

3. 早期発見と早期対応のポイント

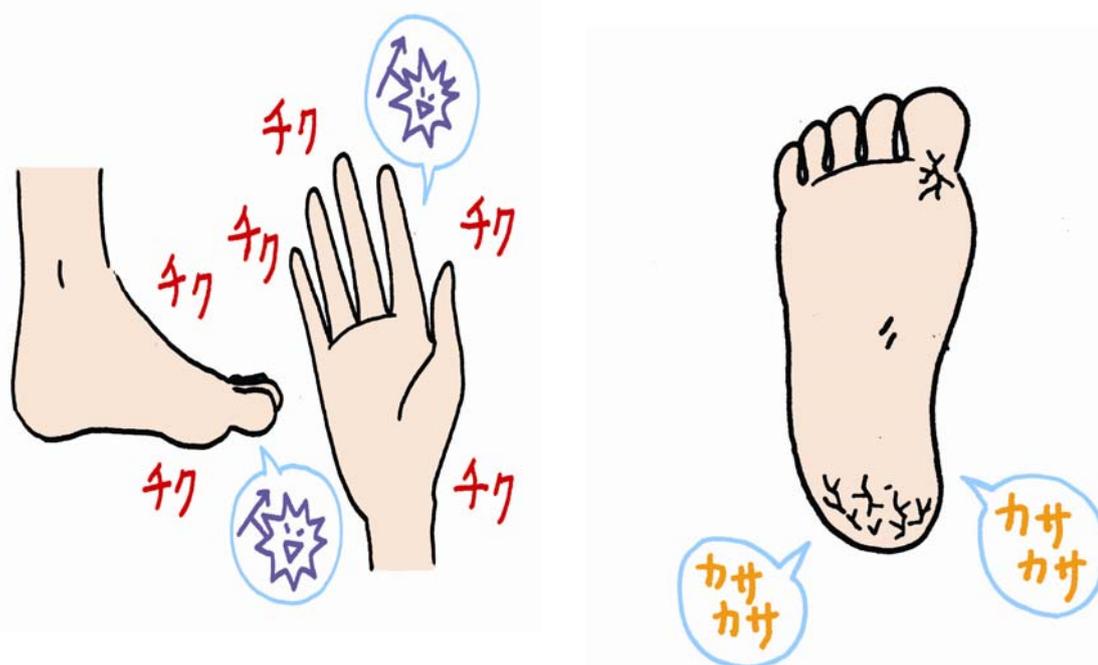
抗がん剤の治療が始まったら自分の手や足をよく観察してください。手足症候群の初期症状に気づいたら、できるだけその部位に刺激を与えず、安静を保つようにして、すぐに担当医に相談してください。手足症候群は症状が軽い初期段階のうちに対処すれば良くなる副作用です。長時間または繰り返し同じ部位に圧力がかからないようにすることも予防に役立ちます。

手足症候群の予防、悪化防止のために、 以下のことに心がけてください

- 長時間の歩行や立ち続けることを避けて
足に力になるべくかからないようにします
- 靴は柔らかい材質で足にあったものを履くようにします
- 厚めの靴下やジェル状の靴の中敷を使用して足を保護
します
- きつい靴下をはかないようにします
- 手足に保湿クリームを塗り、爪の手入れをします
- 熱い風呂やシャワーを控えてください
- 直射日光にあたらないようにします

担当医は、重症度（グレード）により治療の継続、薬の減量、休薬、中止、治療再開の時期などを決定します。手足症候群は、適切な処置により良くなることがわかっています。また、手足症候群によって、一時的に薬を休んでもがんの治療効果には差がないという報告があります。

薬は勝手に中止せず、必ず主治医に相談してください。この時には「痛みの有無や程度」「日常生活に支障を来しているかどうか」、「いつ頃から症状があったか」などの情報を担当医に伝えてください。症状によっては、担当医は皮膚科の医師に紹介する場合があります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

参考

手足症候群の重症度をグレードとして区分し、処置法の基準に利用します。グレード1は最も程度が軽いもので、グレード3は重いものです。

グレード	症 状
1	日常生活に支障を来していない しびれ 物に触れた時の不快な感覚 軽い焼けるような、またはチクチク刺すような感覚 ピリピリするような感覚 痛みを伴わない腫れ ^は 痛みを伴わない赤み 爪の変形
2	痛みを伴い日常生活に制限を来す 痛みを伴う赤み 痛みを伴う腫れ 皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）とひびわれ 爪の強い変形・脱落
3	強い痛みがあり日常生活ができない 水ぶくれ 高度な皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）とひびわれ 手または足の激しい痛み 皮膚の潰瘍 ^{かいよう}

