
総 説

化学療法による手足症候群の支持療法

田口 哲也*, 阪口 晃一

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Supportive Care for Hand-foot Syndrome Induced by Chemotherapy

Tetsuya Taguchi and Koichi Sakaguchi

*Department of Endocrine and Breast Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

最新の化学療法には特徴的な副作用として手足症候群が頻発する。この皮膚の副作用が直ちに生命にかかわることは少ないが、患者のQOLを大きく低下させ、治療を狂わせることがある。しかし、早期の段階で適切な休薬・減量・ケアができれば治療効果を損なわずに治療継続が可能なことも明らかになってきた。そのため治療を成功させるには、医療スタッフだけではなく患者自身にも積極的に重症度判定を理解してもらい、速やかな対処をすることが鍵である。

キーワード：手足症候群，化学療法，副作用，皮膚障害，支持療法。

Abstract

Today, hand-foot syndrome (HFS) is a frequent side-effect induced by the latest powerful chemotherapy. HFS is hardly life-threatening, but it brings decline in quality of life and upsets the treatment. But previous studies have shown that appropriate discontinuation and reduction of the drug and skin care at the early stage is useful for continuation of the therapy. For that purpose, not only a medical staff but also a patient should become an expert on the toxicity grading. And quick management is the key for effective treatment.

Key Words: Hand-foot syndrome, Chemotherapy, Side effect, Skin toxicities, Supportive care.

はじめに

化学療法による皮膚障害は患者のQOLを低下させる副作用として以前より報告されては来た

が、直接生命に関わるものがほとんどないため¹⁾、好中球減少や臓器機能障害のように大きく取り上げられることはなかった。しかし、近年登場してきた高い有効性の抗癌剤や分子標的薬に特

平成27年 5月28日受付

*連絡先 田口哲也 〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
ttaguchi@koto.kpu-m.ac.jp

徹的な副作用として皮膚障害，特に手足症候群 (hand-foot syndrome: HFS) の必発することがわかり，外来化学療法などの治療計画を大きく狂わせることが問題になっている．よく起こる理由には抗癌剤や分子標的薬の作用点が効果と副作用で共通であるためだと考えられている．このため，治療効果を落とさずに皮膚障害だけを上手にコントロールして治療を継続することが何よりも病状の改善に繋がると思われる．しかもコントロールするためには皮膚の特徴に合わせた独特の対処法が必要である．

本稿では，化学療法により誘発される皮膚障害，特にHFSについてその特徴と対処法を概説する．

皮膚障害の種類と起こしやすい薬剤

化学療法による皮膚障害にはさまざまな報告があるが，最近の抗癌剤治療や分子標的薬治療において特に問題となっている皮膚障害としては，手足症候群とその他に座瘡様皮疹，脂漏性皮膚炎，乾皮症，掻痒症など多様な皮疹の総称である Rash, Rash や HFS のどちらにも含めら

れることがある爪周囲炎や爪の変形・爪下出血・爪甲剥離，そして色素沈着あるいは脱色，色調変化などである (表1)．起こしやすい薬剤は表1に示すとおりであるが，かなり高頻度な薬剤もあり注意を要する．

手足症候群 (hand-foot syndrome: HFS)

HFS とは，シタラビン，リポソーマルドキソルビシン，5FU 持続静注，カペシタビン (Capecitabine, CAP) といった抗癌剤，さらに，最近ではスニチニブ，ソラフェニブなどの分子標的薬により主に手掌・足底の皮膚におこる副作用で，病理組織学的には非特異的な皮膚炎といわれている．

HFS の発症機序

HFS の確実な発症機序は不明であるが組織学的に皮膚基底細胞の増殖能の阻害やエクリン汗腺からの薬剤分泌が疑われている²⁾．他には CAP による HFS では，手掌皮膚の表皮細胞に CAP から 5FU を産生する時の律速段階の酵素である

