

原著論文

化学療法室の皮膚疾患 ～当院における159例の検討～

盛岡赤十字病院 皮膚科¹⁾・看護部²⁾・ニチイ学館³⁾

馬場 由香¹⁾・山下久美子²⁾・櫻庭 文子²⁾・千葉 紗貴²⁾・毛利 明子²⁾・細谷 亜希³⁾

Skin disease in chemotherapy room : a clinical study of 159 cases.

Yuka BABA, MD, PhD¹⁾, Kumiko YAMASHITA, RN²⁾, Ayako SAKURABA, RN²⁾
Saki CHIBA, RN²⁾, Akiko MORI, RN, WOCN²⁾, Aki HOSOYA³⁾

Department of Dermatology¹⁾, Department of Nursing²⁾ Japanese Red Cross Morioka Hospital
NICHIIIGAKKAN CO., LTD.³⁾

【はじめに】

近年分子腫瘍学の進歩により、癌細胞の増殖、転移、浸潤に関する重要な遺伝子や蛋白が明らかになり、新規抗癌剤として分子標的治療薬に対する関心が高まっている¹⁾。骨髄抑制などの有害事象が少ないため、通院による外来化学療法が主流になってきている。当院にも2008年9月に外来化学療法室が新設され、12床が稼働している。

従来の殺細胞性抗癌剤の他、分子標的薬である上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor : EGFR）阻害薬は、有害事象として皮膚障害が問題になっており、現在、他科より皮膚科医に求められる知識の1つが分子標的薬とそれに伴う皮膚障害についてである²⁾。化学療法中に発現する皮膚障害自体は生命を脅かすものではないが、QOLの低下や整容面での精神的苦痛は深刻な問題である³⁾。

今回、2013年～2018年の6年間に当院の外来化学療法室で治療を受けた734患者のうち、なんらかの

皮膚所見があり、当科で治療を要した159症例について検討した。

【研究目的】

化学療法患者にどのような皮膚疾患が生じやすいか、どのように対応することでQOLの低下なく治療が継続できるかを模索するために本調査を行った。

【対象及び方法】

1. 調査期間および対象患者

2013年～2018年の6年間に当院外来化学療法室で治療を受けた734患者のうち、治療期間中に当科で治療を要した159症例（患者実人数154人）とした。

2. 方法

1) 該当患者の診療記録よりレトロスペクティブに調査を行った。

2) 調査項目は、対象患者の背景 (①性差, ②診療科と疾患名, ③治療レジメン), ④皮膚科診断名と化学療法との関連の有無とした。

3. 倫理的配慮

本研究は、個人情報保護法を遵守し、個人が特定されないように配慮した。

【結 果】

調査期間中の対象患者は159人 (男性72人, 女性82人) で、外来化学療法室で治療を受けた患者の21%であった (表1a)。年別では2013年27人 (男性9人, 女性18人), 2014年28人 (男性14人, 女性14人), 2015年32人 (男性17人, 女性15人), 2016年29人 (男性17人, 女性12人), 2017年25人 (男性7人, 女性18人), 2018年13人 (男性8人, 女性5人) であった (表1b)。

- ①性別：男女比は1:1.4であった。
- ②診療科と疾患名：診療科内訳は外科125人, 消化器科10人, 婦人科18人, 血液内科2人, 泌尿器科1人であり, 消化器疾患患者が多かった (表1c)。最も多かった疾患名は大腸癌 (結腸癌, 直腸癌, S状結腸癌, 直腸癌) であり, そのほかに乳癌, 胃癌, 胆嚢癌, 胆管癌, 膵癌, 卵巣癌, 子宮体癌, 前立腺癌, 多発性骨髄腫, 悪性胸膜中皮腫, 潰瘍性大腸癌があった。
- ③治療レジメン：分子標的薬を含むレジメンが多く, 疾患名とレジメン及び人数は表2に示す。
- ④皮膚科診断名 (表1d)：化学療法に伴う皮膚障害43人, 手足症候群37人であり, 化学療法と直接関係のあると判断したものは80人であった。化学療法に伴う皮膚障害の重症度の内訳はGrade1が26人, Grade2が12人, Grade3が15人, 手足症候群の重症度内訳はGrade1が27人, Grade2が9人, Grade3が1人だった。重症度分類は, 共に有害事象共通用語規準 (CTCAEv5.0日本語訳JCOG版) における皮膚障害の評価規準に従って分類した。その他に化学療法と直接の関連がないものは79例で, 皮膚感染症27人, 蕁麻疹8人, 皮膚腫瘍4人, 薬疹3人, 熱傷1人, その他36人であ

