>。

これらの研究から、ざ瘡様皮疹に対し保湿薬の外用単独だけでは有用ではないと思われる。

しかしざ瘡様皮疹の発現や重症化予防のために重要なスキンケアの中に保湿薬による保湿、丁寧な洗

浄、紫外線予防や刺激を避けるなどが含まれている。実際、ざ瘡様皮疹に対する予防あるいは治療に対する国内外のコンセンサスあるいはガイドラインでは、保湿薬の予防的外用は他の薬剤とともに推奨されている<sup>9),10)</sup>。保湿薬を推奨する一方、そのエビデンスが不足していることも指摘されている。しかしEGFR阻害薬に伴う皮膚症状は、ざ瘡様皮疹のみならず皮膚乾燥（乾皮症）、皮膚乾燥に続発する湿疹、搔痒などがあり、複合的な皮膚症状から保湿薬の予防的外用は推奨されている。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMedで“Afatinib” “Erlotinib” “Gefitinib” “Panitumumab” “EGFR” “Acneiform eruption” “papulopustular” “skin toxicity” “Urea” “Heparin” “Ointments” “Vaseline” “Skin Cream” “lotion” “moisturizer”等のキーワードで検索した。医中誌Web・Cochrane Library・CINAHLでも同等のキーワードで検索した。検索期間は2015年4月1日から2020年3月31日までとし、185件がヒットした。この中から主要な論文を抽出するとともに、ハンドサーチでも関連文献を検索した。

#### 参考文献

- 1) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, 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.* 2010;28(8):1351-1357. [PMID: 20142600]ランダム
- 2) Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol.* 2015;11(4):617-627. [PMID: 25686117]ランダム
- 3) Yamada M, Iihara H, Fujii H, et al. Prophylactic Effect of Oral Minocycline in Combination with Topical Steroid and Skin Care Against Panitumumab-induced Acneiform Rash in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2015;35(11):6175-6181. [PMID: 26504047]ランダム
- 4) Nishino K, Fujiwara Y, Ohe Y, et al. Results of the non-small cell lung cancer part of a phase III, open-label, randomized trial evaluating topical corticosteroid therapy for facial acneiform dermatitis induced by EGFR inhibitors: stepwise rank down from potent corticosteroid (FAEISS study, NCCH-1512). *Support Care Cancer.* 2020. [PMID: 32918131]ランダム
- 5) 中原剛土, 師井洋一, 高山浩一, 中西洋一, 古江増隆. 上皮成長陰影受容体 (EGFR) 阻害薬投与に伴う皮膚生理学的変化の部位さと保湿剤の有用性の検討. *西日皮膚.* 2015;77(4):399-405. [医中誌 Web: 2015375768]非ランダム
- 6) Watanabe S, Nakamura M, Takahashi H, et al. Dermopathy associated with cetuximab and panitumumab: investigation of the usefulness of moisturizers in its management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:353-361. [PMID: 28932126]ケースシリーズ
- 7) Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, et al. Postmarketing surveillance study of erlotinib in Japanese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis of 3488 patients (POLARSTAR). *J Thorac Oncol.* 2012;7(8):1296-1303. [PMID: 22610257]コホート

- 8) 宋 村盛, 鈴木豊史, 藤井瑞恵, 井一真由美. ヘパリン類似物質含有軟膏の塗布におけるエルロチニブ誘発皮膚障害の発現時期に及ぼす性別の影響. 日病薬誌. 2015;51(2):216-219.[ 医中誌 Web: 2015129877] ケースシリーズ
- 9) 山本有紀, 上田弘樹, 山本信之ほか. EGFR 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-. 臨床医薬. 2016;32(12):941-949. ガイドライン
- 10) Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(2):157-170. [PMID: 33248228]ガイドライン

## BQ13 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して副腎皮質ステロイド外用薬は勧められるか

### 【ステートメント】

ざ瘡様皮疹の治療及び悪化の予防に対して副腎皮質ステロイド外用薬を用いることは、自覚症状や皮疹の軽減を目的として、高いエビデンスは無いが勧められる。

### 背景・目的

EGFR 阻害薬において高頻度に生ずるざ瘡様皮疹は顔面を中心に前胸部や背部に好発する。特に顔面の脂漏部位に一致して出現する事が多く<sup>1)</sup>、炎症に伴う疼痛や搔痒感だけでなく皮疹による外観も QOL を大きく損なう原因となる。EGFR 阻害薬によって出現するざ瘡様皮疹は若年男性に多い傾向があり、また用量依存性との報告もある<sup>2)</sup>。外用薬治療が重要な位置を占めることから、分子標的薬に伴うざ瘡様皮疹に対するステロイド外用薬の有用性を検討した。

### 解説

ざ瘡様皮疹に対するステロイド外用薬単独での有用性を検証した臨床試験は検索の範囲内では認められず、現状では本治療の高いエビデンスは存在しない。

海外では皮疹の Grade に関わらず弱いヒドロコルチゾンの外用が推奨されている<sup>3)</sup>。国内においては比較的強いステロイド外用薬を用いることが推奨されており、体幹・四肢に対してはベリーストロングクラス以上の外用薬を用い、症状が改善傾向にある様であれば、ステロイド外用薬の副作用予防の観点から徐々にランクダウンすることが必要とされている<sup>4) 5) 6)</sup>。一方、顔面への外用に対しては、現在 EGFR 阻害薬による顔面のざ瘡様皮疹に対するステロイド外用薬治療に関するランダム化比較第Ⅲ相試験 (FAEISS 試験) の解析が行われており結果が待たれるところである。

エルロチニブによる皮膚障害に関する国内全例調査 (非小細胞性肺がん 9909 例) の解析では、約 60% の症例にざ瘡様皮疹を含む皮膚障害を認めた。皮膚障害が出現した患者の 75% では皮疹出現後 4 日以内にステロイド外用薬による治療が開始され、ミディアムクラスのステロイド外用薬から開始された症例の約 30% は治療継続中にストロングクラス以上へのランクアップが必要となった<sup>7)</sup>。皮疹の回復までの期間についても、ストロングクラス以上の外用薬で対応を開始した症例は軽快回復まで 40.0 日 (中央値) であったがミディアムクラスから開始した症例では 71.5 日 (中央値) を要し、ストロングクラスから導入した症例の方が短期間で回復をしたと報告されている<sup>7)</sup>。このことからステロイド軟膏を強いクラスから使用することにより皮疹を早期にコントロールできる可能性が考えられた。

STEPP 試験 (パニツムマブを含む薬物療法における皮膚障害に対する予防的治療と対症療法との比較試験) では予防的治療 (保湿薬・サンスクリン・ステロイド外用薬・ドキシサイクリン内服) をパニツムマブ投与前日から行った群では皮膚障害出現後から治療を開始した群に比べ Grade 2 以上の皮膚障害発現頻度が減少したと報告されている<sup>8)</sup>。国内における類似試験である J-STEPP 試験においても同種の予

防的治療によりざ瘡様皮疹の重症度の軽減が報告されている<sup>9)</sup>。但し、これらの試験による予防的治療の効果が抗菌薬、保湿薬、ステロイド外用薬のいずれによるものかは不明である。

分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹の好発部位は、顔面・前胸部・背部など酒さ様皮膚炎やステロイドざ瘡等のステロイド外用薬によって生じる副作用の好発部位でもあるため、強いクラスのステロイド外用薬を漫然と塗布することを避け、症状に応じてステロイド外用剤のクラスを考慮する必要がある。治療に伴うざ瘡様皮疹のピークは治療開始早期の2週間と報告されており<sup>10)</sup>、ざ瘡様皮疹にステロイド外用薬を導入しても皮疹が遷延する場合はステロイド外用薬の副作用である可能性も考える必要がある。またステロイドの長期外用により白癬菌の発生などを認める場合があることから、ステロイド外用薬の使用によっても皮疹が遷延する場合や、治療開始時と皮疹の形態が変化してきた場合、癢痒感などの自覚症状が出現してきた場合、排膿などが認められるようになった場合など有効性が疑わしい場合は積極的に皮膚科専門医へのコンサルトが望ましいと考える。

### 検索キーワード・参考にした二次資料

「がん患者に対するアピランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed、Cochran、Cinahl で” EGFR”、” Acneiform Eruption”、” rash”、” Exanthema”、” Steroids”、” Acne-like”、等のキーワードで検索した。医中誌にて” 分子標的薬”、” EGFR”、” ざ瘡様皮疹”、” 副腎皮質ホルモン”、” ステロイド”、等で検索した。検索期間は 2015 年 1 月から 2020 年 3 月までとし、134 件が抽出され、この中から主要な論文を抽出した。加えて重要文献をハンドサーチで検索した。

### 参考文献

- 1) Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol*.2004;151(1):238-41  
[PMID 15270903] ケースシリーズ
- 2) 山崎直也, 坂本繁. 進行・再発の結腸・直腸癌に対するパニツムマブ投与時の皮膚障害発現についての検討 パニツムマブ特定使用成績調査のサブ解析. *日皮会誌*.2014;124(14):3159-70 コホート
- 3) Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garney J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*.2007;12(5):610-21  
[PMID 17522250] レビュー
- 4) 川島 眞, 清原祥夫, 山崎直也, 仁科智裕, 山本信之. 分子標的薬に気委員する皮膚障害対策 皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議の報告. *臨医薬*.2014;30(1):975-81 ガイドライン
- 5) 清原祥夫. がん化学療法による皮膚障害—分子標的抗がん剤 (EGFR 阻害薬) を中心に. *WOC nursing*. 2014;2(6):11-6 レビュー
- 6) Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities : treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Am Acad Dermatol*.2013;69(3):463-72  
[PMID 23602600] レビュー
- 7) Yamazaki N, Kiyohara Y, Kudoh S, Seki A, Fukuoka M. Optimal strength and timing of steroids in the management of erlotinib -related skin toxicities in a post-marketing surveillance study (POLASTAR) of

9909 non-small-cell lung cancer patients. Int J Clin Oncol.2016;21(2):248-53

[PMID 26499382] コホート

- 8) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, 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.2010;28(8):1351-7 [PMID 20142600] ランダム
- 9) Kobayashi Y,kKomatsu Y,Yuki S,et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer:HGCSG1001 study ;J-STEPP. Future Oncol.2015;11(4):617-27 [PMID 25686117] ランダム
- 10) 山崎直也。分子標的薬剤によって起こる皮膚症状と対策.Visual Dermatol.2012;11(7:756-61) レビュー

## BQ14 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して抗菌外用薬は勧められるか

### 【ステートメント】

軽症のざ瘡様皮疹の治療に抗菌外用薬を用いることについては、高いエビデンスは無いが自覚症状や皮疹の軽減を目的に勧められる。

### 背景・目的

EGFR（上皮生長因子受容体：epidermal growth factor receptor）阻害薬によるざ瘡様皮疹は、顔面の脂漏部位に最も多く前胸部や背部にも好発する。炎症に伴う疼痛や搔痒感だけでなく皮疹による外観もQOLを大きく損なう原因となる。これらの症状は一般的なざ瘡（ニキビ）にも認められるが、その際、抗菌外用薬は有用な治療法であり実際の診療において広く使用されている。分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対する外用療法はステロイド外用薬と同様に抗菌外用薬による治療も重要な位置を占めるとされており、分子標的治療薬に伴うざ瘡様皮疹に対しての抗菌薬外用薬の有用性について検討した。

### 解説

ざ瘡様皮疹に対する治療としては、重症度に関わらずクリンダマイシンの外用が海外のコンセンサス及びガイドラインにて推奨されている<sup>1)2)</sup>。国内においては皮膚科・腫瘍内科有志のコンセンサス会議において抗菌薬の外用は、軽症のざ瘡様皮疹に対する選択肢の一つとしてあげられおり、時にステロイド外用に代わる治療法の一つとされている<sup>3)</sup>。ざ瘡様皮疹の発症時期についてはEGFR阻害薬開始から4～14日前後に出現する早期型と半年前後経過してから出現する晩期型に分けることもあり<sup>4)</sup>、早期型では皮疹の細菌培養を行っても多くの場合、細菌は検出されないが晩期型ではほとんどの症例で黄色ブドウ球菌が検出される。このことから早期型はEGFR阻害薬自体による毛包及び脂腺の炎症が主体であり細菌との関連は明確ではない。一方、晩期型は黄色ブドウ球菌が関与している可能性が示唆されており抗菌薬の効果も期待できる<sup>5)</sup>。しかしこれらは二次感染の可能性もあるため注意が必要である。

