

CASE REPORT

EGFR-TKI によるざ瘡様皮疹に対し アダパレンが有効であった 2 例

立原素子¹・徳永俊太郎¹・田村大介¹・
小林和幸¹・船田泰弘¹・西村善博¹

Successful Treatment with Adapalene for EGFR-TKI-induced Acneiform Eruptions

Motoko Tachihara¹; Shuntaro Tokunaga¹; Daisuke Tamura¹;
Kazuyuki Kobayashi¹; Yasuhiro Funada¹; Yoshihiro Nishimura¹

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are key drugs for patients with EGFR mutations. However, the therapeutic management of EGFR-TKI-induced eruptions is sometimes challenging. **Case 1.** A 47-year-old man was diagnosed with advanced lung adenocarcinoma (cT4N3M1b, stage IV) harboring an exon 19 deletion of EGFR. Erlotinib was administered as a second-line chemotherapy, and the patient was subsequently started on therapy with topical adapalene (0.1%) gel applied nightly for acneiform eruptions on the chest that persisted after the completion of treatment with topical steroids. One month later, the eruptions had moderately reduced. **Case 2.** A 70-year-old man with advanced lung adenocarcinoma (cT1aN1M1b, stage IV) harboring an L858R point mutation of EGFR was treated with gefitinib as a second-line chemotherapy. Eruptions resistant to topical steroids appeared on his back and legs and were remarkably improved with the application of topical adapalene (0.1%) 17 days later. **Conclusions.** Adapalene may alleviate EGFR-TKI-induced acneiform eruptions resistant to topical steroids. Investigations are needed to determine the optimal use of adapalene.

(JLCC. 2014;54:978-982)

KEY WORDS — Adapalene, Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), Acneiform eruption, Lung cancer

Reprints: Motoko Tachihara, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunokicho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650-0017, Japan (e-mail: mt0318@med.kobe-u.ac.jp).

Received August 8, 2014; accepted November 25, 2014.

要旨 — **背景.** 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する key drug であるが、高率に皮疹を生じ、そのマネジメントに苦慮する場合がある。 **症例.** 症例 1. 47 歳、男性。肺腺癌 (cT4N3M1b, stage IV, EGFR exon 19 deletion 陽性) に対し、二次治療としてエルロチニブを開始した。前胸部のざ瘡様皮疹に対し、ステロイド外用剤を使用したが増悪したため、アダパレン (0.1%) の塗布を開始した。1 か月後には皮疹の改善がみられた。症例 2. 70 歳、男性。肺腺癌 (cT1aN1M1b, stage IV, EGFR L858R

陽性) に対し、二次治療でゲフィチニブを開始した。背部にざ瘡様皮疹が出現し、ステロイド外用剤で一度改善したがその後増悪したため、アダパレン (0.1%) を塗布した。塗布 17 日目には皮疹の著明な改善を認めた。 **結論.** ステロイド外用剤で改善しない EGFR-TKI による皮疹に対し、アダパレンが有用である可能性が示唆された。アダパレンの適応と投与方法について今後検討が必要である。

索引用語 — アダパレン, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI), ざ瘡様皮疹, 肺癌

¹神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科分野。
別刷請求先: 立原素子, 神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科分野, 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7 丁目 5

番 1 号 (e-mail: mt0318@med.kobe-u.ac.jp)。
受付日: 2014 年 8 月 8 日, 採択日: 2014 年 11 月 25 日。

はじめに

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の key drug である。しかし、EGFR-TKI は 60~80% に皮膚障害をひきおこし、患者の QOL を低下させるだけでなく、投薬の減量・中止の原因となることもある。アダパレンは 2008 年に国内承認された尋常性ざ瘡の治療薬であるが、EGFR 阻害薬によるざ瘡様皮膚に対してもその有効性が期待される。今回、ステロイド外用剤で改善しない EGFR-TKI によるざ瘡様皮疹に対し、アダパレンが有用であった 2 例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：47 歳，男性。