った (表2)。その他の中には湿疹皮膚炎群, 乾癬, 鶏眼・胼胝, 毛包炎, 陥入爪, 乳癌皮膚浸潤などであった。

【症例供覧】

化学療法と関連のある・症例1~4と, 化学療法とは関連性のない・症例5を提示する。

1. 症例1 (図1)

- 1) 患者：64歳, 男性
- 2) 病名：S状結腸癌, 肺転移, 腹部リンパ節転移
- 3) 病歴：Bmab+FOLFIRI療法8クール後より全身に皮疹があり, 皮疹が悪化し潰瘍化した。
- 4) 皮膚科現症：顔面は潮紅し, 軀幹四肢に大豆大から爪甲大の紅斑を融合性にみる。
- 5) 経過：皮膚症状が強く化学療法休止となった。プレドニゾロン (Prednisolone：以下PSL) 0.3mg/kg/dayの内服投与, 紅斑部はvery strong classのステロイド外用薬, 潰瘍部は抗潰瘍外用薬で治療した。対症療法で皮膚症状は改善したが, 原疾患のため永眠した。

2. 症例2 (図2)

- 1) 患者：72歳, 女性
- 2) 病名：S状結腸癌, 肺転移
- 3) 病歴：Pmab+FOLFOX療法3クール後より顔面に皮疹が出現し, 急激に悪化した。
- 4) 皮膚科現症：顔面に小びらんが多数あり, 前胸部にも瘡瘍様皮疹を散在する。足趾に爪囲肉芽も形成している。
- 5) 経過：PSL 0.5mg/kg/dayの内服投与, 紅斑部はstrongest classのステロイド外用薬, 顔面はstrong classのステロイド外用薬で治療した。皮疹の改善あり, PSLは漸減, 上皮化, 治癒となった。その後は化学療法がBmab+FOLFIRIに変更になり, 再燃なく経過している。

3. 症例3 (図3)