国内でのざ瘡様皮疹に対する抗菌外用薬としてはクリンダマイシンまたはナジフロキサシンが用いられることが多い<sup>6)7)8)9)10)</sup>。これらの抗菌外用薬の効果についてはナジフロキサシンの外用によりざ瘡様皮疹に対する治療効果が得られたとの報告<sup>7)8)9)</sup>や、クリンダマイシンの外用により皮疹が軽快したなどの報告<sup>6)10)</sup>が国内においても認められる。

そのほか、EGFR阻害薬自体には免疫抑制作用は認めないが、併用される抗がん剤などにより免疫の低下を認めることがあり、細菌感染やコロナリゼーションの誘因となる。国内においてセツキシマブを使用した症例に生じたざ瘡様皮疹11例のうち10例に細菌感染を認めており、その6例に黄色ブドウ球菌が検出されている<sup>11)</sup>。またEGFR阻害薬を使用した患者の約20%に細菌感染が認められ、約5%にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出されたとの報告もある<sup>1)</sup>。

また、抗菌外用薬を長期に使用する場合には耐性菌の出現に注意が必要である。

保険適用はナジフロキサシンではざ瘡・表在性皮膚感染症・深在性皮膚感染症であり、クリンダマイシンにおいてはざ瘡である。ざ瘡様皮疹に二次感染が疑われる時は、皮膚表在性感染症として保険適用と

なる。

### 検索キーワード・参考にした二次資料

「がん患者に対するアピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed、Cochrane、Cinahl で ”EGFR”、”Acneiform Eruption”、”rash”、”Anti-Bacterial agents”、”prevention”、”Acne-like”、等のキーワードで検索した。医中誌にて”分子標的薬”、”EGFR”、”ざ瘡様皮疹”、”抗細菌剤”、”抗生物質”、等で検索した。検索期間は2015年1月から2020年3月までとし、159件が抽出され、この中から主要な論文を抽出した。加えて重要文献をハンドサーチで検索した。

### 参考文献

- 1) Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garney J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*.2007;12(5):610-21 [PMID 17522250] レビュー
- 2) Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical Practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*.2011;19(8):1079-95 [PMID 21630130] ガイドライン
- 3) 川島 眞, 清原祥夫, 山崎直也, 仁科智裕, 山本信之. 分子標的薬に気委員する皮膚障害対策 皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議の報告. *臨医薬*.2014;30(1):975-81 ガイドライン
- 4) Eilers RE Jr, GANDhi M Patel JD, et al. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst*.2010;102(1):47-53 [PMID 20007525] コホート
- 5) Amitay-Laish I, David M, Stemmer SM. Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated epidermal growth factor receptor-target therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions. *Oncologist*.2010;15(9):1002-8 [PMID 20709888] ケースシリーズ
- 6) 井上多恵, 小原美子, 米田耕造, 輪湖雅彦, 安齋眞一, 眞鍋 求. ゲフィチニブ (イレッサ) により生じた皮膚病変. *日皮会誌*.2003;113(6):995-8 ケースシリーズ
- 7) 宇宿一成, 下高原哲郎. ゲフィチニブにより皮疹を生じた2例. *臨皮*.2004;58(11):914-6 ケースシリーズ
- 8) 狩野律子, 二神綾子, 川名誠司. ゲフィチニブによるざ瘡様発疹の治療方針について. *臨皮*.2007;61(8):589-92 レビュー
- 9) 藤原美紀, 上尾礼子, 爲政大幾, 岡本祐之. <臨床例> エルロチニブ内服中にざ瘡様発疹と皮下膿瘍が多発した例. *皮膚診療*.2012;24(4):339-42 ケースシリーズ
- 10) 須山孝雪, 寺本由紀子, 山本明史. <臨床例> 分子標的治療薬による皮膚有害事象. *皮膚診療*.2013;35(3):291-4 ケースシリーズ
- 11) 衛藤 光. EGFR 阻害薬により皮膚反応に強力なステロイド外用は必要か? nine recommendation. *Visual Dermatol* .2010;9(8):812-4  
レビュー

## FQ15 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対してアダパレンの外用は勧められるか

### 【ステートメント】

分子標的薬治療に伴うざ瘡様皮疹の予防を目的に、アダパレンを外用することの有用性は低い、ステロイド外用で改善しないざ瘡様皮疹に対する治療効果が期待できる可能性がある。

### 背景・目的

ざ瘡様皮疹は患者の QOL を低下させる。そこで、ざ瘡様皮疹に対するアダパレン外用の有用性を検討した。

### 解説

アダパレンは、レチノイド様の作用をもつ誘導体であり、レチノイン酸受容体に親和性をもち、表皮角化細胞の角化抑制作用を示すと考えられている。アダパレンゲル（以下、アダパレン）は、尋常性ざ瘡（いわゆるにきび）に有用な外用薬の一つであり、主に皮膚科領域で使用されている。一方、調べ得た限りでは、分子標的薬によるざ瘡様皮疹に対するアダパレンの有用性を単剤で検証した臨床試験はない。従って、アダパレンの有用性を支持するエビデンスは乏しい。しかし、アダパレンとミノサイクリンの併用療法が EGFR 阻害薬による皮膚障害予防に有用かどうかを検証した国内臨床試験は実施されている<sup>1)</sup>。大腸癌患者 48 例に対し、パニツムマブを投与する際にアダパレン外用が行われた。この結果、ざ瘡様皮疹を含む皮膚障害の出現頻度は 83%、Grade 2 以上の発疹率は 29%で、ステロイド外用を用いて皮膚障害の予防効果を検証した STEPP 試験<sup>2)</sup>とほぼ同等であった。一方、アダパレンのざ瘡様皮疹に対する予防効果を検証するためのプラセボとのランダム化比較試験が 2019 年に発表され、この試験では予防効果は認められなかった<sup>3)</sup>。方法としては、顔面の左右でアダパレンとプラセボ（アダパレンの基材）を塗り分け、両側とも保湿剤とミノサイクリンを併用し、外用開始後 4 週間でのざ瘡様皮疹の数を比較した。その結果、ざ瘡様皮疹の数はむしろアダパレン外用側に多く、ざ瘡様皮疹の予防を目的にアダパレンを使用することは勧められないと結論付けられた。しかし、長期のステロイド外用は酒さ様皮膚炎、皮膚の非薄化などが生じるため、ステロイド外用に代わる治療薬の開発が期待される。

ざ瘡様皮疹が出現した後にアダパレンを用いて治療的介入を行い、その外用効果を検討した臨床試験は、調べ得た限り存在しない。ざ瘡様皮疹の治療に関して、アダパレンの使用例が散見されるが、国内外とも症例報告である<sup>4)-7)</sup>。海外の報告では、3 例のざ瘡様皮疹についてアダパレンを外用した経過が提示され、うち 2 例で明確に有用性が認められた<sup>4)</sup>。いずれの症例でもアダパレンが第一選択薬として使用され、このうち 1 例はアダパレン単独による治療例であり、もう 1 例はミノサイクリンを併用されていた。

一方、国内で報告された 6 例は最初にステロイド外用あるいは外用抗菌薬が使用され、改善しないためアダパレン外用に切り替えられた。6 例中 4 例がアダパレン単独で改善し、残り 2 例はミノサイクリン内服を併用することにより改善した<sup>5)-7)</sup>。アダパレンの効果は、外用開始後 1 週間から 1 カ月で認められている。このように、アダパレン外用はステロイド外用で改善しないざ瘡様皮疹に対して効果が期待できる可能性がある。アダパレンは、多様なランクが存在するステロイド外用薬とは異なり、一つの薬剤で継続して治療を行うため、ほぼすべての重症度の患者に使用することとなる。またステロイド外用と比べ、顔面に長期間使用が可能という点においても優れているといえる。しかし、アダパレン外用の使用にあたっては副作用に注意する必要がある。アダパレン外用の主たる副作用は、外用初期の刺激感である。その後、紅斑、落屑、皮膚乾燥を生じる場合もある。アダパレンの使用方法は 1 日 1 回の塗布であるが、隔日に使用するなど、外用回数を減らすことにより、副作用は軽減される場合がある。ざ瘡様皮疹は、強い炎症を伴う場合があり、アダパレンの副作用がより重篤に表れる可能性がある。乾燥に対しては保湿剤の併用で対処する。他の副作用に対しては注意深く経過観察しながら、デメリットがより大きいと判断した場合は中止するべきである。また、アダパレン外用の適応症は顔面の尋常性ざ瘡であり、体幹には使用できない事にも留意しなければならない。

以上より、分子標的薬治療に伴うざ瘡様皮疹の予防および治療を目的としたアダパレン外用について検討した臨床試験は限られており、その有用性は確立していない。今後の研究が待たれる。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed で“acneiform eruption”、“papulopustular”、“acne-like”、“skin toxicity”、“adapalene”のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2018 年 11 月までとし、60 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出するとともにハンドサーチでも関連論文を検索した。

#### 参考文献

- 1) 矢内貴子, 橋本浩伸, 山崎直也, 他. Panitumumab による皮膚障害に対するアダパレン・ミノマイシン併用の予防効果 日本癌治療学会学術集会. 2012; 50<sup>th</sup>: ROMBUNNO. PS2-206. その他
- 2) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B 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*. 2010; 28(8): 1351-7. 【PMID: 20142600】ランダム
- 3) Chayahara N, Mukohara T, Tachihara M et al. Adapalene Gel 0.1% Versus Placebo as Prophylaxis for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor-Induced Acne-Like Rash: A Randomized Left-Right Comparative Evaluation (APPEARANCE). *Oncologist*. 2019; 24(7): 885-e413. 【PMID: 30890624】ランダム
- 4) DeWitt CA, Sirory AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor

targeted chemotherapy, *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(3): 500-5. 【PMID: 17166623】ケースシリーズ

- 5) Taguchi K, Fukunaga A, Okuno T et al. Successful treatment with adapalene of cetuximab-induced acneiform eruptions. *J Dermatol*. 2012; 39(9): 792-4. 【PMID: 22168666】ケースシリーズ
- 6) 松本奈央, 西澤 綾, 佐藤貴浩, 横関博雄. <臨床例> 抗 EGFR モノクローナル抗体によるざ瘡様病変—0.1%アダパレンゲルによる治療例. *皮膚診療*. 2013; 35(3): 287-90. ケースシリーズ
- 7) 立原素子, 徳永俊太郎, 田村大介, 他. EGFR-TKI によるざ瘡様皮疹に対してアダパレンが有効であった 2 例. *肺癌*. 2014; 54(7): 978-82. ケースシリーズ

## FQ16 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して過酸化ベンゾイルゲルの外用は勧められるか

### 【ステートメント】

分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対する過酸化ベンゾイルゲル外用の有用性はエビデンスが不十分であり、使用にあたっては十分な注意が必要である。

### 背景・目的

ざ瘡様皮疹は患者の QOL を低下させる。そこで、ざ瘡様皮疹に対する過酸化ベンゾイルゲル外用の有用性を検討した。

### 解説

ざ瘡様皮疹などの皮膚障害は、患者の QOL を低下させる。一方で皮膚障害の重症度と疾患に対する有効性は相関を示すとの報告があり、皮膚障害を適切にコントロールしつつ EGFR 阻害薬を継続することが求められる。本症にはステロイド外用薬が有効であり、それに加えて、抗炎症効果のあるテトラサイクリン系抗菌薬の予防投与が有用であることが報告されている<sup>1)</sup>。実際の臨床の場面では、予防投与もしくはざ瘡様皮疹の出現後に皮疹部にステロイド外用を行い、皮疹の重症度が高ければテトラサイクリン系抗菌薬の内服を併用することが一般的治療となっている。近年、EGFR 阻害薬治療の長期化に伴い、これらの一般的治療を長期に継続することにより難治性になる症例が増加してきている。難治化の原因として EGFR 阻害薬による抗菌ペプチドの産出抑制、耐性菌の検出などが推察されている<sup>2)</sup>。

