

抗がん剤による皮膚障害とスキンケアに関する研究

京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

中村 暢彦

In the past decade, cetuximab and panitumumab, molecular target drugs, have been widely used in the treatment of advanced colorectal cancer. The skin toxicities are seen in from 70% to 90% of patients, and these agents are also strongly associated with improve of overall survival of patients. For assessment of skin toxicities, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) is usually used as a method of grading severity scales for adverse events in cancer therapy. However, this assessment method is subjective and toxicities are evaluated only by medical staffs. Thus, more objective evaluation for skin toxicities is required for more precise evaluation of efficacy and safety of cancer chemotherapy by molecular target agents.

The aim of this study was to evaluate a new method for assessing the conditions and degree of skin toxicity using photographic images of skin toxic site in patients receiving cetuximab or panitumumab with advanced colorectal cancer. The assessment procedures using RGB color values obtained from photographic images are developed in combination with a color reference marker, and the method was applied to an objective evaluation for skin toxicities in patients. The time course data for the RGB color values as well as the CTCAE grading scores were obtained in a patient. Currently no clear relationship was detected between these parameters, and further researches are needed to clarify the validity of the present assessment method.

1. 緒 言

分子標的抗がん剤による薬物療法においては、開発当初には想定されていなかった薬剤特異的な皮膚障害が70～90%の高い頻度で発現する¹⁾。その発現部位は顔から足の指先まで広範囲に渡り、痤瘡様皮疹と呼ばれるニキビのような湿疹や皮膚乾燥、爪の周りが炎症を起こす爪囲炎など種々の特徴的な症状が発現する^{2,3)}。分子標的抗がん剤による皮膚障害は、従来のフルオロウラシルなどの殺細胞性抗がん剤で発現する骨髄抑制などのような致死的な有害事象ではないが、患者自身の不快感や日常生活に大きな影響を及ぼすことからその症状のマネージメントが重要である。一方で、手術不能な進行・再発大腸がんを使用されるセツキシマブやパニツムマブなどの薬剤では皮膚症状の強さが治療効果の指標となる場合があり⁴⁻⁷⁾、皮膚症状を軽減しながら治療を継続することが大変重要である。がん薬物療法における有害事象の評価には世界各国でCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) が一般的に使用されているが、皮膚障害の評価は医療スタッフの目視による主観的な評価である。そのため異なる医療スタッフ間の評価の違いが治療方針に影響を及ぼすなど、基準が不明瞭のため医療現場では個々に工夫した予防、治

療が行われているのが現状である。皮膚症状にあわせた適切なスキンケアの方針を立てるためにも、従来の目視による主観的な評価から客観的な評価へとシフトする必要があるが、皮膚症状の色彩を数値化して定量的な評価のための手段が開発されていない。

そこで本研究では、皮膚障害が高頻度で発現するセツキシマブあるいはパニツムマブ療法施行中の進行大腸がん患者を対象に、抗がん剤の薬物療法による皮膚症状の色彩を数値化し、炎症の状態や程度を点数化することを検討した。

2. 方 法

2.1. 対象患者

適格基準は、20歳以上のセツキシマブあるいはパニツムマブの薬物治療を受ける進行・再発の大腸がん患者でEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のPerformance Status (PS)が0-2とした。担当医が3ヶ月以上の生存が期待できない、または重篤な循環器障害や呼吸器障害などの基礎疾患やアレルギー疾患の既往など有するため他の治療の影響を排除できない等の理由で被験者として不適切と判断された患者は除外した。

2.2. 症例登録

研究分担医師は、選択基準を満たした被験者本人あるいは代諾者から文書による同意を取得後、対象の部位を撮影し電子媒体に保存した。撮影した画像データは個人識別情報管理者へ手渡し、個人識別情報管理者は患者情報の匿名化を行い新たな症例番号を付して情報の保存・管理を行った。



