

ナースの星Webセミナー
がん患者の皮膚トラブル対策

がん薬物療法による 皮膚障害とその対策

自治医大皮膚科
前川武雄

主ながん薬物療法の種類

- 化学療法：殺細胞性抗がん剤を用いた治療
- 分子標的薬：がん細胞に発現している分子を標的とした治療薬
- 免疫チェックポイント阻害薬：自分の免疫力を上げて、がん細胞を抑える治療薬

皮膚障害の発症機序による分類

- 免疫学的機序（アレルギー性）

薬剤にアレルギーを持った人だけに生じる。

一定の頻度で生じうるが、頻度はさほど高くない。

薬剤の**中止が原則**である。

- 非免疫学的機序（非アレルギー性）

薬剤の直接的作用として誰にでも生じうる。

特定の薬剤では高頻度に出現する。

薬剤を**中止せず、うまくコントロール**することが重要となる。

薬剤による分類

- がん薬物療法による皮膚障害においては、個々の薬剤により特徴的な臨床症状を引き起こすことも多い。

ブレオマイシン→scratch dermatitis

ハイドロキシウレア→皮膚潰瘍

マイトマイシンC →点滴漏れによる皮膚潰瘍

5-FU等→手足症候群

マルチキナーゼ阻害剤→手足症候群

抗EGFR抗体→痤瘡様皮疹、爪囲炎 など

チェックポイント阻害薬→白斑

殺細胞性
抗がん剤

分子標的薬

殺細胞性抗がん剤による 主な皮膚障害

ブレオマイシン系製剤による 皮膚障害

- 痒み我先攻し、掻破痕に一致した皮疹を生じることから scratch dermatitis（掻破性皮膚炎）と呼ばれる。



掻破痕に一致した紅斑が
みられ、強い掻痒を伴う。

ハイドロキシウレアによる皮膚障害

ハイドレア皮膚炎とも呼ばれる下腿から足趾にかけての潰瘍を引き起こす。



右外踝の抜き打ち状潰瘍



アキレス腱部の不整形潰瘍



周囲に紫斑を伴う不整形潰瘍

マイトマイシン系製剤

- 最も細胞傷害性が高い抗腫瘍薬の1つ。血管外漏出直後から疼痛を生じ、数日で潰瘍を形成。漏出後1~2ヶ月間潰瘍が拡大することもあり、治療には外科的再建を要することも多い。



5-FU系製剤による皮膚障害

- テガフル、カペシタビン・・・手足症候群が非常に多い。



カペシタビンによる手足症候群



テガフルによる手足症候群

アントラサイクリン系製剤による 手足症候群

- 特にリポソーマルドキソルビシンでは約8割に生じる代表的有害事象とされ、手足のクーリングなど独特の予防法も行われている。



Elasto-Gel Frozen Glove™
Southwest technologies, Inc.
USA

早急な対処を要する皮膚障害

①アレルギー性機序による皮膚障害

②血管外漏出による皮膚障害

①アレルギー性の機序による 皮膚障害

- 重症薬疹（Stevens-Johnson症候群、TEN型薬疹など）の場合、速やかに被疑薬を中止し、**ステロイドの全身投与**が必要。
- 重症薬疹以外は、ステロイドの全身投与は不要な事が多く、被疑薬を中止し**ステロイド外用**を開始する。
- 処置時の刺激で水疱やびらんを形成することがあり、**洗浄や外用処置は愛護的**に行う必要がある。



②血管外漏出による皮膚障害

起壊死性（重症）	炎症性（中等症）	起炎症性（軽症）
ドキシソルビシン ダウノルビシン エピルビシン アクチノマイシンD マイトマイシンC ミトキサントロン ビンブラスチン ビンクリスチン ビンデシン パクリタキセル ドセタキセル	シスプラチン カルボプラチン シクロフォスファミド ダカルバジン エトポシド 5-FU ゲムシタビン イフォスファミド イリノテカン ラニムスチン ニムスチン	L-アスパラギナーゼ ブレオマイシン ペプロマイシン シタラビン メトトレキサート エノシタビン

