

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2017年6月29日放送

「第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 ②

シンポジウム2-2 分子標的薬・免疫療法薬による皮膚障害対策

—コンセンサス会議からの治療指針と今後の展望—

国立がん研究センター中央病院
皮膚腫瘍科長 山崎 直也

はじめに

近年数多く開発されている分子標的治療薬の中で、細胞内シグナル伝達に関する因子や、細胞または血管の増殖因子をターゲットにしたものは、癌種に特異的であったり、標的分子に特異的な作用を有するため、高い抗腫瘍効果とともに正常細胞に対する毒性の低いことが目標とされ、癌医療に求められる個別化治療の道を拓くものとして大いに期待されています。このため、従来の癌薬物療法で一般的であった悪心嘔吐や骨髄抑制といった副作用は問題となくなってきましたが、一方で、これまでの癌薬物療法では一般的でなかった副作用が注目され始めました。その代表的なものに、痤瘡様皮疹をはじめとして乾皮症、爪囲炎、手足症候群のような皮膚障害が挙げられます。さらには、癌薬物療法は免疫チェックポイント阻害薬の開発によって新たな時代を迎えています。癌治療にとって長い間、手術、放射線治療、化学療法に続く第4の治療として期待されながら、十分な効果の得られなかった免疫療法が免疫チェックポイント阻害薬によって成功し、癌治療全体を変えていくものと言われていますが、この免疫チェックポイント阻害薬の投与に際しても、副作用として皮膚障害に注意が必要です。

本日はこのような癌治療に伴う皮膚障害の種類、特徴を述べるとともに我々の新しい取り組みについてお話します。

上皮成長因子受容体阻害薬（EGFR 阻害薬）による皮膚障害

まず、上皮成長因子受容体阻害薬（以下 EGFR 阻害薬）によって出現する皮膚障害について説明します。

上皮成長因子受容体 EGFR は、非小細胞肺癌、大腸癌、膵臓癌、頭頸部癌、乳癌などにおいて高頻度に過剰発現が認められており、抗 EGFR モノクローナル抗体セツキシマブ、パニツムマブが大腸癌や頭頸部癌に、また EGFR の細胞内チロシンキナーゼを阻害する薬剤としてゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブが非小細胞肺癌に対して投与されます。エルロチニブは他に膵臓癌に対しても適応を持っていますし、ラパチニブは乳癌に対して投与されます。

痤瘡様皮疹

EGFR 阻害薬の投与時には何らかの皮膚障害が必発であると言っても過言ではありません。痤瘡様皮疹は最も出現頻度の高い皮膚症状であり、治療開始 1 週～4 週に患者の 45～100% に生じ、2 週～3 週をピークに徐々に減少します。また、発生頻度は高いものの、重症例は稀で全体の数%とされています。毛包に一致した紅色丘疹や中心部に黄白色調の膿疱を形成する皮疹として見られ、尋常性痤瘡と同様、顔面、頭頸部や胸、背中の中中部などの脂漏部位に一致して見られ、時に掻痒を伴います。通常の痤瘡とは異なり、皮脂の産生亢進や面皰形成は著しくなく、また原則としてアクネ桿菌はみられません。抗菌薬、特にミノサイクリンの内服と、これに加え副腎皮質ステロイド外用薬が有効性を示すことが知られています。

痤瘡様皮膚炎



乾皮症

次に投与 3 週～2 ヶ月目頃にかけて皮膚の乾燥が目立ち始めます。これを乾皮症と言い、6 ヶ月後にはほぼ全例に見られ、長期間続きます。落屑を伴った皮膚の乾燥は四肢の伸側、腰部をはじめ全身に出現し、しばしば痒みを伴います。手足の末梢では、角質層が乾燥した結果、外力に対して弱くなり、容易に亀裂を生じるようになります。こうなると疼痛は非常に強くなり、QOL の低下を招きます。

乾皮症



爪囲炎

爪囲炎はやや遅れて1~2ヶ月後から生じ、6ヶ月後には概ね50%の方に見られると言われています。手足の爪に多発することが大きな特徴で、紅斑、鱗屑、亀裂などを伴い、陥入爪や爪郭肉芽腫を生じると疼痛も強くなります。治療に抵抗性であることが多く、他の皮膚障害に比べ重症化しやすいため、分子標的治療薬投与時の患者QOLの低下を招く最も大きな原因の一つです。保存的治療として強力なステロイド外用とミノサイクリン内服が行われますが、液体窒素による肉芽の除去や爪の部分切除も行われます。