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：このマニュアルの使い方

「手足症候群」は、フッ化ピリミジン系薬剤の副作用として従来より知られていたが、色素沈着など比較的軽度のものがほとんどであったこともあり、重篤な有害事象となるという認識が少なかった¹⁾。しかし、近年新たに承認された、カペシタビンやキナーゼ阻害薬では、手足症候群の発現頻度が高いばかりでなく、時として日常生活に障害を来すほどの重篤な臨床像を呈することが明らかになっている^{2), 3), 4)}。

手足症候群は休薬などの処置によりすみやかに軽快することがわかっており、重篤化を防ぐには早期診断と適切な初期対処が重要である。しかし、キナーゼ阻害薬による手足症候群では従来広く知られていたフッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群とは皮膚症状が異なるため、見逃さないよう注意が必要である。

本マニュアルにおいては、薬剤による皮膚所見の違いが理解しやすいように写真を配置するとともに、休薬・減量基準も薬剤別に記載した。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

手足症候群の好発部位は、手や足で反復した物理的刺激が起こる場所である。早期発見のポイントは、手足の感覚の異常、発赤の有無を頻繁に確認し初期症状を見過ごさないことである。進行すると、疼痛を伴う浮腫や過角化による皮膚の肥厚、水疱、亀裂、潰瘍、落屑などが出現し休薬を余儀なくされる^{5)・6)}。疼痛は、「熱傷のような痛み」と表現されることが多く、日常生活に支障を来すようになる。

1) フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群の早期症状

発症早期には、しびれ、チクチクまたはピリピリするような感覚の異常が認められる。この時期には視診では手足の皮膚に視覚的な変化を伴わない可能性がある。最初にみられる皮膚の変化は比較的びまん性の発赤（紅斑）である。少し進行すると皮膚表面に光沢が生じ、指紋が消失する傾向がみられるようになると次第に疼痛を訴えるようになる。

2) キナーゼ阻害薬による手足症候群の初期症状

限局性の紅斑で始まることが多く、通常、疼痛を伴う。フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群と初期皮膚所見が異なる場合があるので注意を要する（2. 副作用の概要と診断法の項参照）。

(2) 副作用の好発時期

1) カペシタビンにおける発現時期

A法 (3週間投与1週間休薬 1, 650mg/m²/日) における初発時期を図3に示す。
ほとんどの症例が投与12週までに発現していた。

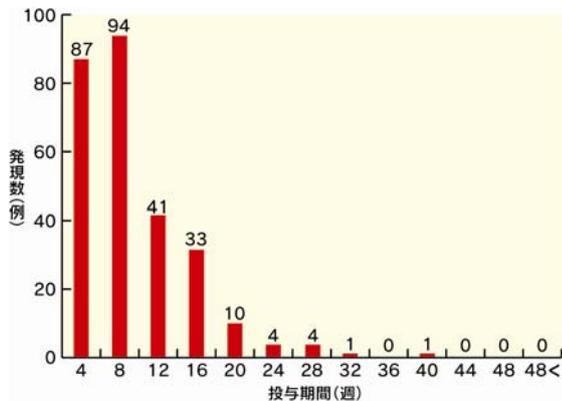


図3 カペシタビン投与後の初発時期 (N=1051)
乳がん 使用成績調査 (中外製薬社内資料)

B法 (2週間投与1週間休薬 2, 500mg/m²/日) における初発時期を図4に示す。
ほとんどの症例が投与9週までに発現していた。

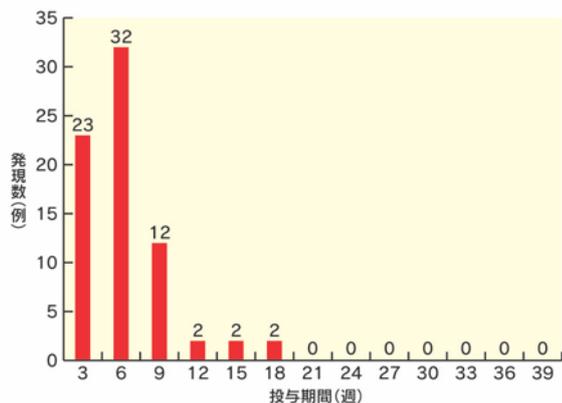


図4 カペシタビン投与後の初発時期 (N=95)
乳がん 大腸がん 国内第II相試験 (中外製薬社内資料)