主訴：咳嗽。

現病歴：2012 年 2 月より咳嗽が出現し、前医を受診した。胸部 CT にて右上葉に腫瘤影を指摘され、当科紹介受診となった。精査にて肺腺癌 (cT4N3M1b, PUL, stage IV) と診断され、EGFR 遺伝子の exon 19 欠失がみられた。初回治療として Cisplatin (CDDP) 75 mg/m² + Pemetrexed (PEM) 500 mg/m² の化学療法を 4 コース施行後、PEM 維持療法 (500 mg/m²) を 8 コース施行され、最大効果は PR であった。2013 年 2 月に腫瘍の増大を認め、二次治療としてエルロチニブが導入された。

既往歴：25 歳 左気胸手術，35 歳 C 型肝炎。

喫煙歴：16~46 歳まで 20 本/日。

職業歴：車の整備士。

臨床経過 (Figure 1)：エルロチニブ投与 2 か月後の CT では、PR が得られた。皮膚障害予防に保湿剤 (ヘパリン類似物質) ヒルドイド®ソフト軟膏を 1 日 2 回塗布していたが、day 23 に Grade 1 (CTCAE v4.0) の頭部掻痒感、day 34 に前胸部および背部に Grade 1 のざ瘡様皮疹が出現した。頭皮にはベタメタゾン吉草酸エステルローション (リンデロン®ローション)、顔面にはヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム (ロコイド®クリーム)、体幹にはクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 (デルモベート®軟膏) を 1 日 2 回塗布したが day 65 に Grade 2 の皮疹となったため、アダパレン (0.1%) の 1 日 1 回入浴後の塗布を開始した (Figure 2a)。1 か月後には発疹数の減少と丘疹の隆起の改善がみられ、色素沈着を示した (Figure 2b)。その後は皮疹の残存する部位にアダパレンの塗布を継続した。

症例 2：70 歳，男性。

主訴：背部痛。

現病歴：2011 年 5 月より右背部痛が出現し、7 月前医

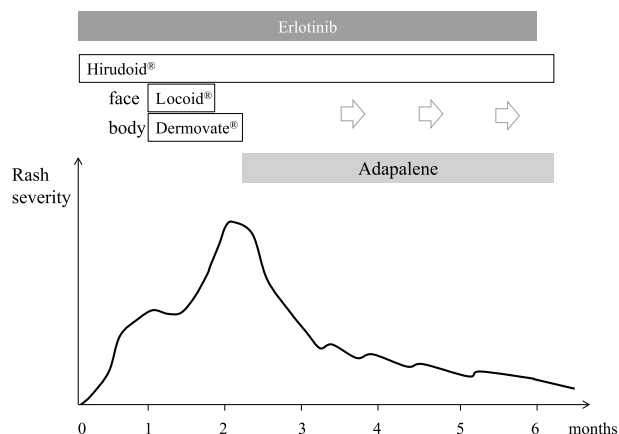


Figure 1. Clinical course in case 1.

受診。胸部 CT にて右中葉に結節がみられ、2011 年 7 月当科紹介受診となった。精査にて、肺腺癌 (cT1aN1M1b, OSS, stage IV) と診断された。EGFR 遺伝子変異は L858R が陽性であった。初回治療として CDDP 75 mg/m² + PEM 500 mg/m² の化学療法を 4 コース施行後、痛みのあった骨盤・胸椎転移巣に対し放射線治療 (30 Gy/10 Fr) が施行された。最大効果は PR であった。2013 年 7 月の PET で、原発巣および右肺門リンパ節の増大を認め、2013 年 8 月より二次治療としてゲフィチニブを開始した。

既往歴：40 歳 肺結核，65 歳 高脂血症。

喫煙歴：23~58 歳まで 20 本/日。

職業歴：クリーニング業。

臨床経過 (Figure 3)：ゲフィチニブ 1 か月後の CT では、21% の縮小が得られた。皮膚障害予防にヒルドイド®ソフト軟膏を 1 日 2 回塗布していたが、day 15 に顔面および前胸部に Grade 1 のざ瘡様皮疹が出現した。day 30 に頭部皮疹が、day 66 に鼻腔内に発疹が出現した。頭皮・鼻腔にはリンデロン®ローション、顔面にはロコイド®クリーム、体幹にはベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 (アンテベート®軟膏) やデルモベート®軟膏を 1 日 2 回塗布し、一度体幹の皮疹は改善したが、day 110 に背部・大腿部に Grade 2 の皮疹が出現したため、アダパレン (0.1%) の 1 日 1 回入浴後の塗布を開始した (Figure 4a)。17 日後には皮疹の著明な改善を確認した (Figure 4b)。その後、他部位にも皮疹が出現したがアダパレンの塗布にて改善した。現在は、皮疹が生じ始めたらアダパレンを塗布し、皮疹の増悪を抑えている。

