

# マルホ皮膚科セミナー

2011年6月30日放送

第74回日本皮膚科学会東部支部学術大会①教育講演3

## 「薬理作用から考える分子標的薬による皮膚病変」

杏林大学 皮膚科臨床教授  
狩野 葉子

### はじめに

今日は、薬理作用から考える分子標的薬による皮膚病変と題してお話させていただきます。はじめに、分子標的薬について説明いたします。分子標的薬とは人工的につくられた物質で、細胞の受容体、サイトカイン産生・増殖因子などを阻害することで疾患形成に関わる重要な分子に作用し効果をもたらします。実際に標的となるのは細胞の遺伝子発現に関わる部分、サイトカインの産生・放出、シグナル伝達などに関与する部分などがあげられます。近年、悪性腫瘍に対する薬剤として様々な分子標的薬が開発され、実際に多くの患者に投与されています。この薬剤は悪性腫瘍の増・殖進展を抑制するのですが、同時にさまざまな皮膚病変をもたらすことも知られています。そして、これらの皮膚病変の多くは薬剤自体が有している薬理作用に密接に関係しています。

今日は代表的な分子標的薬をとりあげて、その薬理作用からみた皮膚病変について述べます。

### 上皮成長因子受容体阻害薬

上皮成長因子受容体阻害薬としてはゲフィチニブやエルロチニブなどがあります。これらは主として進行非小細胞性肺がんの治療として用いられる薬剤です。細胞内のチロシンキナーゼのATP結合部位において、ATPと競合作用し、リン酸化を抑制することで効果をもたらします。すなわち、ゲフィチニブやエルロチニブを投与することにより癌細胞の増殖・転移、浸潤、血管新生などを抑制します。一般的な副作用としては発疹、下痢・食欲不振・吐き気などの消化器症状、呼吸器症状などがあり、この中で発疹と下痢が高頻度に認められます。

発疹では丘疹膿疱性病変（痤瘡様発疹）、脂漏性皮膚炎、乾皮症、爪囲炎、毛髪の異

常（脆弱性）、その他血管炎、乾癬様皮疹などが認められます。この中で丘疹膿疱性病変は内服開始1～2週間目頃に約50%と高頻度に出現します(図1)。膿疱や丘疹は顔面、特に前額、頬部、下顎、鼻の周囲などに分布し、毛嚢一致性の膿疱・丘疹です。体幹にも出現しますが上肢・下肢にはほとんど生じないようです(図2)。また、同時に脂漏性皮膚炎も出現し、丘疹膿疱性病変と混在してみられます。この丘疹膿疱性病変は尋常性痤瘡と異なり面皰、結節、囊肿はほとんどみられず、しばしば痒痒を伴います。

このような病変の出現は皮膚の基底細胞、外毛根鞘、脂腺、汗腺、真皮上層の血管などに上皮成長因子受容体が発現しているために、この部位の細胞の増殖・分化などが傷害されて病変がもたらされると推定されています。すなわち、毛包の角化異常・毛周期の変化・毛包の破壊が丘疹膿疱性病変をもたらします。ケラチノサイトの増殖抑制・分化の促進、汗管周囲の炎症は乾皮症をもたらし、爪周囲の角化異常・爪の軟化が爪囲炎をもたらす一因になっていると考えられます。

丘疹膿疱性病変の治療ですが、確立した治療法はなく、必要に応じて対症療法を行います。軽症の場合には薬剤内服を継続しながら通常の痤瘡に用いる抗菌薬などの外用で加療します。基本的には無菌性膿疱ですが、黄色ブドウ球菌などが二次的に感染することもあり、ナジフロキサシン含有クリームや軟膏、リン酸クリンダマイシン含有ゲルなどを1日2回外用させます。近年、ステロイド外用が効果をもたらすことも報告されています。皮膚病変が広範囲に及び重症な場合には外用剤に加えて塩酸ミノサイクリン、ロキシスロマイシン1日内服も行われます。

### メシル酸イマチニブ

メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病や消化管間質腫瘍の治療薬です。慢性骨髄性白血病ではフィラデルフィア染色体を有していますが、この染色体が有するBCR/ABL遺伝子のATP結合部位に特異的に結合し、白血病細胞が有しているチロシンキナーゼを選択的に阻害することにより治療効果をもたらします。イマチニブの薬理作用としてはた



だいま述べました BCR/ABL チロシンキナーゼ阻害だけでなく、血管内皮細胞の血小板由来成長因子レセプター(PDGFR) 阻害、腫瘍細胞の KIT レセプターチロシンキナーゼ阻害などがあり、多くの標的部位を有しています。

主な副作用は浮腫、嘔気、筋肉痙攣・骨痛、皮膚病変、下痢などがあげられています。引き起こされる皮膚病変は多彩で、急性汎発性発疹性膿疱症、紅斑丘疹型の薬疹、多形紅斑(図 3)、ジベルバラ色粧糠疹(様)発疹、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、扁平苔癬、剥脱性皮膚炎、蕁麻疹(図 4)・皮膚瘙癢、浮腫、角化性病変、乾癬様皮疹などが知られています。このほか、頻度は少ないのですが、色素沈着・色素脱失、菌状息肉症様病変、光線過敏なども認められます。これらの多彩な皮膚病変の大部分はイマチニブが有する標的部位の阻害が関与していますが、一部の病変では再投与 2 時間後から発疹が出現しており、アレルギー的な機序も関与している場合があるといわれています。

発疹の出現時にはその重症度を見極めて適切に対処する必要があります。重篤な場合には中止あるいは変更せざるを得ませんが、発疹のみの軽症の場合には①様子を注意深く観察しながら皮膚病変にはステロイド外用などを行いながら内服継続する、②内服量を減量して継続するなどがあります。発熱などの全身症状を伴う場合には一時的に中止し、症状軽快後少量から再投与する、③イマチニブとステロイドの内服を併用するなどの選択があります。

### ソラフェニブ

ソラフェニブは切除不能の肝細胞癌、腎細胞癌などに投与される薬剤です。投与患者では高率に薬疹が出現します。ソラフェニブは vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)-2, VEGFR-3, 血管内皮細胞の血小板由来成長因子レセプター(PDGFR) -  $\beta$ , c-Kit などを阻害する薬理作用を有し、腫瘍細胞の増殖や血管新生を抑制することで効果をもたらします。皮膚病変の中では手足症候群の頻度が高く、この他、多形紅斑、脱毛、口角炎・口内炎、乾皮症、浮腫、爪の下に線状出血斑が認められます。



ソラフェニブによる手足症候群は治療開始 2~4 週間後に高率に出現します。臨床症状は手掌や足底の有痛性の紅斑で始まります。手指、足趾の側面や爪周囲にも病変がみられます。時に水疱を形成することもあります。治療は外用療法を主体に行い、重症度をみてソラフェニブの減量を行います。また、多形紅斑型薬疹が生じることがあり(図 5)、多形紅斑では発熱を伴い重症になることが多いようです(図 6)。私どもの教室で経験した症例では手足症候群と比べて、内服 8 日から 12 日後に発症しており、38℃以上の高熱を伴い全身性に多形紅斑が多発散在していました。また、検査所見では全例共通して、発疹の出現時期に血小板の低下が認められていました。

分子標的薬は大変有効な薬剤ですが、同時にその薬理作用が皮膚病変をもたらす場合もおおいようです。本日は分子標的薬がもたらす皮膚病変を取り上げて述べさせていただきます。先生方の診療にお役に立てば幸いです。

