

症 例

2010年8月3日受付

分子標的治療薬エルロチニブによる皮膚病変に対し シイタケ菌糸体培地培養エキス (L・E・M[®]) クリームが奏効した1例

二村昭彦*¹ 東口高志*¹ 伊藤彰博*¹

抄 録

患者は73歳、女性。肺癌術後再発、脳転移に対し、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療を行ったところ頸部と前胸部に痛みと痒みを伴う皮膚障害を併発。皮膚障害に対しステロイド外用剤を使用した効果が得られず、抗がん剤の服用を中止。皮膚症状軽快したため、再び抗がん剤治療を開始したが、同様の皮膚障害を併発したため、ステロイド外用薬等の支持療法に加え、シイタケ菌糸体培地培養エキスクリーム (L・E・Mクリーム) を使用したところ皮膚症状が著明に改善し、治癒に至った。上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による難治性の皮膚障害において、L・E・Mクリームの使用は安全性も含め臨床的有效性が示唆された。

■キーワード：シイタケ菌糸体培地培養エキスクリーム、脂漏性皮膚炎、エルロチニブ

A Case of Effect Shiitake Hypa Culture Educt (L.E.M) Cream was Highly Effective for Treating Intractable Drug Eruptions Caused by Erlotinib, A Molecular-Targeted Therapeutic Agent: Futamura A*¹, Higashiguchi T*¹ and Ito A*¹ (*¹Department of Surgery & Palliative Medicine, Fujita Health University School of Medicine)

A 73-year-old woman, who had been diagnosed with metastatic brain tumor of lung cancer origin, came to our hospital for chemotherapy. She was administered epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. Skin eruptions with pain and itching occurred on her neck and anterior chest region. A diagnosis was made of drug eruption, and medication with topical steroids was started. As there was no improvement in the eruptions, Shiitake Hypa Culture Educt cream (L・E・M cream) was applied in addition to supportive therapy including topical steroids, after which the eruptions healed completely. L・E・M cream was highly effective for treating intractable drug eruptions caused by epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.

Key words: Shiitake Hypa Culture Educt Cream, Seborrheic dermatitis, Erlotinib

Jpn J Cancer Clin 56(5): 395~399, 2010

はじめに

シイタケ菌糸体培地培養エキス (Lentinus edodes mycelia : 以下、L・E・M と略す) は、

バガス (サトウイキビの搾りかす) を主成分とした固形培地でシイタケ菌を培養し、発芽前に酵素処理した後、熱水抽出・精製した粉末であり、経口摂取による肝障害防御効果¹⁾、抗腫瘍効果²⁾、免疫賦活効果³⁾などが認められ、健康食品として用いられている。また、L・E・M含有クリーム製剤は、皮膚血流量の増加作用、保湿効果、美白