表1 主な皮膚障害と起こしやすい化学療法剤

皮膚障害	抗癌剤	分子標的薬
手足症候群	カペシタビン、シタラビン、リポソーマルドキソルビシン、5FU持続静注、メソトレキサート、エトポシド、ドセタキセル	ソラフェニブ、スニチニブ、ダサチニブ
Rash (座瘡様皮疹、脂漏性皮膚炎、乾皮症、掻痒症などの皮疹)	ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、5FU、メソトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ピンクリステン	(多くは座瘡様皮疹と乾皮症) セツキシマブ、パニツブマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ
爪周囲炎	カペシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、エトポシド	セツキシマブ、パニツブマブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ
爪の変形 爪下出血 爪甲剥離	ドセタキセル、パクリタキセル、シクロホスファミド、リポソーマルドキソルビシン、5FU、エトポシド、プレオマイシン、カペシタビン	ゲフィチニブ、セツキシマブ
色素沈着	全身的: メソトレキサート、ブスルファン、リポソーマルドキソルビシン、S-1 局所的: プレオマイシン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、5FU、シスプラチン、ドセタキセル、チオテパ、カペシタビン、ヒドロキシウレア、ビノレルビン	イマチニブ (毛髪脱色: Pazopanib、スニチニブ)

thymidine phosphorylase (TP) および 5FU 分解酵素である dehydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の存在が高く³⁾, また, 経口フツ化ピリミジンである S-1 には DPD 阻害剤が添加されていて HFS は減多に起こってこない. これらが根拠となり発症には 5FU そのものとその分解産物の関与が示唆されると報告されている⁴⁾. 他方, ヒト表皮培養細胞による実験では, 5FU の主な代謝産物である α -fluoro- β -alanine (FBAL) などを添加しても 5FU そのもののほども細胞障害性が認められなかった⁵⁾. そこで物理的な刺激も発生要因の一つと考えられるようになり, 最近登場した低分子 multi-kinase inhibitor という分子標的薬 (スニチニブやソラフェニブ) におこる HFS では “patchy hyperkeratosis” といわれる手掌と足底の加圧部分におこる著明な過角化が特徴で, CAP による HFS とはやや症状が異なり, HFS の発症機序はひとつだけではないと思われる⁶⁾.

HFS の重症度判定

HFS は Blum ら⁷⁾ により提唱された臨床領域と機能領域に二分した重症度判定 (グレーディング) がわかりやすい (表 2). 臨床領域にある皮膚症状は, 知覚異常, 腫張, 紅斑 (いわゆる発赤) にはじまり, より強く深い痛み, 過角化へと進み, (ボロボロと角質が剥がれ落ちる) 落屑がおこり, 亀裂, 潰瘍, 水疱形成をとまな

う激しい痛みに移行する. しかし, 腫張, 紅斑, 過角化, 落屑などは全グレード (G) に混在して出現するため, 日常生活に対する遂行可能性の差を機能面としてグレーディングに利用している. G1 は自他覚的に皮膚に変化があり, ヒリヒリ・チクチクといった表面的な知覚異常を伴うことはあっても, 基本的には無痛の状態である. あきらかに有痛性になると G2 になる. G3 は通常激しい症状を合併するが, 機能領域の方から判定し日常生活が困難な状況をもって確定する.

HFS 発症のリスク

原因薬剤とその頻度は表 3 のとおりで, 抗癌剤では CAP, リポソーマルドキソルピシン, 分子標的薬ではスニチニブ, ソラフェニブで高率に発症する⁸⁾. 発症時期としては, CAP では 2 コース目がピークで 8 コース目以降から新たに発症する例は少ないと報告されている. リポソーマルドキソルピシンやスニチニブでは初回投与が最も発症頻度が高いと報告されている. リスクの高い患者としては, CAP の場合, 高齢者, 貧血, 腎機能障害のある患者に G2 以上の HFS が多いことが報告されている.