過酸化ベンゾイル（ベピオ®）はその分解する過程で発生するフリーラジカルが、非特異的な抗菌作用を発揮する。そのため、抗菌薬外用治療と異なり耐性菌のリスクは少なく、長期使用に適していると考えられている。実際にステロイド外用抵抗性の症例で耐性菌が検出され、過酸化ベンゾイルゲルの外用が奏効することが報告されている<sup>2)3)</sup>。ざ瘡様皮疹は毛孔角栓も伴っており、過酸化ベンゾイルゲルの角栓除去作用も有効であった可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。ざ瘡様皮疹を発症した 16 人の患者に対して過酸化ベンゾイルとクリンダマイシンとの合剤である DUAC®を使用した研究では、外用前に比べ外用開始後 2 週間と 8 週間のご瘡様皮疹の重症度グレードが有意に低下したと報告されている<sup>5)</sup>。このようにざ瘡様皮疹に対して過酸化ベンゾイルゲルは単剤での報告は限定されているが一定の効果が報告されており、ステロイド外用の代替治療として使用できる可能性がある。しかしながら、ランダム化試験は行われておらず、エビデンスは乏しい。また、ベピオの主な副作用として皮膚刺激感や紅斑、落屑があり、患者の QOL をさらに低下させる可能性もあるため、事前に患者に説明し、十分に注意しつつ使用する必要があると

考える。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMedにて“Acneiform eruption” “papulopustular” “acne-like” “skin toxicity” “EGFR” “Benzoyl Peroxide” “benzoyl peroxide”等のキーワードを用いて検索した。医中誌 Web にて”分子標的治療” “EGFR” “ざ瘡様皮疹” “皮膚障害” “過酸化ベンゾイル”等のキーワードを用いて検索した。内容が適切でないと判断した論文を除外し、さらに重要文献をハンドサーチで検索した。

#### 参考文献

1. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, 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*. 2010; 28(8): 1351-1357. 【PMID: 20142600】 ランダム
2. 田中美奈子, 山田隆弘. セツキシマブによるざ瘡様皮疹に過酸化ベンゾイルが有効であった 1 例. *皮膚臨床*. 2017; 59(1): 52-53. ケースシリーズ
3. K Tsutsui, K Kikuchi, K Nozawa, et al. Efficacy and safety of topical benzoyl peroxide for prolonged acneiform eruptions induced by cetuximab and panitumumab: A multicenter, phase II trial. *J Dermatol* [published online ahead of print Mar 8, 2021]. doi: 10.1111/1346-8138.15836. 【PMID: 33682955】 単群試験
4. 正畠千夏, 御守里絵, 小豆澤宏明ほか. 過酸化ベンゾイル外用にて改善したセツキシマブによるざ瘡様皮疹の 3 例. *皮膚臨床*. 2018; 60(1): 59-62. ケースシリーズ
5. M Vaccaro, F Guarneri, F Borgia et al. Efficacy of clindamycin phosphate and benzoyl peroxide gel (DUAC®) in the treatment of EGFR inhibitors-associated acneiform eruption. *J Eur Dermatol Venereol*. 2016; 30(8): 1436-1438. 【PMID: 26290481】 非ランダム

## CQ17 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹の予防あるいは治療に対してテトラサイクリン系

### 抗菌薬の内服は勧められるか

#### 推奨

分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹の予防に対して、テトラサイクリン系抗菌薬の内服を行うことを弱く推奨する。

[推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：B（中）、合意率：100%（17/17）]

#### 背景・目的

尋常性ざ瘡の治療の第一選択薬として、ドキシサイクリン、ミノサイクリンといったテトラサイクリン系抗菌薬の内服が汎用されている。これら抗菌薬は抗菌作用のみならず、抗炎症作用をもつことが知られており、ざ瘡様皮疹への効果も期待できる。ここでは、分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対して、テトラサイクリン系抗菌薬の内服が推奨されるか検討した。

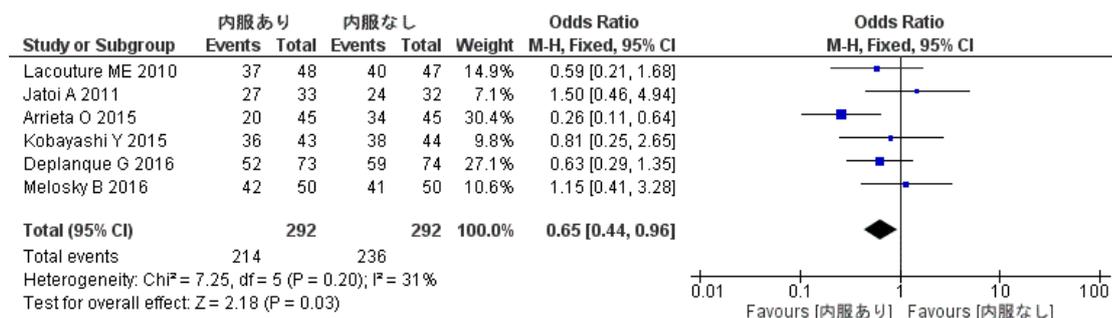
#### 解説

EGFR 阻害薬に伴う皮膚毒性に対して、抗菌薬の予防内服の有用性を言及したシステマティック・レビュー(SR)が2016年に1編報告されている<sup>1)</sup>。最終解析には13件の研究が含まれており、9件はランダム化比較試験(RCT)（二重盲検試験4件、非盲検試験5件）、4件は後ろ向き試験であった。また、内2件は抄録のみ、内2件は同一試験の中間解析と最終解析の内容だった。また、今回実施した文献検索では、2016年以降に新たに報告されたRCTはなかった。本CQでは、このSRに含まれる論文化された7件のRCTについて評価を行った<sup>2)-8)</sup>。

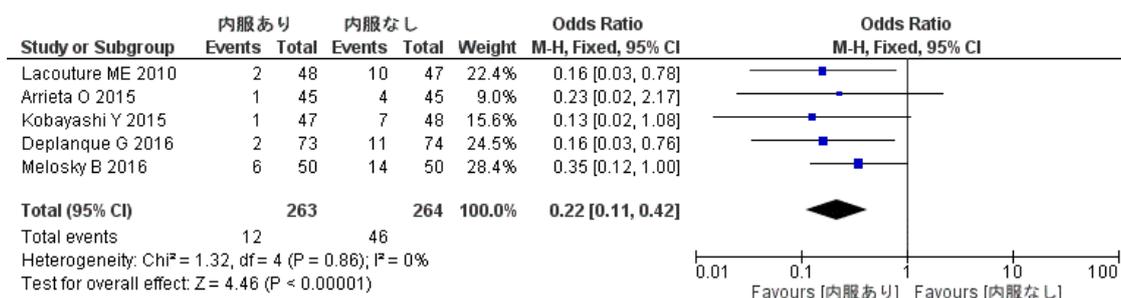
対象患者は、大腸癌あるいは非小細胞肺癌であり、3件が抗EGFR抗体薬のセツキシマブまたはパニツムマブの治療、3件がEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)の内服治療、1件が両クラスの薬剤による治療であった。予防的抗生剤の内服は、2件がテトラサイクリン<sup>5),6)</sup>、2件がドキシサイクリン<sup>2),8)</sup>、3件がミノサイクリン<sup>3),4),7)</sup>であった。

本CQに対するメタアナリシスの結果、テトラサイクリン系抗菌薬予防内服群で、All Gradeの皮疹発現(オッズ比0.65, 95% CI 0.44-0.96,  $p = 0.03$ ) (図1.a)及び、Grade3以上の皮疹発現(オッズ比0.22, 95% CI 0.11-0.42,  $p < 0.00001$ ) (図1.b)はともに統計学的に有意に低かった。Grade3以上の重症皮疹の発症を低下させることの臨床的意義は非常に大きいと考えられる。なお、Scopeら<sup>3)</sup>の皮疹の評価方法は他の試験と異なり、CTCAEを用いたGrade評価ではなく、皮疹の個数で行っていたため、本解析から除外した。また、JatoiらのRCT<sup>6)</sup>では、Any GradeあるいはGrade2以上の分類でのみデータが示されており、Grade3以上のデータは不明であったため、Grade3以上の皮疹発現の解析からは除外した。

いずれも小規模なランダム化比較試験ではあるが、バイアスリスクが低い、同様な質の試験が多く、統合的な解析が行えたため、エビデンスの強さは「中」とした。



a. All Grade の皮疹発現



b. Grade 3 以上の皮疹発現

図 1. テトラサイクリン系抗菌薬の予防内服有無における皮疹発現頻度のメタアナリシス

皮疹発現までの期間に関しては、4 試験<sup>2), 4), 7), 8)</sup>で、評価されていたが、各試験による評価項目が異なるため、メタアナリシスは困難と判断した。3 試験<sup>2), 4), 7)</sup>において、Grade2 あるいは Any Grade の皮疹発現までの期間が有意に延長していた。

QOL に関するアウトカムを記載した文献はなかったが、皮膚関連の QOL 評価を実施した試験は 5 つ<sup>2), 4), 6)-8)</sup>あった。いずれの試験もアウトカムの測定方法 (DLQI、SKINDEX-16) やその結果の示し方が異なるため、統合解析はできなかった。Deplanque ら<sup>8)</sup>は試験開始前後の DLQI スコアの変化量を測定しており、QOL に影響しない変化量 (スコア上昇 0-1 ポイント) を示す割合が予防群で有意に高かったと報告している。一方 3 試験<sup>4), 6), 7)</sup>では、予防群とコントロール群間で皮膚関連 QOL に有意な差は認められなかったと報告している。

コストに関する報告は認められなかったが、抗菌薬の使用による薬剤費の増加と治療効果から得られる症状改善に伴う経費減少との差を考慮する必要があると考えられる。

また、本 CQ で検討された RCT では、抗 EGFR 抗体薬用いた単剤療法あるいは化学療法との併用療法や、経口 EGFR-TKI の単剤療法など、対象となる治療内容が多岐にわたっている。したがって、介入薬剤であるテトラサイクリン系抗菌薬独自の有害事象をメタアナリシスで評価することは困難と判断した。ただし、各試験において、テトラサイクリン系抗菌薬に関する有害事象の増加は認められなかったと報告されている。また、Melosky ら<sup>7)</sup>は、ミノサイクリンによる眩暈が発生し抗菌薬内服継続が中断された事例が 1 例あったと報告している。

なお、国内の内服テトラサイクリン系抗菌薬は、慢性膿皮症あるいはざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの) の

適応症はあるが、予防投与には保険適用はない。

また、今回テトラサイクリン系抗菌薬をざ瘡様皮疹の治療として使用した場合の RCT は文献検索で見つからなかったため、今後の研究が待たれる。

以上より、エビデンスの程度、益と害のバランスなどを勘案し、「分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹の予防に対して、テトラサイクリン系抗菌薬の内服を行うことを弱く推奨する」とした。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスチョンの参考文献に加え、PubMed にて、“acneiform eruptions”、“EGFR”、“prevention”、“management”等のキーワードを用いて検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。加えて、重要文献をハンドサーチで検索した。検索期間は 2015 年 4 月から 2020 年 3 月までとし、全 99 件がヒットした。さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。その結果、一次スクリーニングとして 47 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで内容が適切でないと判断した論文を除外し、最終的に計 7 編のランダム化比較試験により、定性的・定量的システマティック・レビューを行った。

#### 参考文献

- 1) Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al; Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016; 175(6):1166-1174. [PMID: 27214209] SR(メタ)
- 2) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, 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.* 2010; 28(8):1351-7. [PMID: 20142600] ランダム
- 3) Scope A, Agero AL, Dusza SW, et al; Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol.* 2007; 25(34):5390-6. [PMID: 18048820] ランダム
- 4) Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol.* 2015;11(4):617-27. [PMID: 25686117] ランダム
- 5) Arrieta O, Vega-González MT, López-Macías D, et al. Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015; 88(3):282-8. [PMID: 25882778] ランダム
- 6) Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment

Group (Supplementary N03CB). Support Care Cancer. 2011; 19(10):1601-7. [PMID: 20820817] ランダム

- 7) Melosky B, Anderson H, Burkes RL, et al. Pan Canadian Rash Trial: A randomized phase III trial evaluating the impact of a prophylactic skin treatment regimen on epidermal growthfactor receptor-tyrosine kinase inhibitor-induced skin toxicities in patients with metastatic lung cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(8):810-5. [PMID: 26573073] ランダム
- 8) Deplanque G, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. J Am Acad Dermatol. 2016; 74(6):1077-85. [PMID: 26946985] ランダム

## FQ18 分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対してマクロライド系抗菌薬の内服は勧められるか

### 【ステートメント】

- ・マクロライド系抗菌薬の内服の有用性を示す十分な根拠はない。
- ・テトラサイクリン系抗菌薬が副作用等で使用しづらい場合、代替薬として有用か否か、今後さらなる検討が期待される。

