

4. 対処法・治療方法

(1) 休薬

手足症候群の治療法と予防法は確立していないため、確実な処置は原因薬剤の休薬である⁵⁾。休薬によりすみやかに改善する。化学療法の継続は手足症候群の再発を避けるために、休薬後、回復してから薬剤を減量して投与する（詳細は(4)休薬・減量・再開の目安参照）。カペシタビンにおいては休薬や、減量により有効性が損なわれないことが報告されている¹³⁾。カペシタビンにおける完全回復までの期間を表4に示す。その他の薬剤については現在のところ、回復までの期間を検討した客観的データはない。

表4. カペシタビンによる手足症候群の完全回復までの期間

投与方法	最高時グレード	発現件数	完全回復までの期間 中央値 (range)
A法 3週間投与 1週間休薬	全グレード	125	29.0日 (2-546)
	グレード 3	17	57.0日 (11-295)
B法 2週間投与 1週間休薬	全グレード	53	32.0日 (2-189)
	グレード 3	4	—

(2) 局所療法

対症療法として疼痛や腫脹を抑え、感染の合併を防ぐことが大切である。手足症候群は、物理的刺激がかかる部分に起こりやすいことが知られている。刺激を避けるような処置を行い、保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏、ビタミンA含有軟膏、白色ワセリンなどの外用薬を使用する。腫脹が強い場合は四肢の挙上と手足のcooling（冷却）が有効である。びらん・潰瘍化した場合は、病変部を洗浄し（水道水で可）、白色ワセリンやアズレン含有軟膏などで保護する。二次感染を伴った場合には、抗生物質（内服、外用）の投与も考慮する。

(3) 全身療法

1) 塩酸ピリドキシン

早期の臨床試験以来、ピリドキシン（承認適応外）が手足症候群の症状を軽快させることが報告されてきた⁵⁾。一方、海外における消化器がんを対象とした二重盲検試験の結果では、ピリドキシン（200mg）連日投与によりカペシタビンによる手足症候群の重症化の予防および改善に関しては対照群との間に有意差が確認できなかったと報告され、エビデンスは確立していない¹⁴⁾。

2) 非ステロイド性抗炎症薬

COX-2 阻害薬のセレコキシブを痛みのコントロールのために使用していた症例で、カペシタビンによる手足症候群の頻度が少なかったという海外での報告がある。しかし、前向きの試験ではなくこの療法を積極的に勧められるほどのエビデンスは得られていない¹⁵⁾。

3) 副腎皮質ステロイド薬

ドキシソルビシンリポソーム注射剤では手足症候群に対する副腎皮質ステロイド薬の全身投与の有効性が海外で報告されている^{16), 17)}。

(4) 休薬・減量・再開の目安

1) カペシタビンの場合

手足症候群だけでなく他の副作用が発現した場合も含め、図27の規定を参考にして休薬・減量を行う。発現回数は、有害事象の種類を考慮せずに各グレードの累積回数として算定する。明らかに継続投与が困難な場合は中止する。一旦減量した後は副作用が軽快しても増量は行わない。