HFS の対処法

HFS はいったん G3 まで進行してしまうと休薬後の回復に時間がかかることが指摘されてい

表 2 実用的な HFS のグレーディング (文献 7 より引用改変)

	臨床領域	機能領域
グレード 1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることのない症状
グレード 2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
グレード 3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

表3 報告されている HFS の主な原因薬剤とその頻度 (文献8より引用改変)

薬剤(投与方法)	全グレード	グレード3以上
カペシタビン(3週投与1週休薬)	51.9%	11.8%
カペシタビン(2週投与1週休薬)	76.8%	13.7%
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(S-1)	21.8%	0%
フルオロウラシル(5FU)	少数の報告あり	不明
テガフル・ウラシル(UFT)	少数の報告あり	不明
ドセタキセル	0.09%	不明
ドキシソルビンリポソーム	78.4%	16.2%
スニチニブ	65.4%	21.0%
ソラフェニブ	55.0%	9.2%

るため、投与計画に支障をきたすことも多く、早期の発見(グレーディング)と対応がなによりも重要と考えられている。早期発見には手足のヒリヒリ、チクチクといった異常感覚に注意し、発赤腫張が起こってないか、たびたび観察することが大切である。足底は手掌にくらべて日常の観察がおろそかになりがちのため、意識して毎日観察するよう指導する必要がある。CAPによる典型例ではHFSの発赤腫張が進行していくと皮膚表面に光沢が生じ、指先の指紋が消失する傾向が見られ、しだいに疼痛が出てG2に移行する。この変化を見逃さないようにする必要があり、G2に移行(あきらかな疼痛が出現)すると直ちに休薬する。タイミングを逸してG3になった場合も可能な限り早急に休薬する(図1)⁹⁾。G2以上になり休薬すると同時に保湿軟膏、皮膚柔軟化軟膏、ステロイド外用剤、ビタミンB6、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与が適宜おこなわれる。もちろんG1の段階で処置を開始しても良いが、これらの薬剤は主として休薬後の治療回復を促進する。HFSの症状別治療と対処法は表4-1、4-2に示した⁹⁾。

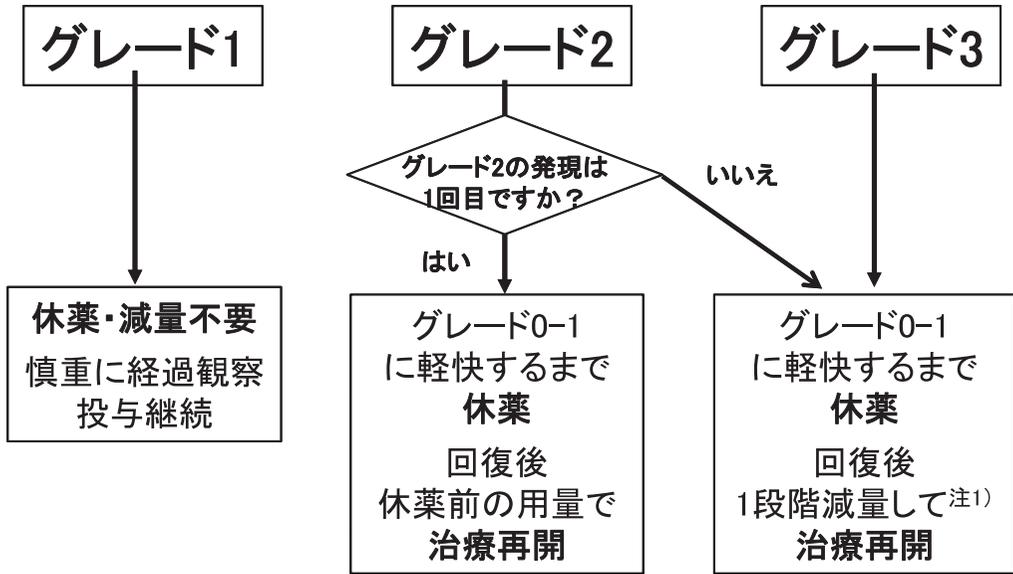
休薬によりHFSがG1以下に軽快すれば、次のコースの投与をはじめることが可能である。初回のG2の場合は同一用量で再開し、2回目の