*1 藤田保健衛生大学医学部外科・緩和医療学講座

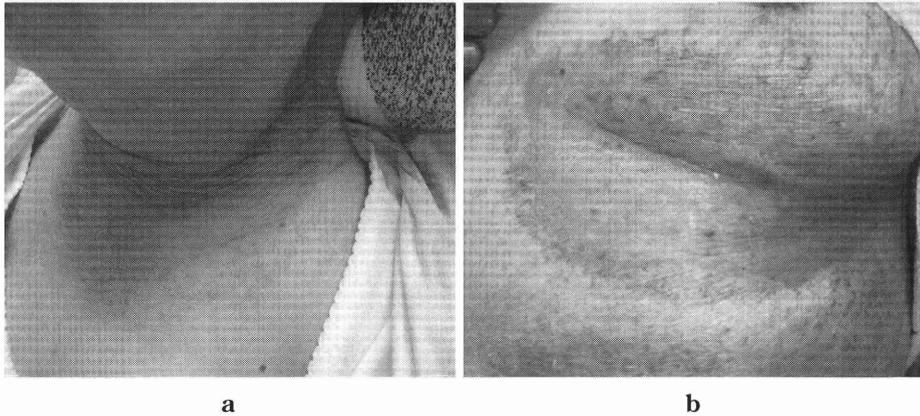


図1 エルロチニブ塩酸塩による脂漏性皮膚炎（使用前）
a：左頸部，b：左胸部。

効果のある化粧品として開発され販売されている⁴⁾，このクリーム製剤は，L・E・M含有による種々の効果が期待され，皮膚疾患の治療の一助になるものと考えられる。

近年，がん腫や標的分子に特異的な作用を有する分子標的治療薬は，高い抗腫瘍効果とともに正常細胞に対する毒性の低いことが期待されており，従来の抗がん剤の最も代表的で注意すべき有害事象であった骨髄抑制が問題となくなっているものが多い。しかし，一方ではこれまで見られなかったような皮膚症状が高頻度に出現することが明らかになってきた。今回，当科においてエルロチニブ（タルセバ[®]）の副作用による皮膚障害を来し，ステロイド外用剤を使用したが軽快しなかったため，コアレム[®]L・E・Mクリーム（以下，L・E・Mクリームと略す。株式会社ヒューマラボ）を使用したところ，皮膚症状が治癒した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：73歳，女性。

病 名：肺癌術後再発，脳転移。

主 訴：ふらつき，頸部と前胸部の皮膚の痛みと痒み。

既往歴：特記事項なし（特に，皮疹などの皮膚病変の既往なし）。

家族歴・飲酒歴・喫煙歴：特記事項なし。

現病歴：2007年12月4日，右肺癌にて手術を施行，pT4N1M0）中分化型腺癌，stage III Bと診断。2008年4月に肺内転移を認め，ゲフィチニブ（イレッサ[®]）の投与を開始した。2008年5月には，新たに脳転移を認め，同部に対しガンマナイフ治療が実施され，ガンマナイフ治療後は，脳の残存病変および脳以外のがん病変は認めていない。再発を予防するため同年8月よりエルロチニブによる治療が開始となったが，数日後に左頸部，左前胸部に脂漏性皮膚炎様紅斑が出現した。このため保湿用クリーム，ステロイド外用剤を使用したが，皮膚症状が改善しないため，やむなく内服を一時中止した。皮膚病変が軽快したため，エルロチニブによる治療が再開となるが，再度脂漏性皮膚炎が発現した。2009年4月高度のふらつきが出現し入院となる。

併用薬：エルロチニブ 150 mg；1錠（分1），エピナスチン塩酸塩 60 mg；2錠（分2），ミノサイクリン塩酸塩 50 mg；3錠（分3），イソソルビドゼリー 30 g；2個（分2），ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム

入院時現症（皮膚所見）：左頸部を中心に毛孔に一致した紅色の丘疹が多発し，さらに著明なそう痒，疼痛を伴う左前胸部の脂漏部位に紅斑を伴う脂漏性皮膚炎の所見を認め，分子標的治療薬の特徴的皮疹と考えられた（図1）。Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0による評価では，皮膚乾燥は日常生活に支障がある



図2 エルロチニブ塩酸塩による脂漏性皮膚炎（使用3日後）
a：左頸部. b：左胸部.

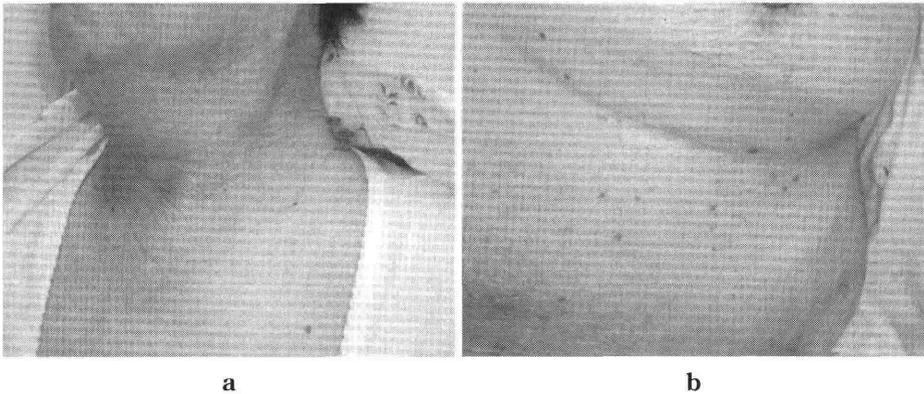


図3 エルロチニブ塩酸塩による脂漏性皮膚炎（使用1カ月後）
a：左頸部. b：左胸部.