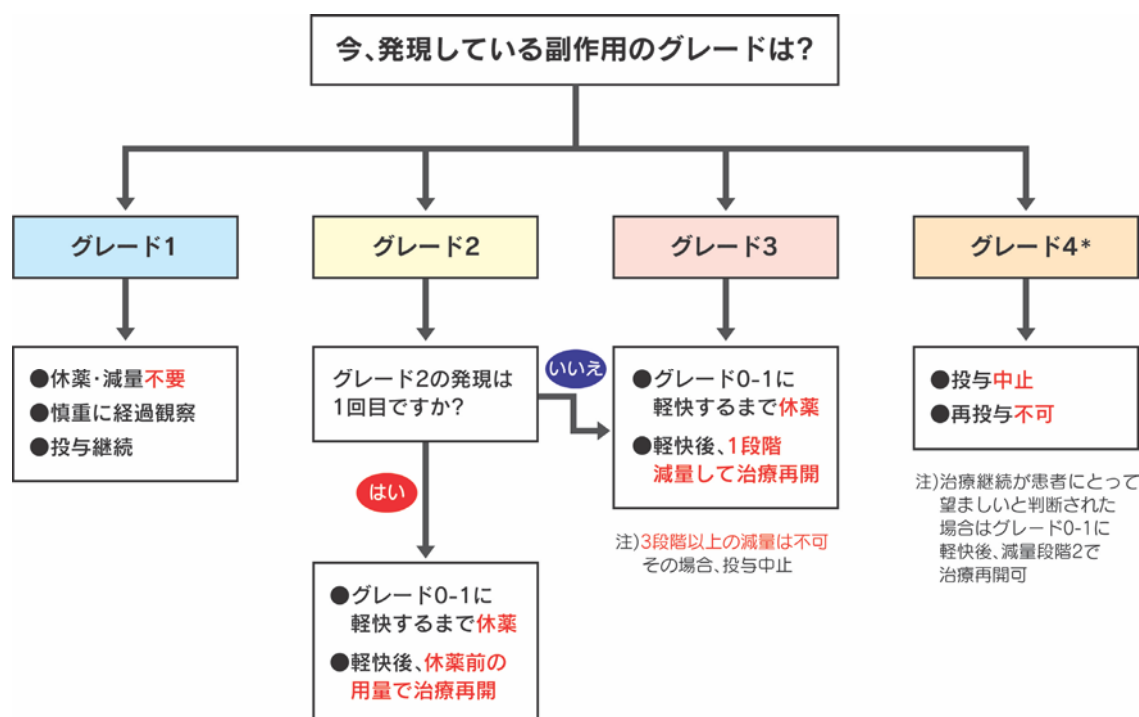


図27 カペシタビンの場合の減量中止規程

*:手足症候群にはグレード4の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の副作用にも用いるためグレード4の場合の対処方法が設定されている。

1, 650mg/m²/日、3週間投与1週休薬 (A法) の減量時の1回投与量

A法については減量の規定が定められていないため、一般的に行われている減量法の目安を以下に記載した。

表5 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.31 m ² 未満	900mg (3錠)	600mg (2錠)	—
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200mg (4錠)	900mg (3錠)	600mg (2錠)
1.64 m ² 以上	1,500mg (5錠)	1,200mg (4錠)	900mg (3錠)

「手足症候群 Hand-Foot-Syndrome Atlas 一部改編」

2, 500mg/m²/日、2週間投与1週間休薬（B法）の減量時の1回投与量

表6. 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1. 13m ² 未満	1, 500mg(5錠)	900mg(3錠)	600mg(2錠)
1. 13m ² 以上1. 21m ² 未満		1, 200mg(4錠)	
1. 21m ² 以上1. 33m ² 未満			1, 800mg(6錠)
1. 33m ² 以上1. 45m ² 未満	1, 500mg(5錠)		
1. 45m ² 以上1. 57m ² 未満		2, 100mg(7錠)	
1. 57m ² 以上1. 69m ² 未満	1, 800mg(6錠)		
1. 69m ² 以上1. 77m ² 未満			2, 400mg(8錠)
1. 77m ² 以上1. 81m ² 未満			
1. 81m ² 以上			

2) ドキソルビシンリポソーム注射剤の場合

手足症候群にのみ適応し、他の副作用には用いない。また有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。

表7. ドキソルビシンリポソーム注射剤投与量の目安

投与開始時のグレード	投与の開始	用量の変更
1 疼痛を伴わない 軽微な皮膚の変化または皮膚 炎（例：紅斑）	投与を継続する	当該コースにて グレード3の 本事象を 経験している 場合は、 用量を 25%減量する
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	グレード0～1に軽快するまで 最大4週間延期する 4週間延期してもグレード1まで 軽快しない場合は、 本剤の投与を中止する	
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	グレード0～1に軽快するまで 最大4週間延期する （投与開始予定日から2週間延期した時点で グレード2へ軽快しない場合、 本剤の投与を中止する） 4週間延期してもグレード1まで 軽快しない場合は、本剤の投与を中止する	

「海外臨床第III相試験（30-49）」より

3) ソラフェニブの場合の用量・用法変更

表8. ソラフェニブ投与量の目安

グレード	発現回数	ソラフェニブの投与量
1	回数を問わず	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する
2	1回目	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する 7日以内に改善がみられない場合は下記参照
	7日以内に 改善がみられない場合または 2回目または3回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1 回)
	4回目	投与中止
3	1回目または2回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1 回)
	3回目	投与中止

4) スニチニブの場合

手足症候群だけでなく他の非血液毒性が発現した場合も含め表8の規定を参考にして休薬減量を行う。

表9. スニチニブ投与量の目安

グレード	スニチニブの投与量
1	用量変更なく継続
2	用量変更なく継続
3	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 主治医の判断で中止前と同一用量または12.5mg減量で再開
4*	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 中止前の12.5mg減量で再開もしくは主治医の判断で投与中止

* :手足症候群にはグレード4 の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の非血液毒性にも用いるためグレード4 の場合の投与量の目安が設定されている。

