

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

手指腹部、関節部や踵のような、物理的刺激のかかる部位など圧力のかかる部位に限局性に紅斑、水疱が生じることが多い。フッ化ピリミジン系薬剤などの抗癌剤と比較し臨床像は高度である。（2.副作用の概要と診断法の項参照）。

(2) 発症時期

手足症候群の初発発現時期は、フッ化ピリミジン系薬剤とキナーゼ阻害薬とでは違いがある。多くのキナーゼ阻害薬は、薬剤の種類により多少時期に違いがある。早ければ投与後1~2週から発現し、発現のピークは1サイクル目（1か月以内）が多い。徐々に発現頻度は減るが、服用開始から1~2週間程度は発現好発時期であり注意が必要となる。数か月経過した慢性期になると、水疱の出現頻度は減るが難治性の胼胝など過角化が著明となり、有痛性でQOLを損なう原因となる。一方フッ化ピリミジン系薬剤では多くの症例では投与後4か月以内に初発するが10か月まで初発が認められるため長期にわたり留意が必要である（1-4）。

文献追加

- (1) Grothey A, George S, van Cutsem E, Blay JY et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist*.19(6):669-80, 2014
- (2) Grothey A, Sobrero AF, Siena S et al. Time profile of adverse events (AEs) from regorafenib (REG) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CORRECT study. *Journal of Clinical Oncology*, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts.Vol 31, No 15_suppl, 2013: 3637
- (3) レンビマ カプセル4mg・10mg適正使用ガイド
- (4) Sasaoka S, Matsui T, Abe J, Umetsu R et al. Evaluation of the Association of Hand-Foot Syndrome with Anticancer Drugs Using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Databases. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(3):507-15

(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16週までに発現していた。

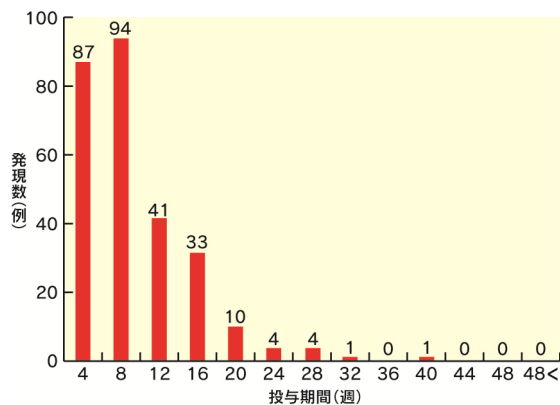


図3 カペシタビン投与後の初発時期 (N=1051)
乳がん 使用成績調査 (中外製薬社内資料)

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。

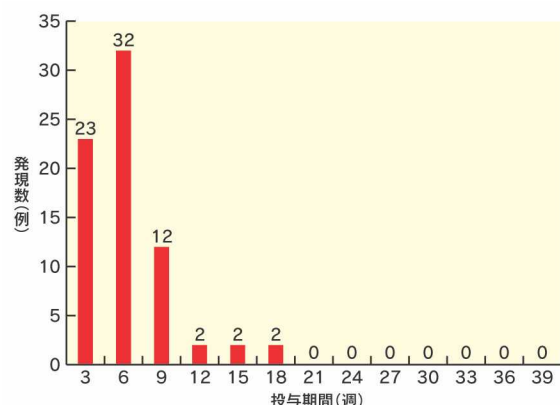


図4 カペシタビン投与後の初発時期 (N=95)
乳がん 大腸がん 国内第Ⅱ相試験 (中外製薬社内資料)

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)。

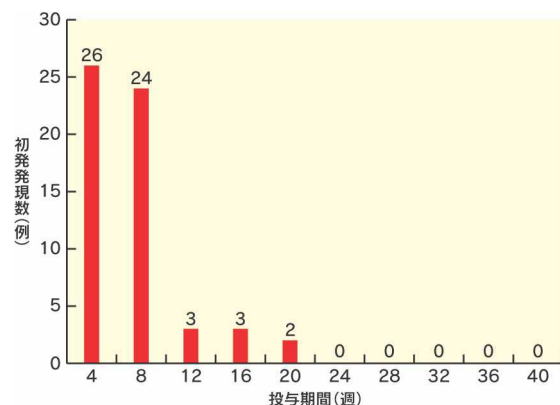


図5 ドキソルビシンリポソーム注射剤投与後の初発時期 (N=74)
卵巣がん 国内第Ⅱ相試験 (ヤンセンファーマ社内資料)

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)

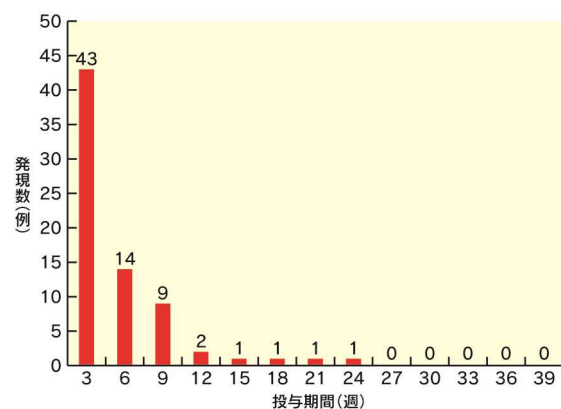


図6 ソラフェニブ 投与後の初発時期 (N=131)
腎細胞がん 国内第Ⅱ相試験 (適正使用ガイドより 一部改編)