山本明史：皮膚臨床，54,1548-1533，2012 より引用

- 点滴を止め、留置針を吸引しながら抜去。
- 起炎症性抗腫瘍薬や少量の炎症性抗腫瘍薬の場合は、保存的に経過観察。
- 起壊死性抗腫瘍薬や大量の炎症性抗腫瘍薬の場合は以下のように対処する。

急性期の治療

- ①ソル・コーテフ[®]100~200mgまたはリンデロン[®]4~8mgと1%キシロカイン[®]1mlを生食で溶解して総量5ml程度に調整。漏出部位より広い範囲に満遍なく皮下注射する。
- ②デルモベート[®]軟膏を数日外用。
- ③クーリング（ただし、ビンカルカロイド系は保温）

慢性期の治療

硬結・潰瘍・壊死に至ると症状は固定する。
デブリードマンを含めた手術療法は侵襲的ではあるが、早期に閉鎖が得られるため、重症なものには推奨される。
外用薬や被覆材での保存的加療は、侵襲がない代わりに数ヶ月単位での治療が必要となる。

必ずしも中止の必要がない 皮膚障害

- ①色素沈着
- ②光線過敏症
- ③脱毛

手足症候群については別項で

①色素沈着

- 抗腫瘍薬によりメラニン産生が亢進するために生じると言われる。
- 5-FU、ビンクリスチン、ビンレルビン、ドセタキセルなどでは薬剤を投与した血管の走行に沿った色素沈着。
- ドセタキセル、イホスファミドなど汗中に排泄させる薬剤では、衣服が密着して皮膚を覆う部位に色素沈着。
- フッ化ピリミジン系、ブスルファン、リポソーマルドキソルビシンなどでは全身性の色素沈着
- いずれも有効な予防・治療はなく、**薬剤中止後に軽快する。**

②光線過敏症

- 症状は皮膚露出部の紅斑、浮腫、疼痛など、熱傷様の症状で出現し、炎症軽快後に色素沈着を残す。
- 治療は薬剤中止ないし徹底した遮光。
- 症状出現時にはステロイド外用、局所のクーリング。
- 日焼け止め、日傘、帽子、手袋など、紫外線を避ける指導を徹底する必要がある。

③脱毛

- アントラサイクリン系、タキサン系、トポイソメラーゼ阻害薬、ビンカルカロイド系、アルキル化薬、などで高頻度に生じる。
- 特に女性では脱毛により治療に消極的になることもあり、**治療開始前の十分な説明**が不可欠である。
- 治療から2～3週で脱毛がはじまり、終了後2～3ヶ月で発毛が始まる。
- 薬剤投与中の頭皮の冷却や頭皮の圧迫によりある程度の脱毛予防効果があるとされる。