Grade 3, そう痒は内服治療を要する Grade 2 より中等度の障害と判定された.

入院後の経過

頸部および前胸部の皮疹に対して副腎皮質合成ステロイド剤の外用を使用しつづけたが紅斑、疼痛を伴うそう痒が著明なためL・E・Mクリームの使用を開始した。L・E・Mクリーム使用2日目、紅斑はのこるが搔痒感は軽減、使用3日目、頸部・前胸部ともに紅斑が軽快し、搔痒感もさらに軽減した（図2）。外用開始30日後には、炎症を起こしていた患部の皮膚が脱落し、正常皮膚が形成され、痛み、搔痒感はいずれも完全に消退した（図3）。L・E・Mクリーム使用から約1

年が経過するが、現在もエルロチニブによる治療は中断・減量することなく継続されており、がん再発を認める事無く、皮膚障害の副作用もなく適切な管理が行われている。一方、がん特有の臨床症状である痛み、倦怠感、食欲、呼吸困難、気分の落ち込み、吐気、睡眠状況、便秘、口渇の9項目をフェース・スケール（0から10の11段階評価）により自己評価し、これら各症状の段階評価を経時的に解析するとともに、これら各段階評価をすべて加算して患者のQOLの指標としている臨床症状加算式総合評価⁵⁾では、L・E・Mクリーム使用前；痛み（8）、倦怠感（4）、気分の落ち込む（8）、不眠（8）より合計28点であったのが、使用3日目には食欲不振（4）、口渇（8）と合計12点、使用30日目には、0点とQOLの