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)。

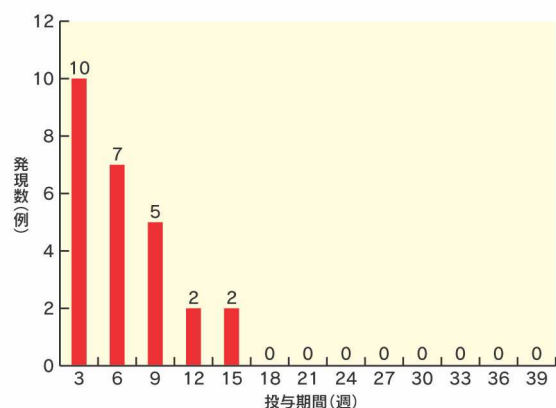


図7 スニチニブ投与後の初発時期 (N=30)
GIST 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ファイザー社内資料)

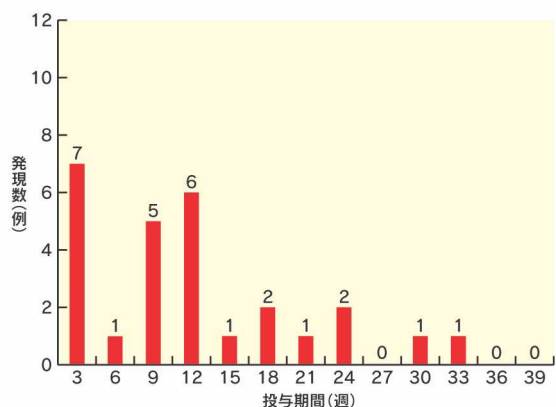
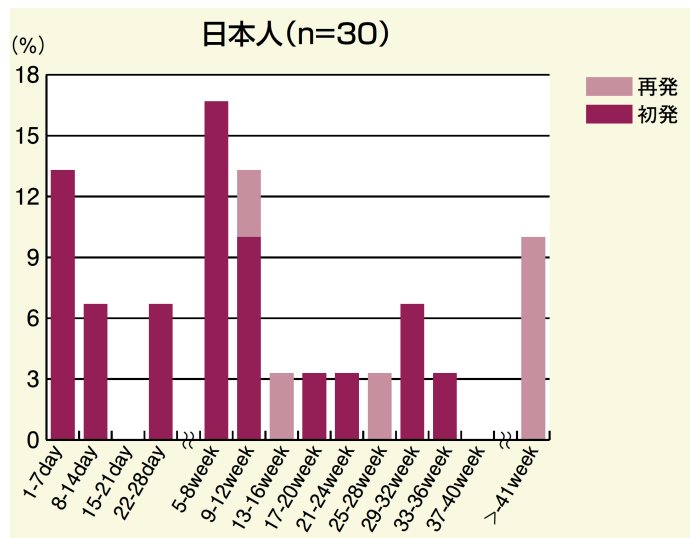


図8 スニチニブ投与後の初発時期 (N=51)
腎細胞がん 国内第Ⅱ相試験 (ファイザー社内資料)

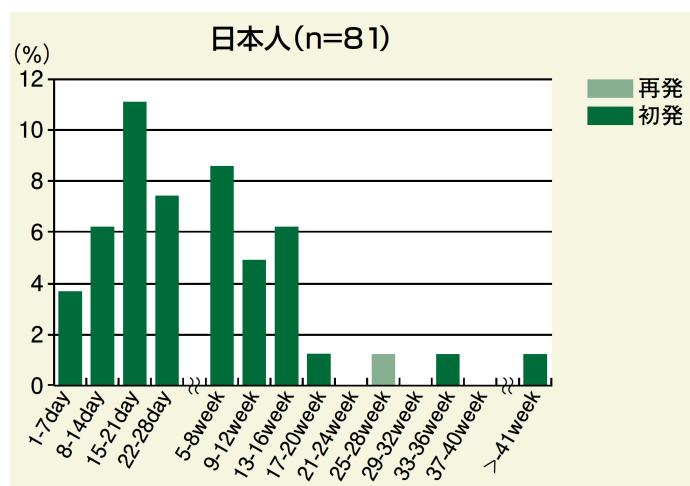
③レンパチニブ（甲状腺がん） 適正使用ガイドより

国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）のレンパチニブ投与群における手足症候群事象の初発までの期間〔中央値（最小値，最大値）〕は全体で 42 日（3 日，608 日）、日本人では 36 日（3 日，225 日）だった。（図 9）



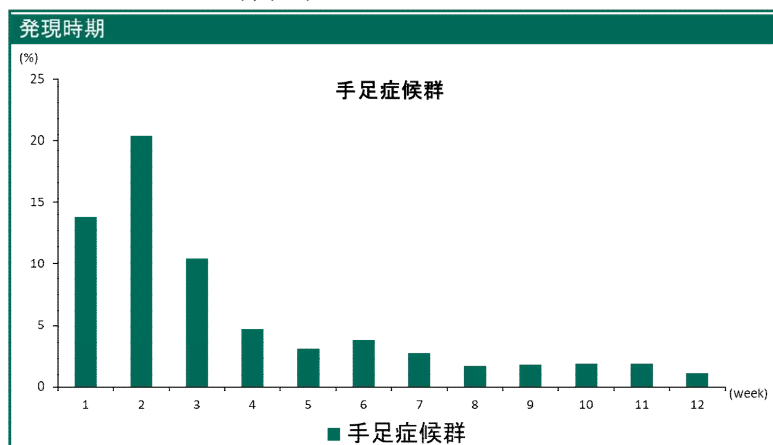
④レンパチニブ（肝臓がん） 適正使用ガイドより

国際共同第Ⅲ相試験（304 試験，REFLECT）のレンパチニブ投与群における手足症候群事象の初発までの期間〔中央値（最小値，最大値）〕は全体で 35.0（1 日，420 日）、日本人では 26.5 日（3 日，320 日）だった（図 10）