The DigniCap® Scalp Cooling System



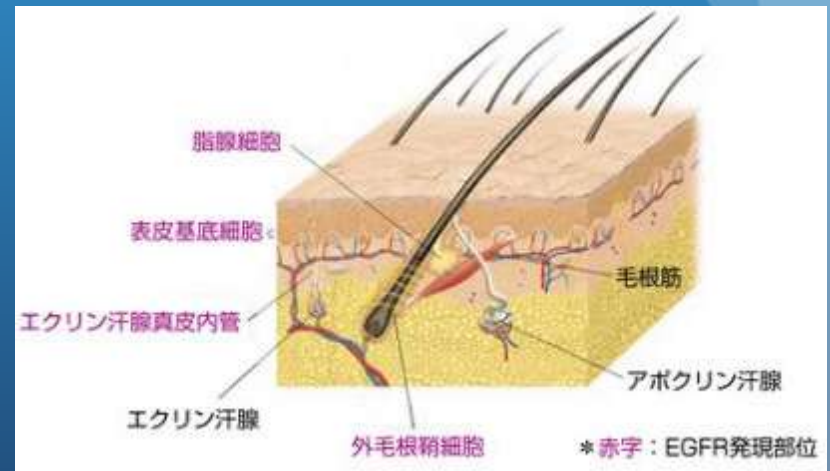
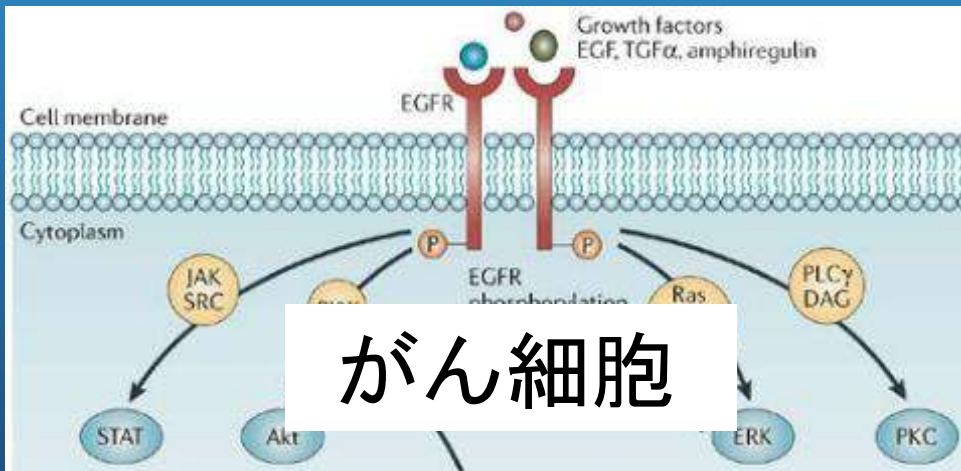
分子標的治療薬による皮膚障害

分子標的薬による皮膚障害の特徴

- 分子標的薬による皮膚障害は、アレルギーよりも、**直接的な皮膚への作用**として出現するものが多い。
- 分子標的薬による皮膚障害では、皮膚障害の出現する人ほど抗腫瘍効果も発揮される場合もあり、**安易な中止をすべきではない**。
- 適切な予防、治療により**皮膚障害をコントロール**し、治療を継続することが、がんの治療にとっても重要となる。

EGFR系阻害薬による皮膚障害

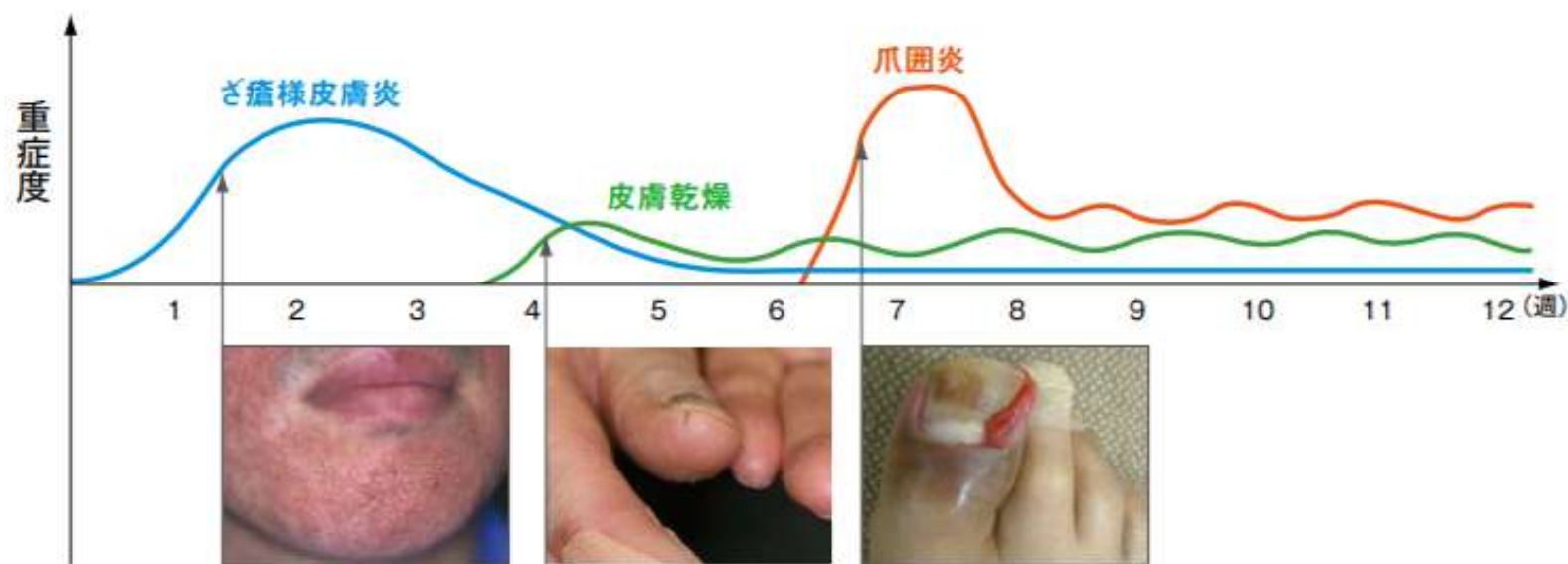
- EGFRはがん細胞で過剰発現する分子。皮膚、毛包、爪等にも発現しているため、様々な皮膚障害を生じうる。
- 肺癌、大腸癌、膵癌、乳癌、頭頸部癌 等に使用。



