

## EGFR 阻害薬によるぞ瘡様皮疹について

近年、数多くの分子標的薬が開発され臨床の場で使用されている。分子標的薬は皮膚障害が高頻度に出現し、なかでも上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor:EGFR)阻害薬での出現頻度が高い。今回、EGFR 阻害薬に高頻度で発現するぞ瘡様皮疹について取り上げました。

### ぞ瘡様皮疹の発現頻度・発現機序

ぞ瘡様皮疹は顔面、頭皮、胸部上部、背部などに出現する紅色丘疹および膿疱で、掻痒や疼痛が伴うこともある。表皮は角層、顆粒層、有棘層、基底層の4層構造からなる。EGFR はがん細胞に発現するほかに、表皮基底層の表皮基底膜にも多く存在する。EGFR 阻害薬の使用により、表皮基底膜のEGFR が阻害されることでケラチノサイトの増殖、移動が停止され、分化、アポトーシスが誘導されることから炎症性サイトカインが放出される。その結果、皮膚の角質化が阻害され、表皮全体が薄くなり角層も薄くもろくなり、毛包周囲に炎症が起こることで、皮疹、炎症、皮膚乾燥が生じるとされている。

### ぞ瘡様皮疹を発現しやすい主な抗がん剤

一般名	商品名	標的/性状	投与経路	適応がん種
ゲフィチニブ	イレッサ	EGRF-TKI	内服薬	非小細胞肺癌
エルロチニブ	タルセバ	EGRF-TKI	内服薬	非小細胞肺癌、膀胱癌
アファチニブ	ジオトリフ	EGRF、HER2、ErbB4-TKI	内服薬	非小細胞肺癌
オンメルチニブ	タグリッソ	EGFR T790M 変異を有する EGFR-TKI	内服薬	非小細胞肺癌
ラパチニブ	タイケルブ	EGFR/HER2-TKI	内服薬	乳癌
パニツムマブ	ベクティビックス	抗EGFR抗体	注射薬	結腸・直腸癌
セツキシマブ	アービタックス	抗EGFR抗体	注射薬	結腸・直腸癌、頭頸部癌

### 皮膚症状のGrade別症状(「ベクティビックス適正使用ガイド」より)

		ぞ瘡様皮膚炎	掻痒	皮膚乾燥	爪囲炎
すべてのGrade	対処法	ステロイド(外用) <sup>#1,2</sup>	掻痒誘因 <sup>#3</sup> の除去 保湿剤	保湿剤	洗浄 ガーゼ保護 テーピング 冷却
Grade 2	症状 <sup>#4</sup>	痛み・痒みを伴う紅色小丘疹と膿疱が散在	激しい又は広範囲の掻痒 掻破痕がある	乾燥が顕著／亀裂が生じる	発赤、腫脹により痛みを生じる 爪の陥入に伴い肉芽形成も認める
	対処法	ミノサイクリン(内服)などを追加	抗ヒスタミン薬(外用、内服) 抗アレルギー薬 ステロイド(外用)	局所ステロイド(塗布)を皮膚亀裂に対し、疼痛などの症状緩和を目的として使用する(strongestまで可)	ステロイド(外用) 凍結療法(液体窒素) 皮膚科的処置(ガーター法) ミノサイクリン(内服)など
Grade 3以上 本剤の投与を一時中断(9ページ) ベクティビックス <sup>®</sup> による皮膚障害発現時の用量調節の目安参照	症状 <sup>#4</sup>	激しい疼痛／灼熱感／腫脹を伴う紅色小丘疹と膿疱が集簇(そく)、散在	激しい又は広範囲な掻痒で日常生活に支障あり(不眠または睡眠障害がある)	高度の亀裂が生じ、激しい痛みで、日常生活に支障あり	高度の腫脹、発赤が生じ、これらによる肉芽形成も認める／激しい痛みを伴い日常生活(歩行、手先の作業等)に支障を来す
	対処法	ステロイド(内服)を短期間追加	ステロイド(内服)を短期間追加	局所ステロイド(塗布)を皮膚亀裂に対し、疼痛などの症状緩和を目的として使用する(strongestまで可)	外科的処置 (爪形成術[部分抜爪]、人工爪)

<sup>#1</sup> Grade 2以下の場合：顕度：strong(ローションタイプ推奨) 顕面：medium 体幹及び四肢：very strong又はstrong 監修独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科  
<sup>#2</sup> Grade 3以上の場合：顕度：strongest又はvery strong(ローションタイプ推奨) 顕面：medium 体幹及び四肢：strongest  
<sup>#3</sup> 刺激物(香辛料、アルコール、コーヒーなど)、熱いお湯での入浴、洗剤、しめつけが強い衣服・靴など 三重大学 医学部 皮膚科学講座  
<sup>#4</sup> CTCAE v4.0-JCOGを参考に一部改変