Analysis of the skin toxicity and care in patients with cancer chemotherapy

Nobuhiko Nakamura

Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Kyoto Pharmaceutical University

2.3 皮膚障害の予防的治療

研究分担医師は、皮膚障害に対し「尋常性痤瘡治療ガイドライン」に沿って初回投与時から下記の薬剤を投与した。

ミノマイシン 100mg / 日、ヒルドイドソフト軟膏 50g (手足)、ロコイドクリーム 5g (顔)、マイザー軟膏 10g (体幹部)。

2.4 皮膚障害評価の項目

皮膚障害評価の項目は痤瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎の3つとした。皮膚障害評価は研究分担医師がCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 を用いて評価し (表1)、グレード評価をカルテに記録した。

2.5 撮影方法

画像補正用カラーチャート (CASMATCH[®]) を撮影部位の周りに置き、デジタルカメラを使用し撮影した。撮影条件は先の報告から 2,048×1,536 以上のピクセル JPEG 形式で保存とした。自動ホワイトバランス設定、フラッシュは使用せず、被写体とカメラの距離は 30 cm に固定した^{8,9)}。撮影部位は露出度が高くスキンケアが特に必要な顔面、前胸部、背部の3点とした。

2.6 画像解析

撮影した画像は、CASMATCH[®] の説明書に従い Adobe Photoshop CS6 を用いて撮影した画像の色調補正を行った。補正画像から CASMATCH[®] を含まない患部部位を選択範囲とし 50 万ピクセルを抽出した。選択した画像は画像解析ソフトウェア Image J freeware を用いた解析から RGB 値を算出した。RGB 値の計測結果は、色彩の明るさ感が

観察距離によって変化しないと評価される輝度値 $V = (R+G+B)/3$ に変換し、皮膚障害が発現していない薬物治療開始日の「皮膚障害グレード0」群と皮膚障害が発生した観察日の「皮膚障害グレード1-2」群の2群間において Wilcoxon 符号付順位和検定を行った。なお統計的な有意水準は5%とした。

2.7 倫理的配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。研究実施に係わる画像試料等を扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮した。また、研究結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにした。

研究担当者は、研究協力医療施設の医療倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者 (代諾者が必要な場合は代諾者を含む) に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得した。

3. 結果

3.1 患者背景

本研究の選択基準を満たす患者に対し、研究目的と協力について文書と口頭による十分な説明を行い、同意を得た登録患者は12名 (男性7名・女性5名) であった。患者の性別、年齢、身長、体重、体表面積、BMI、観察期間、皮膚障害について背景を表2に示す。

患者の年齢、身長、体重、体表面積、BMIは大腸がん患者の平均的な数値であった。観察期間中央値は90.5 (30

表1 皮膚障害のグレード定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
痤瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 身の回りの日常生活動作の制限; 経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表面積のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う; 生命を脅かす	死亡
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑; 角質の剥脱	局所的処置を要する; 内服治療を要する (例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬); 疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑; 滲出液や爪の分離を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—

－254) 日であった。薬物療法は4名がセツキシマブ療法、8名がパニツムマブ療法施行であり、これらパニツムマブ症例の2症例は観察期間中に薬物療法に伴うインフュージョンリアクションあるいは皮疹増悪のため中断となった。皮膚障害種別は瘡瘍様皮疹が8件、皮膚乾燥は2件発現し、爪囲炎は認められなかった。皮膚障害の発現部位は患者や観察時期により異なり、手指や顔面、前胸部、背部などの局所的な症例から全体的な症例まで認められた。

3. 2. 皮膚障害評価グレードおよびRGB値の関連性

瘡瘍様皮疹が8件認められた症例の中で、観察期間中に背部に皮膚障害評価グレード0から2まで推移した1症例が含まれており、この症例において薬物治療開始初日を含

め観察期間内に7時点(1, 33, 54, 68, 82, 96, 110日目)での皮膚障害患部の画像を得た。図1に画像の例を示す。さらに研究分担医師のカルテ記録と照合し、経過観察日と皮膚障害評価グレードの経時的変化をまとめた結果を、およびこれらの時点におけるRBG値の推移を示す(図2, 3)。

