

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16419

研究課題名（和文）分子標的薬による皮膚障害の定量的評価に関する臨床研究-皮膚障害予測と臨床応用-

研究課題名（英文）Quantitative evaluation of skin disorders caused by molecular targeted agents - prediction of skin disorders and clinical application: a prospective clinical study

研究代表者

高橋 宏彰 (Takahashi, Hiroaki)

岩手医科大学・薬学部・助教

研究者番号：90815995

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：がん薬物治療として、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor：EGFR）を標的とする抗EGFR抗体薬を初めて使用する大腸がん患者を対象として、皮膚状態（経皮水分蒸散量）の定量的評価を行い、抗EGFR抗体薬に起因する皮膚状態の変化と皮膚障害との関連性について、前方視的に検討を行った。その結果、抗EGFR抗体薬の投与開始時に身長や体重が大きい患者、あるいは投与2週目に経皮水分蒸散量が高い患者では皮膚障害が重篤化する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、抗EGFR抗体薬の投与開始時に身長や体重が大きい患者では保湿剤やステロイド軟膏を予防的に使用する等、早期からの対処が可能になる。また、投与2週目に経皮水分蒸散量が高い患者では、皮膚障害対策を強化することで、皮膚障害をコントロールして治療を継続することが出来るかもしれない。これらの結果が、患者QOLの向上、さらには生存率の延長に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In the present study, transepidermal water loss was quantitatively evaluated in patients with colorectal cancer scheduled to receive the anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody for the first time as cancer drug therapy, and the relationship between skin condition changes and skin disorders caused by the anti-EGFR antibody was prospectively examined. The results suggest that skin disorders associated with the anti-EGFR antibody therapy may become more severe in patients who are taller and heavier at the start of administration or experience high transepidermal water loss in the second week of administration.

研究分野：医療薬学

キーワード：抗EGFR抗体薬 ゴ瘡様皮疹 経皮水分蒸散量 皮膚障害 皮膚状態

1. 研究開始当初の背景

近年、がん薬物治療は分子標的薬の登場により大きく進展し、分子標的薬を用いたがん薬物治療が、各種がん領域における標準治療のひとつとして、がん患者の生存期間の延長に寄与している。分子標的薬はがん細胞の増殖や転移・浸潤に関わる分子を特異的に標的とするため、従来のがん薬物治療によって引き起こされる悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、骨髄抑制等を特徴とする殺細胞性抗癌剤とは異なり、今までに見られなかった新たな副作用が発現する。

一方、がん薬物治療を受けている患者の苦痛度にも変化が見られ、1990年代までの調査では悪心・嘔吐が常に患者苦痛度の上位を占めていたが、5-HT₃受容体拮抗薬やニューロキニン-1受容体拮抗薬の登場並びに制吐薬ガイドラインの策定により悪心嘔吐対策が確立されたことで、2002年のCarelleらの調査ではこれまでに問題となっていた悪心・嘔吐に代わり、家族やパートナー、社会への影響などの精神的・社会的な不安が患者苦痛度の上位となった。さらに、がん薬物治療は入院での治療から外来へとシフトし、仕事を行いながら治療を行うことが多くなった等の環境の変化により、2013年のNozawaらの調査では脱毛、むくみ、湿疹などの外から見られる身体症状が新たな患者苦痛度の上位となり、これらの外見に影響を及ぼすがん薬物治療への副作用対策が課題となる。

特に、分子標的薬の中で、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) を標的とする抗EGFR抗体薬を用いた薬物治療では、EGFRが正常皮膚にも発現しているため、ざ瘡様皮疹をはじめ、皮膚乾燥、爪囲炎等の様々な皮膚障害が高頻度で認められ、これらの抗EGFR抗体薬に起因する皮膚障害が、外見的な変化による心理的苦痛のみならず、患者のQOLにも影響を及ぼすことが報告されている (*J Clin Oncol.*, 28(8), 1351-1357, 2010)。一方、抗EGFR抗体薬による皮膚障害の程度と治療効果が相関することが報告されていることから (*N Engl J Med.*, 357(20), 2040-2048, 2007) 皮膚障害が重篤化して治療が中止にならないように皮膚障害を適切にコントロールする必要がある。重篤な皮膚障害の発生予防は、保湿と清潔を中心としたスキンケアが基本となり、治療前からの皮膚バリア機能の維持が必要である。しかしながら、このバリア機能を抗EGFR抗体薬によるがん薬物治療の開始時から定量的かつ経時的に評価し、皮膚障害の発生との関連性を検討した報告はほとんどない。