⑤レゴラフェニブ

バイエル社内資料。（図 11）



(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、圧力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
カペシタビン C法	58	75.8%	1.7%	進行・再発大腸癌
カペシタビン C法	100	48%	0%	胃癌術後補助療法
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
アキシチニブ	356	27.0%	4.80%	切除不能大腸癌
アキシチニブ (日本人集団)	64	75.0%	21.9%	切除不能大腸癌
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。

薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
キナーゼ阻害薬				
ゲフィチニブ	不明	不明	不明	非小細胞肺癌

インタビューフォーム

エルロチニブ	10135	0.2%	不明	非小細胞肺癌
	949	1.7%	不明	膀胱癌

インタビューフォーム

アファチニブ	229	6.6%	1.3%	非小細胞肺癌
--------	-----	------	------	--------

インタビューフォーム

オシメルチニブ	106	1%	0%	非小細胞肺癌
---------	-----	----	----	--------

インタビューフォーム（日本人集団）

アキシチニブ	107	71.0%	17.8%	固形癌及び腎細胞癌
--------	-----	-------	-------	-----------

適正使用ガイドより

レゴラフェニブ	65	80.0%	27.7%	切除不能な大腸癌
	12	100.0%	25.0%	消化管間質腫瘍

適正使用ガイドより

	n	全グレード	グレード3以上	発現時期 (中央値)	文献
レンバチニブ	476	27.5%	2.9%	35日	(1)
	261	(肝細胞癌) 31.3%	3.4%	42日	(2)
パゾパニブ	1084	16.1%	<1%*	4週**	(3) *(4) **(5)
バンデタニブ	14	28.6%	0%	N/D	(6)
ドキソルビシン リポソーム 注射剤	58	78.4%	16.2%	34日	(7)

- (1) レンビマ適正使用ガイド（肝細胞癌）
- (2) レンビマ適正使用ガイド（甲状腺癌）
- (3) ヴォトリエント適正使用ガイド
- (4) Lancet 2012;379:1879-86
- (5) Asia-Pac J Clin Oncol 2018;14:353-360
- (6) カプレルサ適正使用ガイド
- (7) ドキシル適正使用ガイド

(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)}。

マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群は、荷重部を主体とした発赤、腫脹、水疱形成過角化を主症状とすることより、荷重刺激の回避、角化病変の除去が予防において重要となる。

手足症候群による活動性低下が廃用症候群を引き起こす恐れがある。廃用症候群は主として2つの原理により発生するといわれている。ひとつは不活動によるもので「動かさないでいると、動かなくなってしまうもの」で、皮膚萎縮、関節拘縮、筋萎縮・筋短縮、筋力低下、心拍出量低下などがある。もうひとつは重力刺激の減少によるもので、「臥床状態の継続」により褥瘡、沈下性肺炎、骨萎縮、起立性低血圧などが発生する。

表2

① 物理的刺激を避ける	やわらかく厚めで少し余裕のある靴下を履く
	足にあった柔らかい靴を履く
	圧のかかりにくい靴の中敷（ジェルや低反発のもの）を使用する。
	長時間の立ち仕事や歩行、ジョギングを避け、細目に休む
	家庭で使う用具（包丁、スクリュードライバー、ガーデニング用具など）を使う時握りしめる時間を短くするか、圧をかけなくてよいもの（ピーラーなど）を使用する
	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、手や足を湯に長時間さらさないようにする
③ 皮膚の保護	保湿剤を塗布する（外用法の指導を含む）
④ 2次感染予防	清潔を心がける

2) フットケア、スキンケア

治療前の胼胝、鶏眼などの処置、爪の手入れや角質肥厚部の処置。又、白癬などの感染症の診断治療も行う。

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

フッ化ピリミジン系の薬剤では、初めはびまん性の紅斑、腫脹が出現する。進行すると角化し、色素沈着も伴う。キナーゼ阻害薬では、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）

① Grade 1

疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑、浮腫、



薬 剤	レゴラフェニブ
疾 患	大腸癌
所 見	手指指腹部や関節部に部分的な角化を認める。疼痛は伴わない。

図 12



薬 剤	レンバチニブ
疾 患	甲状腺癌
所 見	土踏まずを避け、荷重部位に紅斑を認める。疼痛は伴わない。

図 13



薬 剤	カペシタビン
疾 患	乳がん
所 見	両手掌にびまん性の紅斑が認められる。手指は光沢を帯び、指紋がやや不明瞭。

図14

キナーゼ阻害薬では爪下線状出血斑（subungual splinter hemorrhage）が現れることがある。手指の爪にみられることが多く、足趾の爪には稀である。

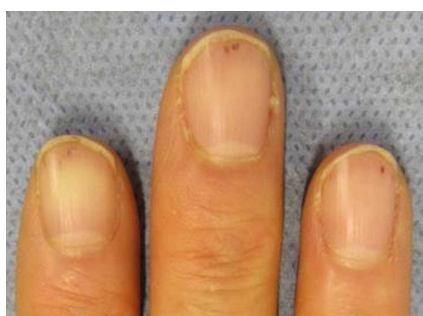


図 15

薬 剤	レンバチニブ
疾 患	甲状腺癌
所 見	手指爪甲の先端に無痛性の出血斑を認める。

② Grade 2

手指関節部、手指側面や踵などの圧迫されやすい荷重部位に疼痛を伴う皮膚の変化を認める（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖）



