

マルチキナーゼ阻害薬の手足症候群に対するハイドロコロイド ドレッシング使用による予防効果の検証

A confirmatory study of hydrocolloid dressing as a prophylactic use for hand-foot skin reaction induced by multi targeted kinase inhibitors

研究代表者 国立がん研究センター中央病院 がん看護専門看護師 柳 朝子
共同研究者 新井 美智子^{※1} 清水 陽一^{※2} 全田 貞幹^{※3} 山崎 直也^{※4}
高島 淳生^{※5} 森実 千種^{※6} 宮路 天平^{※7} 益子 友恵^{※8}
川口 崇^{※9} 高木 雄亮^{※10} 山口 拓洋^{※11}

要旨

【研究目的】 マルチキナーゼ阻害薬治療を受ける患者の手足症候群の予防に対するハイドロコロイドドレッシング貼付の有用性を、標準支持療法である保湿のみの群と同一個体内比較で検討することである。【研究方法】 大腸癌、GIST、肝細胞癌患者で、レゴラフェニブ、ソレフェニブいずれかの治療を開始する患者50名の左右の足底を試験支持療法群と標準支持療法群に割り付けする。試験支持療法群にはハイドロコロイドドレッシングの貼付を行い、標準支持療法群に対しては保湿を開始し、それぞれ両群の評価を実施する。【結果】 重篤な手足症候群の発現割合は試験支持療法群ではGrade2が20%、Grade3が0%であった。標準支持療法群ではGrade2が42%、Grade3が8%であった。【考察】 標準支持療法に比べ、試験支持療法群で重篤な手足症候群を発症した割合は低く、ハイドロコロイドドレッシングの貼付が刺激から足底を保護し、手足症候群の予防や悪化防止に繋がった可能性があると考ええる。

キーワード

手足症候群、ハイドロコロイドドレッシング、マルチキナーゼ阻害薬、レゴラフェニブ、保湿剤

I. はじめに

マルチキナーゼ阻害薬は腫瘍増殖と血管新生に働く血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor) や血小板由来増殖因子受容体 (platelet derived growth factor receptor)、グリア細胞株由来神経栄養因子受容体 (RET) など複数のキナーゼを阻害する経口分子標的薬である。これらはいずれも分子標的薬であるため、従来の殺細胞性抗がん剤のような全身的な副作用は少ない。しかし、ターゲットを標的に作用する為、従来の抗がん剤ではみられなかった局所性の有害事象、特に手足症候群 (Hand-foot Syndrome : HFS) を中心とした皮膚障害が高率に発現することで知られている¹⁻⁴⁾。

手足症候群は軽い発赤と違和感から始まり、その後、角層増殖、角層剥離、浮腫、水疱、出血、

※1 国立がん研究センター中央病院 看護部
※2 国立看護大学校 成人看護学
※3 国立がん研究センター中央病院 支持療法開発センター
※4 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
※5 国立がん研究センター中央病院 消化管内科
※6 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

※7 東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座
※8 国立がん研究センター中央病院 社会と健康研究センター 健康支援研究部
※9 東京薬科大学 医療実務薬学教室
※10 帝京大学 医学部緩和医療学
※11 東北大学大学院 医学系研究科医学統計学分野

疼痛が現れる（図1）。また初期対応時点ですでに深刻な悪化が認められ、処置対応に難渋し治療中止となるケースも少なくない。また手足症候群は悪化すると疼痛を伴うため、患者は歩行困難や物をつかめなくなるなど、QOLが著しく障害される⁵⁾。このような治療や日常生活に支障を来す重篤な手足症候群の予防・悪化防止は重要であると言える。

手足症候群は薬剤の影響に加え、皮膚に対する圧や外的刺激が要因の一つとして考えられており⁶⁾、現在の手足症候群に対する支持療法は、手足への刺激の除去といった日常生活におけるセルフケアと、予防的に開始される保湿と症状が発現した際のステロイドの外用及び創傷被覆材の使用が主となっている^{7,9)}。しかしいずれもエビデンスの高い支持療法がないのが現状である。また創傷被覆材による保護は悪化防止には一定の効果が示されているが¹⁰⁾、予防的な効果は不明となっている。

II. 研究目的

本研究の目的は、マルチキナーゼ阻害薬治療を受ける大腸癌・消化管間質腫瘍（以下GISTと略）・肝細胞癌患者の手足症候群の予防に対するハイドロコロイドドレッシング貼付（創傷被覆材による保護）の有用性を、標準支持療法である保湿のみの群と同一個体内比較で検討することである。

III. 研究方法

1. 研究対象者

大腸癌、GIST、肝細胞癌患者で、データ収集期間内にマルチキナーゼ阻害薬であるレゴラフェニブ、ソレフェニブいずれかの治療を開始する患者50名（100例：同一個体内比較を行なうため1名の足底を左右で比較対象とし100例とする）。