- 1) 患者：67歳, 男性
- 2) 病名：結腸癌, 肝転移
- 3) 病歴：Pmab+FOLFOX療法1クール後より

表 1

a: 外来化学療法患者数と皮膚科受診患者数

b: 皮膚科受診患者の男女割合

c: 診療科内訳

d: 皮膚科診断名

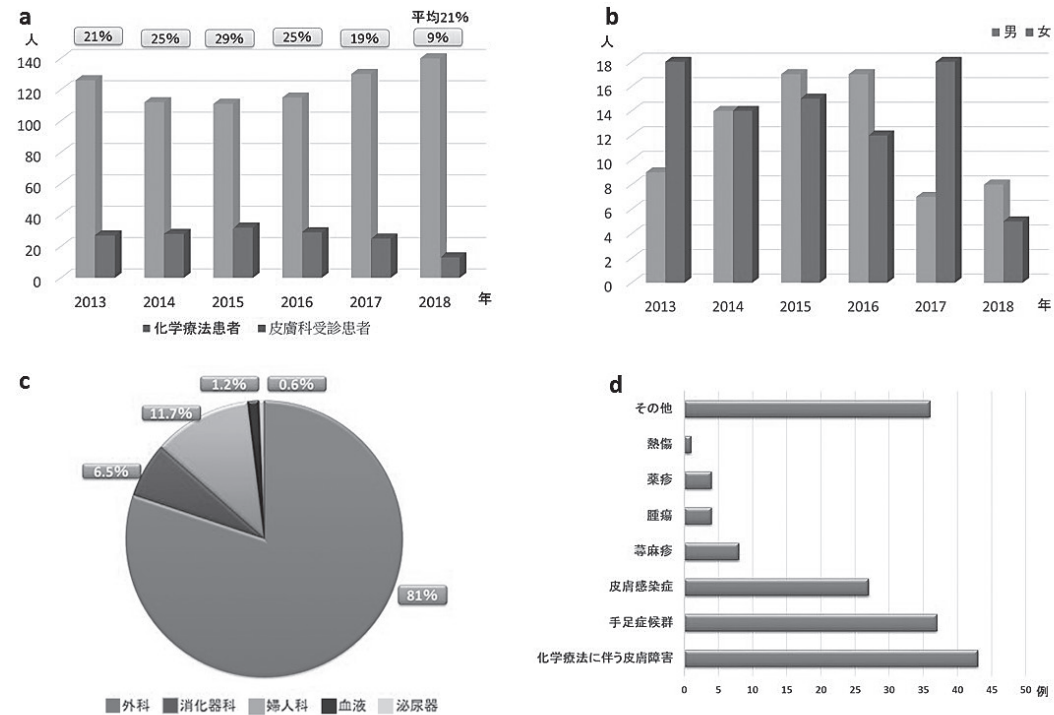


表 2 疾患名と治療レジメンの内訳

病名	療法名	人数	病名	療法名	人数	病名	療法名	人数
大腸癌	FOLFOX	6	乳癌	FEC100	5	膵癌	TS-1+GEM	1
	Pmab	2		TC	8		TS-1+5FU+GEM	1
	Pmab+FOLFOX	14		HER	6		Glu-GEM	4
	Pmab+FOLFIRI	4		DOC	8		GEM+Bmab	2
	Bmab+FOLFOX	18		Bmab+PTX	2	卵巣癌	DC	1
	Bmab+FOLFIRI	4		DOC+HER	1		DOXIL	4
	Bmab+XELOX	2		Pertu/HER/DOC	1		TC	4
	Bmab+SOX	1	胃癌	TS-1/DOC	3		GEM/CBDCA	2
	Bmab+TS1-CPT	1		TS-1/CDDP	1	子宮体癌	Glu-GEM	1
	Cmab	3		TS-1単剤	3		Bmab	1
	Cmab+FOLFIRI	1		Nab-PTX	1		エトボシド	1
	CPT-11	1		SOX	4	前立腺癌	TC	2
	CPT/CDDP	1		XP	1		DC	1
	XELOX	4	胆嚢癌	XP/CDDP	1	多発性骨髄腫	BD	2
	ロンサーフ	1		Ram+PTX	6		PEM+CDPP	1
	LV/FU	3		PTX	1	潰瘍性大腸炎	レミケード	5
	スチバーガ単剤	1		GEM	1			
胆管癌	UFT/UZEL	1	胆管癌	TS-1	1			
	5FU動注	1		Glu-GEM	1			

顔面に痤瘡様皮疹が出現した。回を重ねるごとに悪化し、躯幹、頭部に痤瘡様皮疹が拡大、顔面に脂漏性皮膚炎様皮疹を併発した。

- 4) 皮膚科現症：顔面、頭部、前胸部、四肢に毛孔一致性紅色丘疹と膿疱を多数散在する。脂漏部位には落屑性紅斑も混在する。
- 5) 経過：抗アレルギー剤の内服投与、顔面はmedium classのステロイド外用薬、その他はvery strong classのステロイド外用薬で治療した。化学療法の都度、悪化と軽快を繰り返し、皮疹症状が強いためPmabは17クールで終了し、皮膚症状は落ち着いた。その後はBmab+FOLFORIに変更になり、変更後は色素沈着とそう痒感のみで皮疹の再燃なく、経過したが、原疾患で永眠した。

4. 症例4 (図4)