図 16

薬 剤	カペシタビン
疾 患	大腸がん
所 見	びまん性に褐色調の色素沈着が認められ、軽度の紅斑を伴う。色素沈着はとくに皺の部分で濃い。疼痛を伴う。



図 17

薬 剤	レゴラフェニブ
疾 患	大腸がん
所 見	手指関節部、踵の外側に紅斑および水疱形成を認める。疼痛を伴うが歩行は可能。



図 18

薬 剤	レンバチニブ
疾 患	甲状腺がん
所 見	足趾、足底に角層剥離があり、拇趾外側、拇趾球部などでは限局性に角化を認める。疼痛を伴うが歩行は可能。

爪甲に変形、粗造化、混濁、萎縮や色素沈着を生じ、進行すると爪甲の脱落が起こることもある。



図 19

薬 剤	カペシタビン
疾 患	大腸がん
所 見	爪甲に粗造化、混濁、萎縮、変形がみられ、爪郭部に紅斑を認め疼痛伴う



図 20

薬 剤	ソラフェニブ
疾 患	甲状腺がん
所 見	足趾爪甲の肥厚、弯曲を認める。側爪郭部に紅斑あり疼痛を伴う

③ Grade 3

物を持ったり、歩行することが困難な疼痛を伴う高度の皮膚の変化で、日常生活を遂行できない症状（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖）



図21

薬 剤	カペシタビン
疾 患	乳がん
所 見	びまん性に高度な角化と紅斑とを認め、一部で水疱形成もみられ、落屑を伴う。疼痛が強く歩行が困難



図22

薬 剤	スニチニブ
疾 患	腎細胞がん
所 見	足底全体に鱗屑・痂皮を伴うび 慢性の紅斑がみられ、土踏まず 部などには表皮下水疱（ないし 膿疱）を反映する黄白色皮疹が 認められる。



図23

薬 剤	アキシチニブ
疾 患	腎細胞がん
所 見	土踏まずを避け足底の加重部位 に有痛性の紅斑を認め、趾腹部 や踵に水疱形成もみられる。疼 痛のため歩行困難。



図24

薬 剤	レゴラフェニブ
疾 患	大腸がん
所 見	足底の外的刺激を受けやす い 部位に紅斑および大型の水疱形 成を認める。疼痛のため歩行困 難。

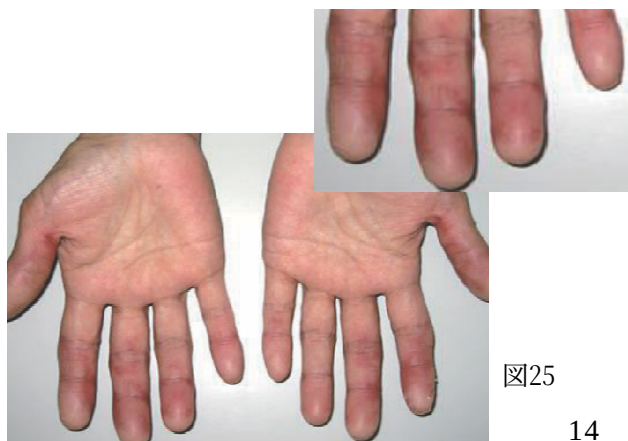


図25

薬 剤	ソラフェニブ
疾 患	腎細胞がん
所 見	手指に限局性の紅斑が認められ る。疼痛を伴い物が握れない等 日常生活に支障を来す。

(3) グレード判定基準

症状と皮膚所見をみる臨床領域と日常生活制限の程度をみる機能領域の両者を参考に判定する Blum の分類¹²⁾が理解しやすく一般的に用いられている¹¹⁾ (表 3)。はっきりした疼痛を伴う場合はグレード 2 以上と判定するが、チクチク感など表面的な皮膚知覚異常はグレード 1 とする。日常生活が遂行できない場合はグレード 3 と判定する。本項ではこの分類を使用した。

表3

グレード	臨床領域	機能領域
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、色素沈着、爪の変形	日常生活に制限を受けることのない症状
2	腫脹を伴う有痛性紅斑、爪甲の高度な変形・脱落	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性痂皮・落屑、水疱、潰瘍、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

「手足症候群 Hand-Foot Syndrome Atlas」より

参考

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版

グレード	手掌・足底発赤知覚
1	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎 (例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)
2	疼痛を伴う皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限
3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限
4	— (設定なし)

(4) 発症機序

フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群では、皮膚基底細胞の増殖阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌、フルオロウラシルの分解産物の関与が想定されているが確定的な発症機序は不明である⁷⁾。

キナーゼ阻害薬では、皮膚基底細胞や皮膚血管などへの直接的作用が考えられるが、詳細な発症機序はやはり不明である。

ドキソルビシンリポソーム注射剤は、ドキソルビシンが PEG 修飾リポソームに覆われた特徴的な構造を有する。PEG 修飾リポソームは親水性であり、手掌や足底のエクリン腺に集積し、汗と共に広がることで手足症候群を起こすことが報告されている(1)。

文献追加

- (1) Jacobi U, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? Ann Oncol 2005;16: 1210-1211

(5) 医薬品ごとの特徴

フッ化ピリミジン系抗がん剤による手足症候群は比較的びまん性に生じるのに対し、キナーゼ阻害薬による皮膚病変は、限局性で角化傾向が強い特徴があり、圧力がかかる部位や摩擦が多い指間、伸展部位である関節などに生じやすい。

(6) 臨床検査値

手足症候群の発生と因果関係のある臨床検査値異常は報告されていない。

3. 判別が必要な疾患と判別方法

以下に列記するように、本症候群に類似する症状を呈する皮膚疾患が多数存在するので、注意を要する。したがって、本症候群を生じうる抗がん剤を使用する際には、その投与開始前に手足の状態を注意深く観察し、以下のよ