薬物治療開始初日の皮膚障害評価はグレード0であり、薬物治療開始33～54日目には背部にグレード1の皮膚障害が認められた。その後、68～96日目には皮膚障害評価はグレード1-2となり、110日目にはグレード2の皮膚障害が認められた。図2の色彩の明るさの評価である輝度値は初日から96日目までは122～150までの値を示しており、110日目のグレード2では100の値を下回った。図3の色の表現法であるR値、G値、B値も同様の推移を示した。

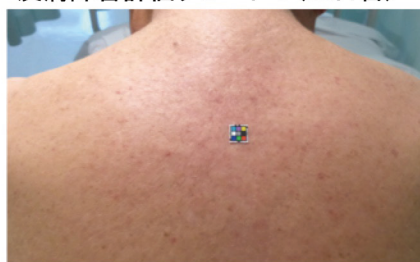
表2 患者背景

症例(N=12)	件数(範囲)	中央値(範囲)
性別		
男性	7	
女性	5	
年齢(歳)		75.5 (49 – 82)
身長(cm)		160.6 (140.0 – 170.4)
体重(kg)		52.4 (42.2 – 73.9)
体表面積(m ²)		1.50 (1.24 – 1.75)
BMI		21.7 (15.0 – 28.7)
観察期間(日)		90.5 (30 – 254)
薬物治療		
セツキシマブ	4	
パニツムマブ	8	
皮膚障害(グレード)		
瘡瘍様皮疹	8 (1–3)	
皮膚乾燥	2 (1)	
爪囲炎	0	

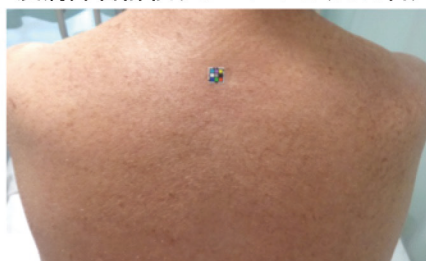
皮膚障害評価グレード0(1日目)



皮膚障害評価グレード1(33日目)



皮膚障害評価グレード1-2(68日目)



皮膚障害評価グレード2(110日目)



図1 経過観察日と皮膚障害評価グレードの経時的変化

「皮膚障害グレード0」群と「皮膚障害グレード1-2」群における輝度値の変化を示す(図4)。これら皮膚障害の有無と輝度値との関連性について統計学的に有意差($p=0.81$)は認められなかった。

4. 考 察

今回、観察期間中に背部に皮膚障害評価グレード0から2まで推移した1症例を得た。分子標的抗がん剤による皮膚障害の色彩評価について経時的に調査したデータはなく、1例ではあるが貴重なデータであると考えられる。

患者の皮膚障害部位は正常である薬物治療開始日と比べて視覚的に色彩が赤みを帯びており、経過観察日の推移と共に赤みの程度が濃くなっていた(図1)。しかし、今回の赤みの程度を客観的に数値化したRGB値では、皮膚障害の有無とRGB値との関連性が認められなかった。RGB値は3つの値が0から255までの範囲の数値を示すことにより色彩の表現が可能である。例えば3つの値すべてが0を示せば色彩は黒となり、すべてが255を示せば白となる。今回のデータにおいてグレード2の皮膚障害では皮膚障害が発現していないグレード0に比べRGB値は低い値を示

し、主観的な評価とも同じ傾向であることを示唆するものである。重篤な皮膚障害の色彩をRGB値に数値化することは可能であるが、得られたデータのRGB値は最小値から最大値までの幅が広く、軽度の皮膚障害の状態や程度をRGB値の256の値から点数化するのは困難であると考えられる。このように画像データの解析においては、RGB値を単純に用いるのではなくさらなる検討が必要である。

