

ミノサイクリンと手足症候群

『ミノサイクリンが抗がん剤治療の際にでる副作用「手足症候群」に使用されることがあるようですが、どのような根拠で利用されるのでしょうか?』という質問を、ある病院薬剤師さん相手に学習会をしていた時に受けました。その回答案をここで紹介してみたいと思います。

1) ミノサイクリンとは

言わずと知れたテトラサイクリン系の抗生物質の1つですが、ざっと復習してみます。抗生物質に関する書籍は色々ありますが、ここでは手元にあるグッドマンギルマン薬理学第11版から箇条書きで抜粋してみます。

1. 好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に幅広く抗菌作用を持ち、さらにリケッチア、マイコプラズマ、クラミジア、非定型抗酸菌などの細胞壁を持たない微生物にも有効である。
2. 作用は細菌の蛋白質合成の場である30Sリボソームに結合して細菌に必要な蛋白質の合成を止める作用を持ちます。その結果、細菌は活動停止状態となり、人の体のもつ免疫作用によってその細菌を駆逐することになります。いわゆる静菌作用と呼ばれる作用を示します。
3. 耐性菌の存在も知られており、耐性には①テトラサイクリンを細菌の外にくみ出す経路を獲得する、②リボソームを保護する蛋白質の新たな産生によりテトラサイクリンのリボソームへの結合を回避する、さらに③新たに細菌が産生ようになった分解酵素によってテトラサイクリンが失活するなどの機構が知られています。
4. ミノサイクリンの吸収率は、ほぼ100%で分布は全身にひろがり骨髓液中へも良好に移行する。他のテトラサイクリン系と異なりミノサイクリンはほとんどが肝で代謝され、未変化体の尿中や糞便中への排泄は少量である。脂肪組織への貯留もあり投与中止後も長く体内に残存する。
5. 副作用としてはミゾオチ部分の焼灼感と疼痛、悪心・嘔吐などの消化器症状が見られやすいが、食事と共に服用することで回避できる。但しカルシウムを含む乳製品やその他金属イオンを含む制酸剤や食品との併用は吸収を阻害するので避ける。
6. 歯の着色に関する注意も必要で、短期、長期に関わらずテトラサイクリンで治療を受けた小児に永続的に歯が褐色に変色してしまうことがある。乳歯の着色は妊娠中期から生後4～6ヶ月の本剤の投与が関与し、永久歯の着色には歯冠が形成される生後数か月～5歳までの時期が関与する。

以上のように、幅広い抗菌作用を有しているのですが、耐性獲得の問題や副作用の問題もあって使用範囲は限定されており、普段から処方としても見る機会の少ない抗生剤といえるでしょう。

2) 手足症候群

本症候群の記事もいろいろありますが、ここでは大鵬薬品さんのホームページの記事を引用させていただきます（医療関係者向け情報→がん治療に携わる研修医・薬剤師の先生へ→Cancer Therapy.jp コンセンサス癌治療から）。

①症状

がん化学療法における「支持療法」というのがあります。これは有用と言われているがん化学療法が副作用のために継続できなくなるのをなんとか回避しようとして行われる副作用対策のことです。

最近のがん化学療法に用いられる薬剤は、従来からある抗がん剤の他に、ある特定の部位にターゲ

ットを絞って攻撃する分子標的薬が注目を浴びています。分子標的薬は主にはがん細胞で特に活動している部分を狙い打ちするタイプの薬なので、正常細胞へのダメージは少ないと考えられますが、なかなかシビアな副作用も知られています。また、その薬剤に特徴的な副作用もでていくようです。

手足症候群も分子標的薬に特徴的な皮膚障害の副作用といえます。症状には下記のようなものがあります。

1. **瘡様皮疹**：頭部、顔面、前胸部、下腹部、太腿の毛穴に一致した紅色の丘疹、黄色調の膿疱が出現するが、通常は細菌感染はない。
2. **脂漏性皮膚炎**：顔面、耳介、耳周囲、頭皮、前胸部、背部などに光沢を有する紅斑な鱗屑(フケ)
3. **皮膚乾燥**：鱗屑が付着し、全身がかかさな乾燥皮膚の状態になる。前腕や下腿ではうろこ状の鱗屑が、体幹では白い細かい粉が吹いたような外観になる。進行すると点状、さざ波様の亀裂を伴い、魚鱗癬様(サメ肌様)になる。
4. **爪囲炎**：指の爪甲周囲に紅斑や炎症を伴う色素沈着がみられ、陥入爪の好発部位に亀裂を生じて疼痛を伴うようになる。進行すると腫脹や肉芽を形成。
5. **掻痒症**：皮疹がまったくなく、痒みのみを呈する場合は少なく、皮膚乾燥や皮膚炎などに伴う。

②原因薬剤

- ・EGFR チロシンキナーゼ阻害薬：ゲフィチニブ(イレッサ®)、エルロチニブ(タルバ®)等
- ・抗EGFR抗体：セツキシマブ(アベタックス注®)等
- ・マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害薬：ソラフェニブ(ネクサール®)、スニチニブ(ステント®)

③手足症候群の発生機序

- ・詳細は不明。EGFは成長因子の1つでがん細胞のその受容体を阻害することは増殖抑制につながる。一方で正常皮膚においてEGFR活性が減少すると皮膚の正常な増殖が抑えられ、アポトーシス(細胞死)が誘導され、その結果炎症性物質が動員されて各種皮膚障害が生じるとされている。

④治療

- ・原則中止が考慮されるが、皮膚障害が強いほど癌の治療効果が良い場合もあり程度によっては支持療法を併用して治療が継続される場合もある。
- ・皮膚のケア；ぬるま湯のシャワーで低刺激性の石鹸を用いて肌を清潔に保つ。必要のない化粧をしない。直射日光は避ける。サイズのあった柔らかな歩きやすい靴を選ぶ。
- ・治療薬；ステロイド外用薬と抗生物質が基本。痒みが強い時は抗ヒスタミン薬の内服。抗生物質の併用にはミノサイクリンが第一選択であるが、細菌の二次感染症を生じている場合はもちろんであるが、細菌感染の無い時もミノサイクリンの持つ抗炎症作用が効果的に作用する。
■長々と書いてきましたが、ようやく回答が出てきたように思います。

【結論】ミノサイクリンは①その抗菌力の広さから二次感染症の予防と②抗炎症作用による皮膚症状の改善のために利用される。

3)ミノサイクリンの抗菌作用以外の作用

では、ミノサイクリンにはどのような抗菌作用以外の作用があるのでしょうか？

ここではPubMedと呼ばれる無料の文献検索システムを利用して、minocycline(ミノサイクリン)とanti-inflammatory(抗炎症作用)で検索してみました。いくつかあったのですが、“What is behind the non-antibiotic properties of minocycline?”という今回の問の回答にまさにぴったりの総説のような文献がヒットしました。それもこの1月に発行されたばかりの文献でした。Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez. J:Pharmacol Res. 2013 Jan;67(1):18-30.

残念ながらPubMedでは概要のみしか分からないのですが、概ね下記のようになります。

『ミノサイクリンには抗酸化作用があり、いくつかの酵素阻害活性があり、アポトーシスを阻害する作用があり、そして免疫細胞の活性化と増殖を制御する。これらの作用がミノサイクリンの免疫調整作用や抗炎症作用に関わっている』と。