うな疾患・病態が存在していないか、確認しておくべきである。疑わしい病変がみられたら、皮膚科医へ診察を依頼する。

（１）手湿疹（洗剤皮膚炎、進行性指掌角皮症）

炊事などで使用する洗剤類によって角層のバリア機能が障害されて生じるもので、主として利き手の指尖や指腹に乾燥、角化、紅斑を生じ、指紋の消失、亀裂を伴い、徐々に手掌へ拡大する（図 26a）。利き手の母指（図 26b）、示指、中指がとくに侵されやすい。冬に悪化する傾向がある。水仕事などの外的刺激を避けられないことが多いため、治りにくい。

手足症候群に類似するが、利き手の指腹に症状が強く、足には症状がみられない。色素沈着も生じない。ただし、手足症候群と合併し、その増悪因子となることがあるので、注意を要する。



(2) 白癬

足白癬（角質増殖型）：足底全体がびまん性に角化し、紅斑、落屑を伴う（図 27a）。

爪白癬：爪甲が白く混濁、肥厚し、脆弱になる（図 27b）。

足白癬と爪白癬は直接鏡検（病巣部の角質片をスライドグラス上に置き、20%KOH液を滴下してカバーグラスで被い、顕微鏡で観察する検査法）にて菌要素（菌糸、分節孢子）を検出することで手足症候群と鑑別できる。



図27a



図27b

(3) 凍瘡

寒冷刺激を受けやすい手指尖～指背や足趾などの四肢末端部に紫紅色斑を生じ、腫脹を伴う（図28）。晩秋から初冬にかけて女性に発症することが多い。寒暖差などが誘因となって生じる局所の循環障害による病態である。発症の季節や寒冷への曝露歴が鑑別点になる。角化や色素沈着は伴わない。



図28

(4) 掌蹠膿疱症

手掌、足底に2～4mm大の多数の小水疱と小膿疱が出現して痂皮化する。慢性に経過し、角化性の紅斑に新旧の小水疱と小膿疱が混在するようになる

(図29)。時に爪甲の変形、混濁を伴う。小膿疱や小水疱が出没することと慢性の経過から鑑別できる。



(5) 異汗性湿疹

局所多汗症に起因すると考えられる病態で、手掌、足底、指腹に1～2mm程度の小水疱が多発して、数週間で落屑することを繰り返し、しばしば紅斑を伴う。夏季や季節の変わり目に出現しやすい。小水疱が出没を繰り返すこと、色素沈着や爪甲の変化を伴わないことなどから鑑別する。

(6) 乾癬

手掌、足底に厚い鱗屑を付す紅斑角化性の病変を生じ、慢性の経過をとる。手掌、足底の一部に限局すること、全体に及ぶこともある。しばしば爪甲の変化（白濁、肥厚など）を伴う。通常、他の身体部分（とくに頭部、膝蓋部、肘部など）に銀白色の厚い鱗屑を付す紅斑性病変が多発性に認められるので鑑別できる。

4. 対処法・治療方法

(1) 予防法

マルチキナーゼ阻害薬において生じる手足症候群の発現予防として、これまで尿素含有軟膏の有効性が実証、推奨されている(1)。尿素配合軟膏による保湿、過角化の防止を目的としている。ドキソルビシンリポソーム注射剤による手足症候群予防の特徴的な取り組みとして、手足の冷却がある(2-4)。冷却により手足の血管を収縮させることで手足への薬剤の到達量の減少を目標とする。手首や足首を冷却材で覆うことや冷却グローブの使用が試みられている。

文献追加

- (1) Ren Z, Zhu K, Kang H et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2015; 8: 894-900
- (2) Molpu KL, et al, The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2004;93:513 516
- (3) Mangili G, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling. Gynecol Oncol 2008;108:332 335
- (4) Templeton AJ, et al. Prevention of palmareplantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08) The Breast 2014;23;244-249.

(2) 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)。

重症度が高くとも、休薬によって比較的すみやかに改善する。休薬後、G1 以下に回復してから減量して再投与する。

表4 投与量の目安

グレード	発現回数	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
	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
	3回目	投与中止

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などの保湿剤を使用する。

グレード1ではベリーストロングクラスのステロイド外用剤を併用する。症状が強くなればランクアップする。グレード2では同様にベリーストロングクラス～ストロングゲストのステロイド外用を行うが、マルチキナーゼ阻害薬の場合はストロングゲスト外用剤を使用してもグレード3への進行を阻止することは困難であることが多く休薬、皮膚科への紹介を検討する。グレード3では、休薬しベリーストロングクラスのステロイド外用を行い、皮膚科に紹介する(1)。手足症候群発症後の対症療法として、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。

文献追加

- (1) 白藤 宜紀, 仁科 智裕, 小暮 友毅, 渡邊 枝穂美, ほか. マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き 皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案. 臨床医薬 2016; 32(12):951-958

(3) 全身療法

グレード3の重症の場合、短期間ステロイド薬内服を検討する。

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から報告されている^{16), 17)}。

(4) 休薬・減量・再開の目安

1) カペシタビンの場合

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 5 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。