分子標的抗がん剤における皮膚障害の発生機序は明確には明らかではない。一部、上皮細胞増殖因子(epidermal growth factor receptor: EGFR)を目標物とする分子標的抗がん剤では、共通の目標物であるEGFRが皮膚組織にも分布し、増殖や分化に関与するため、角化異常が起こり、痤瘡様皮疹が発現するとされている¹⁰⁾。そのため、EGFR阻害薬であるセツキシマブやパニツムマブでは高頻度に皮膚障害が発現し、皮膚症状の強さが治療効果の指標となることが報告されている⁴⁻⁷⁾。しかし、その皮膚障害の有害事象評価は目視による主観的な方法を用いており、画像データを客観的に評価した報告はされていない。このような客観的な評価が確立していない状況の中で、パニツムマブにより発現する皮膚症状に対する予防療法の有用性を評価す

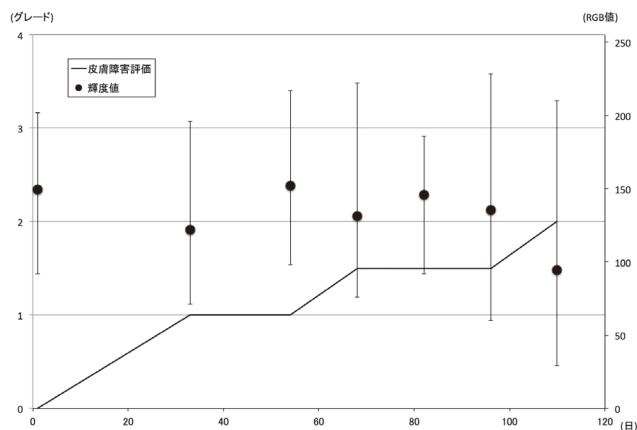


図2 皮膚障害評価グレードおよび輝度値(平均値±範囲)の推移

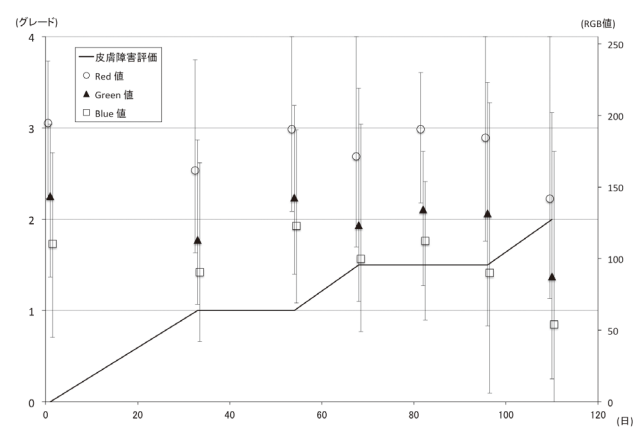


図3 皮膚障害評価グレードおよびRed値 Green値、Blue値(平均値±範囲)の推移

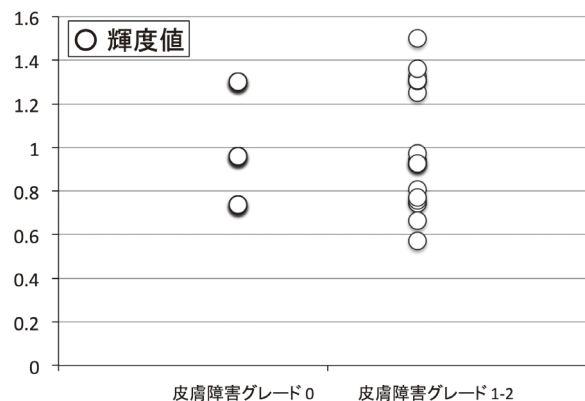


図4 皮膚障害評価グレード0およびグレード1-2における輝度値の変化
Wilcoxon符号付順位和検定, $p=0.81$

る目的で、初回投与の前日から6週間スキンケアを継続した群(予防療法群)と、皮膚障害発現時に担当医の判断によりスキンケアを開始した群(対症療法群)との臨床試験が実施されている¹¹⁾。予防療法群には医療用医薬品の他にサンスクリーンおよび保湿剤が用いられている。グレード2以上の皮膚障害は、予防療法群で29%、対症療法群で62%と皮膚障害の発現は予防療法によって対症療法に比べ半減されており予防的なスキンケアの有用性が明らかとなっている。この結果は、皮膚障害軽減のために抗生物質内服剤やステロイド外用剤の医療用医薬品の使用だけではなく、起床時に保湿剤の塗布、外出時にはサンスクリーンの塗布の重要性を示唆している。一方で、抗がん剤の薬物療法における皮膚障害は、乳がん患者では他者からその症状が認識できるために患者の苦痛度は口内炎や発熱よりも高いと報告されており¹²⁾、外見の変化を苦痛と感じていることが浮き彫りとなった。患者の日常生活において、がん薬物療法の治療効果を伴い、かつ他者に認識される皮膚の露出部分をスキンケアにより皮膚障害の発症予防が可能であれば予防的スキンケアが推奨されるのは望ましい。現在、主観的な皮膚障害の評価を用いて臨床試験が先行しているが、根本的に患者の症状と苦痛を取り除く為にも皮膚障害の客観的な評価法を確立した上で患者に合わせた適切なスキンケアを構築する必要がある。

今後は皮膚症状にあわせた適切なスキンケアの方針を立てるためにも、新しい評価方法へのアプローチを行い色彩評価の確立が望まれる。

5. 総 括

本研究では、分子標的抗がん剤による皮膚障害の色彩評価について調査したデータはなく、大腸がん患者の皮膚症状の色彩について経時的なデータが得られた。皮膚症状の色彩を数値化したが、皮膚障害の有無と色彩の数値には関連性が認められなかった。炎症の状態や程度を点数化するには、新しい評価方法へのアプローチを行う必要性が示唆された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究費をご支援頂きました公益財団法人コスメトロジー研究振興財団に深く御礼申し上げます。また、本研究の実施にあたりご協力頂きました大阪赤十字病院の薬剤師、消化器外科医師、外来通院治療センターの看護師の皆さんに対し厚く御礼申し上げます。最後に、本研究にご助言とご指導頂きました京都薬科大学臨床薬学教育研究センター矢野義孝教授に深謝いたします。

(引用文献)

1) Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C et

al., Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **55**, 657-670, 2006.

2) Van Cutsem E, Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer, *Oncologist*, **11**, 1010-1017, 2006.

3) Heidary N, Naik H, Burgin S, Chemotherapeutic agents and the skin: An update, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **58**, 545-570, 2008.

4) Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ et al., Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1201-1208, 2004.

5) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer, *N. Engl. J. Med.*, **357**, 2040-2048, 2007.

6) Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP et al., Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group, *Int. J. Cancer*, **132**, 236-245, 2013.

7) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al., Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, **25**, 1658-1664, 2007.

8) Iyatomi H, Oka H, Hagiwara M et al., Computerized quantification of psoriasis lesions with colour calibration: preliminary results, *Clin. Exp. Dermatol.*, **34**, 830-833, 2009.

9) Iizaka S, Sugama J, Nakagami G et al., Concurrent validation and reliability of digital image analysis of granulation tissue color for clinical pressure ulcers, *Wound Repair Regen.*, **19**, 455-463, 2011.

10) Lacouture ME, Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors, *Nat. Rev. Cancer*, **6**, 803-812, 2006.

11) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B et al., Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, **28**, 1351-1357, 2010.

12) Nozawa K, Shimizu C, Kakimoto M et al., Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients, *Psychooncology*, **22**, 2140-2147, 2013.