OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 手足症候群　基礎・臨床・マネージメント |
| Author(s) | 田口, 哲也 |
| Citation | 癌と人. 2009, 36, p. 10-14 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/23552 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 手足症候群　基礎・臨床・マネージメント

田　口　哲　也*

## はじめに

抗癌剤治療の特徴として，一般的によく知られているのは厳しい副作用があるということであろう。これは，抗癌剤がそれ以外の一般薬と違い，治療効果の現れる投与量が副作用の現れる投与量に非常に接近しているためである。抗癌剤の副作用の代表的なものとして，骨髄抑制（白血球減少，血小板減少など），悪心と嘔吐，下痢や便秘，脱毛などがあり，多くの抗癌剤で認められる。これ以外にも全身の臓器・組織を傷害する副作用が存在する。皮膚障害もそのひとつで，古くからさまざまなものが報告されてきたが，その多くはあまり致命的にならないこともあり軽視されてきた。しかし，最近，新規の抗癌剤や急ピッチで開発されている分子標的薬*にもある皮膚障害が特異的に出現し，問題が大きくなって来た。その皮膚障害とは総称して手足症候群といわれるものである。ここでは，この手足症候群について解説する。

＊分子標的薬：体内の特定の分子を狙い撃ちしてその機能を抑えることにより効果をあげる治療薬で，癌では，その増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えたりするよう，そこに反応するモノクローナル抗体や小分子物質化合物が開発されている。

## 1.　手足症候群とは？

手足症候群 Hand-Foot syndrome（HFS）とは，Acral erythema（肢端紅斑），Palmar-plantar erythrodysesthesia（手掌・足底発赤知覚不全症候群），Toxic erythema of the palms and soles（手掌・足底紅斑），Hand-foot skin reaction（手足皮膚反応）と皮膚科領域で呼ばれ，癌の薬物療法で認められる手掌・足底皮膚と爪を中心におこる副作用である。薬物としてはシタラビン，リポソーム封入ドキソルビシン，5FU 持続点滴，カペシタビンといった抗癌剤，さらに，最近ではスニチニブ，ソラフェニブなど，新規の分子標的薬でよく発生することが報告されている。

## 2.　手足症候群の症状と重症度判定（グレーディング）

手足症候群（HFS）という副作用は，文字通り手と足の皮膚におこる。色素沈着，紅斑（発赤）・腫張，過角化，亀裂，落屑，水疱，びらん・潰瘍（図1）といった他覚的所見が混在して出現し，そこに自覚所見である痛みがともなったりする。これらの所見は手掌と足底に現れるが，他の皮膚，特に手足以外の皮膚にはほとんど現れない。ただし，多くの症例を観察してみると爪にも色素沈着，変形，脱落などを生じることがわかってきた。

**図1：紅斑，過角化，皮膚潰瘍を認め，疼痛が強く生活遂行困難な状態。HFS グレード3と判定し休薬・減量が必要である。**

（田口哲也　監修「手足症候群　Hand-Foot Syndrome Atlas」2007 より引用）

癌治療，特に抗癌剤の治療では副作用が必発

＊大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科学

するため，たえず治療中は副作用を監視する必要がある。副作用の程度（重症度）を評価し，時には減量したり，時には休薬したりして治療を完遂する。HFSにもその程度を評価するための重症度判定の基準が検討されてきた。

**表1：CTCAE v3.0における皮疹：手足の皮膚反応のグレーディング**

| | |
|---|---|
| Grade 1 | 疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎 |
| Grade 2 | 機能障害のない皮膚の変化（例：角層剥離，水疱，出血，腫脹）または疼痛 |
| Grade 3 | 潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化 |

*Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) - August 9, 2006*
有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版