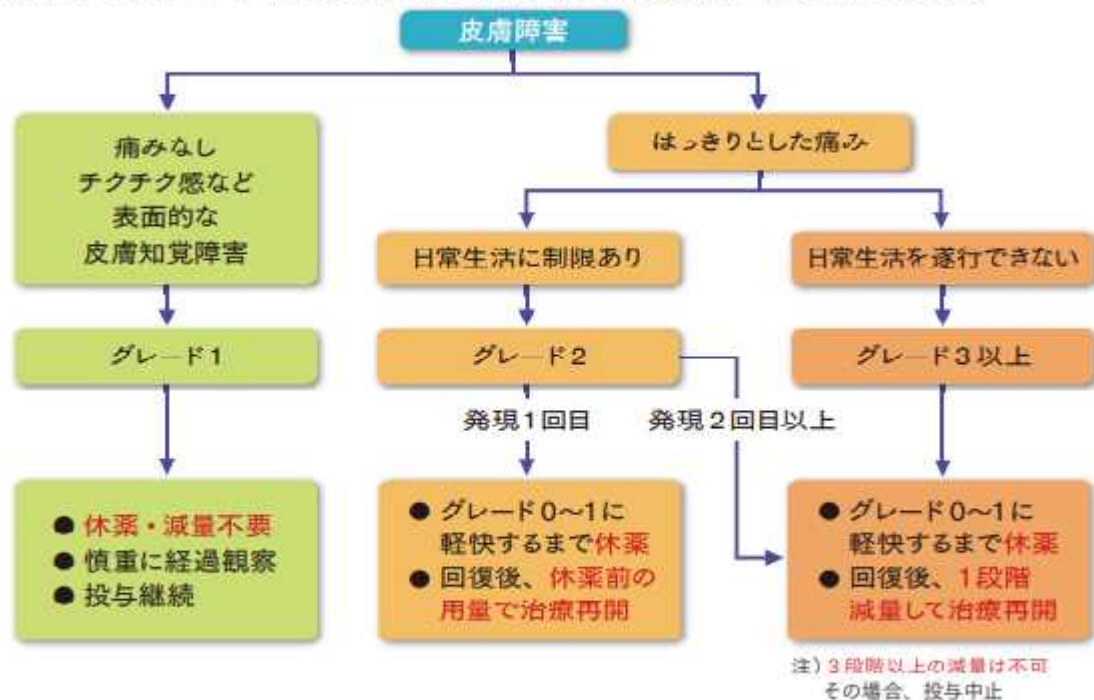
表5. カペシタビンによる手足症候群の完全回復までの期間 引用：手足症候群7プラス

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	—
C法(大腸・進行再発) 2週間投与 1週間休薬	グレード2以上	11	14.0日 (7-71)
C法(胃癌術後) 2週間投与 1週間休薬	グレード2	10	—

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 30 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。

HFS 発現から休薬・減量・再開までのフローチャート

実臨床における、ゼロダによるHFSが発現した場合の対処の流れを以下に示します。



※休薬・減量の規定に応じて減量を行う際には、次ページの「ゼロダ減量時の投与量の目安」を参考にする。

一旦減量した後は増量は行わない。

※※胃癌における術後補助化学療法では、グレード2の手足症候群が発現した場合に、グレード3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮してください。

図30 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6a. 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6b. 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
1.13㎡未満	1,500mg(5錠)	900mg(3錠)	600mg(2錠)
1.13㎡以上1.21㎡未満		1,200mg(4錠)	
1.21㎡以上1.33㎡未満			1,800mg(6錠)
1.33㎡以上1.45㎡未満	1,500mg(5錠)		
1.45㎡以上1.57㎡未満		2,100mg(7錠)	
1.57㎡以上1.69㎡未満	1,800mg(6錠)		
1.69㎡以上1.77㎡未満			2,400mg(8錠)
1.77㎡以上1.81㎡未満			
1.81㎡以上			

2,000mg/m²/日、2週間投与1週間休薬（C法）の減量時の1回投与量

表6c. 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
1.36㎡未満	1,200mg(4錠)	900mg(3錠)	600mg(2錠)
1.36㎡以上1.41㎡未満	1,500mg(5錠)		
1.41㎡以上1.51㎡未満		1,200mg(4錠)	
1.51㎡以上1.66㎡未満			900mg(3錠)
1.66㎡以上1.81㎡未満	1,800mg(6錠)		
1.81㎡以上1.96㎡未満		1,500mg(5錠)	
1.96㎡以上2.11㎡未満	2,100mg(7錠)		
2.11㎡以上			1,200mg(4錠)

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

Grade	用法・用量の変更
Grade 1 日常の活動を妨げない軽度の紅斑、 腫脹又は落屑	・患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。 ・以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。
Grade 2 正常な身体活動を妨げるが、不可 能にはしない程度の紅斑、落屑又 は腫脹。直径が2cm未満の小さな 水疱又は潰瘍	・Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。 ・2週間たっても軽快しない場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 ・2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。 ・以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。
Grade 3 歩行又は正常な日常活動を妨げ る程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段 の衣服を着ることができない。	・Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。 ・2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。 ・2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。
Grade 4 感染性合併症の原因となるびまん 性又は局所性の進行、あるいは寝 たきり状態又は入院	・Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。 ・2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。 ・2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。

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9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。

副作用発現時の増減量、休薬および中止基準（適正使用ガイド）（図31）



```

graph TD
    Start[投与開始] --> Other[その他の副作用]
    Start --> G1[Grade1]
    Start --> G2[Grade2]
    Start --> G3[Grade3]
    Start --> G4[Grade4]
    
    G1 --> Continue[同じ用量で投与継続]
    G2 --> G2Box[悪心・嘔吐・下痢  
適切な処置を行い、  
コントロールできない場合に休薬  
それ以外の副作用・臨床検査値異常  
休薬]
    G3 --> G2Box
    G4 --> G2Box
    
    G2Box --> Recover[投与開始前の状態  
又は  
Grade1以下  
に回復]
    Recover --> Resume[1段階減量して  
投与再開]
    
    G4 --> Stop[投与中止]
    
```

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 に準じる。

7) アキシチニブの場合

開始用量は1回5mg 1日2回であるが、忍容性によって最大1回10mg 1日2回まで増量が可能である。減量が必要な場合、以下のように減量する。(表12)

開始用量	1回5mg 1日2回	連日投与
1段階目	1回3mg 1日2回	連日投与
2段階目	1回2mg 1日2回	連日投与

ただし、アキシチニブは血中半減期が5時間と短いため、短期間(数日)の休薬で症状の改善がみられる場合が多く、数日の休薬を繰り返しながら投与を継続することも可能である。