爪囲炎



エルロチニブやセツキシマブ、パニツムマブなど、いくつかの薬剤では皮膚障害の出現と抗腫瘍効果の間に相関が認められています。つまり、皮膚障害の出現は、抗腫瘍効果の表れとすることができます。このため皮疹を上手くコントロールし、投与期間を延長することはEGFR阻害薬の抗腫瘍効果を最大限に引き出すことにつながり、患者の延命が可能になるということを知っておくことは重要です。

分子標的薬剤による皮膚障害

手足症候群

次に分子標的薬剤によって起こる手足症候群について述べます。腎癌、肝臓癌、大腸癌、GISTなどに対する治療薬である、ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブは、MAPKシグナル伝達経路の構成分子を対象としたマルチキナーゼ阻害薬です。これらの薬剤では、特徴的な手足症候群が過半数の患者で見られます。

キナーゼ阻害薬で起こる手足症候群は、従来のフッ化ピリミジン系抗癌薬で起こるものとは異なります。手掌足底に限局性の斑状の発赤で始まり、加重部や外的な刺激を反復して受ける部位に非常に強い角化を起

こすことが特徴です。これは時に水疱の形成へと進展し、激しい疼痛を伴うようになります。

治療としては症状が軽い場合、保湿剤の塗布が原則であり、炎症や痛みが強くなった時には、Very Strong (Ⅱ群) ないし Strongest (Ⅰ群) クラスのステロイド外用を加えます。ただ、いったん強い症状が起こり始めると、最も効果的なのは規定に基づいた早めの休薬と減量です。

手足症候群



また、手足症候群は治療と同じくらい予防に重点を置くべきであり、加重や機械的刺激を避けて、常に手足を十分に保護する習慣を身につけておくことが重要です。

免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害

さらに最近では抗 PD-1 抗体ニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗 CTLA-4 抗体イピリムマブといった免疫チェックポイント阻害薬が悪性黒色腫をはじめとして、いくつかの癌種に使われ始めており、効果とともに多くの臓器に免疫関連副作用が出現することが知られています。皮膚障害は間質性肺炎、下痢大腸炎、肝機能障害、内分泌異常とともに、免疫チェックポイント阻害薬の代表的な副作用の一つです。皮膚障害の特徴として投与初期に起こること、他の代表的な副作用に比べて頻度は高いものの軽症であることが多いこと、皮疹の形状は多彩ですが、概ねステロイド外用で対応可能であることなどが知られています。

また、特記すべきこととして悪性黒色腫の場合、白斑の出現は治療効果との相関がみられることが知られています。

一方、抗 PD-1 抗体の投与の既往のある患者では、次に使われる薬剤との組み合わせによって、重篤な皮疹の出現する割合が高くなることも判ってきました。皮膚科の分野で言えば、ニボルマブ後に B-Raf 阻害薬ベムラフェニブを投与するとスティーブンス・ジョンソン症候群をはじめとする重篤な副作用が出やすくなります。このような治療薬の組み合わせは、抗 PD-1 抗体と次に投与される薬剤の投与間隔が長く開いていたとしても、抗 PD-1 抗体による自己免疫的な影響が長期に渡って残っていることが知られており、常に注意が必要です。

白斑



おわりに

今までに述べてきましたように、癌薬物療法の進歩に伴って、一人の患者の治療の成功を達成するためには、主治医の他に、皮膚科医、薬剤師、看護師、その他多職種の医療スタッフによるチーム医療が不可欠な時代になってきました。ところが、この分野は EBM に基づいて処置や治療を行うほど成熟していないのが現状です。そこで、これらの職種の有志の参加によって 2014 年から毎年開催してきた「皮膚障害対策コンセンサス会議」では様々な議論を重ね皮膚障害の適切な重症度評価の方法や治療アルゴリズムの作成などの情報発信を行っています。今後も質の高い医療の実現に向けてチーム医療を進めていきたいと思っております。