治療経過に伴う主な皮膚障害の発現時期

■EGFR阻害剤による典型的な皮膚障害の臨床経過及び対処法

※下図はEGFR阻害剤による典型的な皮膚障害とその発現時期について示したものです。



皮膚障害の
主な発現時期

1~4週

4~5週

6~8週

主なEGFR系阻害薬

- ゲフィニチブ（イレッサ[®]）
- エルロチニブ（タルセバ[®]）
- ラパチニブ（タイケルブ[®]）
- アファチニブ（ジオトリフ[®]）
- オシメルチニブ（タグリツソ[®]）
- セツキシマブ（アービタックス[®]）
- パニツムマブ（ベクティビックス[®]）



①痤瘡様皮膚炎

- 最も頻度が高い。
- 投与1～3週間で出現し、2週程度で軽快傾向がみられる。
- 無菌性であり、アクネ桿菌の感染は原因ではない。
- 毛包一致性の紅色丘疹、黄白色膿疱を形成。
- 顔面その他、頭皮、項部、前胸部、上背部、下腹部に好発。



痤瘡様皮膚炎のgradeと治療

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
定義	体表面積の10%未満	体表面積の10～30% 日常生活動作の制限	体表面積の30%以上 経口抗菌薬を要する 重複感染	面積に関わらず、 静注抗菌薬を要する 二次感染
治療	ステロイド外用 顔：medium or strong 体：strong以上	ステロイド外用 顔：strong 体：very strong以上 ＋ ミノマイシン® 200mg 2×内服	ステロイド外用 さらにランクアップ ＋ ミノマイシン® 200mg 2×内服 ＋ (PSL10～20mg/day を1週間)	入院加療

CTCAE v4.0 山崎直也: Dermatology Today 11, 12-19, 2013 より引用

※ 他に、通常の痤瘡に準じたアダパレンやBPOの外用も有効とされている。

②皮膚乾燥

- 投与3～5週間からはじまり、**長期に渡って継続**する。
- 角層の菲薄化、汗腺・脂腺の分泌能低下に伴い、保湿機能、バリア機能が低下するため乾燥が生じる。
- 四肢伸側、腰部をはじめ全身に生じうるが、**手足の末端では乾燥により亀裂を生じ、疼痛によるQOLの低下を招く。**