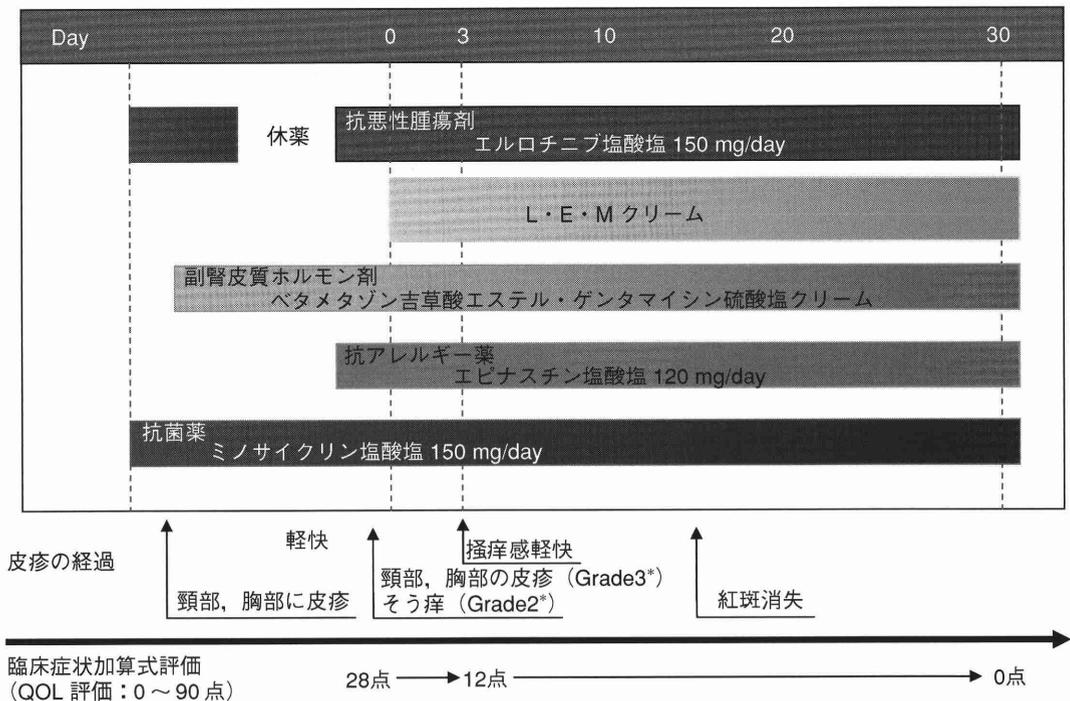


図4 治療および臨床経過 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0)

著しい向上が認められた (図4)。

考察

エルロチニブとは、上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であり、再発非小細胞肺癌の治療薬として用いられている。一方で高頻度に特異的な皮膚障害を生じることが知られており、その多様性は他の抗がん剤にはみられないものである。エルロチニブの国内第Ⅱ臨床試験における皮膚障害の発現率は、発疹 98.1%、皮膚乾燥 71.3%、そう痒症 69.4%であった。これらの発生機序についてはまだ全容が明らかにされていないが、その多くは、EGFR を介する組織の増殖や分化にかかわるシグナルの阻害により毛嚢の分化・増大が停止し、毛嚢の破壊、周囲の強い炎症反応が惹起されて生じると考えられている。すなわち、これらの皮膚症状は薬剤本来の分子生物学的作用により発現しているものと考えられ、むしろ治療効果や患者の予後と関連する重要な所見といえる。事実、ざ瘡様皮疹の重症度が患者の生存

率と正の相関がみられるという興味深い報告もある⁶⁾。このことから本剤による皮膚障害の副作用マネージメントを適切に行うことは、癌治療そのものを継続できるという観点から、極めて重要と考えられる。

今回、本症例に使用したL・E・Mクリームの成分であるシイタケ菌糸体培地培養エキスには、 β -1,3-D-グルカン、多糖タンパク質、リグニン、エリタデニン、プロビタミンD、ビタミンB1、B2等が含まれ様々な栄養成分が確認されており、これらの成分による皮膚血流増加作用と皮膚に存在する保湿成分を増やし、肌内部からの保水力を向上させるポリ- γ -グルタミン酸Naやアロエベラエキス、シア脂、ベタインなどの成分が相乗的に効果を示した可能性が考えられる。

まとめ

上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による難治性の皮膚障害において、シイタケ菌糸体培地培養エキスクリームの使用は安全性も含め臨床の有効性が示唆された。

文献

- 1) 東口高志, 伊藤彰博, 児玉佳之・他: C型慢性肝炎に対する *Lentinus edodes* mycelia-enriched diet (L・E・M®) の有効性および安全性に関する臨床的研究. *生物試料分析* **31**(3), 204-214, 2008
- 2) Shen J, Tanida M, Fujisaki Y, et al: Effect of the culture extract of *Lentinus edodes* mycelia on splenic sympathetic activity and cancer cell proliferation. *Auton Neurosci* **145**: 50-54, 2009
- 3) Morinaga H, Tazawa K, Tagoh H, et al: An *in vivo* study of hepatic and splenic interleukin-1 beta mRNA expression following oral PSK or LEM administration. *Jpn J Cancer Res* **85**: 1298-303, 1994
- 4) 橋本和子, 杉山直和, 春山喜一: 色素沈着と目尻のシワに対するシイタケ菌糸体培地培養エキス (L・E・M®) クリームとL・E・M粒状製剤との改善効果の比較. *薬理と治療* **37**(10), 869-876, 2009
- 5) 東口高志: がん終末期消化管閉塞の患者. NST完全ガイド・改訂版経腸栄養・静脈栄養の基礎と実践 (東口高志著), 照林社, 東京, 93-96, 2009
- 6) Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, et al: Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. *Clin Cancer Res* **11**(18), 6414-21, 2005