

## 手足症候群

**Q：手足症候群とはどのような病気ですか？**

**A：**抗がん剤によって手や足の細胞が障害されることで起こる副作用です。手足症候群を起こしやすい抗がん剤は、主に乳がんや大腸がん、婦人科がん、腎臓がんに使われている一部の薬です。多くはフッ化ピリミジン系薬剤の投与後に起こることが知られています。

**Q：どのような症状が起こりますか？**

**A：**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ります。

### 手足症候群 (Hand-Foot syndrome)

手足症候群は1974年にZuehlkeによって palmar-planter erythrodysesthesia という名称ではじめて報告された、抗がん剤によって手や足の細胞が障害されることで起こる副作用です。手足症候群は、フッ化ピリミジン系薬剤の特徴的な副作用であり、用量制限毒性とされています。従来より知られていましたが、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、重篤な有害事象になるという認識が浅かったのです。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ます。

### 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ますが確定的な発症機序は不明です。

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す。

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ています。普通これらの症状は身体の左右両側に現れます。また、薬の種類によって症状や現れる部位が異なることがあります。

### 原因となる医薬品と頻度

手足症候群を起こしやすい抗がん剤は、主に乳がんや大腸がん、婦人科がん、腎臓がんに使われている一部の薬です。多くはフッ化ピリミジン系薬剤の投与後に起こることが知られて

います。

手足症候群の原因薬として報告されている主な医薬品を示します(表1)。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ピンによる手足症候群と同様の皮膚症状が生じますが、やや軽症の傾向があります。

### 早期に認められる症状(初期症状)

#### ■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ります。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ます。

特に足の症状は、手の症状と比較して患者の自覚や発見が遅れる傾向があります。

#### ■皮膚所見

手と足に好発し、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します。しばしば同部に知覚異常や疼痛を訴えます。また、爪甲の変化を伴うこともあります(表2)。

キナーゼ阻害薬による初期症状は、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します。

### 手足症候群の診断と判定基準

#### ■所見

右の①～④の皮膚所見が単独あるいは混在して認められます。

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です。しばしば爪の症状や知覚の異常を伴います。

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、水泡の形成へと進展します(表3)。

表1 「手足症候群」を起こす可能性がある代表的な薬

#### フッ化ピリミジン系

- (経口) カペシタピン (ゼローダ)
- (経口) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(TS-1)
- (経口) テガフル・ウラシル(ユーエフティ、ユーエフティE)
- (経口・注射) フルオロウラシル (5-FU)

#### キナーゼ阻害薬

- (経口) ソラフェニブ (ネクサバル)
- (経口) スニチニブ (スーテント)

#### その他

- (注射) ドキソルピシンリポソーム注射剤 (ドキシル)
- (注射) ドセタキセル (タキソテール)

参考文献1)より引用・改変

表2 手足症候群にみられる症状

- ・手や足の「しびれ」「痛み」などの「感覚の異常」  
(ヒリヒリ・チクチクする、物がつかめない)
- ・手や足の皮膚の  
「赤み(発赤、紅斑)」「むくみ」「色素沈着」  
(手のひらが赤くなる、腫れる、テカテカする)  
「角化(皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態)」「ひびわれ」「水ぶくれ(水ほう)」
- ・爪の「変形」「色素沈着」

参考文献1)・2)より引用・改変

表3 皮膚所見

- ①紅斑・腫脹
- ②色素沈着・色素斑
- ③過角化(角質増生)・落屑・亀裂
- ④水泡・びらん・潰瘍
- ⑤爪甲の変化
- ⑥爪下線状出血斑

参考文献1)より引用

## ■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ます。

## ■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ません。

## ■グレード判定基準

評価は手足症候群のグレード評価にて行います。

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の分類が理解しやすく一般的に用いられています(表4)。

ポイントは、“痛みや機能障害があるかどうか”です。はっきりした疼痛を伴う場合はグレード2以上と判定しますが、チクチク感など表面的な皮膚知覚異常はグレード1としま

表4 Blumの分類

参考文献1)より引用

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

す。日常生活が遂行できない場合はグレード3と判定します。

grade2の場合、症状がgrade0～1に回復するまで休薬が必要です。とくにgrade3の有害反応が生じた場合は症状の軽快や消失のために長時間を要するので、注意深い経過観察と早めの対応が重要となります。

### 早期発見と早期対応のポイント

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す。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す。

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ます。手足症候群の初期症状に気づいたら、できるだけその部分に刺激を与えず、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。また、手足症候群によって、一次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。重篤化を防ぐには早期診断と適切な初期対処が重要です。

表5に発症や増悪の予防法としての具体例を挙げます。

## 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ます。

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ます。

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ます。

## 治療法

発症機序が明らかでなく、確立された治療法がないため、対症的な処置が主体となります。

### ①休薬

確実な処置は原因薬剤の休薬である。休薬によりすみやかに改善します。

化学療法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します。

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ます。

### 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す。

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ます。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、抗炎症作用をもつステロイド外用剤(strong以上)などの外用薬を使用します。

腫脹が強い場合は四肢の挙上と手足のcooling(冷却)が有効です。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します。二次感染を伴った場合には、抗生物質(内服、外用)の投与も考慮します。症状の出現部位や生活習慣、重症度に応じて検討する必要があります。

### ③全身療法

- ・塩酸ピリドキシン：エビデンスは確立していません。
- ・非ステロイド性抗炎症薬：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ません。
- ・副腎皮質ステロイド薬：ドキシビシンリポソーム注射液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ます。

約6割の症例で、平均1ヵ月程度で症状の消失がみられますが、グレード3以上の症例では回復により長時間を必要としています。

ほとんどの症例が休薬あるいは減量で対応できています。

### 予防するケア

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、長時間または反復して同じ部位刺激がかからないようにする。

手のひらやかかとに発疹、ぴりぴり感、しびれなどの症状がみられたときにはすぐに休薬する必要があるため、医師・薬剤師に速やかに連絡するように説明します。

予防には、症状が出現する前から手足の保湿などのスキンケアを継続して行う必要があります。保湿クリームは、患者に合うものが最適であり、さまざまなクリームを試用し自分に合ったものを探してもらいます。

がん化学療法による皮膚障害は、生命を脅かすことはありません。しかし、外見的变化や痛みなどが出現し、患者にとって苦痛となり、QOLの低下につながります。がん化学療法を継続するためには、他の症状と同様、皮膚障害に対してもマネジメントする必要があります。

表5 手足症候群の予防、悪化防止のために心がけること

- ・長時間の歩行や立ち続けることを避けて、足に力がかかるべくかかないようにする
- ・靴は柔らかい材質で足にあったものを履くようにする
- ・厚めの靴下やジェル状の靴の中敷きを使用して足を保護する
- ・きつい靴下をはかないようにする
- ・手足に保湿クリームを塗り、爪の手入れをする
- ・熱い風呂やシャワーは控える
- ・直射日光にあたらないようにする

参考文献1)より引用

### 〈参考文献〉

- 1) 医薬品医療機器総合機構HP重篤副作用疾患別対応マニュアル
- 2) ゼロダの副作用 中外製薬HP
- 3) ネクサバル錠 おこりやすい副作用 バイエル薬品(株)HP
- 4) Exert Nurse Vol.25, No.15(2009)
- 5) 医学のあゆみ Vol.216, No.3(2006)
- 6) 調剤と情報 Vol.9, No.11(2003)