本研究では、皮膚バリア機能の指標となる経皮水分蒸散量を継続的に定量評価し、皮膚障害のコントロールマーカーとして使用できるか検討する。

2. 研究の目的

本研究において、抗EGFR抗体薬に起因する皮膚状態の定量的評価を行い、皮膚障害との関連性について明らかとなれば、抗EGFR抗体薬による治療開始時から皮膚状態に応じた皮膚障害対策が可能となり、治療中においても皮膚状態に応じたきめ細やかな対処を行うことで、皮膚障害をコントロールして治療を継続することが出来る。その結果、本邦で制定されたがん対策基本法の全体目標のうちの一つであるがん患者の苦痛の軽減およびQOLの向上、さらには生存率の延長に繋がるものと考えられる。

3. 研究の方法

本研究において、抗EGFR抗体薬による皮膚障害の定量的評価は、前向き臨床研究として実施する。また、その前段階として、抗EGFR抗体薬による皮膚障害のリスク因子について後ろ向き研究を行う。

(1) 抗EGFR抗体薬による皮膚障害の発現状況並びにそのリスク因子に関する後ろ向き研究対象患者

がん薬物治療として抗EGFR抗体薬を初めて使用した大腸がん患者を対象として、後ろ向きに電子カルテを調査した。なお、乾癬やアトピー性皮膚炎等の皮膚疾患を有する患者は対象から除外した。

調査項目および調査方法

調査項目は、患者基本情報 (性別、年齢、身長、体重、stage、既往歴、化学療法歴、併用薬)、血液生化学検査 (ALT、AST、T-Bil、Scr)、皮膚障害の発現状況 (ざ瘡様皮疹の程度)、外用剤使用状況 (保湿剤、ステロイド外用剤等の使用薬剤名、処方量)、抗がん剤使用状況 (使用薬剤名、投与量) とし、これらの情報は電子カルテあるいは薬剤管理指導記録から抽出した。

皮膚障害の評価

抗EGFR抗体薬による治療で特徴的に見られるざ瘡様皮疹の発現の有無及び程度について電子カルテより情報を収集した。皮膚障害の程度は、がん化学療法で用いられている有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) に基づき grade 評価されたデータを治療開始から終了まで収集した。また、EGFRに作用する薬剤で見られるざ瘡様皮

疹の好発時期が投与後 1 ヶ月間とされているため、ざ瘡様皮疹の発現状況は投与後 1 ヶ月目で評価した。

統計学的処理

Grade 2 以上の皮疹の有無で分類した各群の患者特性は、カイ 2 乗検定、Student's *t* 検定およびフィッシャーの直接確率検定を用いて解析した。ミノサイクリン予防投与の有無で分類した各群の患者特性については、フィッシャーの直接確率検定、Student's *t* 検定および Mann-Whitney *U* 検定を用いて解析した。さらに、ミノサイクリン開始時の皮疹 grade で分類した各群の患者特性は、フィッシャーの直接確率検定および Student's *t* 検定を用いて解析した。

なお、すべての統計解析には SPSS Statistics ver 25 (日本 IBM (株)) を使用し、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

(2) 抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害の定量的評価に関する前向き臨床研究

試験デザイン

前向き、探索的、観察研究、非ランダム化、対照なし

対象患者

がん薬物治療として、抗 EGFR 抗体薬を初めて使用する大腸がん患者を対象とした。なお、乾癬やアトピー性皮膚炎等の皮膚疾患を有する患者は対象から除外した。

評価内容及び方法

・皮膚状態の評価

皮膚状態の評価には経皮水分蒸散量を用い、テヴァメーターを用いて測定した。評価期間は、抗 EGFR 抗体薬によるがん薬物治療の開始時と開始後 6 週間とし、測定部位は顔、胸、上腕、背中の中 4 箇所とした。