- 1) 患者：66歳，女性
- 2) 病名：S状結腸癌
- 3) 病歴：XELOX療法2クール後より手足のしびれと手足の水疱が出現し、疼痛を伴う。
- 4) 皮膚科現症：手掌、足底に色素沈着があり、紅斑も混じる。足趾先端に緊満性水疱を形成する。足趾の一部で潰瘍化している。
- 5) 経過：手足はvery strong classのステロイド外用薬で治療した。上皮化、治癒となった。その後は化学療法がBmab+FOLFIRIに変更になり、水疱は再燃なく経過している。

5. 症例5 (図5)

- 1) 患者：70歳，女性
- 2) 病名：左乳癌，肺転移
- 3) 病歴：2，3年前から左乳房に腫瘍を自覚したが放置した。数ヶ月前から滲出液があり、出血が止まらなくなった。
- 4) 皮膚科現症：左乳房に14×9×6cmの隆起する褐色腫瘍があり、外側は自潰して易出血性となっている。
- 5) 経過：DOC療法と平行してモーズペースト療法を2回行った。出血や滲出液が激減し、QOLは改善した。局所療法としてメトロニタゾール軟膏を外用した。DOC療法9ク

ル後に腫瘍は瘢痕様となり、皮膚科は終了となった。

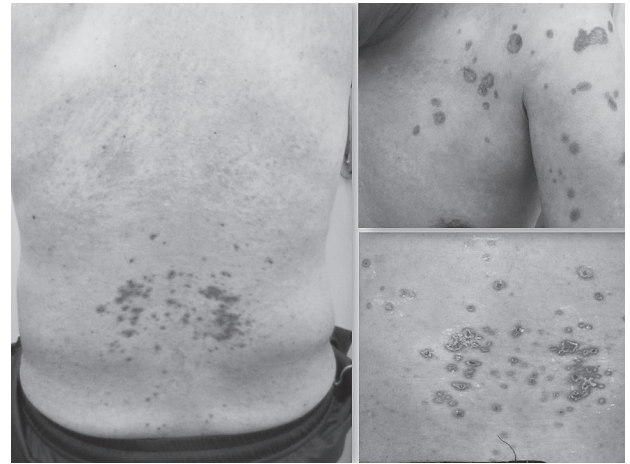


図1 全身に紅斑を呈し、前胸部、背部、上腕に壊死性潰瘍を形成する。

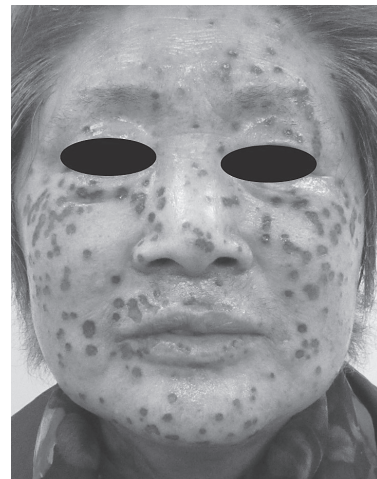


図2 Pmab+FOLFOX療法3クール後。顔面全体に小びらんが多数ある。

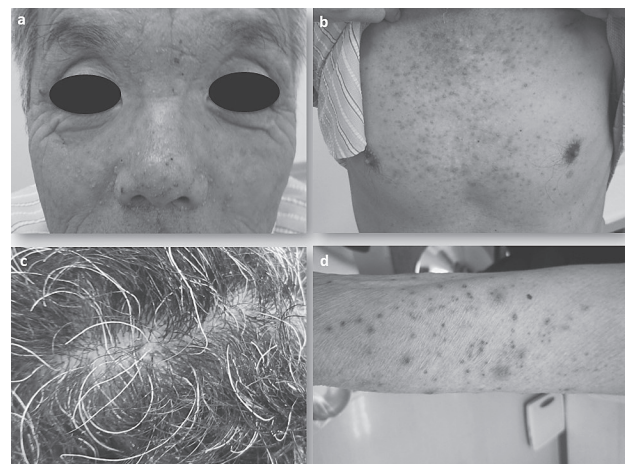


図3 全身に痤瘡様皮疹を多数認め、顔面には脂漏性皮膚炎様皮疹も合併している。(a:顔面, b:胸部, c:頭皮, d:下腿)