皮膚乾燥のgradeと治療

	Grade1	Grade2	Grade3
定義	体表面積の10%未満。紅斑や掻痒は伴わない。	体表面積の10～30%。掻痒か紅斑を伴う。日常生活動作の制限	体表面積の30%以上。掻痒を伴う。日常生活動作の制限
治療	保湿剤（ヘパリン類似物質/ワセリン/尿素製剤など）	保湿剤（ヘパリン類似物質/ワセリン/尿素製剤など） ＋ステロイド外用薬（strong以上）	

CTCAE v4.0

山崎直也: Dermatology Today 11, 12-19, 2013 より引用

- ・ワセリンは刺激性が低く、安価であるがべたつきが強い。
- ・尿素製剤は亀裂部に用いると、灼熱感や刺激感を生じる場合がある。
- ・保湿剤の使用は入浴後が効果的である。

③爪囲炎

- 投与6～8週から出現し、**軽快・増悪を繰り返す**。
- 爪周囲の皮膚乾燥と脆弱化した爪甲の変形により、爪周囲の炎症や陥入爪を生じる。
- **治療抵抗性**で、他の皮膚障害と比べ重症化しやすく、薬剤投与による**QOL低下の最大の原因**の1つとされている。



爪囲炎のgradeと治療

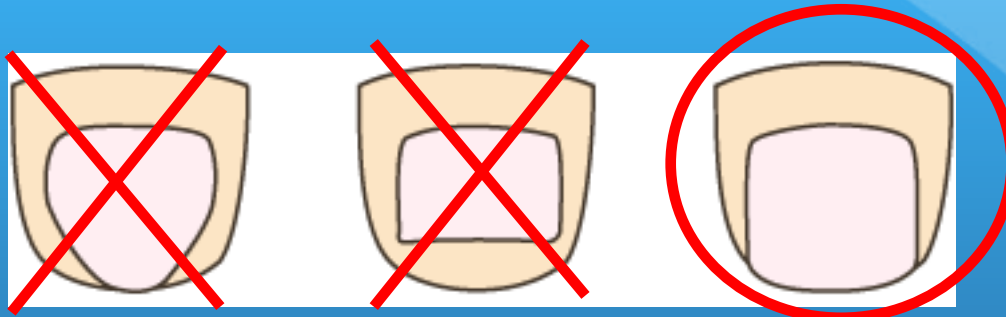
	Grade1	Grade2	Grade3
定義	爪壁の浮腫や紅斑、角質の剥脱	疼痛を伴う爪壁の浮腫や紅斑。滲出液や爪の分離を伴う。局所処置、内服治療を要する。	外科処置や抗生剤の点滴を要する。日常生活動作の制限
治療	洗淨＋クーリング＋テーピング ＋ ステロイド外用（strong以上） ＋保湿剤	洗淨＋クーリング＋テーピング ＋ ステロイド外用（very strong以上） ＋保湿剤 ＋ミノマイシン [®] 200mg 2×内服 ＋保存的処置	洗淨＋クーリング＋テーピング ＋ Grade2の処置または部分抜爪などの外科的処置

保存的処置：液体窒素による凍結治療やMohsペーストによる肉芽抑制、ワイヤー法・ガター法・人工爪法などの陥入爪治療など

CTCAE v4.0

山崎直也: Dermatology Today 11, 12-19, 2013 より引用

陥入爪の予防



角を切り過ぎ

深爪

スクエアオフ

- 爪切りはスクエアオフ（スクエアカット）で
- 毎日きれいに洗淨
- つま先のきつい靴や緩すぎる靴を履かない
- つま先に体重をかける歩き方を避ける

陥入爪の保存的治療



テーピング法



綿球法



人工爪法



ガター法



コレクティオ[®]



ワイヤー法

マルチキナーゼ阻害薬による 手足症候群

- ソラフェニブ(ネクサバル[®])、スニチニブ(スーテント[®])、レゴラフェニブ(スチバーガ[®])、パゾパニブ(ヴォトリエント[®])、アキシチニブ(インライタ[®])などのマルチキナーゼ阻害薬で生じる。
- 大腸癌、肝癌、腎癌、甲状腺癌、消化管間質腫瘍、軟部肉腫、腓神経内分泌腫瘍 等に使用。
- 休薬によって速やかに症状（特に疼痛）が緩和する特徴がある。