### 背景・目的

広く引用されている欧米のガイドライン<sup>1)</sup>では、分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹の予防・治療に、ミノサイクリンやドキシサイクリンといったテトラサイクリン系抗菌薬の内服が推奨されているが、マクロライド系抗菌薬に関する記述はない。一方で、尋常性ざ瘡の場合、日本皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン<sup>2)</sup>において、炎症性皮疹に対する内服抗菌薬の有用性が示されており、テトラサイクリン系であるドキシサイクリン、ミノサイクリンは推奨度 A、マクロライド系であるロキシスロマイシンは推奨度 B、クラリスロマイシン、エリスロマイシンは推奨度 C とされている。これら抗菌薬は、抗菌作用のみならず、抗炎症効果を期待して使用されている。そこで、ざ瘡様皮疹の予防・治療に対してマクロライド系抗菌薬の内服が有用かどうかを検討した。

### 解説

EGFR 阻害薬による皮膚障害のメカニズムは、皮膚組織に発現する EGFR の阻害により、正常なケラチノサイトの増殖・分化の障害、さらには炎症性サイトカインの放出が惹起されることで、ケラチノサイトのアポトーシスや組織障害が引き起こされるためと考えられている<sup>3)</sup>。

国内の皮膚科・腫瘍内科コンセンサス会議による、「EGFR 阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き」<sup>4)</sup>において、ざ瘡様皮疹の予防・治療には、テトラサイクリン系あるいはマクロライド系抗菌薬の内服が勧められている。詳細なメカニズムについては未だ不明なところが多いが、これら抗菌薬には抗菌作用以外に炎症性サイトカインの生成抑制等、免疫調整作用・抗炎症作用があることが以前から知られている<sup>5)</sup>。ざ瘡様皮疹に対して、テトラサイクリン系抗菌薬は本ガイドラインの CQ19 にもあるように予防的服用の有効性が示されているが、マクロライド系抗菌薬内服の臨床的有用性を検討した報告は少なく、少数例のものにとどまっている。有田らは、EGFR 阻害薬による皮疹が生じた 9 例に対しロキシスロマイシン 300mg/day を内服させた結果、3 例が著効、軽快が 5 例、不変が 1 例と報告している<sup>6)</sup>。

文献検索の結果では、マクロライド系抗菌薬の有用性を示す十分な根拠は現時点ではない。しかし、マクロライド系抗菌薬のもつ抗炎症作用を考慮すると、テトラサイクリン系抗菌薬によるめまい、肝障害、光線過敏症といった副作用が生じた際の代替薬となる可能性は期待できる。

ただし、マクロライド系抗菌薬を使用する際に注意すべき点として、使用する分子標的薬との薬物間相互作用が挙げられる。マクロライド系抗菌薬には、CYP3A4 阻害作用や P-糖蛋白阻害作用を有する薬が多い。一方、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)は、代謝過程に CYP3A4 や P-糖蛋白が関与する薬があり、マクロライド系抗菌薬との併用により EGFR-TKI の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性が考えられる。例えば、CYP3A4 で一部代謝されるゲフィチニブ、エルロチニブは、マクロライド系抗菌薬との併用により代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある<sup>7)8)</sup>。また、P-糖蛋白の基質であるアフチニブは、P-糖蛋白阻害作用も有するクラリスロマイシンとの併用により血中濃度が上昇する可能性がある<sup>9)</sup>。さらに、QT 延長作用があるオシメルチニブは、同じく QT 延長作用が知られているマクロライド系抗菌薬との併用で、作用が増強される可能性がある<sup>10)</sup>。

マクロライド系抗菌薬のなかでも、比較的 CYP3A4 の阻害作用が弱いとされるのはロキシスロマイシンである。先に述べた有田らの有効例の報告<sup>6)</sup>はあるが、併用されている分子標的薬との薬物間相互作用に関する考察はなく、臨床上併用する分子標的薬の血中濃度にどの程度影響するかは不明である。したがって、薬物代謝に CYP3A4 や P-糖蛋白が関与する EGFR-TKI の治療中に、ざ瘡様皮疹の予防や治療を目的としてマクロライド系抗菌薬を併用することは現時点では勧められない。

一方、抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブやパニツムマブは、EGFR-TKI とは異なり、主たる代謝は、ペプチドやアミノ酸への分解と考えられている。したがって、マクロライド系抗菌薬と EGFR-TKI のような薬物相互作用の懸念は少ないと考えられる。テトラサイクリン系抗菌薬が副作用等で使用しづらい場合に、マクロライド系抗菌薬を選択肢の一つとして考慮してもよい。

なお、慢性膿皮症あるいはざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)の適応症のあるマクロライド系抗菌薬は、ロキシスロマイシンとクラリスロマイシンである。現在、いずれも予防投与には保険適用はない。

以上より、分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹に対してマクロライド系抗菌薬内服の有用性を示す報告は限られており、その有用性は確立していない。ただし、テトラサイクリン系抗菌薬が使用しづらい場合に、代替薬としての使用は検討の余地がある。今後、EGFR 阻害薬とマクロライド系抗菌薬の薬物間相互作用を含めた有用性についてのさらなる研究が待たれる。

## 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスチョンの参考文献に加え、Pubmed にて、“acneiform eruptions”、“papulopustular”、“acne-like”、“skin toxicity”、“Macrolides”等のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2015 年 4 月から 2020 年 3 月までとし、全 132 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連文献を検索した。

## 参考文献

- 1) Lacouture ME, Sibaud V, Gerber P.A, et al; Prevention and management of dermatological toxicities related

to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020; 1: S0923-7534(20)43157-6.  
[PMID: 33248228] ガイドライン

- 2) 林 伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 他. 尋常性痤瘡治療ガイドライン. 日皮会誌. 2017; 127(6): 1261-1302. ガイドライン
- 3) Lacouture ME; Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer. 2006 Oct;6(10): 803-12. [PMID: 16990857] レビュー
- 4) 山本有紀, 上田弘樹, 山本信之, 他. EGFR 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. 臨床医薬. 2016; 32(12): 941-949.
- 5) 村田宏爾, 戸倉新樹. 炎症性ざ瘡の抗菌療法-抗菌剤による新規抗炎症作用を中心に-. J UOEH. 2007; 29(1): 63-71. レビュー
- 6) 有田 賢, 笠井麻希, 清水 宏. EGFR 阻害剤関連の皮疹に対するロキシシロマイシンの効果. 皮膚の科学. 2012; 11(Suppl.19): 1-3. ケースシリーズ
- 7) イレッサ<sup>®</sup>錠 250 添付文書 2019 年 12 月改訂(第 1 版)
- 8) タルセバ<sup>®</sup>錠 25mg,100mg 添付文書 2020 年 11 月改訂(第 3 版)
- 9) ジオトリフ<sup>®</sup>錠 20mg,30mg,40mg,50mg 添付文書 2020 年 3 月改訂(第 1 版)
- 10) タグリッソ<sup>®</sup>錠 40mg,80mg 添付文書 2020 年 12 月改訂(第 4 版)

## FQ19 分子標的治療に伴う鼻前庭炎に対して推奨される局所治療はあるか

### 【ステートメント】

分子標的薬治療に伴い鼻前庭炎は高頻度におこりうる有害事象である。本症に対する確立した治療法はないが、鼻粘膜の乾燥に対する保湿薬外用や感染に対する抗菌薬外用などの局所療法を考慮してもよい。

### 背景・目的

がん薬物治療に伴う鼻前庭炎は、分子標的薬治療薬で高頻度におこりうる有害事象であるにもかかわらず、これまで広く認識されてこなかった。鼻前庭炎は患者の QOL を低下させるため医療関係者が鼻前庭炎の発現を早期から認識する必要があり、その症状と治療法に関し検討した。

### 解説

2015年に皮膚科医である Ruiz J.N. らが初めてがん薬物治療に伴う鼻前庭炎(Nasal vestibulitis)について報告をしている。皮膚科受診時に鼻前庭炎を合併していた115人の患者の主な受診理由は皮膚の発疹(90%)であった。基礎疾患である悪性腫瘍は、肺がん(43%)、乳がん(19%)、および結腸直腸がん(10%)で、患者の68%はEGFR阻害薬ベースのレジメンで治療されていた。鼻前庭炎の症状は痂皮形成(31%)、鼻出血(27%)、乾皮症/乾燥鼻孔/落屑(7%)、膿痂疹(5%)、びらん(5%)、膿疱(3%)、痛み(2%)、発赤(2%)、および刺激感(2%)であった。鼻腔培養は60%の症例で行われ、そのうち94%の症例において複数の細菌の感染を認め、黄色ブドウ球菌が最も多く分離された(メチシリン感受性黄色ブドウ球菌43%;メチシリン耐性黄色ブドウ球菌3%)<sup>1)</sup>。また、Cathcart-Rake E. らは全身化学療法を受けている100人に鼻の乾燥、痛み、出血、痂皮形成などの症状について質問したところ、41%の患者が有ると回答した。鼻前庭炎は、タキサン系薬剤および血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)阻害薬の治療を受けている患者に多くみられたが、これらの症状は、主治医によって記録または治療されることはほとんどなく、広く認識されてこなかった<sup>2)</sup>。

しかしながら、ようやく最近の非小細胞肺癌患者に対するオシメルチニブ第III相試験においてオシメルチニブ群での鼻咽頭炎(Nasopharyngitis)の発現頻度がFLAURA試験では11%<sup>3)</sup>、ADAURA試験では14%<sup>4)</sup>と報告されており医療関係者の患者の鼻症状に対する関心も広まってきていると思われる。

表皮角化細胞は、正常な皮膚の恒常性を保つためにEGFRシグナル伝達に依存しており、自然免疫および獲得免疫反応において重要な役割を果たしている<sup>5),6)</sup>。EGFRの阻害により、皮膚と鼻前庭でのバリア機能と抗菌活性をもつタンパク質の合成が減少する。バリア機能の破綻により、感染や細菌コロニー形成がおこりやすくなる<sup>7)</sup>。

鼻粘膜の乾燥性変化によりバリア機能障害が生じるのであれば、局所を湿潤することが治療になりうると考えられる。Ruiz JN らは鼻粘膜軟化剤、生理食塩水よる加湿、および感染を伴う場合は鼻腔用2%ムピロシンカルシウム水和物軟膏(バクトロバン鼻腔用軟膏2%®)を使用している<sup>1)</sup>。また、がん薬物治療中の乳がん患者20名に対し、ローズゼラニウム、セサミオイル点鼻スプレーを使用した後ろ向き研究

では、8名（40%）は鼻症状の劇的な改善または完治し、11名（55%）は中程度の改善があり、1名にはわずかな改善を認めている<sup>8)</sup>。ただし、この研究は比較群のない記述的研究であるため、効果については十分なエビデンスはない。しかし、現在化学療法を受けている癌患者の鼻前庭炎の症状の改善における、等張性鼻食塩水に対するローズゼラニウム、セサミオイル点鼻スプレーの比較第 III 相試験が行われており、結果が待たれるところである<sup>9)</sup>。また、三輪らは、がん薬物治療に伴うものではないが、鼻粘膜の乾燥（ドライノーズ）の治療として生理食塩水の点鼻やグリセリン、鼻クリームの塗布が有用な局所治療になるとしている。また鼻前庭炎には副腎皮質ホルモン・抗生物質配合剤の軟膏処置あるいはMRSA感染を疑う場合、鼻腔用2%ムピロシカルシウム水和物軟膏を考慮するとしている<sup>10)</sup>。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed, Cochrane Library, CINAHL にて “Afatinib” ” Erlotinib” ” Gefitinib” “Panitumumab” ” EGFR” “Nasal vestibulitis” 等のキーワードを用いて検索した。医中誌 Web にて “分子標的治療” “EGFR” “鼻前庭炎” 等のキーワードを用いて検索した。検索期間は2000年1月1日から2020年3月31日までとし、51件がヒットした。スクリーニングの結果5編の論文が抽出された。さらにハンドサーチでも関連文献を検索した。

#### 参考文献

- 1) Ruiz JN, Belum VR, Boers-Doets CB, et al. Nasal vestibulitis due to targeted therapies in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2391-2398. [PMID: 25876156]ケースシリーズ
- 2) Cathcart-Rake E, Smith D, Zahrieh D, Jatoui A, Yang P, Loprinzi CL. Nasal vestibulitis: an under-recognized and under-treated side effect of cancer treatment? *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3909-3914. [PMID: 29797079]コホート
- 3) Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. [PMID: 31751012]ランダム
- 4) Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. [PMID: 32955177]ランダム
- 5) Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J*. 2012;9(1):14-32. [PMID: 21973162]レビュー
- 6) Sugita K, Kabashima K, Atarashi K, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Innate immunity mediated by epidermal keratinocytes promotes acquired immunity involving Langerhans cells and T cells in the skin. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(1):176-183. [PMID: 17177977]ケースシリーズ
- 7) Eilers RE, Jr., Gandhi M, Patel JD, et al. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):47-53. [PMID: 20007525]ケースコントロール
- 8) Loprinzi CL, et al. Rose Geranium in Sesame Oil Nasal Spray for the Improvement of Nasal Vestibulitis Symptoms in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Clinical Trials gov*. ; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04620369>. (assessed February 1, 2021)ランダム
- 9) Cathcart-Rake EJ, Smith D, Zahrieh D, Loprinzi CL. Rose geranium in sesame oil nasal spray: a treatment

for nasal vestibulitis? *BMJ Support Palliat Care*. 2018;10(4):411-413. [PMID: 30377210]ケースシリーズ

10) 三輪正人. II. 鼻疾患 7. 鼻前庭炎, ドライノーズに対する内服・外用薬の使い方. *MB ENTONI*. 2019;231:69-72.