## ざ瘡様皮疹の予防対策

抗 EGFR モノクローナル抗体製剤であるセツキシマブ、パニツブマブでは予防的治療が推奨されている。一般的には患者アドヒアランスの維持と有用性の高さからミノサイクリンの内服(100~200mg/日)と保湿剤を予防として使用している施設が多い。また、ざ瘡様皮疹が発症する前から予防的なケアを実施することが必要である。ざ瘡様皮疹に対するスキンケアの基本は、①清潔、②保湿、③最小限の刺激の3つである。感染を併発させないように皮膚を清潔にし、保湿を行うことで皮膚のバリア機能を補う。また、外的刺激を最小限にすることで、皮膚障害の悪化を予防する。化粧、日焼け対策、髭そり対策や衣服の選び方なども大切である。

## ざ瘡様皮疹の対症療法

CTCAE v5.0でのGrade3に該当する場合は抗がん剤の休薬を行い、Grade1以下へ改善したのちの再開には1段階減量が推奨されている。また、抗EGFR抗体であるベクティビックスおよびアービタックスの用量調節は下記の表のようになっている。EGFR阻害薬でのざ瘡様皮疹は細菌感染を伴わないとされ、早期からのステロイド外用剤による治療が推奨される。ステロイド外用剤は塗布する部位によって吸収が異なるため、顔面にはMediamuクラスを、顔以外にはVery strongクラスを使用する。

### ベクティビックス用量調節の目安

<重度(Grade 3以上)の皮膚障害発現時の用量調節の目安>

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 <sup>注)</sup>	6 mg/kg又は4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 <sup>注)</sup>	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

注) 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

### アービタックス用量調節の目安

用量調節の目安			
Grade 3以上 <sup>注)</sup> の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2 <sup>注)</sup> 以下に回復	A:200mg/m <sup>2</sup> で投与継続 B:250mg/m <sup>2</sup> で投与継続 C:500mg/m <sup>2</sup> で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2 <sup>注)</sup> 以下に回復	A:150mg/m <sup>2</sup> で投与継続 B:200mg/m <sup>2</sup> で投与継続 C:400mg/m <sup>2</sup> で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2 <sup>注)</sup> 以下に回復	A:投与中止 B:150mg/m <sup>2</sup> で投与継続 C:300mg/m <sup>2</sup> で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止	—	—

A:放射線療法との併用の場合(1週間間隔投与)  
B:放射線療法との併用以外の場合(1週間間隔投与)  
C:放射線療法との併用以外の場合(2週間間隔投与)

注) GradeはNCI-CTCに準じる。

アービタックス電子添文 2022年9月改訂(第3版)

ざ瘡様皮疹の治療に推奨されるステロイド剤(太字:当院採用品)

薬効強度	一般名	主な商品名
Strongest	クロベタゾールプロピオン酸エステル	デルモベート
	シフロゾン酢酸エステル	ジフラー
Very strong	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	アンテベート
	シフルプレトナート	<b>マイザー</b>
	テキサメタゾンプロピオン酸エステル	メサデルム
	シフルコルトロン吉草酸エステル	ネリゾナ(当院はユニバーサルクリーム採用)
	フルオシニド	トプシム
	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	パンドル
	モメタゾンフランカルボン酸エステル	フルメタ
Strong	ベタメタゾン吉草酸エステル	リンデロン-V(当院はVG採用)
	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル	リドメックス
	フルオシノロンアセトニド	フルコート
Medium	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	アルメタ
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	<b>ロコイド</b>
	クロベタゾン酪酸エステル	キンダベート
Weak	プレドニゾン	プレドニゾン
	ヒドロコルチゾン	<b>テラ・コートリル</b>

(ベクティビックス副作用アーカイブを改変)

EGFR 阻害薬は長く治療を継続することも多く、それに伴いざ瘡様皮疹が長期化することが想定される。患者自身がスキンケアを継続して実施できるよう指導することが重要であり、患者と十分にコミュニケーションをとり取りながら全人的に患者に寄り添うことがセルフケア支援においては重要である。

参考文献

- アービタックス適正使用ガイド
- ベクティビックス適正使用ガイド
- ベクティビックス副作用アーカイブ
- 月間薬事 2019 Vol.61 No.8