2) ドキソルビシンリポソーム注射剤における発現時期

リポソーム注射剤では投与開始後8週までにほとんどの症例が発現していた (図5)。

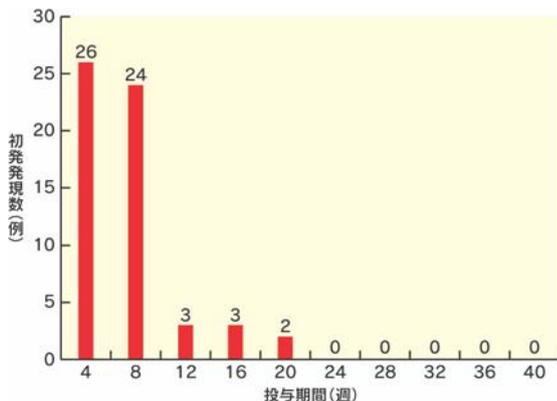


図5 ドキソルビシンリポソーム注射剤投与後の初発時期 (N=74)
卵巣がん 国内第II相試験 (ヤンセンファーマ社内資料)

3) キナーゼ阻害薬における発現時期

① ソラフェニブでは投与開始から3週までに発現することが多くほとんどが9週までに発現していた。(図6)

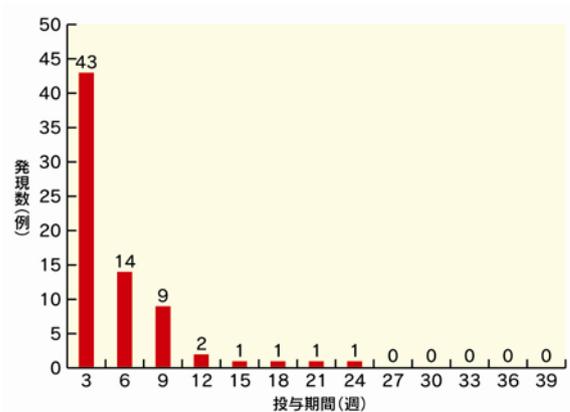


図6 ソラフェニブ 投与後の初発時期 (N=131)
腎細胞がん 国内第II相試験 (適正使用ガイドより 一部改編)

② スニチニブにおいても投与12週までに発現する傾向を示したがそれ以降の発症例もみられた (図7, 図8)。

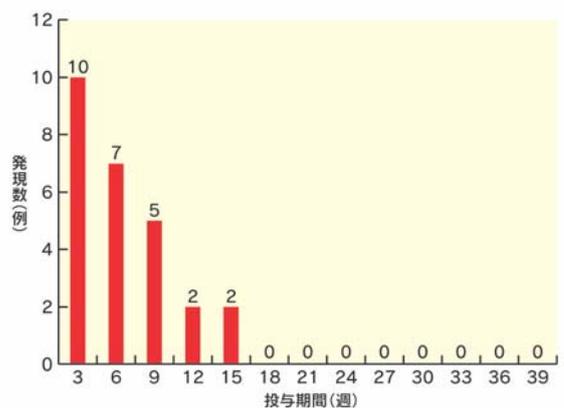


図7 スニチニブ投与後の初発時期 (N=30)
GIST 国内第I/II相試験 (ファイザー社内資料)

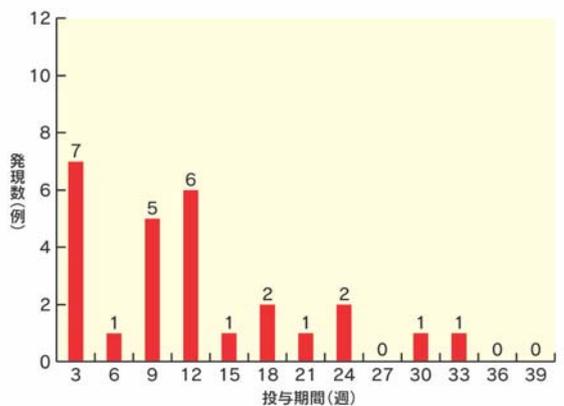


図8 スニチニブ投与後の初発時期 (N=51)
腎細胞がん 国内第II相試験 (ファイザー社内資料)