## BQ20 分子標的治療に伴う皮膚乾燥（乾皮症）に対して保湿薬の外用は勧められるか

### 【ステートメント】

分子標的薬を用いた治療に際し皮膚乾燥（乾皮症：Xerosis）が生じることがある。この症状に対しては強いエビデンスは無いが、皮膚症状と自覚症状の軽減を目的とした保湿薬の使用は勧められる。

### 背景・目的

皮膚乾燥は分子標的薬による治療時に生じる皮膚障害の一つである。その病態は表皮角化細胞の分化障害によるバリア脆弱化と考えられる。乾燥状態の皮膚では皮脂膜の減少や角層内水分量減少などがみられ、掻痒や搔破行動による二次性湿疹の発症、増悪を引き起こす<sup>1)</sup>。このような病態に対して保湿薬の外用は勧められるか検討した。

### 解説

皮膚乾燥は角層水分量が低下した潤いのない皮膚を指す。皮膚乾燥状態では神経線維（C 繊維）の表皮内侵入と表皮内神経伸張による痒みの閾値低下が生じる<sup>1)</sup>。保湿薬に求められる効能効果は保湿能を改善させ、角層内の水分を保持することである。保湿薬は角層のバリアを修復し、痒みなどの皮膚症状を軽減することが知られている<sup>2)</sup>。

分子標的薬による皮膚乾燥に確立した治療は存在しない。皮脂膜の減少、角層内水分量減少などにより惹起された皮膚乾燥症状に対して保湿薬を外用することが一般的である。本邦においては乾皮症や魚鱗癬に保険適応を有するヘパリン類似物質含有製剤や尿素クリームが用いられることが多い。保湿剤単独での臨床試験は少ないが、本邦から2件の研究報告がある。

ゲフィチニブあるいはエルロチニブを投与した8例の非小細胞肺癌患者において保湿剤の有用性を検討した小規模比較試験<sup>3)</sup>では角層内水分量は10日目まで有意に減少し、2週間まで続いた。乾燥スコアは経時的に増加し14日目では有意に増加した。2週目以降はヘパリン類似物質製剤を使用した群は無処置群と比較して角層水分量の低下は抑制され、皮膚乾燥は軽減傾向を示し保湿剤の有用性が示されている。同試験の追加解析で顔面、体幹、上肢の3部位に分けての検討では、顔面においては投与直後より角層水分量が低下するのに対して、体幹・上肢では投与4週目以降に角層水分量が有意に低下し、部位によって角層水分量低下が始まる時期に違いがあることが示された<sup>4)</sup>。これは表皮ターンオーバーの期間に部位間で差があり、顔面では他部位に比べターンオーバーが早いことが関与していると推察されている。また角層水分量が低下する前に保湿薬を外用した体幹や上腕において高い保湿効果が得られており、保湿薬の開始時期も重要と判断される<sup>4)</sup>。

2つ目はセツキシマブあるいはパニツムマブによる治療を受けた大腸癌あるいは頭頸部癌患者を対象とした報告である。ミノサイクリン予防投与下でヘパリン類似物質含有製剤による予防治療群と症状出現後に開始する対症療法群の1:2割り付け比較試験となっている。登録時22名、解析15名の検討では

あるが、EGFR 阻害薬投与前後の角質層水分量の変化において対症治療群ではすべての対象部位で角質水分量が低下したのに対し、予防治療群では胸郭部と側方上腕部で角質水分量が増加したと報告されている<sup>5)</sup>。

分子標的薬による皮膚乾燥に保湿薬外用は国内外ガイドラインなど<sup>6) 7) 8)</sup>においても勧められており、強いエビデンスは無いがその使用は勧められる。

### 検索キーワード・参考にした二次資料

「がん患者に対するアピランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed、Cochrane、Cinahl で” EGFR”、” Dry skin”、” Xerosis”、” Heparinoids”、” Moisturizing”、” Skin Cream” のキーワードで検索した。医中誌にて” 分子標的薬”、” 乾皮症”、” 皮脂欠乏”、” 保湿”、” ヘパリン”、” 皮膚用クリーム”、” EGFR”、” 亀裂” で検索した。検索期間は 2015 年 1 月から 2020 年 3 月までとし、207 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連文献を検索した。

### 参考文献

- 1) Tominaga M, Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatment itch. Biol Pharm Bull.2013;36:1241-1247[PMID: 23902967]レビュー
- 2) Loden M. The clinical benefit of moisturizers. J Eur Acad Dermatol Venereol.2005;19:672-688[PMID: 16268807]レビュー
- 3) 中原剛士, 師井洋一, 高山浩一, 中西洋一, 古江増隆. 上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬における皮膚障害に関する皮膚生理学的変化と保湿剤の有用性の検討. 西日皮膚. 2014;76(3):242-7. [医中誌 Web: 2014350347]非ランダム
- 4) 中原剛士, 師井洋一, 高山浩一, 中西洋一, 古江増隆. 上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬投与に伴う皮膚生理学的変化の部位差と保湿剤の有用性の検討. 西日皮膚. 2015;77(4):399-405. [医中誌 Web: 2015375768]非ランダム
- 5) Watanabe S, Nakamura M, Takahashi H, et al. Dermopathy associated with cetuximab and panitumumab: investigation of the usefulness of moisturizers in its management. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017;10:353-361. [PMID: 28932126]ケースシリーズ
- 6) 山本有紀, 上田弘樹, 山本信之ほか. EGFR 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-. 臨医薬. 2016;32(12):941-949 ガイドライン
- 7) Hofheinz RD, Segaert S, Safont MJ, Demonty G, Prenen H. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. Clit Rev Oncol Hematol.2017;114:102-113. [PMID : 28477738]レビュー
- 8) Lacoture ME, Sibaud V, Gerver PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(2):157-170. [PMID: 33248228]ガイドライン

## BQ21 分子標的治療に伴う皮膚乾燥（乾皮症）に対して副腎皮質ステロイド外用薬

### は勧められるか

#### 【ステートメント】

- ・皮膚乾燥（乾皮症：Xerosis）により、表皮角層に亀裂を生じ、二次性紅斑、瘙癢などを伴う二次性の湿疹が生じることがある。このような状態に対しては強いエビデンスは無いが、皮膚炎と自覚症状の軽減を目的とした副腎皮質ステロイド外用薬の使用は勧められる。
- ・二次性の湿疹や瘙癢などの自覚症状を伴わない皮膚乾燥（乾皮症：Xerosis）のみにに対して副腎皮質ステロイド外用薬を用いることは原則的に勧められない。

#### 背景・目的

分子標的薬による治療時にざ瘡様皮疹などと共に皮膚乾燥（dry skin）は高頻度に見られる。皮膚乾燥は乾皮症（Xerosis）とも呼ばれ、皮膚が水分を失い白色の鱗屑を伴い、アトピー性皮膚炎の乾燥皮膚に類似するとされている<sup>1) 2)</sup>。皮膚乾燥を生じている皮膚ではバリア機能の低下がみられ、痒みの閾値も低下する<sup>3)</sup>ことから搔破行動により二次性湿疹の発症や皮膚炎の増悪が生じる。このような病態に対して副腎皮質ステロイド外用薬は勧められるか検討した。

#### 解説

皮膚乾燥（dry skin）の頻度は分子標的薬全体のシステマティック・レビューでは17.9%、重症は1%、全体の相対危険度は2.99に上昇するとされている<sup>4)</sup>。高齢者やアトピー素因を有する場合は頻度が高まるとされている<sup>5)</sup>。

乾燥状態の皮膚においてはバリア機能の低下がみられ、痒みの閾値も低下する<sup>3)</sup>ことから軽微な刺激で瘙癢を生じるようになる。搔破行動を伴うことにより二次性湿疹の発症や皮膚炎の増悪が生じる。臨床、炎症所見を欠いていても組織学的には皮膚の炎症が見られ、容易に亀裂や湿疹を生じ、搔破により皮膚炎が増悪する。また、EGFR阻害薬は表皮細胞からケモカインを放出させ、細胞浸潤を引き起こす<sup>6)</sup>。副腎皮質ステロイド薬の外用により二次性皮膚炎と瘙癢を抑制し症状を改善すると考えられる。乾燥状態の皮膚に加えられた搔破刺激などにより生じた二次性湿疹は皮脂欠乏性湿疹と同様であると捉えることができ、ステロイド外用薬の保険適応の範疇にあると考えられる。自覚症状、皮膚症状、QOL低下を示す皮膚乾燥においてステロイド外用を提言する報告が見られる<sup>4) 7) 8) 9) 10) 11)</sup>。皮膚炎を伴う皮膚乾燥では時として皮膚炎部に保湿薬やサリチル酸と併用しながらmedium、strongからvery strongクラスの外用薬を使用する<sup>4) 8) 9)</sup>。欧州臨床腫瘍学会（ESMO：European Society for Medical Oncology）のガイドラインでは瘙癢がGrade2以上では中等以上の局所ステロイド薬外用が推奨されている<sup>11)</sup>。ただし、手指や掌蹠などでは角質が厚いため、薬剤吸収などを考慮しstrongestクラスの使用を考慮する場合もある<sup>12)</sup>。また、乾燥が強く、手指や掌蹠に亀裂が生じた場合にはステロイドテープの使用も行われている<sup>12)</sup>。

EGFR阻害薬による皮膚乾燥に対する副腎皮質ステロイド薬外用薬単独の試験は無い。皮膚病変や瘙癢

などの自覚症状を伴わない皮膚乾燥に対する副腎皮質ステロイド外用薬の効果に関する質の高い研究報告は無く、効果は不定である。加えて、長期外用による副作用のリスクもあることから、二次性の湿疹や痒疹などの自覚症状を伴う場合に限り、その症状軽減を目的とした副腎皮質ステロイド薬外用を推奨する。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

「がん患者に対するアピランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed、Cochrane、Cinahl で” EGFR”、” Dry skin”、” Xerosis”、” Adrenal Cortex Hormons”、” Steroids” のキーワードで検索した。医中誌にて” 分子標的薬”、” 乾皮症”、” 皮脂欠乏”、” 副腎皮質ホルモン”、” ステロイド”、” EGFR”、” 亀裂” で検索した。検索期間は 2015 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までとし、146 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連文献を検索した。