・皮膚障害の評価

抗 EGFR 抗体薬によるがん薬物治療で特徴的に見られるざ瘡様皮疹の発現の有無及び程度について評価を行った。皮膚障害の程度は CTCAE に基づき grade を評価し、評価期間は 6 週間とした。

統計学的処理

各測定部位における経皮水分蒸散量の経時的変化は、Friedman 検定後に Dunn 検定を用いて解析した。皮疹 grade で分類した各群の患者背景については、フィッシャーの直接確率検定、Student's *t* 検定、Mann-Whitney *U* 検定を用いた。皮疹 grade で分類した各群の経皮水分蒸散量の比較には、Mann-Whitney *U* 検定を用いて解析した。

なお、すべての統計解析には GraphPad Prism ver. 9.5.1 を使用し、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

4. 研究成果

(1) 抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害の発現状況並びにそのリスク因子に関する後ろ向き研究

対象患者

調査期間中にがん薬物治療として抗 EGFR 抗体薬を初めて使用した大腸がん患者は、67 名であった。この中に、乾癬やアトピー性皮膚炎等の皮膚疾患を有する患者はいなかった。

抗 EGFR 抗体薬としてセツキシマブを使用した患者は 18 名、パニツムマブを使用した患者は 49 名であった。また、使用レジメンの内訳は、Cmab + FOLFIRI 療法が 10 名、Cmab + FOLFOX 療法が 8 名、Pmab + FOLFIRI 療法が 26 名、Pmab + FOLFOX 療法が 23 名であった。

ざ瘡様皮疹発現に影響を及ぼす要因に関する検討

対象患者をざ瘡様皮疹の程度で grade 1 以下と grade 2 以上の 2 群に分類し、各要因について比較した。その結果、ざ瘡様皮疹の程度が grade 2 以上の患者では、grade 1 以下の患者と比較して、女性よりも男性の割合が多く、身長や体重はいずれも有意に大きかった。

休薬・減量・中止に影響を及ぼす要因に関する検討

対象患者をざ瘡様皮疹による休薬・減量・中止の有無で 2 群に分類し、各要因について比較した。その結果、休薬・減量・中止となった患者では、休薬・減量・中止にならなかった患者と比較して、女性よりも男性の割合が多く、身長や体重はいずれも有意に大きかった。

休薬・減量・中止に影響を及ぼすリスク因子に関する検討

休薬・減量・中止の有無で分類した各群の患者特性の比較において $p < 0.05$ であった因子(性別、身長および体重)について多変量解析を行った。その結果、体重のみがざ瘡様皮疹による休薬・減量・中止に影響を及ぼすリスク因子として抽出された。

ミノサイクリンの予防投与に関する検討

対象患者をミノサイクリンの予防投与の有無で分類し、ざ瘡様皮疹の grade を比較した。その結果、ミノサイクリンの予防投与を行った患者は、予防投与を行わなかった患者と比較してざ瘡様皮疹の grade が有意に低かった。

ミノサイクリンを治療的に使用した場合の開始時期に関する検討

対象患者をミノサイクリン開始時のざ瘡様皮疹の程度で grade 1 と grade 2 の 2 群に分類し、

休薬・減量・中止になった人数を比較した。その結果、ミノサイクリンの開始時のざ瘡様皮疹の程度が grade 1 の患者では、grade 2 の患者と比較して、休薬・減量・中止となった患者の割合が少なかった。なお、grade 3 でミノサイクリンを治療的に使用した患者はいなかった。

～の結果から、体重の大きい患者に対して、抗 EGFR 抗体薬による薬物治療を行う際には、ざ瘡様皮疹の発現について注意深く観察し、ミノサイクリンを予防的に、あるいは皮膚障害発現時には早期から使用することで重篤化を回避できる可能性が示唆された。

(2) 抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害の定量的評価に関する前向き臨床研究

対象患者

調査期間中にかん薬物治療として抗 EGFR 抗体薬を初めて使用した大腸がん患者は、12 名であった。この中に、乾癬やアトピー性皮膚炎等の皮膚疾患を有する患者はいなかった。