20才以上で全身状態の評価（Performance status：PS）は比較的ADLの保たれている0～2の患者とした。

2. データ収集期間

倫理審査承認後、2019年1月～2020年6月の1年5ヶ月。

3. 調査方法

- (1) 本研究は同一個体内比較を採用し、手足症候群の評価部位は個人の日常生活や利き手などの違いに影響されにくい足底とした。
- (2) 本体治療開始時に研究参加の同意が得られた患者を対象とし、患者の左右の足底をそれぞれランダムに試験支持療法群（ハイドロコロイドドレッシング貼付群）と標準支持療法群（保湿群）に割り付けした。
- (3) 試験支持療法群には治療開始と同時に評価部位足底に対して、創傷被覆材であるハイドロコロイドドレッシングの貼付を実施した。ハイドロコロイドドレッシングは手足症候群の好発部位である、親指、指付け根全体、踵に貼付した（図2）。貼付は基本的に患者が1週間に1回通院するタイミングで研究者が貼り替えを実施した。自宅で剥がれた場合は予備で渡したものを自身で貼り替えた。また貼付部位以外の足底皮膚には標準支持療法群と同様に保湿を実施した。
- (4) 標準支持療法群には治療開始と同時に評価部位足底に対して保湿を開始した。保湿は1日2回、朝と就寝前か入浴後に保湿剤を塗布する。また手足症候群の症状出現時にはステロイド外用薬の塗布を実施した。
- (5) 治療開始後1週間に1回の通院に合わせて、1週目、2週目、3週目、4週目の計5時点で両群の評価を実施した。4週目の評価が終了した時点で対象者に対する試験は完了となる。

4. 調査内容

(1) 対象者の属性

癌腫、本体治療薬剤、PS、年齢、性別について調査を実施した。

(2) 手足症候群の発現状況

手足症候群の評価についてはCTCAE（有害事象共通用語規準）v4.0日本語訳JCOG（Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ）版を基準とした。またCTCAEにおいて「Grade0」は存在しないが、評価の指標として、本研究においては「Grade0=症状なし」を追加した（資料1参照）。判定は中央判定を導入し、研究者及びデータ管理・解析者にはマスキングをした。

(3) 重篤な手足症候群（ $\geq$ Grade2）が発現した時期

CTCAEのグレーディング基準では手足症候群はGrade2から日常生活に支障を来す。そのためGrade2以上の症状の出現を予防・悪化防止することが重要と捉え、Grade2に焦点をあてた。

(4) 患者報告アウトカムによる手足症候群の発現状況

本研究においては客観的評価以外に、患者自身による主観的評価を採用した。評価についてはPRO-CTCAE™（version 1.0）Patient-Reported Outcome（PRO）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）を採用した。PRO-CTCAEは、患者の自己評価にもとづいて有害事象を測定できるシステムツールである。本研究においては症状の軽症順にレベル0～4と定義した（資料2参照）。

5. 分析方法

それぞれのデータについて記述統計量を算出した。データマネジメントは国立がん研究センター社会と健康研究センター健康支援研究部にデータセンターを設置し、データマネジメントを実施し

た。データは、EDC（Electronic Data capture）を用いて電子的に収集、管理を行った。

6. 倫理的配慮

本研究は国立がん研究センター研究倫理審査委員会で研究実施の承認（課題番号：2018-160）を得た。また対象者に書面で同意を得た。

IV. 結果

1. 患者背景

対象となった50名の患者背景を表1に示す。患者の年齢の中央値は62.5歳（範囲：28歳-82歳）で、68%が男性であった。原発腫瘍部位は、大腸癌が78%、GISTが12%、肝細胞癌が10%であった。PSは0が72%を占めており、1が26%、2が2%であった。

また対象者の受けた本体治療はレゴラフェニブが96%、ソラフェニブが4%であった。

2. 手足症候群の発現状況

手足症候群の発現状況を表2に示す。手足症候群の発現状況は全評価期間を通して最も症状が悪化した時点において、試験支持療法群ではGrade0が11例（22%）、Grade1が29例（58%）、Grade2が10例（20%）、Grade3が0例（0%）であった。標準支持療法群ではGrade0が17例（34%）、Grade1が8例（16%）、Grade2が21例（42%）、Grade3が4例（8%）であった。

3. 重篤な手足症候群（ $\geq$ Grade2）が発現した時期

重篤な手足症候群が治療開始より発現した時期を図3に示す。試験支持療法群では重篤な手足症候群が発現した患者10例中、1週目が1例（10%）、2週目が4例（40%）、3週目が2例（20%）、4週目が3例（30%）であった。標準支持療法群では