考 察

EGFR-TKI は、その治療効果とひきかえに、特徴的な

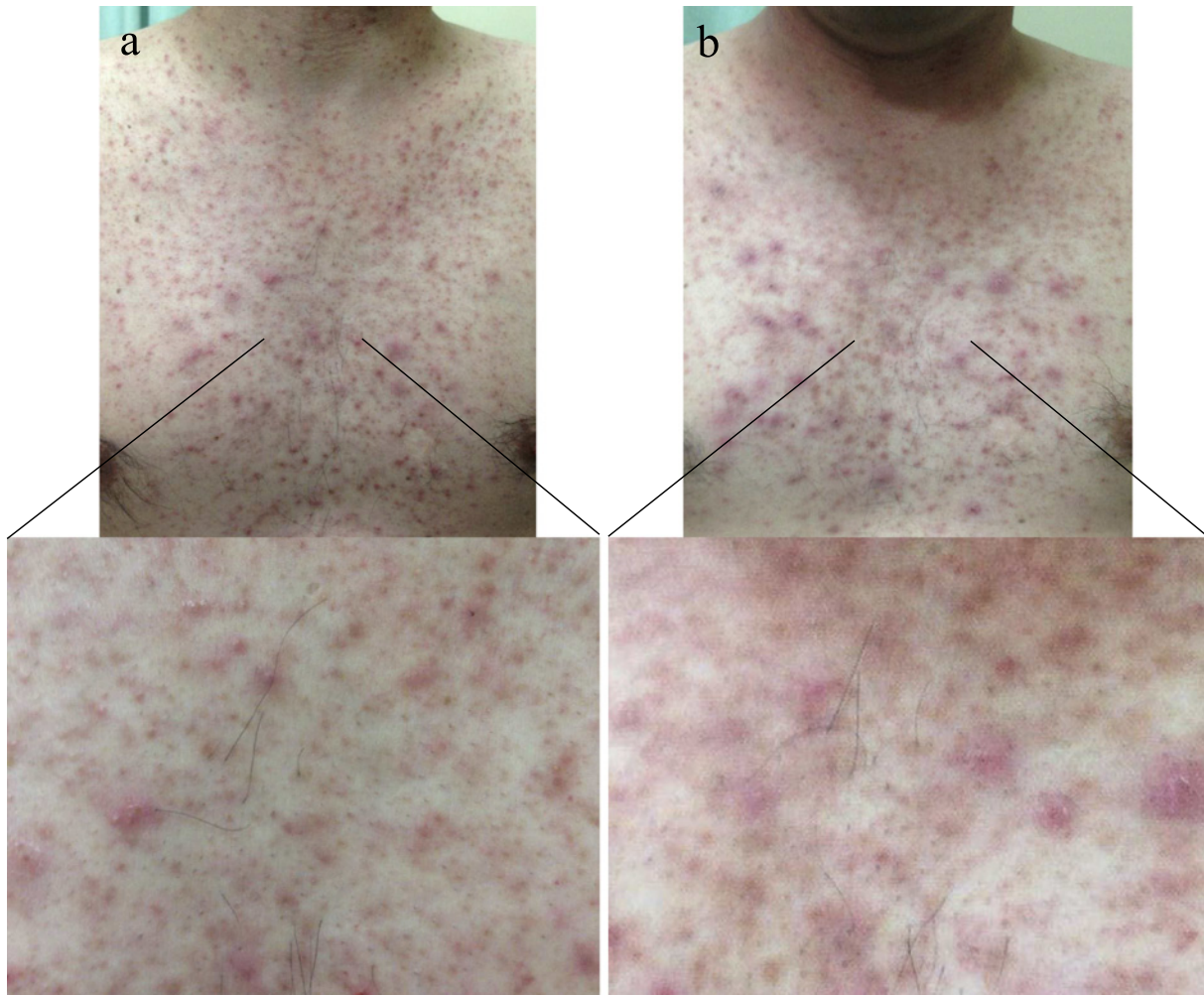


Figure 2. Erlotinib-induced acneiform eruptions on the chest. **a)** Before the application of adapalene. **b)** One month later. The acneiform eruptions had moderately improved, whereas post-inflammatory pigmentation remained.