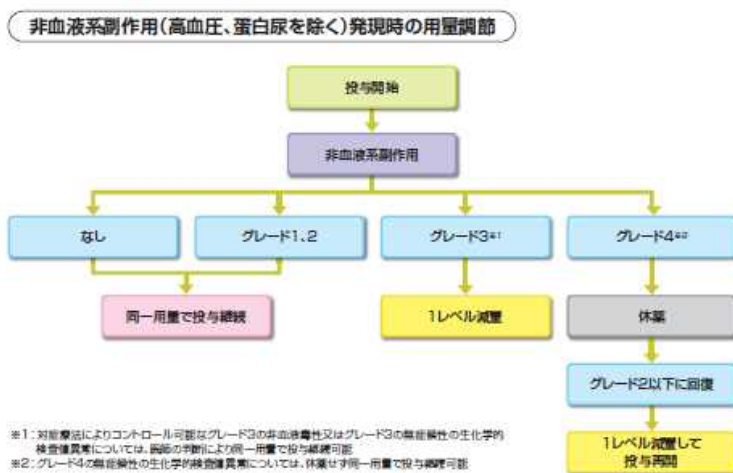
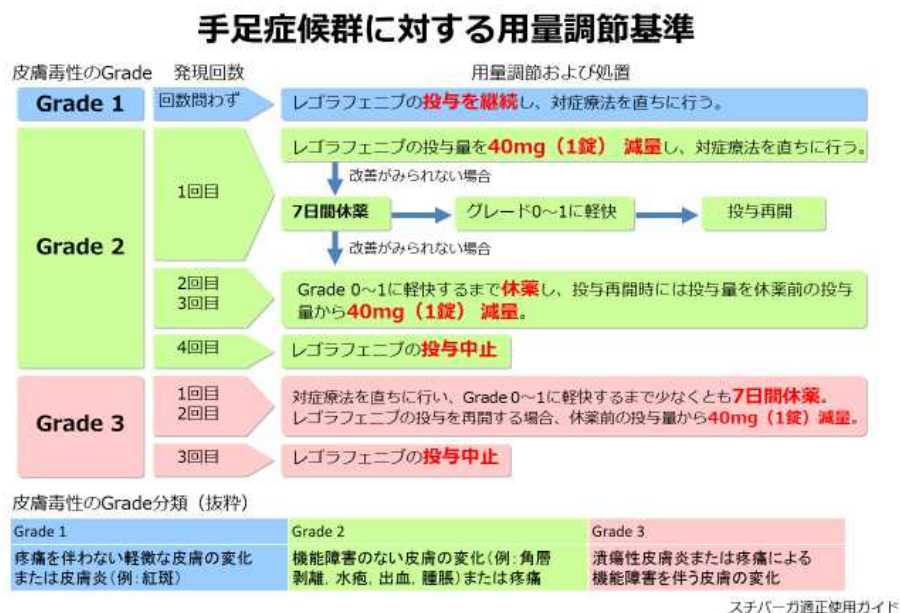


図33 (アキシチニブ適正使用ガイドより抜粋)

8) レゴラフェニブの場合

1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返すが、患者の状態により適宜減量する。減量が必要な場合、40mg(1錠)ずつ減量する。1日1回80mgを下限とする。(適正使用ガイドより)

レゴラフェニブの手足症候群は重症化しやすく、無理に継続するとGrade3に移行する例が多く経験される。そのため、実臨床ではGrade2であっても、疼痛を伴う場合には直ちに休薬が考慮されることが多い。同様に120mg(3錠)からの減量開始も行われているので、治療中は皮膚症状に注意しながら慎重に継続すべきである



9) その他

（表 13）

	開始用量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
ゲフィチニブ（※）	250 mg	250 mg隔日	中止	
エルロチニブ（肺癌）	150 mg	100 mg	50 mg	中止
エルロチニブ（膵癌）	100 mg	50 mg	中止	
アファチニブ	40 mg	30 mg	20 mg	中止
オシメルチニブ	80 mg	40 mg	中止	

※実臨床での減量例

（5）廃用症候群（二次性障害）

手足症候群による活動性低下が廃用症候群を引き起こす恐れがある。一般に、廃用症候群（Disuse syndrome）は長期安静臥床により発生すると考えられている。ところが、廃用症候群の発生時間の研究によると、例えば「褥瘡（decubitus）」の発生時間は1-2時間というものが多い。この研究に基づき、褥瘡予防の観点から、体動不能者の体位交換は1～2時間ごとに行われている。あるいは、肺塞栓症や脳梗塞を発生する可能性のある深部静脈血栓症（エコノミー症候群のひとつ）は8時間程度で発生する。この

ように、廃用症候群の一部は時間単位で発生することから、必ずしも「長期」とは限らないことに留意が必要である。

さらに問題なのは、発生時間に関するエビデンスのない症候である。たとえば、安静臥床状態の継続により胸郭が重力で押し潰され、呼吸の主動筋である横隔膜の筋力低下により沈下性肺炎が起こり、死に至るメカニズムは明らかであるが、その発生時間に関する研究は少ない。(下表「留意すべき廃用症候群」を参照)

留意すべき廃用症候群			
症状(→進行期の病像)	発生時間	ベッド内	斜面台
褥瘡→感染症→敗血症	1～2時間	増加、拡大	縮小、減少
骨萎縮・骨粗鬆症	数時間	進行	低下
深部静脈血栓・肺塞栓症	8時間・クラッシュ症候群	増加	減少
筋萎縮・短縮	(1～2日?)	進行	低下
関節拘縮(強直)	3～7日	進行	低下
筋力低下(悪液質と鑑別)	10～15%/週	進行	低下
肺活量低下→沈下性肺炎	不明	低下	上昇
尿路結石→感染症→敗血症	不明	増加	減少
起立性低血圧→嘔吐→窒息	不明	進行	低下
腸管の蠕動低下→嘔吐→窒息	不明	便秘・宿便傾向	排便促進
意識(覚醒)水準低下	不明	低下	上昇
心理的活動低下(仮性痴呆)	28日(4週間)	減少	拡大