重篤な手足症候群が発現した患者25例中、1週目が5例（20%）、2週目が9例（36%）、3週目が7例（28%）、4週目が4例（16%）であった。

4. 患者報告アウトカムによる手足症候群の発現状況

患者報告アウトカムによる手足症候群の発現状況を表3に示す。発現状況は全評価期間を通して最も症状が出現した時点において、試験支持療法群ではレベル0が27例（54%）、レベル1が18例（36%）、レベル2が5例（10%）、レベル3が0例（0%）、レベル4が0（0%）であった。標準支持療法群ではレベル0が21例（42%）、レベル1が13例（26%）、レベル2が8例（16%）、レベル3が6例（12%）、レベル4が2例（4%）であった。

V. 考察

1. 手足症候群の発現状況について

試験期間中に重篤な手足症候群（ $\geq$ Grade2）が発現した割合は試験支持療法群では20%、標準支持療法群では50%であった。標準支持療法に比べ、試験支持療法群で重篤な手足症候群を発症した割合は低く、これは試験支持療法群におけるハイドロコロイドドレッシングの貼付が日常生活における歩行等の圧や摩擦といった刺激から足底を保護し、手足症候群の予防や悪化防止に繋がった可能性があると考ええる。

2. 重篤な手足症候群（ $\geq$ Grade2）が発現した時期について

重篤な手足症候群が発現した症例の中で、その時期を比較すると、試験支持療法群では1週目が10%であったが、標準支持療法群においては1週目が20%と試験支持療法群に比べて早期に重篤な手足症候群が発現する割合が高かった。これはGrade1の手足症候群に対して被覆材を使用した

先行研究においても同じ傾向の結果が得られており¹⁰⁾、ハイドロコロイドドレッシングの貼付が、手足症候群の予防や悪化防止に繋がった可能性があると考えられた。

3. 患者報告アウトカムによる手足症候群の発現状況

患者の主観的な評価による手足症候群の発現状況においては、自覚症状として高度以上となるレベル3以上の評価割合は標準支持療法群では16%に対して試験支持療法群では0%と割合が低かった。またレベル2の中等度の自覚症状についても標準支持療法16%、試験支持療法10%、と試験支持療法における割合が低かった。さらに、レベル0、つまり自覚症状がないと評価した割合は標準支持療法においては42%、試験支持療法群においては54%と試験支持療法群で無症状の割合が高かった。これらのことより試験支持療法における手足症候群の自覚症状は標準支持療法に比べ程度が軽く、発現割合も低く、ハイドロコロイドドレッシングの貼付が、手足症候群の予防や悪化防止に繋がった可能性があると考えられた。

4. 医療者による評価と患者報告アウトカムによる評価より

いずれの評価も重篤な手足症候群においては、試験支持療法においてその割合が低い傾向は一致しており、これは客観的評価（医療者による評価）においても主観的評価（患者報告アウトカム）においても同様の結果となっていた。一方で無症状の割合については医療者による評価では標準支持療法群で34%、試験支持療法群で22%と標準支持療法群の割合が上回っていたのに対して、患者報告アウトカムにおいては標準支持療法群では42%、試験支持療法群では54%と全体的な割合も高く、試験支持療法群の割合は標準支持療法群を上回っていた。これについては信頼性を担保す

るために医療者による評価では中央判定による画像評価を採用しており、Grade0の無症状とGrade1のわずかな皮膚の変化に対するジャッジが本来他の皮膚に比べ赤みを帯びている足底においては難しかった可能を示唆していると考えた。

5. 本研究の限界と今後の課題

手足症候群は本来足底以外にも手掌にも発現する皮膚障害である。本研究においては個人の日常生活や利き手などの違いに影響されにくい足底を評価対象とした。手掌に対する刺激は足底に比べ様々な刺激が想定されるため、手掌に対してハイドロコロイドドレッシングによる保護がどの程度有効であるかは不明である。また、ハイドロコロイドドレッシングに限らず、根本的には手足症候群が発症する部位に対する圧や摩擦といった刺激の除去が重要と考察されるため、今後は患者への服薬開始前のセルフケア指導をより積極的におこなっていく必要があると考える。

VI. 結論

ハイドロコロイドドレッシングの貼付は、日常生活における歩行等の圧や摩擦といった刺激から足底を保護し、手足症候群の予防や悪化防止に繋がった可能性があると考ええる。

研究の資金源

本研究は、2017年度木村看護教育振興財団の助成金交付により遂行致しました。深く御礼申し上げます。

謝辞

本研究にあたり、ご協力いただきました対象者の皆様、看護部の皆様、国立がん研究センター支

持療法開発センター長 内富庸平先生、静岡がんセンター 堤田新先生、国立がん研究センター東病院 高橋聡先生に心から御礼申し上げます。また支えてくれた息子の樹之へ、ありがとう。