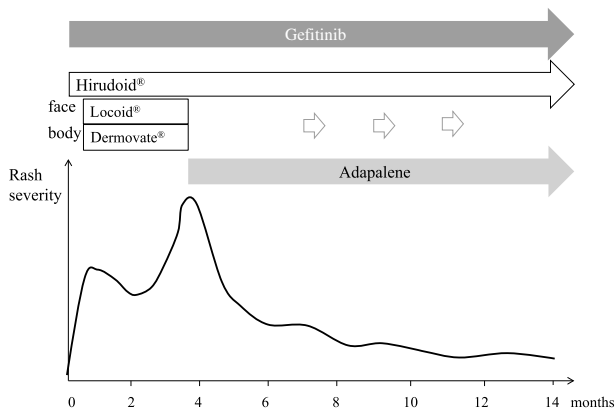


Figure 3. Clinical course in case 2.

皮膚障害が高頻度に出現する。エルロチニブにおいては皮疹の重症度が予後と相関があることから、皮膚障害を

マネージメントしながら EGFR-TKI を継続することが重要である。¹ 皮疹マネージメントの指針では、服薬当初よりスキンケアおよび保湿剤の塗布が重要とされる。皮疹の予防として、抗炎症作用を有するミノサイクリンなどのテトラサイクリン系抗菌薬の効果が示されてきている。^{2,3} 治療として強力なステロイド外用剤を併用するが、それでも皮疹が改善せずそのコントロールに難渋する場合もある。

EGFR-TKI や抗 EGFR モノクローナル抗体といった EGFR 阻害薬により、皮膚の活性型 EGFR が著しく減少し、そのためケラチノサイトの角化異常が生じ、角質の菲薄化や不全角化が生じると報告されているが、⁴ EGFR 阻害薬による皮膚障害発症の機序はまだまだ解明されていない点が多い。また EGFR 阻害薬は、上皮角化細胞で CCL2, CCL5 といった炎症性ケモカインを誘導し炎症を惹起させると報告されている。^{5,6}

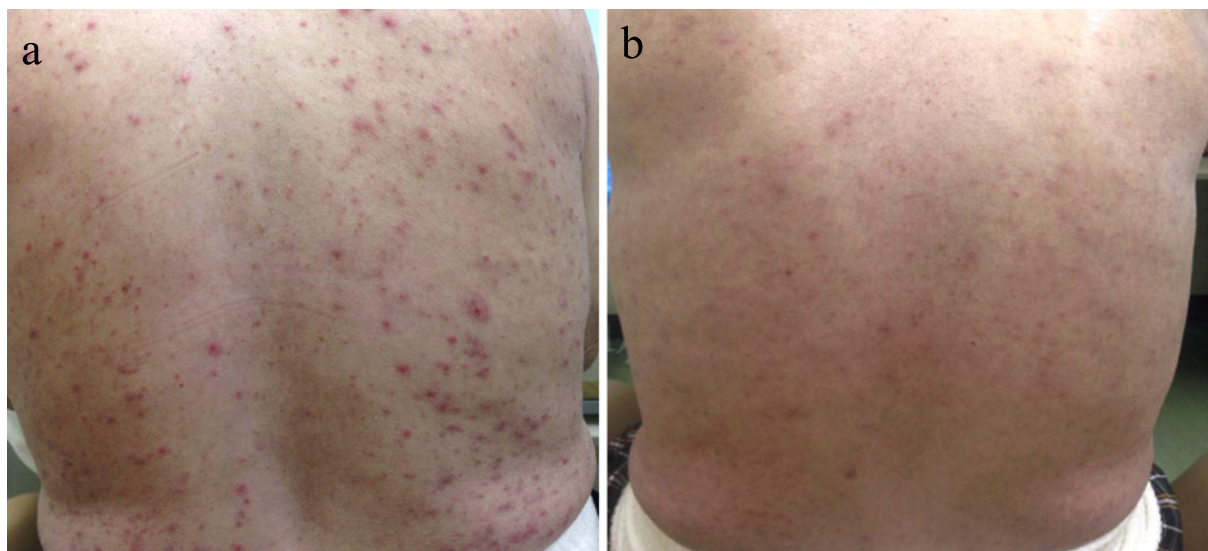


Figure 4. Gefitinib-induced acneiform eruptions on the back. **a)** Before the application of adapalene. **b)** Seventeen days later. The acneiform eruptions had remarkably improved.