短時間で死には至らないが、筋力低下は週に10～15%進行するといわれ、関節拘縮は1～2日で始まる。したがって、手の痺れにより3日間、手指を動かさずにいると、ペットボトルの蓋が自力で開けられなかったり、箸を取り落したり、手が震えて思うように文字が書けなくなったりして、日常生活に不便をきたすことがある。

関節拘縮は手指などの小さな関節から発生するが、筋萎縮は大きな筋での発生の影響が大きい。概して、人体では下肢の筋が大きいので、筋力低下の影響は下肢の動きに現れることが多い。たとえば、立ち上がり難くなったり、信号が変わるまでに横断歩道を渡りきれなかったり、10分も歩くと息が切れたりする。極端な場合は、両足で立ってられるが、手ぶらで歩くとふらつくことがある。この場合、何らかの理由で睡眠薬を服用していると転倒の危険性が高まるので注意が必要である。

廃用症候群を防ぐには、20 種類以上あるといわれている個々の症候に対応するよりも、廃用症候群の発生自体を予防することが大切である。化学療法中に痺れがあり、手や足に多少の不快感があっても、日常生活活動を維持することが予防活動としても大切になる。

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】50 歳代、女性

両側乳がん術後、術後 12 年目に頸部リンパ節転移を認めた。アンスラサイクリン＋タキサン既治療のためカペシタビンによる治療(カペシタビン 4,200mg/day、2 週間投与 1 週間休薬)が選択された。開始時よりヒルドイド 軟膏によるハンドケアも指導した。

投薬開始 2 週目より手足全体的にちりちりとした違和感、紅斑が出現したが休薬時期に軽快。2 コース目はカペシタビン 3,600mg/day に減量し、疼痛伴う部位に strongest クラスのステロイドの外用を行い手足症候群は Grade 1 で維持。3 コース目は同容量で開始したところ、内服開始 15 日目 (day 57) に掌蹠に有痛性の紅斑の再燃、ステロイドの外用をしたが踵部は水疱化。疼痛のため物を握ることができずに日常生活が障害され、歩行も困難となった (Grade3)

症例 1 図 A カペシタビン day 57 Grade 3



【経過】

休薬および水疱部に very strong クラスのステロイド外用にて2週後に軽快した。4コース目はカペシタビン 3,000mg/day に減量し再開。手足はケラチナミン 軟膏を全体的に外用とし、踵等の過角化部にサリチル酸ワセリン軟膏を重層とした。有痛部位は被覆材貼付を適宜施行し疼痛コントロールを行った。手掌足底のびまん性の紅斑は持続、角化は徐々に進行し全体的となったが、疼痛はなく内服継続可能となり8コース完遂できた。

症例1 図B : 内服開始後6か月 (day 103) Grade 1



(2) レゴラフェニブによる手足症候群の例

【症例2】40歳代、女性

下行結腸癌術後。肺転移、肝転移に対し4th lineとしてレゴラフェニブ 160mgで投与開始。投薬後より手足に尿素含有軟膏を外用開始していたが、投薬2週後に手掌、足底、指趾に有痛性の紅斑、水疱が出現。疼痛が著明で歩行困難、物が握れない状態でありGrade 3と診断、レゴラフェニブは休薬となった。

症例2 図A レゴラフェニブ 投与開始2週間後 Grade 3



【経過】

紅斑部は very strong class のステロイドを外用、水疱形成部は被覆材を貼付した。休薬 2 週後にはすべて水疱は吸収されておりすべて上皮化した。水疱上皮化部位の皮膚はまだ菲薄、脆弱であり、圧迫にて疼痛が残っていたため被覆材貼付にての保護を継続し、レゴラフェニブは 80mg まで減量し再開した。尿素含有軟膏外用および被覆材貼付にて投薬継続可能であった。

症例2 図B 休薬2週後 Grade 1



(3) ドキソルビンリポソーム注射剤による手足症候群の例

【症例3】60歳代、女性

プラチナ抵抗性卵巣がん再発。ドキソルビンリポソーム注射剤 40mg/m²，ベバシツマブ 15mg/kg 投与開始。投与中は手足の局所冷却を施行していた。3コース目投与7日後（Day 70）より手掌、足底に有痛性の紅斑出現。腋窩、肘窩にも紅斑が出現する。Strong クラスのステロイドを外用し1週後に疼痛は軽快。紅斑は軽減するが残存した。4コース目投与10日後（Day100）手足に有痛性の紅斑が再燃。後頸部、腋窩、肘窩、前腕など間擦部にも前回同様に紅斑が再燃した。疼痛のため箸が持てない、字が書きづらい、水を使えないなど日常生活が障害され、歩行も困難となった。

症例3 図A 4コース後10日目 Day 100 Grade 3



【経過】

有痛部位は very strong クラスのステロイド外用とし被覆材保護を開始したところ1週間後には疼痛軽快、水疱部は上皮化し、紅斑は色素沈着となった。5 コース目は投与後より全体的に尿素含有軟膏外用にて保湿を行い、汗はこまめにふき、汗をなるべくかかないように等の発汗に対する指導も行ったところ、投与後1週目に足趾に一部紅斑の再燃がみられたが疼痛もなく投与継続できた(Grade 1)

症例3 図B 5コース投与後 14日後 Day 124

