



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1884号
学位記番号	論 第1652号
氏名	渡辺 正一
授与年月日	平成 30年 2月 28日
学位論文の題名	Dermopathy associated with cetuximab and panitumumab: an investigation of the usefulness of moisturizers in its management セツキシマブおよびパニツムマブによる皮膚障害に関する基礎情報の取得と保湿薬の有用性の検討 Clin Cosmet Investig Dermatol. Vol. 10 : P. 353-361, 2017
論文審査担当者	主査： 山崎 小百合 副査： 飯田 真介, 森田 明理

論文内容の要旨

1. はじめに

癌治療薬である分子標的治療薬のなかで、上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬では、ざ瘡様皮疹や皮膚乾燥などの皮膚障害が高頻度に発現するが、皮膚乾燥についての客観的な評価に基づくエビデンスは未だ報告が少ない。そこで、EGFR阻害薬であるセツキシマブおよびパニツムマブが皮膚生理機能に及ぼす影響について客観的な評価を行い、EGFR阻害薬による皮膚乾燥に対する保湿薬の有用性について検討した。

2. 対象および方法

セツキシマブまたはパニツムマブを投与する結腸・直腸癌あるいは頭頸部癌患者とし、保湿薬を予防的に塗布する予防療法群と、症状発現後に保湿薬を塗布する対症療法群とに 1:2 で割り付けた。EGFR 阻害薬の投与開始前および投与開始 1~6 週後に、顔面、胸部、上腕外側における皮膚の自覚症状 (痒み)、他覚所見 (乾燥、落屑) の評価、角層水分量および皮脂量の測定を行い、また、ざ瘡様皮疹、紅斑、丘疹の有無を評価した。

主要評価項目は、皮膚障害の発現に関しては角層水分量および皮脂量の測定、保湿薬の有用性に関しては角層水分量の測定および皮膚所見 (乾燥、落屑) とした。

統計学的解析として、角層水分量および皮脂量について、EGFR 阻害薬投与前後における比較を 1 標本 t 検定、群間比較を 2 標本 t 検定により行った。皮膚所見 (乾燥、落屑) スコアについては、Wilcoxon 検定を行った。有意水準は、危険率 5%未満 ($p < 0.05$ 、両側検定) とした。

3. 結果

1) 患者背景

2013 年 1 月~2015 年 12 月に 22 例が登録され、最終的に解析対象となったのは予防療法群 6 例 (平均年齢 64 歳、男性 5 例) および対症療法群 9 例 (平均年齢 71 歳、男性 7 例) の計 15 例で、癌種は結腸・直腸癌が 7 例、頭頸部癌が 8 例、投与された EGFR 阻害薬はセツキシマブが 12 例、パニツムマブが 3 例であった。

2) EGFR 阻害薬による角層水分量、皮脂量の変化

保湿薬の予防的塗布を行わない対症療法群を対象に、EGFR 阻害薬が皮膚に及ぼす影響について検討した。角層水分量は、EGFR 阻害薬の投与により、顔面、胸部、上腕外側で投与前はそれぞれ、65.71 AU、70.72 AU、55.50 AU であったが、6 週後には 52.71 AU ($p=0.099$)、66.96 AU ($p=0.592$)、42.95 AU ($p=0.017$) に低下した。皮脂量は、顔面で投与前の $75.06\mu\text{g}/\text{cm}^2$ から 6 週後には $76.19\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($p=0.952$) とわずかに増加したが、胸部では $17.22\mu\text{g}/\text{cm}^2$ から $7.47\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($p=0.160$) に、上腕外側では $6.22\mu\text{g}/\text{cm}^2$ から $0.56\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($p=0.133$) にそれぞれ低下した。

3) EGFR 阻害薬による皮膚所見の変化

ざ瘡様皮疹については、2 週間後がピークで顔面では 55.6%、胸部では 22.2% で出現した。6 週間後においても顔面で 22.2%、胸部で 11.1% に発現を認めた。乾燥は、顔面では投与前の 0.00 から 6 週後には 1.33 ($p=0.010$) に、胸部では 0.22 から 1.33 ($p=0.008$) に、上腕外側では 0.22 から 1.44 ($p=0.008$) にスコアが上昇した。落屑は、顔面では投与前の 0.00 から 6 週後には 1.00 ($p=0.014$) に、胸部では 0.00 から 0.67 ($p=0.034$) に、上腕外側では 0.00 から 0.78 ($p=0.020$) にスコアが上昇した。

4) 保湿薬の有用性

対症療法群ではすべての部位で角層水分量が低下した（ $-3.76 \sim -13.00$ AU）が、予防療法群では胸部（ $+7.64$ AU、 $p=0.158$ ）および上腕外側（ $+0.07$ AU、 $p=0.986$ ）で角層水分量が上昇した。皮脂量は、対症療法群では胸部および上腕外側で低下した（ $-5.67 \sim -9.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）が、予防療法群ではすべての部位（顔面： $+10.92 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $p=0.370$ 、胸部： $+2.21 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $p=0.758$ 、上腕外側： $+0.38 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $p=0.268$ ）で皮脂量が上昇した。ざ瘡様皮疹の発現には両群で有意な差はなかった。乾燥は、対症療法群では顔面、胸部、上腕外側でスコアがそれぞれ投与前と比較して投与6週後には1.33、1.11、1.22上昇したが、予防療法群では1.50、0.66、0.50の上昇であった。落屑のスコアは、対症療法群では、それぞれ1.00、0.67、0.78の上昇が、予防療法群では、1.17、0.50、0.50の上昇であった。