抗 EGFR 抗体薬としてパニツムマブを使用した患者は 12 名であった。また、使用レジメンの内訳は、Pmab + FOLFOX 療法が 11 名、Pmab + FOLFIRI 療法が 1 名であった (表 1)。

表1 患者背景 (n=12)

	値
性別 (男/女)	10/2
年齢 (歳)、中央値 (四分位範囲)	63.5 (51.3 – 71.5)
抗EGFR抗体薬	
パニツムマブ	12
レジメン	
Pmab + FOLFOX療法	11
Pmab + FOLFIRI療法	1
保湿剤	
ヘパリン類似物質	12
支持療法薬	
ミノサイクリン	12
身体情報	
身長 (cm)、中央値 (四分位範囲)	170.0 (157.0 – 176.1)
体重 (kg)、中央値 (四分位範囲)	61.3 (52.7 – 81.5)
血液生化学的データ	
AST (IU/L)、中央値 (四分位範囲)	19.5 (17.3 – 32.0)
ALT (IU/L)、中央値 (四分位範囲)	17.5 (13.5 – 24.3)
T-Bil (mg/dL)、中央値 (四分位範囲)	0.45 (0.30 – 0.58)
Scr (mg/dL)、中央値 (四分位範囲)	0.76 (0.72 – 0.89)

EGFR, epidermal growth factor receptor;
Pmab, panitumumab;
FOLFOX, folinic acid + fluorouracil + oxaliplatin;
FOLFIRI, folinic acid + fluorouracil + irinotecan;
AST, aspartate aminotransferase;
ALT, alanine aminotransferase;
T-Bil, total bilirubin;
Scr, serum creatinine.

抗 EGFR 抗体薬使用後の皮膚状態の経時的変化

抗 EGFR 抗体薬開始後の各患者における経皮水分蒸散量を経時的に測定し、抗 EGFR 抗体薬投与に伴う皮膚状態の変化について検討した。その結果、顔・胸・背中の経皮水分蒸散量は初回投与時と比較して、投与 6 週目においていずれも有意に高い値を示した (図 1)。