#### 参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) .10013786Dry skin 皮膚乾燥.有害事象共通用語基準 (Common terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) ver5.0 日本語訳 JCOG 版 2019 年 9 月 5 日版.2019 : p39 [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5.0J\\_20180915\\_miekeshi\\_v21\\_1.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5.0J_20180915_miekeshi_v21_1.pdf)
- 2) Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs,pathology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol. 2005;16(9):1425-33[PMID: 16012181]レビュー
- 3) Tominaga M, Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatment itch. Biol Pharm Bull. 2013;36:1241-1247[PMID: 23902967]レビュー
- 4) Valentin J, Belum VR, Duran J, et al. Incidence and risk of xerosis with target anticancer therapies. J Am Acad Dermatol. 2015;72(4):656-67 [PMID: 25637330]SR
- 5) Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Oywerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin,hair,nail and mucosal side effects of epidermal growth factor receptor(EGFR)inhibitors. Eur J Cancer. 2007;43(5):845-51[PMID: 17289377]レビュー
- 6) Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer. 2006;6(10):803-12[PMID: 16990857]レビュー
- 7) Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib related skin toxicities : treatment strategies in patients with metastatic non- small cell lung cancer. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):463-72[PMID: 23602600]レビュー
- 8) Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. MASCC Skin Toxicity Study Group.Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011;19(8):1079-95[PMID: 21630130]ガイドライン
- 9) Lacouture ME, Schandendorf D, Chu CY, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib : an oral ErbB family blocker. Expert Rev Anticancer Ther. 2013;13(6):721-8[PMID: 23506519]レビュー
- 10) 中原剛士.上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) 阻害薬による皮膚障害臨床症状, 治療・対策, 病態・発症機序について. 西日皮膚. 2015;77 (3) :203-209[医中誌 Web: 2015334835]レビュー
- 11) Lacouture ME, Sibaud V, Gerver PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related

to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(2):157-170. [PMID: 33248228]ガイドライン

- 12) 山本有紀, 上田弘樹, 山本信之ほか.EGFR 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-.臨医薬.2016;32(12):941-949 ガイドライン

## BQ22 分子標的治療による皮膚乾燥（乾皮症）に伴う痒痒に対して抗ヒスタミン薬の内服は勧められるか

### 【ステートメント】

皮膚乾燥（乾皮症：Xerosis）により、痒痒を生じている症例において強いエビデンスは無いが、搔破による二次性湿疹の増悪抑制、痒痒などの自覚症状軽減を目的とした抗ヒスタミン薬の内服は勧められる。

### 背景・目的

分子標的薬、特に EGFR 阻害薬による治療時に痒痒は高頻度に出現する<sup>1)</sup>。痒痒が生じる原因の一つに皮膚乾燥があげられる。皮膚乾燥状態では痒みの閾値が低下し<sup>2)</sup>、搔破行動により二次性湿疹の発症や皮膚炎の増悪が生じる。痒痒の重症例では入眠障害などを伴い、患者 QOL の低下を引き起こし、原疾患に対する治療継続にも影響を及ぼすことがある。このような病態に対して抗ヒスタミン薬の内服が勧められるか検討した。

### 解説

分子標的薬 18 種に伴う痒痒に関するシステマティックレビューで発症率 17.4%と報告されている。特に EGFR 阻害薬による痒痒の発症率は 22.7%で Grade3 以上の重症例も 1.8%にみられる。とりわけパニツムマブでは全 grade : 54.9%, Grade3 以上 : 2.6%と非常に高く、エルロチニブ（全 grade : 20.8%/Grade3 以上 : 2.3%）、セツキシマブ（全 grade : 18.2%/ Grade3 以上 : 2.1%）、ゲフィチニブ（全 grade : 18.2%/ Grade3 以上 : 1.0%）と続く<sup>1)</sup>。痒痒は皮膚乾燥に伴い出現することが多いが、ざ瘡様皮疹発症後に生じる事もある<sup>3)</sup>。

抗ヒスタミン薬内服は蕁麻疹への有効性は確認されている。一方で汎発性皮膚痒痒症に対する抗ヒスタミン薬内服のランダム化二重盲検試験が無く、皮膚痒痒症に対しての有効性は高いレベルで解析されてはいない。最近の皮膚痒痒症に関する総説でも皮膚痒痒症に対する抗ヒスタミン薬内服の二重盲検試験は無いが、症例報告の結果より抗ヒスタミン薬内服を初期治療に用いることを考慮すべきとされている<sup>4)</sup>。また本邦における皮膚痒痒症診療ガイドライン 2020<sup>5)</sup>においても十分な根拠は無くエキスパートオピニオンとしながらも皮膚痒痒症に対して抗ヒスタミン薬内服を第一選択としている。

最新の欧州臨床腫瘍学会（ESMO : European Society for Medical Oncology）のガイドライン<sup>6)</sup>において、EGFR阻害薬による皮膚痒痒に対する最適な治療法を検討することを主要評価項目とする臨床試験は無いとしながらも、抗ヒスタミン薬内服が推奨されている。しかしながら、その根拠は症例報告や少数のケースシリーズによっており、強いエビデンスは無い。国内ではEGFR阻害薬に起因する皮膚障害対策コンセンサス会議<sup>7)</sup>において抗ヒスタミン薬の使用は推奨されている。以上のことから、強いエビデンスは無いものの分子標的治療薬による痒痒に対して抗ヒスタミン薬の内服は一定のコンセンサスを得ており、第一選択の一つと判断する。ただし、蕁麻疹と異なり皮膚炎を伴うため効果は限定的であり、

BQ21・22で触れられているが局所療法（副腎皮質ステロイド薬や保湿薬の外用）との併用が肝要である。また抗コリン作用を持つ第一世代薬には前立腺肥大、緑内障の患者には禁忌である薬剤があり、また眠気や肝腎機能低下時の副作用を起こす可能性もあり配慮を要する。

抗ヒスタミン薬には中枢神経抑制（鎮静）作用が現れやすい第一世代と現れにくい第二世代に大別される。どちらを使用すべきかを比較検討した試験は無い。日中の痒痒に対しては第二世代（ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジンなど）が推奨され、夜間については鎮静作用や睡眠導入も期待して第一世代（ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジンなど）も推奨されている<sup>1) 6) 8) 9)</sup>。

抗ヒスタミン薬以外にもプレガバリンやニューロキニン1（NK1）受容体阻害薬の有効例の報告<sup>10)11)</sup>もあるが、本邦未承認薬であり、効果も不定であるため推奨しなかった。

### 検索キーワード・参考にした二次資料

「がん患者に対するアピラランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed、Cochrane、Cinahl で” EGFR”、” Dry skin”、” Xerosis”、” Pruritus”、” Histamine H1 Antagonists” のキーワードで検索した。医中誌にて” 分子標的薬”、” 乾皮症”、” 皮脂欠乏”、” そう痒（痒痒）”、” 抗ヒスタミン薬” で検索した。検索期間は 2015 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までとし、35 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連文献を検索した。

### 参考文献

- 1) Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with target cancer therapies:systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):708-20[PMID: 23981682]SR(メタ)
- 2) Tominaga M, Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatment itch. Biol Pharm Bull. 2013;36:1241-1247[PMID: 23902967]レビュー
- 3) Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. MASCC Skin Toxicity Study Group.Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011;19(8):1079-95[PMID: 21630130]ガイドライン
- 4) Zeidler C, Pflleiderer B, Stander S. New treatment options for chronic oruritus. Hautarzt. 2016;67(8):627-34[PMID: 27351559]レビュー
- 5) 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一郎, 他. 皮膚痒痒症診療ガイドライン 2020. 日皮会誌. 2020;130(7):1589-1606[医中誌 Web: 2020325011]] ガイドライン
- 6) Lacouture ME, Sibaud V, Gerver PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(2):157-170. [PMID: 33248228]ガイドライン
- 7) 山本有紀, 上田弘樹, 山本信之ほか.EGFR 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-.臨医薬.2016;32(12):941-949 ガイドライン
- 8) Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib related skin toxicities : treatment strategies in patients with metastatic non- small cell lung cancer. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):463-

72[PMID: 23602600]レビュー

- 9) Fischer A, Rosen AC, Ensslin CJ, Wu S, Lacouture ME. Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatol Ther.* 2013;26(2):135-48[PMID: 23551370]レビュー
- 10) Ponzio G, Aielli F, Verna L, et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32(5):397-8[PMID: 17085262]ケースシリーズ
- 11) Vincenzi B, Traver M, Duggal A, et al. Neurokinin-1 antagonist orvepitant of EGFR-induced pruritus in patients with cancer: a randomized, placebo-controlled phase II trial. *BMJ Open.* 2020;10(2):e030114[PMID: 32034016]ランダム

## CQ23 分子標的治療に伴う手足症候群に対して保湿薬の外用は勧められるか

### 推奨

分子標的薬、とくにマルチキナーゼ阻害薬による手足症候群の悪化防止及び予防を目的に、保湿薬を外用することを弱く推奨する。

[推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C（弱）、合意率：94%（17/18）]

### 背景・目的

手足症候群（hand-foot syndrome；HFS）は知覚過敏などの異常知覚や疼痛を伴い、症状が悪化するとQOLを大きく低下させ、治療中止の要因にもなる<sup>1)</sup>。HFSにはフッ化ピリミジン系製剤のように数ヶ月以上にわたり緩徐に生じるものと、マルチキナーゼ阻害薬等の分子標的薬のように2～3週間という短期で急激に生じるものがある。どちらも先行する紅斑、浮腫や異常知覚を生じたのち、症状が進行すると角化、水疱、疼痛を生じる。加えて強い乾燥と外力により深い亀裂を生じると強い疼痛を覚えるようになる。特に急激に症状が進行するマルチキナーゼ阻害薬によるHFSはこの症状のコントロールが重要であり、これらの症状の緩和や予防・悪化防止に保湿薬が有効か否かを検証した。

### 解説

分子標的治療に伴う手足症候群に対する保湿薬の有用性について文献検索の結果、評価に有効と思われる文献が6件抽出され、そのうち解析には2件の研究を採用した。1件はランダム比較試験(RCT)<sup>1)</sup>、1件は比較試験(症例対照研究)<sup>2)</sup>であった。また残りの4件のうち2件は症例対照研究<sup>3)</sup>、と単群試験<sup>4)</sup>で、比較する群の定義があいまいであることや症例数が30名以下と少なく、解析を行なうにはデータが不十分と判断した。また残りの2件はレビューであった<sup>5, 6)</sup>。検索の範囲内においては、HFSに保湿薬を外用することについては高いエビデンスレベルの文献は少なかった。本CQでは1件のRCTをメインに、1件の症例対照研究を含め評価を行なった。

RCTは進行期肝細胞癌に対するソラフェニブ治療でHFS 871例に対する10%尿素クリームと非外用群とのランダム化オープンラベル比較試験<sup>1)</sup>である。検討したアウトカムは①HFSの予防(A11 GradeのHFSの発現割合)②Grade2以上のHFSの発生率(HFSの重症度の低減)③HFS発症までの期間延長(HFSの初発時期)④患者のQOLの延長(皮膚関連のQOL)⑤保湿剤塗布による副作用。以下にアウトカムごとに解説する。

#### ①HFSの予防(A11 GradeのHFSの発現割合)

A11 GradeのHFSの発生率は外用群で56.0%、非外用群で73.6%であり統計学的に有意差がみられた(OR 0.457、95%CI 0.344-0.608、P<0.001)。

#### ②Grade2以上のHFSの発生率(HFSの重症度の低減)

Grade2以上のHFSの発生率は外用群で20.7%、非外用群で29.2%と統計学的に有意差がみられた(OR 0.635、95%CI 0.466-0.866、P<0.004)。

### ③HFS 発症までの期間延長 (HFS の初発時期)

HFS 発症までの期間の中央値は外用群で 84 日、非外用群で 34 日と統計学的に有意差がみられた (HR 0.658、95%CI 0.541-0.799、 $P<0.001$ )。

### ④患者の QOL の向上 (皮膚関連の QOL)

#### ⑤保湿薬塗布による副作用

患者の QOL の向上 (皮膚関連の QOL) については明確なデータが示されておらず、保湿薬塗布による副作用については明記されていなかった。

その他 1 件の症例対照研究は腎細胞がんに対するスニチニブおよびソラフェニブ投与による HFS において、保湿薬非外用群 36 例、ヘパリン類似物質含有軟膏外用群 25 例、尿素軟膏外用群 9 例の 3 群での比較試験であった<sup>2)</sup>。今回は上記 RCT において尿素系保湿薬の有効性が示唆されており、本試験においては尿素軟膏外用群の症例が少なかったことより、非外用群とヘパリン類似物質含有軟膏外用群の比較について示す。①HFS の予防 (All Grade の HFS の発現割合) については All Grade の HFS の発生率はヘパリン類似物質含有軟膏外用群で 40%、非外用群で 75%であり統計学的に有意差がみられた (OR 0.22、95%CI 0.07-0.67)。また②Grade2 以上の HFS の発生率 (HFS の重症度の低減) はヘパリン類似物質含有軟膏外用群で 8%、非外用群で 22.2%で統計学的に有意差は認められなかった (OR 0.12、95%CI 0.02-1.25)。③HFS 発症までの期間延長 (HFS の初発時期) についても平均値はヘパリン類似物質含有軟膏外用群で 10.1 日、非外用群で 10.85 日と統計学的に有意差は認められなかった。