図4 a, b: 末端に水疱を形成する。
c: 一部潰瘍化している。
d: 足底, 足趾は紅斑～色素沈着を呈する。

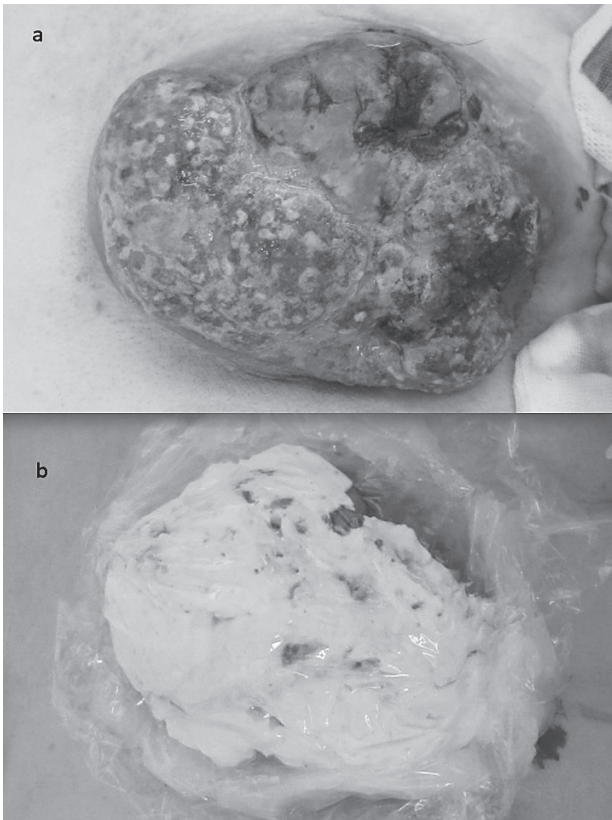


図5 a: 左乳房部に14×9×6 (高さ) cmの腫瘍があり, 表面は自潰し, 血性滲出液が大量である。
b: モーズペーストによるMoh's surgery

【考 察】

化学療法と直接の関連があると診断したものは対象患者の約半数であり, 化学療法に伴う皮膚障害と手足症候群の2つに分類した。広義では手足症候群は皮膚障害の一部ではあるが, 特徴的な臨床所見があるので区別して, それぞれについて検討する。

化学療法に伴う皮膚障害の原因のほとんどは分子標的薬である。分子標的療法は, 癌の増殖や転移, 浸潤にかかわる遺伝子や蛋白を標的としてその機能を制御する治療法であり, 多くの癌腫において今や欠かすことのできない選択肢となっている^{4) - 7)}。薬剤によっては皮膚障害の発現が癌治療効果と相関するため, 分子標的薬の投与が可能な限り継続できるようにサポートするのが皮膚科の重要な役割である。当院においてはPmab: パニツムマブ (ベクティビックス[®]), Bmab: ベバシズマブ (アバステン[®]), Cmab: セツキシマブ (アービタックス[®])によるものが多い。中でも, EGFR阻害薬のPmabによる頻度が非常に高い¹⁾。EGFR阻害薬は多くの腫瘍で過剰に発現して癌細胞の増殖に関わっているとされているが, 皮膚や毛包, 爪など正常細胞の増殖・分化にも深く関与している⁸⁾。増殖・分化が抑制されることで持続的な皮膚の炎症を生じ, バリア機能の低下した状態となる。EGFR阻害薬による特異的な皮膚障害は, 痤瘡様皮疹, 脂漏性皮膚炎, 皮膚乾燥, 爪囲炎などがあり, 継時的に変化していくことが多い。これらの皮膚障害の発症機序にはいまだ不明な点が多いが, 正常細胞でのEGFR発現部位が表皮基底層や皮膚付属器などの皮膚障害の発現部位に一致すること, 皮膚障害がEGFR阻害薬の休薬だけでなく減量によっても改善することなどから, アレルギー機序ではなくEGFR阻害薬の直接的な作用によって引き起されていると考えられている。すなわち, 副作用ではなく主作用としての薬剤本来の作用の一端の所見であり, 皮膚症状を強く認める症例において高い治療効果が得られることが報告されている。また, 重篤な皮膚障害が発現するほど生存期間が延長するとの報告もあり, 休薬や中止に至らないように皮膚障害をコントロールすることが重要