世界的に汎用されているアメリカの国立がん研究所（NCI）がまとめた有害事象共通毒性基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events［CTCAE］) v3.0には，HFSは皮疹（Rash）：手足の皮膚反応（hand-foot skin reaction）に分類され，表1のようにグレーディングされていて，症状と機能がいっしょになって記載されている。カペシタビンの臨床開発にたずさわったBlumらは，これら症状と機能の両面を分離して判定するべく，臨床領域と機能領域に二分したグレーディング（表2）を開発治験で採用した。これによりいっそうHFSのグレーディングは単純化された。臨床領域にある皮膚症状は，紅斑（発赤），腫脹，知覚異常にはじまり，より強くて深い痛み，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，潰瘍，水疱形成をともなう激しい痛みに移行する。しかし，紅斑，腫脹，過角化，皮膚の剥離などは全グレードに混在して出現するため，もう一方の判定規準である機能面を日常生活がどの程度おこなえるのかで評価しグレーディングをより容易にしている。グレード1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グレード2である。グレード3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（図1）。これは，現在のところ，医師，医療スタッフ，患者自身にとってもっとも理解しやすいグレーディングのひとつと言われている。

**表2：実用的な（開発治験で採用された）HFSのグレーディング**

| | 臨床領域 | 機能領域 |
|---|---|---|
| Grade 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 |
| Grade 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 |
| Grade 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 |

## 3. HFSの病理所見と発症機序

病理組織学的には，非特異的な皮膚炎所見といわれ，真皮乳頭の浮腫と血管周囲リンパ球浸潤を伴う空胞変性と角化細胞の壊死を認めると言われている[1]。

皮膚炎所見は刺激や圧力が加わりやすい手掌・足底といった個所で出現しやすいことは想像されるが，確実な発症機序については不明であり，以下のような疑いがもたれている。組織学的に皮膚基底細胞の増殖能の阻害が疑われる他に，エクリン汗腺の障害が認められることもあるため，エクリン汗腺からの薬剤分泌が疑われている[2]。手掌皮膚と手掌でない皮膚から採取した表皮細胞を免疫染色して比較検討した研究では，カペシタビンから抗腫瘍性のある5FUを誘導するチミジンリン酸化酵素thymidine phosphorylase（TP）の存在は両者ともに十分認められたが，手掌皮膚の表皮細胞では手掌でない皮膚に比べ5FUの分解酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素dehydropyrimidine dehydrogenes (DPD) の存在の方が高く，HFS発症には5FU分解産物の関与が示唆されると報告されている[3]。もとも

とHFSは5FU分解酵素（DPD）阻害剤を含まないカペシタビンで頻度が高いことからも5FU分解産物の関与が疑われている。しかし，他方では,DPD阻害剤を含むテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム（TS-1）によるHFSも報告されている[4]。また，最近登場した上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR）の阻害作用がある分子標的薬でもHFSが報告され，HFSの発症機序はいくつもあると考えられている[5]。

## 4. HFS発症のリスク

原因薬剤とその頻度は（表3）のとおりで，抗癌剤ではカペシタビン，リポソーム封入ドキソルビシン注射剤，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。

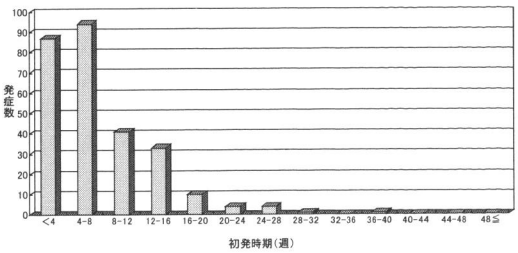
**表3：報告されている主な原因薬剤とその頻度**

| 薬剤（投与法） | 全グレード | グレード3以上 |
|---|---|---|
| カペシタビン（A法） | 51.9% | 11.8% |
| カペシタビン（B法） | 76.8% | 13.7% |
| テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム | 21.8% | 0% |
| フルオロウラシル | 少数の報告あり | 不明 |
| テガフール・ウラシル | 少数の報告あり | 不明 |
| ドセタキセル | 0.09% | 不明 |
| リポソーム封入ドキソルビシン | 78.4% | 16.2% |
| スニチニブ | 65.4% | 21.0% |
| ソラフェニブ | 55.0% | 9.2% |