以上より 1 件の RCT においては①HFS の予防②Grade2 以上の HFS の発生率③HFS 発症までの期間延長については統計学的に有意差がみられ、症例対照研究においては①HFS の予防について有意差がみられた。その他 2 件の症例対照研究<sup>3)</sup>、と単群試験<sup>4)</sup>においても保湿薬による HFS の予防や悪化防止が示唆されていたがデータが不十分であった。これらよりエビデンスは弱いと判断する。従って保湿薬外用による益は大きいとは言えないが、保湿薬の使用による副作用の報告は文献内では見当たらず、害はほとんどないと考えられるため、益が害をわずかに上回ると考えられる。

また RCT においては尿素系保湿薬を使用していたが、症例対照研究ではヘパリン類似物質含有保湿薬を使用しており、その他 2 件の試験<sup>3, 4)</sup>や各臨床施設の実施状況、レビュー<sup>5, 6)</sup>においても保湿薬の種類は様々であった。そのため、今後は保湿薬の種類や用法用量を含めたさらなるエビデンスレベルの高い研究が望まれる。現在のところ HFS の予防及び悪化防止については保湿薬のみでなく、保護、刺激の除去といった複合的なケアが効果的であるというのが一般的なコンセンサスである<sup>5), 6)</sup>。

なお尿素系保湿薬、ヘパリン類似物質含有保湿薬ともに HFS に相当する適応症として前者は足蹠部皸裂性皮膚炎、掌蹠角化症、進行性指掌角化症、後者は皮脂欠乏症、進行性指掌角化症をもつ。HFS の症状が出現する前でも上記疾患でみられる皮膚乾燥がみられれば使用可能と考える。

推奨会議では、投票で推奨の強さは弱い、エビデンスの強さは C(弱)で行なうことを弱く推奨するが 93%、行わないことを弱く推奨するが 7%であった。

以上より分子標的治療に伴う手足症候群に対して保湿薬の外用は勧められるかについては、分子標的薬、とくにマルチキナーゼ阻害薬による手足症候群の悪化防止及び予防を目的に、保湿薬を外用することを弱く推奨するとした。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed で “Hand-Foot Syndrome”, “Hand Dermatoses/chemically induced”, “Foot Dermatoses/chemically induced”, “Hand Foot skin reaction” “Adrenal Cortex Hormones”, “Urea”, “Heparin”, “Ointments”, “Petrolatum”, “vaseline”, “Skin Cream”, “lotion”, “moisturizer”, “Humans” のキーワードで検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。また医中誌では上記キーワードの日本語表記に加え、Afatinib、Erlotinib、Gefitinib、Cetuximab、Panitumumab、Lapatinib、Bevacizumab、Sorafenib、Sunitinib、Regorafenib、Axitinib、Pazopanib、Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Everolimus、Temsirolimus、Crizotinib、Trastuzumab、Trastuzumab Emtansine、Pertuzumab、Rituximab、Gemtuzumab、Bortezomib、Mogamulizumab、EGFR のキーワードで検索した。検索期間は 2020 年 3 月までとし、233 件がヒットした。一次スクリーニングとして編 5 の論文が抽出され、二次スクリーニングで内容が適切でないと判断した論文を除外し、前向き比較試験 2 編となった。最終的に計 6 編により定性的・定量的システマティック・レビューを行った。

#### 参考文献

- 1) Ren Z, Zhu K, Kang H et al. Randomized Controlled Trial of the Prophylactic Effect of Urea-Based Cream on Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reactions in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(8): 894–900. ランダム PMID:25667293
- 2) 志田敏宏、加藤智之、富田登善彦、豊口禎子他. マルチキナーゼ阻害薬の手足症候群に対する尿素軟膏およびヘパリン類似物質含有軟膏塗布による予防効果の比較. *日病薬誌*. 2013;49(12) : 1293-1297. 非ランダム化比較試験:ハンドサーチ
- 3) 小林美沙樹, 小田中みのり, 鈴木真也,他. ソラフェニブによる手足症候群に対する尿素配合軟膏の予防投与の有効性. *医療薬学*. 2015;41(1) : 18-23. ケースシリーズ
- 4) Li JR, Yang CR, Cheng CL et al. Efficacy of a protocol including heparin ointment for treatment of multikinase inhibitor-induced hand-foot skin reactions. *Support Care Cancer*. 2013; 21(3): 907–911. ケースシリーズ PMID:23262811
- 5) McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol*. 2015; 26(10): 2017–2026. レビュー PMID:26034039
- 6) 白藤 宜紀、仁科 智裕、小暮 友毅、他. 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一皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案一. *臨床医薬*. 2016; 32(12): 951-957. その他

## FQ24 分子標的治療に伴う手足症候群に対して副腎皮質ステロイドの外用は勧められるか

### 【ステートメント】

分子標的治療に伴う手足症候群に対しては、悪化防止を目的に副腎皮質ステロイドを外用することについては考慮をしてもよい。また予防的な使用については今後の検証が待たれる。

### 背景・目的

手足症候群 (hand-foot syndrome ; HFS) は知覚過敏などの異常知覚や疼痛を伴い、症状が悪化すると QOL を大きく低下させ、治療中止の要因にもなる<sup>1)</sup>。HFS にはフッ化ピリミジン系製剤のように数ヶ月以上にわたり緩徐に生じるものと、マルチキナーゼ阻害薬等の分子標的薬のように 2~3 週間という短期で急激に生じるものがある。どちらも先行する紅斑、浮腫や異常知覚を生じたのち、症状が進行すると角化したり、水疱形成し、激痛を生じる。加えて強い乾燥と外力により深い亀裂を生じると強い疼痛を覚えるようになる。厚生労働省から発表されている重篤副作用疾患別対応マニュアル・手足症候群の欄には症状出現時にはステロイド外用薬を使用することと記載されており、現在の臨床においては手足症候群の悪化防止に副腎皮質ステロイド外用薬を使用することが一般的である。中でも急激に症状が進行するマルチキナーゼ阻害薬による HFS はこの症状のコントロールが重要であり、これらの症状の予防・悪化防止に副腎皮質ステロイドが勧められるか否かについて検討した。

### 解説

分子標的治療に伴う手足症候群に対する副腎皮質ステロイド外用薬の有用性について、文献検索の結果、5 件の研究が該当し、1 件はランダム化比較試験 (RCT)<sup>2)</sup>、4 件は症例報告、解説・特集であった<sup>1, 3, 4, 5)</sup>。検索の範囲内においては、HFS に副腎皮質ステロイド外用薬を使用することについては高いエビデンスレベルの文献は少なかった。本 FQ ではこの 1 件の RCT をメインに評価を行なった。RCT は進行期肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の有効性と安全性を検証した試験のサブ解析にあたり、ソラフェニブ治療開始とともに、コルチコステロイドを外用した群 29 例と非外用群 34 例の予防的比較試験であった。

検討をしたアウトカムは①HFS の予防 (All Grade の HFS の発現割合) ②手足症候群発現までの期間延長 (手足症候群の初発時期) ③手足症候群の重症度の低減 (Grade3 以上の手足症候群の発現割合) である。以下にアウトカム毎に解説する。

#### ①HFS の予防 (All Grade の HFS の発現割合) について

All Grade の HFS の発現割合は非外用群が 70.6%、外用群が 55.2% ( $p=0.1026$ ) で減少傾向ではあったが、統計学的に有意差は認められなかった。HFSR スコア (詳細記載ないが Grade の中央値と推定される) は非外用群が 1.26、外用群が 0.83 ( $p=0.0314$ ) で統計学的に有意差が認められた。

#### ②手足症候群発現までの期間延長 (手足症候群の初発時期) について

手足症候群の初発時期は非外用群が 22 日(中央値)、外用群が 41 日(中央値) ( $p=0.0639$ ) で延長する傾向ではあったが、統計学的に有意差は認められなかった。

### ③手足症候群の重症度の低減(Grade3 以上の手足症候群の発現割合)について

Grade3 以上の手足症候群の発現割合については非外用群が 2 例、外用群が 0 例で症例が少なく統計学的に解析不能であった。

その他、臨床において進行期肝細胞癌に対するソラフェニブ投与による HFS にステロイドの外用(悪化防止目的で)を指導し効果があったとする報告がある<sup>1,5)</sup> HFS の悪化防止についてはベリーストロング～ストロングクラスの副腎皮質ステロイドの外用に加え、保湿、保護、刺激の除去といった複合的なケアが効果的であるというのが日本の臨床における一般的なコンセンサスである<sup>3,4)</sup>。

以上より分子標的薬に伴う手足症候群に対する副腎皮質ステロイドの外用の有効性、については、予防効果については上記で説明した①②の結果より一部有意差が認められたものの、1 件の RCT の結果であるため効果があると判断することは難しい。また悪化防止については③の結果よりこちらも効果があると判断することは難しい。一方で症例報告においてはいくつかの悪化防止の効果が報告されている。また臨床においてはステロイドの抗炎症作用に期待し HFS の悪化防止として使用することがスタンダードとなっている現状がある。

皮膚の炎症に対して抗炎症作用を持つステロイドを外用することは皮膚科では一般的なことであり、患者は皮膚に炎症が生じている場合には外用薬を望む場合が多い。現在副腎皮質ステロイドは保険上予防的な使用は認められていないが、症状が生じた場合には、それに起因する湿疹・皮膚炎群(進行性指掌角質皮症などを含む)、薬疹、皮膚掻痒症等の適応病名で処方が行なわれている。

今後分子標的薬に対する HFS による副腎皮質ステロイドの外用の効果についてはさらなる検証が期待される所であり、悪化防止効果についてはすでに臨床で副腎皮質ステロイドの外用が定着しているため、倫理的にも今後比較試験を実施することは難しい現状があると思われる。

以上より、分子標的治療に伴う手足症候群に対しては、悪化防止を目的に副腎皮質ステロイドを外用することについては考慮をしてもよい。また予防的な使用については今後の検証が待たれる。

### 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピラランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed で "Hand-Foot Syndrome", "Hand Dermatoses/chemically induced", "Foot Dermatoses/chemically induced", "Hand Foot skin reaction" "Adrenal Cortex Hormones", "Steroids", "Corticosteroids", "Humans" のキーワードで検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。また医中誌では上記キーワードの日本語表記に加え、Afatinib、Erlotinib、Gefitinib、Cetuximab、Panitumumab、Lapatinib、Bevacizumab、Sorafenib、Sunitinib、Regorafenib、Axitinib、Pazopanib、Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Everolimus、Temsitrolimus、Crizotinib、Trastuzumab、Trastuzumab Emtansine、Pertuzumab、Rituximab、Gemtuzumab、

Bortezomib、Mogamulizumab、EGFR のキーワードで検索した。検索期間は 2020 年 3 月までとし、65 件がヒットした。一次スクリーニングとして 5 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで内容が適切でないとは判断した論文を除外し、ハンドサーチで 2 編の論文を追加し、前向き比較試験 1 編となった。メタ解析は 1 編のため不可能と判断し、最終的に 5 編により定性的システマティック・レビューを行った。

## 参考文献

- 1) Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J AM ACAD DERMATOL.* 2014;71(4) : 787–794[ハンドサーチ](ケースシリーズ&レビュー)
- 2) Lin SM, Lu SN, Chen PT, et al. HATT: a phase IV, single-arm, open-label study of sorafenib in Taiwanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2017; 11:199–208[PMID:27909950](ランダム)
- 3) 山本有紀. 知っておきたい分子標的薬の最新情報 マルチキナーゼ阻害剤による皮膚障害. *MB Derma.* 2017;264:62-67[2018135063](レビュー)
- 4) 白藤 宜紀, 仁科 智裕, 小暮 友毅. マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手きー皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案一. *臨床医.* 2016;32(12) : 951–958[ハンドサーチ](レビュー)
- 5) Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Annals of Oncology.* 2008; 19: 1955–1961[ハンドサーチ](ケースシリーズ&レビュー)