観察期間中、保湿薬の塗布に起因すると考えられる有害事象の発現は認めなかった。

5) 結論

EGFR 阻害薬の投与により、角層水分量、顔面以外の皮脂量、ざ瘡様皮疹、乾燥、落屑が悪化することが示された。また、保湿薬はEGFR 阻害薬による角層水分量、皮脂量、乾燥に対して有効であることが示された。

論文審査の結果の要旨

癌治療薬である分子標的治療薬のなかで、上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬では、ざ瘡様皮疹や皮膚乾燥などの皮膚障害が高頻度に発現するが、皮膚乾燥についての客観的な評価に基づくエビデンスは未だ報告が少ない。EGFR阻害薬の皮膚生理機能に及ぼす影響について客観的な評価を行い、EGFR阻害薬による皮膚乾燥に対する保湿薬の有用性について検討した。

対象および方法

セツキシマブまたはパニツムマブを投与する結腸・直腸癌あるいは頭頸部癌患者とし、保湿薬を予防的に塗布する予防療法群と、症状発現後に保湿薬を塗布する対症療法群とに 1:2 で割り付けた。EGFR 阻害薬の投与開始前および投与開始 1~6 週後に、顔面、胸部、上腕外側における皮膚の自覚症状（痒み）、他覚所見（乾燥、落屑）の評価、角層水分量および皮脂量の測定を行い、ざ瘡様皮疹、紅斑、丘疹の有無を評価した。主要評価項目は、皮膚障害の発現に関しては角層水分量および皮脂量の測定、保湿薬の有用性に関しては角層水分量の測定および皮膚所見（乾燥、落屑）とした。

結果

患者背景 2013 年 1 月~2015 年 12 月に 22 例が登録され、最終的に解析対象となったのは予防療法群 6 例および対症療法群 9 例の計 15 例で、癌種は結腸・直腸癌が 7 例、頭頸部癌が 8 例、投与された EGFR 阻害薬はセツキシマブが 12 例、パニツムマブが 3 例であった。

EGFR 阻害薬による角層水分量、皮脂量の変化 保湿薬の予防的塗布を行わない対症療法群を対象に、EGFR 阻害薬が皮膚に及ぼす影響について検討した。角層水分量は、EGFR 阻害薬の投与により、顔面、胸部、上腕外側で低下した。皮脂量は、顔面でわずかに増加したが、胸部、上腕外側では低下した。

EGFR 阻害薬による皮膚所見の変化については、ざ瘡様皮疹については、2 週間後がピークで顔面では 55.6%、胸部では 22.2% で出現した。乾燥は、顔面では投与前の 0.00 から 6 週間後には 1.33 ($p=0.010$) に、胸部では 0.22 から 1.33 ($p=0.008$) に、上腕外側では 0.22 から 1.44 ($p=0.008$) にスコアが上昇した。落屑は、顔面では投与前の 0.00 から 6 週間後には 1.00 ($p=0.014$) に、胸部では 0.00 から 0.67 ($p=0.034$) に、上腕外側では 0.00 から 0.78 ($p=0.020$) にスコアが上昇した。

保湿薬の有用性としては、対症療法群ではすべての部位で角層水分量が低下した（ $-3.76 \sim -13.00$ AU）が、予防療法群では胸部（ $+7.64$ AU, $p=0.158$ ）および上腕外側（ $+0.07$ AU, $p=0.986$ ）で角層水分量が上昇した。皮脂量は、対症療法群では胸部および上腕外側で低下した（ $-5.67 \sim -9.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）が、予防療法群ではすべての部位（顔面： $+10.92 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $p=0.370$ 、胸部： $+2.21 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $p=0.758$ 、上腕外側： $+0.38 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $p=0.268$ ）で皮脂量が上昇した。乾燥は、対症療法群では顔面、胸部、上腕外側でスコアがそれぞれ投与前と比較して投与 6 週間後には 1.33、1.11、1.22 上昇したが、予防療法群では 1.50、0.66、0.50 の上昇であった。

結論

EGFR 阻害薬の投与により、角層水分量と顔面以外の皮脂量の低下、そしてざ瘡様皮疹、乾燥、落屑が悪化することが示された。また、保湿薬は EGFR 阻害薬による角層水分量、皮脂量、乾燥に対して有効であることが示された。

【審査の内容】十数人の聴衆の前で約 20 分間の論文内容のプレゼンテーション後、主査の山崎教授からは、保湿剤の外用方法、前の STEP 試験との違いなど 8 項目、第 1 副査の飯田教授からは、セツキシマブ・パニツムマブの構造の違い、薬剤によって皮膚障害に差があるか、不均等なランダム化の理由はなど、9 項目の質問がなされた。森田教授からは、皮膚科診療で用いられる抗体医薬品とアトピー性皮膚炎における保湿薬の使用の意義など、2 項目の質問がなされた。いずれにも十分に満足できる回答があり、学位論文の主旨を十分に理解していると考えられた。本研究は、EGFR 阻害薬による皮膚障害に対する保湿剤の有用性を示したものであり、今後の臨床での治療法の発展に有意義な知見であると考えられた。よって、本論文の著者には博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 山崎小百合 副査 飯田真介 森田明理