アダパレンは尋常性ざ瘡の治療薬で、表皮細胞の核内レチノイド受容体 γ (RAR γ) に結合し、レチノイド様作用を示す。⁷ それにより標的遺伝子の転写促進化を誘導し、表皮角化細胞の分化を抑制するほか、面皰減少作用、多核白血球の走化性抑制やアラキドン酸代謝の阻害による抗炎症作用を有する。⁸ また、レチノイン酸はEGFRのリガンドである heparin-binding EGF や amphiregulin を増加させ、これによりEGFR阻害薬の作用を軽減させている可能性も示唆されている。⁹ 近年、セツキシマブなどの抗EGFRモノクローナル抗体やゲフィチニブなどのEGFR-TKIによるざ瘡様皮疹や爪囲炎に対するアダパレンの有効性が報告され始めている。¹⁰⁻¹² アダパレンは上記のような作用機序のため、尋常性ざ瘡においては治療効果と予防効果を有するため、発疹部を点で塗るのではなく、面で塗ることが推奨されている。EGFR-TKIの皮疹に対する塗布の方法には、一定の見解はない。効果発現まで2~3週間要することもあり、速効性ステロイド外用剤とアダパレンの併用を行う場合は、朝はステロイド外用剤、夜はアダパレンと、塗布するタイミングを分けるという方法もあるようである。今回の2症例は、ステロイド外用剤が効果なく、増悪した皮疹に対して使用したためステロイド外用剤と併用せず、アダパレンに切り替えたが、10日ぐらいからその効果が現れた。アダパレンの副作用として、皮膚乾燥や発赤などが生じることがある。尋常性ざ瘡にアダパレンを使用する際にも、洗浄した清潔な皮膚を化粧水などで十分保湿し、その後アダパレンを塗布することが推奨されており、それに準じた使用方法が望ましいと考えられた。

なお、本症例は2症例ともミノサイクリンの併用をしなかった。ミノサイクリンには肝機能障害・浮遊感・色素沈着などの副作用が生じることがあるため、それを危惧して併用しなかったが、その皮疹に対する予防効果が示されているため、当初より併用することが望ましかったかもしれない。

結 語

今回、ステロイド外用剤で改善しないEGFR-TKIによる皮疹に対し、アダパレンが有用であった2例を報告した。アダパレンはEGFR-TKIによるざ瘡様皮疹の新たなマネージメントの一つになる可能性があり、その適応と投与方法についての検討を前向きに評価する必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第99回日本肺癌学会関西支部会(2014年2月、姫路)にて報告した。

REFERENCES

1. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3913-3921.
2. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylac-

- tic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007;25:5390-5396.
3. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer*. 2008;113:847-853.
 4. 山崎直也. 皮膚毒性への対策. 内科. 2009;103:316-320.
 5. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:803-812.
 6. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, Bühren BA, Amberg N, Smolle V, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5:199ra111.
 7. Michel S, Jomard A, Démarchez M. Pharmacology of adapalene. *Br J Dermatol*. 1998;139(Suppl 52):3-7.
 8. Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:S96-S103.
 9. Rittié L, Varani J, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Retinoid-induced epidermal hyperplasia is mediated by epidermal growth factor receptor activation via specific induction of its ligands heparin-binding EGF and amphiregulin in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2006;126:732-739.
 10. DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:500-505.
 11. Fukunaga A, Nakamura F, Yoshinaga N, Inano S, Maruyama W, Hirata H, et al. Successful treatment with combined chemotherapy of two adult cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis in recipients of umbilical cord blood cell transplantation. *Int J Hematol*. 2011;93:551-554.
 12. Hachisuka J, Yunotani S, Shidahara S, Moroi Y, Furue M. Effect of adapalene on cetuximab-induced painful periungual inflammation. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:e20-e21.