## FQ25 分子標的治療に伴う手足症候群に対して創傷被覆材の使用は勧められるか

### 【ステートメント】

分子標的薬とくにマルチキナーゼ阻害薬による手足症候群の悪化防止を目的に創傷被覆材を用いることについては、高いエビデンスはないが使用を考慮してもよい。

### 背景・目的

手足症候群（HFS）は症状が悪化すると疼痛を伴い、QOLを大きく低下させる。HFSにはフッ化ピリミジン系製剤のように数ヶ月以上にわたり緩徐に生じるものと、マルチキナーゼ阻害薬等の分子標的薬のように2～3週間という短期で急激に生じるものがある。どちらも先行する紅斑、浮腫や異常知覚を生じたのち、症状が進行すると過剰な角化が生じたり、水疱・びらんを形成し、激痛を生じるため、マルチキナーゼ阻害薬によるHFSはこの症状のコントロールが重要である。またHFSにおける皮膚病変は加重部位や摩擦部位に好発し、一般的に好発部位への機械的な刺激がHFSの誘発要因とされている。このことから好発部位の皮膚を保護することで、これらの症状の予防や悪化防止に創傷被覆材が有効であるかについて検討した。

### 解説

分子標的治療に伴う手足症候群に対して創傷被覆材は有効かについて、文献検索の結果、文献は全部で25件、それらをスクリーニングした結果4件の文献が残った。うち1件はランダム比較試験(RCT)<sup>1)</sup>で、3件は解説・特集であった<sup>2, 3, 4)</sup>。検索の範囲内においては、HFSに創傷被覆材を使用することについては高いエビデンスレベルの文献は少なかった。

上記のRCT1件は、好発部位である足底に創傷被覆材（商品名；リモイスパッド）を悪化防止として使用することへの有用性を検討した試験であった<sup>1)</sup>。リモイスパッドはハイドロコロイド素材の皮膚保護性と基剤の高すべり性を組み合わせた摩擦、ずれ予防、スキンケアを目的とした被覆材であり褥瘡の予防にも広く用いられている。本試験においては、腎細胞がんに対するソラフェニブ投与によりHFS (Grade1)が足底に生じた患者34例を対象に、10%尿素クリーム塗布群(17例)と、創傷被覆材貼付群(17例)をランダム化比較した。その結果Grade2以上に悪化した割合は10%尿素クリーム塗布群で68.8%、創傷被覆材貼付群では29.4%と創傷被覆材貼付群で有意に低いという結果(であった $p=0.03$ )。またHFS発症部位の疼痛について試験開始より2週目、4週目でVASスケールを評価したところ、4週目の段階で創傷被覆材貼付群の方が有意に痛みの数値が低いことが示された( $p=0.05$ )。さらにHFSがGrade1からGrade2または3に悪化するまでの期間についても創傷被覆材貼付群で有意に遅いことが示された( $p=0.03$ )。

その他の文献に関しては、基本的には創傷被覆材が創傷の保護や治癒の促進、疼痛緩和の作用があることを前提に、一部上記RCTを根拠としてHFS発現時には創傷被覆材での保護を推奨する内容であった<sup>2, 3, 4)</sup>。また臨床においてはこれらの文献や各施設における使用による改善報告などを参考に一部実践されているのが現状である。

以上より RCT の結果においては HFS に対する悪化防止に創傷被覆材(商品名；リモイスパッド) が有効であるという結果であったが、症例数が 34 例と少ないこと、足底の HFS に限定された試験であること、また RCT が 1 編のみであったため有効であると判断することは難しい。また分子標的薬による HFS は急激に悪化するため、発現防止のための予防的な使用も検討の余地があるが、現在のところ予防的な使用に対する効果は不明である。創傷被覆材は創傷に対して使用した場合にのみ保険適応となっているため、予防的な使用は保険適応外となっている。

よって、分子標的薬とくにマルチキナーゼ阻害薬による HFS の悪化防止を目的に創傷被覆材を用いることについては、高いエビデンスはないが使用を考慮してもよいとする。

#### 今後の研究課題

悪化防止に対するよりエビデンスの高い研究と、予防的な使用に対する効果の検証が望まれる。

#### 検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスチョンの参考文献に加え、PubMed で "Hand-Foot Syndrome", "Hand Dermatoses/chemically induced", "Foot Dermatoses/chemically induced", "Hand Foot skin reaction" "Bandages", "bandag", "dressing", "English", "Japanese", "Humans" のキーワードで検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。また医中誌では上記キーワードの日本語表記に加え、Afatinib、Erlotinib、Gefitinib、Cetuximab、Panitumumab、Lapatinib、Bevacizumab、Sorafenib、Sunitinib、Regorafenib、Axitinib、Pazopanib、Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Everolimus、Temsirolimus、Crizotinib、Trastuzumab、Trastuzumab Emtansine、Pertuzumab、Rituximab、Gemtuzumab、Bortezomib、Mogamulizumab、EGFR のキーワードで検索した。検索期間は 2020 年 3 月までとし、25 件がヒットした。最終的にランダム化比較試験 1 編とその他 3 編の計 4 編の論文で検討を行った。

#### 参考文献

- 1) N.Shinohara, N.Nonomura, M.Eto, et al. A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 472-476. [PMID: 24351402](ランダム)
- 2) 芦田敦子. 皮膚障害— EGFR 阻害薬による皮膚障害・手足症候群・がん性皮膚潰瘍・褥瘡. *Cancer Board*. 2019;5(1): 122-130. [PMID:2019251576](レビュー)
- 3) 金芳佳子, 高埜敦子, 飯嶋直美, 他. がん化学療法での手足におこる皮膚障害時の被覆材統一に向けたフォローチャート作成. *総合病院 国保 旭中央病院*.2017;39:76-82 [PMID: 2019190562](レビュー)
- 4) 篠原信雄. 臨床実践—ネクサバル使用に伴い発症する手足症候群(HFS)に対するリモイス®パッドの有効性に関する検討—. *WOC Nursing*. 2016; 4 (8): 97-102[PMID: 2016342661 ](レビュー)

## BQ26 分子標的治療に伴う爪囲炎に対して勧められる局所治療はあるか

### 【ステートメント】

分子標的治療に伴う爪囲炎に対してのステロイド外用薬は考慮してもよい。陥入爪や爪周囲肉芽腫に対しては爪切りやフェノール法を考慮してもよいが全抜爪は勧められない。

### 背景・目的

分子標的治療薬に伴う爪囲炎は、増殖・分化が活発な爪母細胞に分子標的治療薬が作用し生じる。症状が悪化すると爪甲の陥入、爪囲肉芽腫などを生じ、これらの症状は細胞毒性治療や標的治療に関連して頻繁に起こる有害事象であり、国内の報告ではばらつきもあるが約半数で生じたとの報告もある<sup>1)</sup>。爪囲炎は、QOL (Quality of Life) に影響を及ぼすだけでなく、症状の管理のために分子標的治療薬の減量や休薬を余儀無くされる可能性もある<sup>2)</sup>。

分子標的治療による爪囲炎・爪甲の陥入・爪囲肉芽腫に対してのエビデンスに基づく管理戦略や承認された治療法は現在のところ存在しないがこれらの症状に対してのマネジメントは重要であることから局所治療について検討した。

### 解説

爪囲炎は側爪郭を中心とした爪甲周囲の発赤・疼痛・腫脹を主症状に発現し、徐々に爪甲の陥入や爪囲肉芽腫などを生じるようになる。これらの所見に対し定まった治療法は無い。その中でステロイドの外用薬は複数のエキスパートオピニオンに支持されており<sup>3)4)5)</sup>、海外、国内拠点病院での推奨度が高いことなどから<sup>6)7)</sup>、実臨床においては初期の爪囲炎に対して実臨床においてステロイド外用薬が第一選択となることが多い。ステロイド外用薬の使用に際しては皮膚からの吸収や抗炎症作用の必要性から、ベリーストロングクラス以上が用いられており、その有用性が報告されてもいるが、高いエビデンスは無いのが現状である。

肉芽腫形成による出血や疼痛・爪甲の陥入による疼痛に対しては陥入部分の爪切りが有効な場合もある。爪甲のスクエアカットは簡便で自宅において容易に行うことが可能であり、側爪郭の陥入を予防させる効果がある<sup>8)</sup>。また、ストレスポイントの爪切りは一時的な改善は期待できる<sup>9)</sup>が、分子標的治療に伴う爪囲炎や爪甲の陥入は部分切除のみで治癒することは無く、限局的に爪先端から爪母を含めた後爪郭までの爪の縦切除、いわゆる部分抜爪が推奨される<sup>2)10)</sup>。一方、全抜爪においては爪甲の支持を失うことにより爪甲の変形が悪化することや爪甲自体を失うなどの報告<sup>11)</sup>もあり勧められない。爪切りに関しても高い水準の根拠となるランダム化比較試験や前向き試験は存在しない。

陥入爪に対するフェノール法は、陥入部分を局所麻酔下に部分抜爪を行った後、抜爪部の爪母に対しフェノール液を浸した綿棒を圧抵し根治を目指す技法である。手技が簡便であり疼痛を生じた陥入爪の治療において有用である。試行後は速やかに疼痛が改善するなど、患者の満足度も高いため広く用いられている。また爪囲炎が重症化し、肉芽腫形成を伴う状態においてもフェノール法は有用であるとの報告もある<sup>12)</sup>。

肉芽腫形成に対しては他に凍結療法や硝酸銀法、モーズペーストなどの方法がある。ただしモーズペーストは院内製剤であり施設によって処方異なることや倫理審査の必要性など使用できる施設に限られるなどの課題がある。モーズペーストについては今後標準化や保険適応となる製剤化が待たれる。

### 検索キーワード・参考にした二次資料

「がん患者に対するアピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed、Cochrane、Cinahl で”EGFR”、”paronychia”、”Steroids”、等のキーワードで検索した。医中誌にて”分子標的薬”、”EGFR”、”爪囲炎”、”副腎皮質ホルモン”、”ステロイド”、”陥入爪”、”肉芽腫”、”外用療法”、”外科的治療”等で検索した。検索期間は2015年1月から2020年3月までとし、258件が抽出され、この中から主要な論文を抽出した。加えて重要文献をハンドサーチで検索した。

### 参考文献

- 8) Tahara M, Shirao K, Bokn N, et al. Multicenter Phase II study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol*.2008;38(11):762-9 [PMID 18836202] ケースシリーズ
- 9) 河村 進.第2章2. 形成外科の専門医により診断が必要な皮膚障害.四国がんセンター化学療法委員会 皮膚障害アトラス作成ワーキンググループ編著.分子標的治療薬を中心とした皮膚障害 診断と治療の手引き.大阪：メディカルレビュー社；2014.P48-51 ガイドライン
- 10) Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities : treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Am Acad Dermatol*.2013;69(3):463-72 [PMID 23602600] レビュー
- 11) Wnorowski AM, de Souza A, Chachoua A, Cohen DE. The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treatment paradigm. *Int J Dermatol*.2012;51(2):223-32 [PMID 22250636] レビュー
- 12) 白藤宣紀. EGFR 阻害薬により皮膚障害と治療. *医のあゆみ*.2012;241(8):567-72 8) レビュー
- 13) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, 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 [PMID 21630130] レビュー
- 14) 平川聡史, 森ひろ.第5章 Q1 皮膚障害の評価方法を教えて下さい.四国がんセンター化学療法委員会 皮膚障害アトラス作成ワーキンググループ編著.分子標的治療薬を中心とした皮膚障害 診断と治療の手引き.大阪：メディカルレビュー社；2014.P65-74 ガイドライン
- 15) Relhan V, Goel K, Bnsal S, Garg VK. Management of chronic paronychia. *Indian J Dermatol*.2014;59(1):15-20 [PMID 24470654] レビュー
- 16) Lee Mw, Seo Cw, Kim SW, yang Hj, Lee Hw, choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous side effects in non small cell lung cancer patients treated with Iressa(ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol*.2004;84(1):23-6 [PMID 15040473] レビュー
- 17) 梅田 直樹, 串畑 あずさ, 平郡 隆明. EGFR 阻害薬による爪囲炎に対する部分抜爪の有用性について. *日本皮膚科学会雑誌*.2019;129(8):1639-44 ケースシリーズ
- 18) Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, Pathophysiology and management of skin toxicity during therapy

with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol. 2005;16(9):1425-33 [PMID 16012181] レビュー

- 19) 西村陽一、中川雄仁、藤川沙恵子. ゲフィチニブによる爪周囲炎・化膿性肉芽腫に対するフェノール法治療. 皮膚科. 2007;6(1):66 レビュー