発症時期としては，カペシタビンでは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（図2）。リポソーム封入ドキソルビ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，カペシタビンの場合，高齢者，貧血，腎機能障害のある患者にグレード2以上のHFSが多いことが報告されている。

**図2：カペシタビン3週投与1週休薬におけるHFSの初発時期**




（n =1051，国内乳癌使用成績調査より）
HFSの初発時期は第2コースにもっとも頻度が高く，8コース以降はあまり発症しない。

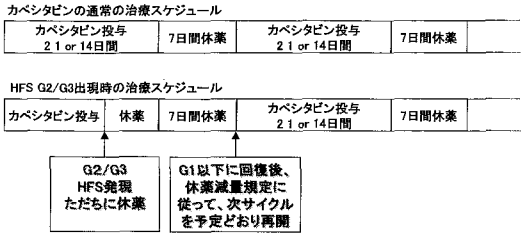
## 5. HFSの対処法

HFSはいったんグレード3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るため，投与計画に支障をきたしてしまう。よって，早期の発見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なため，意識して毎日観察する必要がある。

カペシタビンではHFSが進行していく場合，紅斑・腫張から皮膚表面に光沢が生じ，指先の指紋や手掌・足底の皮膚紋が消失する傾向が見られ，しだいに疼痛が出てグレード2に移行することが多い。このことを見逃さないように注意する必要があり，グレード2に移行（あきらかな疼痛が出現）すると直ちに休薬することがよい。タイミングを逸してグレード3になった場合も可能な限り早急に休薬する（図3）。

休薬と同時に保湿作用のある軟膏，角質を柔軟化する軟膏，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。これらの薬剤は休薬後の治療回復を促進するが，予防効果については一部で有用な報告があるだけで，まだ，確実な方法はない。

**図3：HFSの対処法**



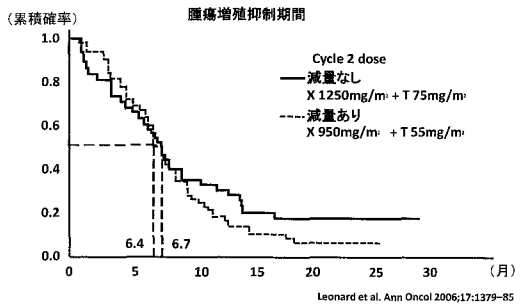

HFS G2/G3が発現したらただちに休薬することにより，休薬減量規定に従って，次サイクル投与開始予定日に再開でき，治療が継続可能になる。休薬中は，角質層保湿軟膏，角質層柔軟化軟膏，ステロイド外用剤，ビタミンB6，非ステロイド性消炎鎮痛剤等を積極的に投与して回復に努める。

休薬によりHFSがグレード1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。初回のグレード2の場合は同一用量で再開し，2回目のグレード2あるいはグレード3の場合（乳癌では朝夕1錠ずつ）減量して再開する。

## 6. HFSと治療効果

カペシタビンによるHFSでは，減量して投与再開しても治療効果は低下しないことが報告されている（図4）[6]。また，HFSが出現するほど治療効果が高いといった報告もある（表5，図5）[7]。すなわち，HFS自身がカペシタビンの効果予測因子である可能性を示唆している。しかし，このことについてはまだ十分に証明されたとは言えないため，今後，それを主目的とした研究が必要である。