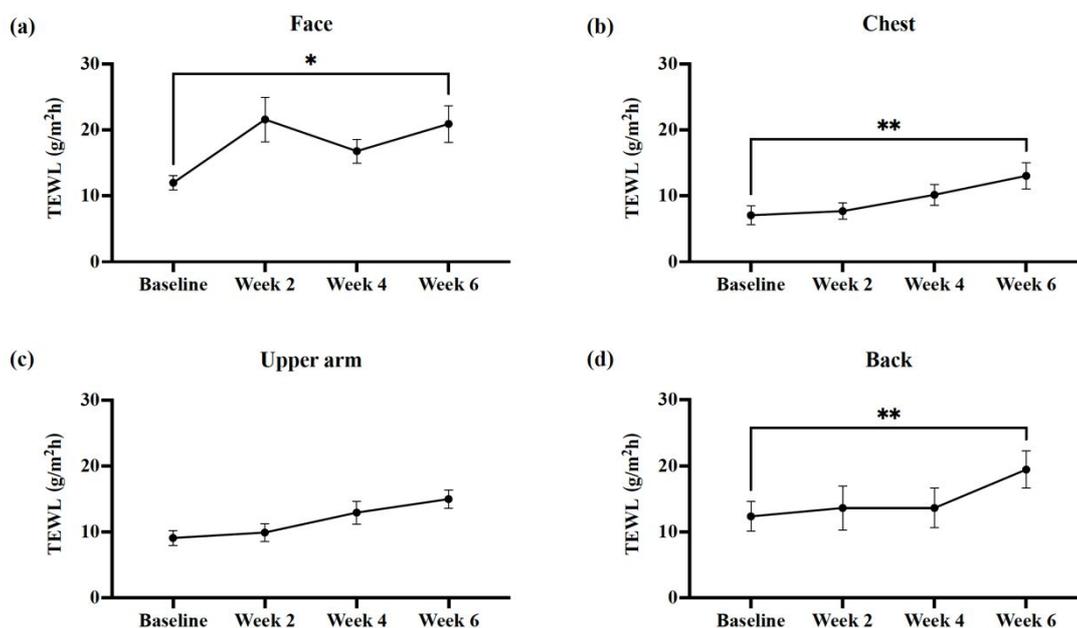


図1 各測定部位における経皮水分蒸散量の経時的変化

皮膚障害発現に影響を及ぼす要因の解析

評価期間中でのざ瘡様皮疹の最大 grade により、対象患者を 2 群に分類し、各群での患者背景を比較して、皮膚障害発現に影響を及ぼす要因について検討した。その結果、2 群間での患者背景の比較において、grade 2 以上の患者では grade 1 以下の患者と比較して、身長と体重がいずれも有意に大きかった (表 2)。

表2 皮疹gradeで分類した各群の患者背景 (n=12)

	皮疹grade		p値
	Grade 1 (G1) 以下 n=10	Grade 2 (G2) 以上 n=2	
性別 (男/女)	8/2	2/0	>0.999 ^a
年齢 (歳)、中央値 (四分位範囲)	69 (51.8 – 72.5)	46 (37.0 – 55.0)	0.1838 ^b
身長 (cm)、中央値 (四分位範囲)	167.6 (153.6 – 172.3)	183.5 (176.8 – 190.2)	0.0380 ^{b*}
体重 (kg)、中央値 (四分位範囲)	60.5 (50.6 – 65.8)	92.9 (85.0 – 100.8)	0.0059 ^{b**}
AST (IU/L)、中央値 (四分位範囲)	21.0 (17.8 – 37.0)	17.0 (15.0 – 19.0)	0.3373 ^b
ALT (IU/L)、中央値 (四分位範囲)	16.5 (13.0 – 23.3)	21.5 (18.0 – 25.0)	0.7157 ^b
T-Bil (mg/dL)、中央値 (四分位範囲)	0.45 (0.30 – 0.60)	0.40 (0.30 – 0.50)	0.7252 ^b
Scr (mg/dL)、中央値 (四分位範囲)	0.76 (0.69 – 0.94)	0.76 (0.75 – 0.76)	0.8162 ^b
保湿剤処方量 (g) (1ヶ月間)、中央値 (四分位範囲)	100.0 (100.0 – 137.5)	100.0 (100.0 – 100.0)	0.7014 ^c

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; Scr, serum creatinine;
^a, Fisher's exact test; ^b, Student's *t*-test; ^c, Mann-Whitney *U* test. **p* < 0.05, ***p* < 0.01

抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害と皮膚状態との関連性

評価期間中でのざ瘡様皮疹の最大 grade により、対象患者を 2 群に分類し、各群での経皮水分蒸散量を比較して、皮膚障害と皮膚状態との関連性について検討した。その結果、grade 2 以上の患者では、grade 1 以下の患者と比較して、顔 (投与 2 週目)・胸 (初回投与時、投与 2 週目、投与 6 週目)・背中 (投与 2 週目) の経皮水分蒸散量はいずれも有意に高い値を示した (図 2)。