G2あるいはG3の場合減量して再開することを考慮する(図1)。分子標的薬によるHFSでも同様な対処法が取られ、開発治験で検討された休薬・減量・再開基準が推奨されている。それによるとスニチニブではG3の場合にだけ休薬、減量が規定されているが、ソラフェニブでは出現回数とG2かG3かの複雑な組み合わせにより対処法が規定されている⁸⁾。

一般的に化学療法で減量すると治療強度を弱めないか懸念されるが、特にCAPによるHFSの場合、積極的に減量して投与再開しても治療効果の低下しないことが報告¹⁰⁾され、あるいはHFSが強く出現するほど治療効果も高いと報告¹¹⁾されている。分子標的薬のソラフェニブでも同様の報告がある¹²⁾。よって、HFSが悪化した場合は、躊躇なく休薬、減量に踏み切ることの有効性を保ちつつ治療を継続することが可能と思われる。

HFS 予防の新規開発

HFSの予防法の有効性については報告によりさまざまではあるが、特に保湿と血行促進、角質の柔軟化を促す軟膏やクリーム塗布については有用性を認める報告が増えていて、比較的容易な処置でもあり、推奨される。しかし、ど



注1: 3段階以上の減量は不可
その場合、投与中止

図1 カペシタビンによるHFS発症時の休薬・減量・再開基準（文献8, 9より引用改変）

表4-1 HFSの症状別治療・対処法

症状名	具体的症状・グレード	治療・対処法
色素沈着	手、足、爪でみられる茶褐色～黒褐色の無痛性皮膚病変。	処置の必要なし。 色素沈着が濃くなることや長期にわたって残ることを予防するために、日焼けは避ける。
紅斑・腫脹	紅斑（隆起のない赤色の皮膚病変） 腫脹（皮膚組織内の水分の過剰な貯留または増加した状態） 皮膚知覚過敏のみで、無痛性の場合は、グレード1。 腫脹を伴った紅斑で、疼痛を伴う場合は、グレード2。	無痛性の場合は、安静と患部のcooling。 有痛性（グレード2以上）の場合はCAPなら休薬し、安静と患部のcoolingおよび局所療法で処置する。 炎症がみられる場合は、ステロイド外用剤または消炎剤の内服薬で処置する。手足（患部）に過度の圧力・摩擦をかけない。患部を温めない。
過角化	表皮が角化することにより発症する無痛性の皮膚病変を皮膚の硬化という。 乾燥や搔破、摩擦により悪化し、表皮剥離、落屑もみられる。	保湿を中心にした局所療法。 保湿（こまめにクリームを塗布）、手足（患部）に過度の圧力・摩擦をかけない。
亀裂	表皮または真皮に及ぶ線状の切れ目。有痛性ならグレード2。 皮膚の硬化した部位に乾燥や搔破、摩擦により生じる。	有痛性（グレード2以上）の場合はCAPなら休薬し、保湿効果と抗炎症効果を目的とした局所療法で処置する。 保湿剤の効果を持続させるためには、こまめに外用を繰り返し、亀裂部分には軟膏を厚めに塗布する。 手足（患部）に過度の圧力・摩擦をかけない。

（文献9より引用改変）

の外用剤を使うのか、私たちはCAP誘発HFSの予防に有用な皮膚外用剤の開発のためにHFSの主たる原因と考えられている細胞傷害性（抗腫瘍性）を有するCAPの代謝産物である5FUおよび5FUの代謝産物の産生をブロック可能なウラシルが3%含有する軟膏（ウラシル

軟膏）を作製した。作製したこのウラシル軟膏を使い、健康成人男性ボランティア5名を対象に両手掌への軟膏塗布による第I相試験を行った。その結果、6日間の連続塗布によっても、皮膚炎等の発生もなく、有害事象は確認できなかった。また、同時に血中のウラシル濃度を測