**図4：再発乳癌のカペシタビン（X）＋タキソテール（T）療法におけるHFS等による途中減量の影響[6]**




腫瘍増殖抑制期間を減量の有無で比較したところ差は認められなかった。

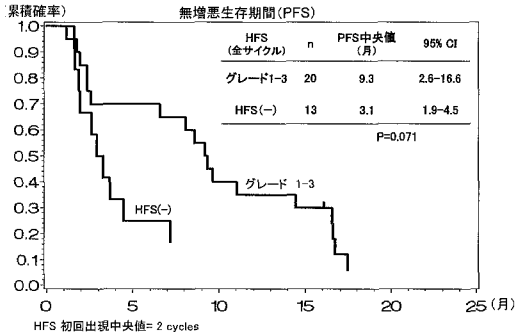
**表5：再発乳癌に対するカペシタビンの治療効果とHFSとの関係[7]**

| グループ | n | 効果 | | | | | RR (%) | CBR (%) | DCR (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PR | LSD | SD | PD | NE | | | |
| 全症例 | 33 | 6 | 8 | 7 | 10 | 2 | 18.2 | 42.4 | 63.6 |
| HFS(−) | 13 | 1 | 0 | 4 | 6 | 2 | 7.7 | 7.7 | 38.5 |
| HFS 全グレード | 20 | 5 | 8 | 3 | 4 | 0 | 25.0 | 65.0 | 80.0 |
| グレード1 | 11 | 2 | 3 | 2 | 4 | 0 | 18.2 | 45.5 | 63.6 |
| グレード2+3 | 9 | 3 | 5 | 1 | 0 | 0 | 33.3 | 88.9 | 100.0 |

HFS初回発現中央値= 2 cycles

RR: response rate(奏効率), CBR: clinical benefit rate(臨床利益率), DCR: disease control rate(臨床制御率)

**図5：再発乳癌に対するカペシタビンの治療効果とHFSの関連[7]**




無増悪生存期間ではHFSが出現した方が良好な傾向を示した。

## おわりに

私たちはこれまで独自のHFSアトラス（田口哲也　監修「手足症候群　Hand-Foot Syndrome Atlas」2007）を刊行してきたが，厚生労働省もHFSが増加し治療上重要であるという理由から，1年前より日本癌治療学会にHFSの重篤副作用疾患別対応マニュアル作成を依頼してきた。この日本癌治療学会のワーキンググループに私たちも参加し，検討を重ねた結果，2009年春，一般にマニュアルが公表されることとなった。今後は，医療スタッフだけでなく患者さんもこれらのマニュアルを利用して，よりよい治療がおこなわれることを期待する。

**引用文献**

1. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. Am J Clin Dermatol 2000;1(4):225-34.
2. Tsuboi H, Yonemoto 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(11):921-5.
3. Milano G, Grimaldi MC, Mari M et al. Candidate mechanisms for Capecitabine-related hand-foot syndrome. Br J Clin Pharmacol 2008;66(1):88-95
4. Arai K, Iwasaki Y, Kimura Y et al. A patient with recurrent gastric cancer who developed TS-1 induced hand-foot syndrome. Gan To Kagaku Ryoho 2003;30(5):699-702
5. Lacoutre ME, Reilly LM, Gerami P, et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Ann. Oncol. 2008, doi:10.1093/annonc/mdn389
6. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? Ann Oncol 2006;17:1379–85
7. Taguchi T, Nakayama N, Masuda K, et al. Low-dose Capecitabine (X) monotherapy as first-line chemotherapy (CT) for metastatic breast cancer (MBC): KBCSG 0408. 2008 Breast Cancer Symposium Abst. #193, pp182


## ガン予防の十二か条

日常生活で実行してみましょう。

① いろどり豊かな食卓にして，バランスのとれた栄養をとる。
② ワンパターンではありませんか。毎日，変化のある食生活を。
③ おいしい物も適量に，食べ過ぎは避け，脂肪をひかえめに。
④ 健康的に飲みましょう。お酒はほどほどに。
⑤ たばこを少なくする。新しく吸い始めることのないように。
⑥ 緑黄色野菜をたっぷり。食べ物から適量のビタミンと繊維質のものを多くとる。
⑦ 胃や食道をいたわって，塩辛いものは少なめに，あまり熱いものは冷ましてから。
⑧ 突然変異を引きおこします。焦げた部分は避ける。
⑨ 食べる前にチェックして，かびの生えたものに注意。
⑩ 太陽はいたずらものです。日光に当たり過ぎない。
⑪ いい汗流しましょう。適度にスポーツする。
⑫ 気分もさわやか。からだを清潔にする。

——国立がんセンター提唱——