



分子標的薬による皮膚障害対策

TKI の皮膚症状としては薬疹と手足症候群 (HFS) がある。

1. 薬疹

一般薬の薬疹と同様の対応になる。

ソラフェニブの場合、投与当初にみられる軽度の紅斑は自然に消退することも多い。

2. 手足症候群 (hand-foot syndrome: HFS)

- ① HFS に関しては患者自身の自己管理で多くの場合対処可能であり、「分子標的薬を服薬中のスキンケアについて」[p.41 参照]のごとく自己管理を指導する。
- ② 国内第 II 相臨床試験ではソラフェニブ 55% (72/131), スニチニブ 65.4% (53/81) に発現。
- ③ 半数が投与開始後 3 週間以内に発症しており、早期に出現することが多い。
- ④ 感覚障害、疼痛が皮膚症状に先行することが多い。
- ⑤ 休薬により消退する。
- ⑥ 発症機序については不明。

予防対策

- ① 加重, 圧迫, 擦過などの物理的刺激や温度刺激を避け, 保湿を行う。
- ② スキンケア 分子標的薬内服前から開始する。[p.41 参照]
- ③ 保湿 分子標的薬内服開始と同時に保湿クリームを使用する。
冬場など, 乾燥しやすい時期, 高齢者, 乾燥肌の方は保湿剤を頻回に使用する。
- ④ 履物 しめつけない, やわらかい素材のものを選ぶ。
発赤や痛みのある場合は, 足底に衝撃吸収素材やスポンジ素材の使用。
- ⑤ 運動 物理的刺激を避けるため, 足に負担のかかるジョギングなどは禁止。

治療の原則

	症状	対処法
初期	痛み, 違和感	予防対策
軽度	疼痛を伴うか, もしくは伴わない最小限の皮膚変化または炎症 (紅斑など)	予防対策 保湿クリーム
中等度	日常生活が制限される皮膚変化 (角化, 水疱, 浮腫, 出血など) または疼痛	保湿クリーム 疼痛強いときは消炎鎮痛剤 局所ステロイド
重度	日常生活が制限される疼痛 and/or 潰瘍 性皮膚炎もしくは皮膚変化	局所ステロイド 減量・休薬

分子標的薬治療における皮膚障害対策

村田 壱大

山形大学医学部皮膚科学講座助教

はじめに

腎細胞癌の分子標的薬は、主に血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR), 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) などの複数のキナーゼ活性を阻害するチロシンキナーゼインヒビター (TKI) である。PI3K-AKT-mTOR 経路, または Ras-Raf-MAPK 経路を阻害することにより血管新生阻害作用, 腫瘍細胞増殖抑制作用を有する。

腎細胞癌の分子標的薬では多くの副作用が報告されており, 皮膚障害として, 薬疹, hand-foot syndrome (手足症候群), 脱毛, 爪甲下出血, 脂漏性皮膚炎様皮疹, 口角炎などがみられる。その他の臓器障害として, 甲状腺機能低下, 血圧上昇, 白血球減少, 血小板減少, 肝機能障害, 消化器症状などがみられる^{1,2)}。

腎細胞癌の分子標的薬でみられる皮膚障害のなかでも代表的なものが手足症候群であり, ソラフェニブ, スニチニブにおいては高率に合併する。

1. 手足症候群の症状

ソラフェニブ, スニチニブにおける手足症候群では, 手掌, 手指, 足底の限局的な著明な角化, 疼痛が特徴的であり, 早期からみられる。疼痛や感覚障害が強く出ることも多く, これが薬剤中止の原因になることも少なくない。しかし, 腎細胞癌の多発転移例, 手術不能例において重要な治療手段となっているため, 適切な予防対策, 治療により, 継続的な悪性腫瘍治療を行うことが望ましい。

ソラフェニブ, スニチニブでは高率に手足症候群を合併し, 国内第 II 相臨床試験では, ソラフェニブで 55%, スニチニブで 65.4% に発現している。その半数が投与開始後 3 週

間以内に発症しており, 早期に出現することが多い。当院の経験では, 多くは 1 週間前後, 早いものでは投与後数日で症状がみられる。ソラフェニブ, スニチニブにおける手足症候群は, フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤にみられるものとはやや趣が異なり, 手掌, 足底の加重部に限局性の紅斑, 著明な角化がみられ, 進行すると水疱, 膿疱を形成する (図 1~3 左)。多くは母趾内側, 小趾外側, MP 関節部, 踵などの足底の加重部にみられるが, 母指内側などの手指の摩擦部や関節部, 爪周囲に紅斑, 疼痛がみられることもある。感覚障害や軽度の疼痛が紅斑などの皮膚症状に先んじて起こることが多い。

症状は用量依存性であり, 薬剤の中止により速やかに軽快する²⁻⁴⁾。薬剤によっても症状に違いが出る印象をもっており, スニチニブでは合併頻度は高いが紅斑症状が中心であり, ソラフェニブのほうが角化症状が強く, 水疱, 膿疱を形成し, 重症化しやすい。また, ソラフェニブでは, アレルギー性の多形紅斑型薬疹の症例を経験しており, 注意を要する (図 3 右)。



図 1 手足症候群 (症例 1)

64 歳, 男性。ソラフェニブ (ネクサバル) 800 mg/日内服。両足底にびまん性の紅斑を認める。踵・第 1 趾 MP 関節部に水疱を形成している。〔写真左〕第 1 指内側にも水疱を認める。ソラフェニブ内服を中止し, 5 日後には紅斑は消滅し, 疼痛も軽快した。〔写真右〕

PI3K : phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 キナーゼ)

AKT : プロテインキナーゼ B の別称。ウイルス性癌遺伝子 (v-akt) の癌原遺伝子としても同定されている。



分子標的薬による間質性肺炎対策

対象

次の患者は mTOR 阻害薬による治療の対象外とする。

- 間質性肺炎の既往のある患者
- Stage 3 以上の COPD 患者
- 現喫煙者

スクリーニング

mTOR 阻害薬投与前にスクリーニングとして以下の検査を施行しておく。

- ① 胸部 CT
- ② 胸部 X 線写真
- ③ 呼吸機能
- ④ KL-6 (間質性肺炎活動性の指標)
- ⑤ SPD (間質性肺炎活動性の指標)
- ⑥ β -D-グルカン (真菌感染症・カリニ肺炎のマーカー)
- ⑦ CMV 抗原 (サイトメガロウイルス肺炎のスクリーニング)

以上の検査を施行後、投与前に呼吸器内科を受診する。

フォローアップ

入院中は週 1 回胸部 X 線写真撮影を行い、翌日、呼吸器内科受診。

投与開始後 3 カ月までは以下の検査を月 1 回施行する。

- ① 胸部 CT
- ② CMV
- ③ 呼吸機能
- ④ KL-6
- ⑤ β -D-グルカン

呼吸器内科受診のタイミング

- ① 乾性咳嗽や呼吸困難、発熱などの臨床症状が認められた場合
- ② 胸部 CT や胸部 X 線写真で異常所見が出た場合
 - 直ちに薬剤投与を中止し、呼吸器内科受診
 - 休薬後も症状悪化したらステロイドパルス療法