表4-2 HFSの症状別治療・対処法

症状名	具体的症状・グレード	治療・対処法
湿性落屑	角質が厚くなり、表層が大小の角質片となって剥離、または剥離しそうな状態。湿性のものを湿性落屑という。 軽症のうちは保湿剤を使用し、悪化を予防する。 有痛性(グレード2以上)の場合はカベシタピンを休業し、保湿効果と抗炎症効果を目的とした局所療法で処置する。 手足(患部)に過度の圧力・摩擦をかけない。	軽症のうちは保湿剤を使用し、悪化を予防する。 有痛性(グレード2以上)の場合はCAPなら休業し、保湿効果と抗炎症効果を目的とした局所療法で処置する。 手足(患部)に過度の圧力・摩擦をかけない。
水疱	表皮内/表皮下に漿液の貯留した状態。掻破、摩擦により水疱が破れると、びらん・潰瘍へと進行する。	有痛性(グレード2以上)の場合はCAPなら休業し、保湿効果と抗炎症効果を目的とした局所療法で処置する。 水疱が破れた場合にもできるだけ水疱蓋を温存し、その上からステロイド外用剤を塗布し、coolingする。 手足(患部)に過度の圧力・摩擦をかけない。患部を温めない。
びらん、潰瘍	びらん(表皮全層の欠損で、瘢痕を残さず治癒するもの) 潰瘍(真皮あるいは皮下組織までに及ぶ欠損で瘢痕治癒するもの) びらんが進行すると潰瘍になる。	治療薬を休業し、保湿効果と抗炎症効果を目的とした局所療法で処置する。 手足(患部)に過度の圧力・摩擦をかけない。患部を温めない。 2次感染に留意し、皮膚を清潔に保つよう心がける。
爪の症状 (爪の症状もHFSの一部と考える場合)	初期症状として、無痛性の色素沈着(色の変化)、変形(グレード1)。 症状が進行すると爪の脱落などにより、疼痛を伴う場合もみられる。	色素沈着(色の変化)、変形(グレード1)の場合は、無処置。 有痛性(グレード2以上)の場合はCAPなら休業し、抗炎症剤による局所療法で処置する。 手足(患部)に過度の圧力・摩擦をかけない。

(文献9より引用改変)

定したが塗布前と塗布後では血中濃度に変化は無く、血中への移行がほとんど起こらないことが判明した。結論として、3%ウラシル軟膏は、十分に安全でかつCAPの治療効果を減弱させる可能性も低く、ヒトへの投与が可能であることがわかった。この第I相試験の結果を踏まえ、3%ウラシル軟膏の有効性と安全性を検証する第II相臨床試験を実施した。倫理的観点から前向き単アーム試験を実施し、再発乳癌患者を対象にCAP投与(2週間投与、1週間休業の3週間1コース)と同時に3%ウラシル軟膏を手掌と足底に塗布し、治療第2コース以内あるいは第3コース以内にG2以上のHFSが発生する率を主要評価項目とした。30症例が症例登録され(登録完遂率100%)、うち29例が評価された。その結果第2コース以内と第3コース以内ではそれぞれ35.3%と50%の症例でG2以上のHFSが発生した(平均2.2コース)。これはCAPの国内開発第II相試験における第2コース以内にG2以上のHFSが発生する頻度が75.3%であったことに比べ低頻度であった。このようにウラシル軟膏塗布によりCAP誘発HFSの発

現を予防できる可能性が出てきたが、真に有用性を確認するためには今後第III相比較試験により証明することが必要である。

おわりに

これまで問題であった化学療法誘発の悪心・嘔吐や好中球減少といった副作用には予防薬や治療薬の導入が進み、あまり驚異ではなくなった。一方、最新の化学療法剤であるカベシタピンやepidermal growth factor receptor阻害薬には特異な皮膚障害が頻発し、また、患者自身も社会性が保たれた高い生活の質を求めることもあり、かえって皮膚障害に対する不満を訴えることが多いように思われる。さらに、これらの副作用が効果と相関することもわかって来たため、有用な治療を続けていくためには皮膚障害のマネージメントがますます重要と思われる。