(3) 患者側のリスク因子

フルオロウラシル系抗がん剤による手足症候群は女性・高齢者に多いことが報告されている。カペシタビンについては、高齢者、貧血、腎機能障害のある患者にグレード2以上の手足症候群が起こることが多いと報告されている⁷⁾。また、一般的に手足の中でも物理的刺激のかかるところに発現しやすいことが知られている。

(4) 原因となる医薬品と頻度

手足症候群の原因薬として報告されている主な医薬品とその出現頻度を示す(表1)。この他テガフル・ウラシル、ドキシフルリジン、カルモフルではカペシタビンによる手足症候群と同様の皮膚症状が生じるが、やや軽症の傾向がある。

表1

薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
フッ化ピリミジン系				
カペシタビン A法 ^{a)}	187	51.9%	11.8%	乳がん、胃がん 結腸・直腸がん
カペシタビン B法 ^{b)}	95	76.8%	13.7%	乳がん、胃がん 結腸・直腸がん
テガフル・ギメラシル ・オテラシルカリウム ⁸⁾	55	21.8%	0%	乳がん
フルオロウラシル ^{c)}				頻度など詳細不明
テガフル・ウラシル				頻度など詳細不明
キナーゼ阻害薬				
ソラフェニブ	131	55.0%	9.2%	腎細胞がん
スニチニブ	81	65.4%	21.0%	腎細胞がん、GIST
その他				
ドキシソルビシン リポソーム注射剤	74	78.4%	16.2%	卵巣がん
ドセタキセル	3093	0.09%	不明	

a) 3週間投与1週間休薬 (1, 650mg/m²/日) b) 2週間投与1週間休薬 (2, 500mg/m²/日)

c) フルオロウラシルと併用するベバシズマブ、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチンなどの添付文書にも手足症候群の記載がある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

1) 日常生活の指導

手足症候群は、休薬により軽快することをあらかじめ説明しておく。また、手や足で圧力がかかる部分に起こりやすいことが知られているので、物理的刺激が生じやすい部位を問診などにより確かめ、長時間または反復して同じ部位に刺激がかからないように指導する。表2に発症や増悪の予防法としての具体例を挙げる^{9)、10)}。

表2

①物理的刺激を避ける	締め付けの強い靴下を着用しない
	足にあった柔らかい靴を履く
	エアロビクス、長時間歩行、ジョギングなどの禁止
	包丁の使用、ぞうきん絞りを控える
	炊事、水仕事の際にはゴム手袋等を用いて、洗剤類にじかに触れないようにする
②熱刺激を避ける	熱い風呂やシャワーを控える
③皮膚の保護	保湿剤を塗布する
	木綿の厚めの靴下を履く
	柔らかい靴の中敷を使用する
④2次感染予防	清潔を心がける
⑤直射日光にあたら ないようにする	外出時には日傘、帽子、手袋を使用する
	露出部分にはサンスクリーン剤を使用する

2) フットケア、スキンケア

抗がん剤による治療前の爪の手入れや角質肥厚部の処置を推奨する意見もある。

2. 副作用の概要と診断法

(1) 自覚症状

手足に起こる、しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチクといった感覚異常、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着が初発症状となる。進行すると疼痛を伴う発赤・腫脹、潰瘍やびらんが生じ、歩行困難や把握困難などの機能障害を生じる。

(2) 皮膚所見

1) 概念

抗がん剤によって手と足に好発する病変で、とくに手掌、足底に紅斑、腫脹、過角化、色素沈着などを生じることを特徴とする。しばしば同部に知覚異常や疼痛を訴える。また、爪甲の変化を伴うこともある。抗がん剤による表皮細胞への直接的、間接的障害に外的な機械的刺激が加わって発症、増悪する病態と考えられる。

2) 所見

以下の①～④の皮膚所見が単独あるいは混在して認められる。フッ化ピリミジン系の薬剤による手足症候群では、まず①、②が出現し、次いで③、④を生じてくることが多い。しばしば爪の症状や知覚の異常を伴う。キナーゼ阻害薬による手足症候群は限局性のことが多く、発赤、過角化、知覚の異常、疼痛に始まり、水疱の形成へと進展する。重症度は症状と皮膚所見および日常生活制限の程度により判定する（2. (3) グレード判定基準参照）。