参考文献

- 1) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. THE LANCET. 2013; 381 (9863) : 303-312.
- 2) Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. Invest New Drugs. 2015; 33: 740-750.
- 3) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M. Phase II Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sorafenib in Japanese Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2007; 37 (10) : 755-762.
- 4) ファイザー株式会社. スーテント適正使用ガイド. 2016. <<https://pfizerpro.jp/documents/info/sut01info.pdf>> (参照2 2018-6-10)
- 5) Nardone B, Hensley JR, Kulik L et al. The effect of hand-foot skin reaction associated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib on health-related quality of life. J Drugs Dermatol. 2012; 11: 61-65.
- 6) Gazala K, Rebecca A M, et al. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient management. Cancer Treat Rev. 2014; 6: 93-103.
- 7) Lacoutuer W, Blum J, Robert C et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib. Oncologist. 2008; 13 (9) : 1001-1011.
- 8) 白藤宜紀、仁科智裕、小暮友毅、他. 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.
- 9) 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; 33 (8) : 894-900.

- 10) Shinohara N, Nonomura N, Eto M et al. A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 472-476



図1. 手足症候群の臨床像



図2. ハイドロコロイドドレッシングの貼付部位

表1. 患者背景

Parameters	n (%)
Total	50
Age; median (range), years	62.5 (28 – 82)
Sex	
Female	16 (32%)
Male	34 (68%)
Cancer type	
Colorectal	39 (78%)
GIST	6 (12%)
Hepatocellular	5 (10%)
ECOG-PS	
0	36 (72%)
1	13 (26%)
2	1 (2%)
Planned concurrent treatment	
Regorafenib	48 (96%)
Sorafenib	2 (4%)

表2. 手足症候群の発現状況

手足症候群の Grade	試験支持療法群：n (%)	標準支持療法群：n (%)
Total	50 (100%)	50 (100%)
Grade0	11 (22%)	17 (34%)
Grade1	29 (58%)	8 (16%)
Grade2	10 (20%)	21 (42%)
Grade3	0 (0%)	4 (8%)

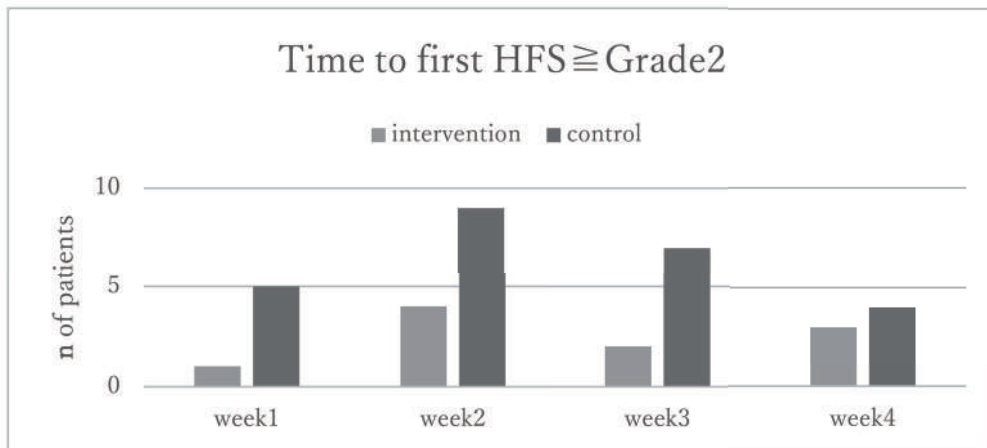


図3. 重篤な手足症候群：HFS (≥ Grade2) が発現した時期

表3. 患者報告アウトカムによる手足症候群の発現状況

手足症候群の Level	試験支持療法群：n (%)	標準支持療法群：n (%)
Total	50 (100%)	50 (100%)
Level 0	27 (54%)	21 (42%)
Level 1	18 (36%)	13 (26%)
Level 2	5 (10%)	8 (16%)
Level 3	0 (0%)	6 (12%)
Level 4	0 (0%)	2 (4%)

資料1. CTCAE（有害事象共通用語規準）v4.0日本語訳JCOG（Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ）版による手足症候群を基準としたGrade

grade0	症状なし
grade1	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)
grade2	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) 身の回り以外の日常生活動作の制限
grade3	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) 身の回りの日常生活の制限

資料2. 30. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Hand-foot syndrome 手足症候群（手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状）を基準としたレベル

この7日の間で、手足症候群（手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状）は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
レベル0 そういうことは なかった	レベル1 軽度	レベル2 中等度	レベル3 高度	レベル4 極めて高度