田口哲也は第一三共(株)より講演料、第一三共(株)、中外製薬(株)、武田薬品工業(株)より研究費を受領している。

文 献

- 1) Jatoi A, Nguyen PL. Do patients die from rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors? A systematic review to help counsel patients about holding therapy. *Oncologist* 2008; 13: 1201-1204.
- 2) Tsuboi H, Yonwamoto K, Katsuoka K. A case of bleomycin-induced acral erythema (AE) with eccrine squamous syringometaplasia (ESS) and summary of reports of AE with ESS in the literature. *J Dermatol* 2005; 32: 921-925.
- 3) Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Mari M, Lassalle S, Formento JL, Francoual M, Lacour JP, Hofman P. Candidate mechanisms for Capecitabine-related hand-foot syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 88-95.
- 4) Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8-13.
- 5) Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, Etienne-Grimaldi MC, Milano G. Lack of contribution of dihydrofluorouracil and alpha-fluoro-beta-alanine to the cytotoxicity of 5'-deoxy-5-fluorouridine on human keratinocytes. *Anti-Cancer Drugs* 2004; 5: 969-974.
- 6) Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008; 19: 1955-1961.
- 7) Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, Osterwalder B, Burger HU, Brown CS, Griffin T. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-493.
- 8) 厚生労働省：重篤副作用疾患対応別マニュアル【癌】手足症候群 2010年3月18日ネット掲載。
- 9) 手足症候群アトラス ゼロドグ投与のマネージメント 第3版, 田口哲也, 西村元一監修, 中外製薬, 2009.
- 10) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
- 11) Taguchi T, Nakayama T, Masuda N, Yoshidome K, Akagi K, Nishida Y, Yoshikawa Y, Ogino N, Abe C, Sakamoto J, Noguchi S; Kinki Breast Cancer Study Group. Study of low-dose capecitabine monotherapy for metastatic breast cancer. *Chemotherapy* 2010; 56: 166-170.
- 12) Yada M, Masumoto A, Motomura K, Tajiri H, Morita Y, Suzuki H, Senju T, Koyanagi T. Indicators of sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12581-12587.

著者プロフィール



田口 哲也 Tetsuya Taguchi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学・教授

略 歴：1982年3月 信州大学医学部卒業

1986年3月 大阪大学大学院医学系研究科卒業，医学博士授与

1991年7月 大阪大学微生物病研究所外科助手

2005年4月 大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科学
診療局長・講師

2010年4月 京都府立医科大学附属病院内分泌・乳腺外科学 病院教授

2015年1月 京都府立医科大学大学院医学研究科

内分泌・乳腺外科学 教授

専門分野：乳腺疾患の診断と治療，乳癌化学療法と副作用対策

興味あること：患者満足度の高い根治性と整容性が両立した乳癌治療の追求

- 主な業績：1. Taguchi T, Yamamoto D, Masuda N, Oba K, Nakayama T, Nagata T, Nomura M, Yoshidome K, Yoshino H, Matsunami N, Miyashita M, Furuya Y, Ishida T, Wakita K, Sakamoto J, Noguchi S; Kinki Breast Cancer Study Group (KBCSG). Low dose capecitabine plus weekly paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study KBCSG-0609. *CancerChemotherPharmacol.* 2013; 71: 741-747.
2. Taguchi, T., Masuda, N., Nakayama, T., Motomura, K., Tsukamoto, F., Shimazu, K., Nomura, T., Morimoto, T., Yamamoto, H., Wakita, K., Nakano, Y., Yoneda, K., Inaji, H., Takatsuka Y. and Noguchi S. Phase II Trial in Japan of Sequential Administration of Weekly Paclitaxel followed by FEC as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer [KBCSG0206 Trial: Kinki Breast Cancer Study Group (KBCSG)]. *Oncology* 2010; 78: 302-308.
3. Taguchi, T., Nakayama, T., Masuda, N., Yoshidome, K., Akagi, K., Nishida, Y., Yoshikawa, Y., Ogino, N., Abe, C., Sakamoto, J., Noguchi, S., Kinki Breast Cancer Study Group. Study of Low-Dose Capecitabine Monotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Chemotherapy* 2010; 56: 166-170.