5. 典型的症例

(1) カペシタビンによる手足症候群の例

【症例 1】 60 歳代、女性

右乳がん根治術後、再発予防目的で、ドキソルビシン・シクロホスファミド併用療法（AC 療法）を実施。術後 5 年目に頸部リンパ節転移を認め、内分泌療法でコントロールしていた。術後 7 年目に肝転移を認めカペシタビンによる治療を開始した。

【投与方法】

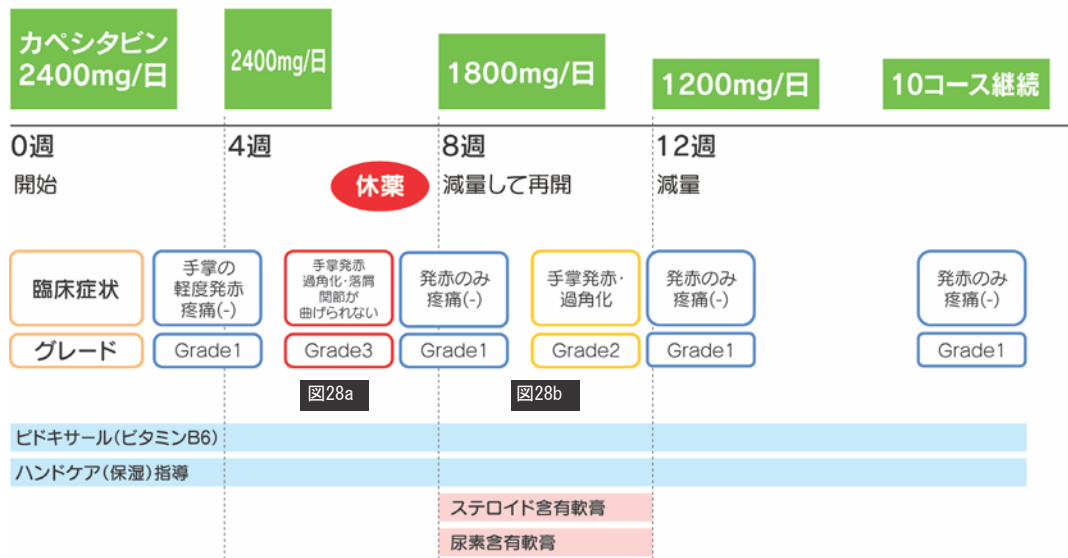
カペシタビン 1, 657mg/m² (2, 400mg/body)、3 週間投与 1 週間休薬。保湿剤によるハンドケアも指導。開始時からビタミン B₆（ピリドキサーール）（60mg/日）連日投与を併用した。

【経過】

1 サイクル目内服終了時から手掌の発赤を認めたが疼痛などの症状は認めなかった（グレード 1）。2 コース目の 10 日目頃から、手掌の発赤増強と過角化、落屑を認め、激しい疼痛と関節の曲げにくさ、箸が持てない、字が書きづらい、水を使えないなど日常生活が障害された（図 28a グレード 3）。

直ちに休薬し、グレード 1 に改善したのを確認後、1 レベルの減量（1, 800mg/日）で 3 コース目を再開した。3 サイクル目に再度症状の悪化を認めた（図 28b グレード 2）が、通常サイクルの 1 週間の休薬でグレード 1 まで改善。1 レベル減量（1, 200mg/日）で再開後、手足症候群の症状は安定し継続投与可能であった。

臨床経過



親指に巻かれているのは治療用のテープ。

(2) ソラフェニブによる手足症候群の例

【症例 1】 50 歳代、女性

右腎細胞がん肺転移に対し、右腎摘除術施行。組織学的に淡明細胞癌であったため、肺転移巣に対しインターフェロン α 療法を行うも病勢進行。

【投与方法】

ソラフェニブ 400mg1 日 2 回投与。

【経過】

投与開始後 10 日目に、両手手指の限局性の発赤および熱傷のような強い痛みを訴え来院 (図 29a)。日常生活が困難という訴えがあり、グレード 3 の手足症候群と判断しソラフェニブを休薬。休薬後 3 日目には疼痛は消失。手指の皮膚の過角化と軽度の落屑を認めた。休薬後 10 日目の来院時、手指の落屑は著明だったが、疼痛は認めず、400mg1 日 1 回にてソラフェニブを再開した (図 29b)。再開後 7 日目の来院時、手指の皮膚病変は回復しつつあり、ソラフェニブの再投与にもかかわらず悪化を認めなかった (図 29c)。再投与後 14 日目には、手指の皮膚の軽度の過角化・落屑をみるのみとなった (図 29d)。