である。

手足症候群は、手掌や足底などの手足末梢に紅斑、腫脹、疼痛などが出現し、悪化すると水疱やびらん、落屑や皮膚亀裂などを生じる。亀裂や疼痛で物が握めない、歩行困難など日常生活に支障を来す。フッ化ピリミジン系薬のほか、リポソーム化ドキソルビシン、ドセタキセルなどの殺細胞性抗癌剤、ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブなどのキナーゼ阻害薬で高頻度に発現することが知られている⁹⁾。当院においては テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1[®])、カペシタビン (ゼローダ[®])、ドセタキセル (タキソテール[®])、フルオロウラシル (5-FU[®]) において頻度が高かった。手足症候群では日常生活動作に制限のあるGrade2、日常生活動作の遂行が困難であるGrade3では休薬や減量が推奨されるが、Grade3に進展すると回復までの治療時間を要するため、Grade2の時点で休薬することも多い。また、予防に努めることも重要であり、あらかじめ手足症候群の出現頻度の高い薬剤を投与すると分かっている場合は治療前より角質や炎症のケアや保湿を行うことで症状が抑えられるので、可能ならば治療前から認定看護師や皮膚科の介入が望ましい。

化学療法と直接の関連のない疾患で多かったものは表在性皮膚感染症であった。細菌感染症では表皮膿腫の二次感染、真菌感染症では白癬、ウイルス感染症では带状疱疹が多かった。特に带状疱疹などでは化学療法で免疫低下がある場合は汎発性となって重症化することがあるので注意が必要である。また、体表に露出した癌（癌性皮膚潰瘍）の出血や滲出液のコントロールを望まれることもあり、対症的にMoh's surgeryなどの治療を行うこともあった。症状コントロールにより、患者のQOLを向上させ、癌治療を継続できるようにサポートすることも重要である。

化学療法と関連のある皮膚所見は多彩であり、また従来の薬疹のように薬剤の障害＝すぐに薬剤中止とはならず、皮膚障害と薬物治療を併存させるという高度な対応が皮膚科医に求められる。対症的な治療に加え、治療による皮膚症状がどのような経過を

とるのかを患者に理解してもらい、スキンケアの指導、外用療法の方法、精神的サポートを行うなど、医師・看護師など医療スタッフの連携が重要になる。また、化学療法が継続できるかどうかで生命予後に大きく差が出る可能性がある薬剤もある。可能な限り治療を継続できるように、主診療科に協力していきたい。

（本論文の要旨は令和元年8月24日日本皮膚科学会岩手地方会学術大会第387回例会で発表した）

利益相反：本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 渡辺正一：皮膚病診療，34：328-334，2011
- 2) 水谷 仁，磯田憲一，妹尾昌幸，他：分子標的薬皮膚障害対策マニュアル2011，第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会，三重県，1-42，2011
- 3) 西谷陽子，湯浅幸代子，細見裕久子，他：UHCNAS, RINCPC Bulltein：24：93-103，2017
- 4) 竹之内辰也：Mebio：34：100-106，2017
- 5) Heidary N et al：J Am Acad Dermatol. 58：545-5700，2008
- 6) 山口由衣：日皮会誌：125：1401-1407，2015
- 7) 山本有紀，上田弘樹，山本信之，他：臨医薬：32：941-949，2016
- 8) 竹之内辰也：Mebio：32：62-69，2015
- 9) 土屋雅美：医薬品相互作用研究：43：167-179，2019