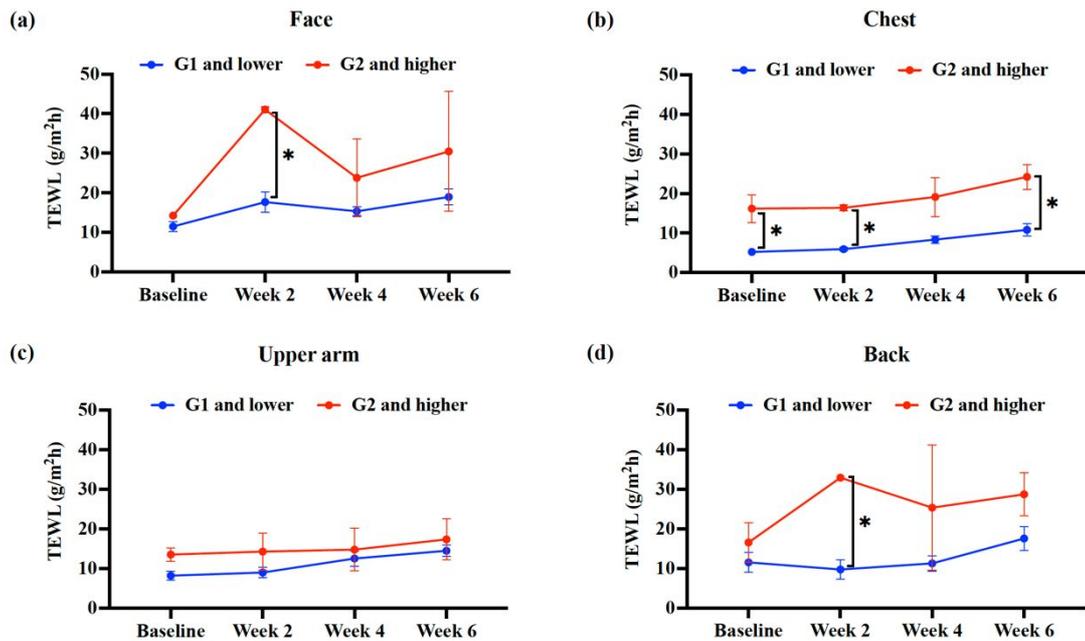


図2 皮疹gradeで分類した各群の経皮水分蒸散量の比較

~ の結果から、抗 EGFR 抗体薬によるがん薬物治療を行う際に、投与開始時に身長や体重が大きい患者、あるいは投与 2 週目に経皮水分蒸散量が高い患者では皮膚障害が重篤化する可能性があることが示唆された。従って、経皮水分蒸散量が皮膚障害のコントロールマーカーとして使用できる可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Hiroaki, Yaegashi Yukiko, Saito Yoko, Nihei Satoru, Tairabune Tomohiko, Ujiie Haruki, Asaka Junichi, Kudo Kenzo	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of risk factors for acneiform rash induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody drugs on survival: a retrospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-022-00253-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Hiroaki, Asaka Junichi, Tairabune Tomohiko, Ujiie Haruki, Matsuura Yukiko, Nihei Satoru, Kimura Toshimoto, Chiba Takeshi, Kudo Kenzo	4. 巻 46
2. 論文標題 Analysis of risk factors for skin disorders caused by anti epidermal growth factor receptor antibody drugs and examination of methods for their avoidance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1404～1411
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpt.13475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋 宏彰、小池 陽聡、佐々木 悠汰、八重樫 由紀子、齊藤 葉子、二瓶 哲、平船 寛彦、氏家 悠貴、朝賀 純一、工藤 賢三
2. 発表標題 抗EGFR抗体薬によるざ瘡様皮疹のリスク因子が生存率に及ぼす影響に関する後ろ向き観察研究
3. 学会等名 第32回 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 宏彰、引地 璃穂、渡辺 真由、八重樫 由紀子、齊藤 葉子、二瓶 哲、平船 寛彦、氏家 悠貴、朝賀 純一、工藤 賢三
2. 発表標題 抗EGFR抗体薬の休薬・減量・中止に影響を及ぼすリスク因子と治療継続率に関する検討
3. 学会等名 日本病院薬剤師会 東北ブロック第11回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 宏彰、三浦 莉奈、山崎 華、朝賀 純一、平船 寛彦、氏家 悠貴、松浦 由紀子、二瓶 哲、木村 聡元、工藤 賢三
2. 発表標題 抗EGFR抗体薬による皮膚障害発現に影響を与えるリスク因子の解析とその回避方法
3. 学会等名 第31回 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 慎也、高橋 宏彰、平船 寛彦、朝賀 純一、工藤 賢三
2. 発表標題 抗EGFR抗体薬による皮膚障害発現に影響を及ぼす要因に関する後ろ向き観察研究
3. 学会等名 東北ブロック第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 宏彰、佐々木 慎也、平船 寛彦、千葉 健史、朝賀 純一、工藤 賢三
2. 発表標題 抗EGFR抗体薬による皮膚障害発現に影響を与える要因に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------