古典的薬剤と分子標的薬による 手足症候群の違い

	古典的薬剤	分子標的薬
原因薬剤	5-FU系薬剤、ドキシソルビシン、シタラビン、ドセタキセルなど	マルチキナーゼ阻害薬
症状	初期には色素沈着から始まる。 びまん性の紅斑で光沢を持ち浮腫状。指紋が消失。	限局性の斑状の紅斑から始まり、強い角化を生じる。 光沢は伴わず、指紋も残る。
好発部位	掌蹠～指趾尖を中心にびまん性に広がる。	荷重部、摩擦部に限局性に強い角化を生じる。
その他	徐々に進行（数ヶ月）	突然発症（2～3週程で） アジア人に多い

清原祥夫:癌と化学療法 39:1597-1602, 2012 より引用

古典的薬剤による手足症候群



色素沈着が強い



テカテカ・パンパン



びまん性の皮疹

分子標的薬による手足症候群



荷重部位や外的刺激を受けやすい部位に局限した水疱、角化

手足症候群の重症度分類

グレード	症 状
1	日常生活に支障を来していない しびれ 物に触れた時の不快な感覚 軽い焼けるような、またはチクチク刺すような感覚 ピリピリするような感覚 痛みを伴わない腫れ ^は 痛みを伴わない赤み 爪の変形
2	痛みを伴い日常生活に制限を来す 痛みを伴う赤み 痛みを伴う腫れ 皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）とひびわれ 爪の強い変形・脱落
3	強い痛みがあり日常生活ができない 水ぶくれ 高度な皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）とひびわれ 手または足の激しい痛み 皮膚の潰瘍 ^{かいよう}

厚生労働省, 重篤副作用疾患別
対応マニュアル 手足症候群,
2010

手足症候群の治療

- 局所療法・・・まず保湿を目的としたヘパリン類似物質、白色ワセリンなどの外用を行う。炎症が著明な場合にはstrongクラス以上のステロイドを外用する。亀裂を生じた際は、ステロイドテープの貼付や亜鉛華(単)軟膏の外用を行う。腫脹が強い場合は、患肢の挙上やクーリングも有効である。
- 全身療法・・・古典的薬剤によるものでは、ビタミンB₆の内服が有効とする報告があるが、カペシタビンでは無効とも言われる。また、ステロイドの予防内服が奏功する報告もある。
- 休薬・減量・・・Grade2以上の際には減量や休薬を検討する。

手足症候群の早期発見と予防

- 早期に発見し予防を講じることで、症状の緩和が期待できる。初期には下の5つの症状について患者様の訴えに耳を傾ける事が重要である。

手足症候群の初期症状

- ①しびれ
- ②ものに触れたときの不快感
- ③焼けるようなちくちく刺す感じ
- ④ぴりぴり感
- ⑤痛みを伴わない腫れ、発赤

手足症候群の予防ポイント

- ①締め付けの強い靴下を避ける
- ②入浴は高温を避ける
- ③入浴直後に保湿剤を塗布
- ④サイズの合った靴の着用
- ⑤柔らかい靴の中敷を使用
- ⑥長時間の歩行を避ける
- ⑦皮膚を清潔に、二次感染を予防
- ⑧治療前に手足爪の手入れを
- ⑨足の角質が厚い場合や、胼胝がある場合は治療前にフットケアを

おわりに

- がん薬物療法による皮膚障害は、治療の性質上、他の薬剤に簡単には切り替えられない現状がある。
- また、皮膚障害は実感できる症状であるため（目に見える、痒みや痛みを感じる）、比較的軽微な症状であっても、医療者が考える以上に患者のダメージが大きいことを知っておく必要がある。
- これらの点から、皮膚障害の予防や治療はがん治療を継続する上で非常に重要であり、各科主治医、看護師、皮膚科医とで連携を図っていく事が重要と考える。