

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
 總編輯：葉 鳳 英
 主 編：藥品諮詢組
 地 址：台南市勝利路 138 號
 電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第 1207 號

化學治療所導致的手足皮膚不良反應

黃韻竹、許美英

前言

病人在使用化療藥品一段時間之後，通常手足等部位容易發生皮膚毒性反應，出現紅、腫、不適、刺痛等症狀。1974 年 Zuehlke 將此症狀命名為手足症候群（hand-foot syndrome，簡稱 HFS），又稱為 acral erythema（肢端紅腫症）、Burgdorf's reaction 或 palmar-plantar erythema (PPE)。病人因疼痛導致日常活動受限，亦可能因此被迫中斷原本的治療計畫、降低治療劑量、或須改用其他替代性療法而影響治療成效。

症狀與分級

手足症候群會依症狀及嚴重程度予以分級，常用的分級有 National Cancer Institute (NCI) 及 World Health Organization (WHO) 兩種系統（表一），以下的討論將以 NCI 分級為主。

機轉與致病藥物

導致手足皮膚不良反應的藥品，除了具有細胞毒性的化療藥品造成「手足症候群」之外，服用多重激酶抑制劑（multi-kinase

本期要目

- 化學治療所導致的手足皮膚不良反應……………黃韻竹、許美英
- 藥物介紹：Mirabegron ………孫意惟、李惠娟
- 藥物介紹：Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil furamate ……………蔡承宏、施景耀

表一、手足症候群症狀分級系統比較

分級	NCI	WHO
一級	輕微的皮膚改變或皮膚炎（例如：發紅）且無疼痛感	手腳感覺遲鈍/異常
二級	皮膚改變（脫屑、小水泡、出血、水腫）或有疼痛感但不干擾正常功能	手握住物品和站立時會有不適症狀，皮膚呈現腫脹、紅斑
三級	潰瘍性皮膚炎或皮膚改變合併疼痛，且干擾正常功能	手、腳有疼痛性紅斑及腫脹，指甲周圍紅斑及腫脹
四級	無	脫屑、潰瘍、起水泡、嚴重性疼痛

摘自 JDDG. 2010;8:652-661

inhibitors, MKIs) 產生的皮膚反應與前者略有不同，稱為「手足皮膚反應」（hand-foot skin reaction，簡稱 HFSR）（如表二）：

表二、手足症候群與手足皮膚反應的比較

	手足症候群 (HFS)	手足皮膚反應 (HFSR)
致病藥物	化療藥物（具細胞毒性）	多重激酶抑制劑
發生時機	初始給藥後 24 小時至 2~3 週內	初始治療後的前 6 週
危險因子	劑量、女性	腫瘤型態（特別是腎細胞癌）、治療前白血球細胞計數、女性、健康狀態、肝轉移和影響器官數量
病徵範圍	易摩擦受壓處(手掌，足底，手背和腳背)，對手掌的影響大於足底	彎曲和承受壓力(手指尖及腳趾間，腳跟，腳外側)，對足底的影響大於手掌
臨床表徵	手掌及足底呈現對稱性紅斑及水腫，伴隨神經性疼痛發生，可進展至水泡和脫屑、皮膚壞死及潰瘍	局部化，以易受壓或受創的部位為主，並於皮膚發紅處出現水泡或局部過度角化
病理組織	基底層血管變性或全層壞死、海綿樣水腫、角化過度或不全	角化不良的角質細胞具有明顯分離界線
臨床照片		

摘自 J Am Acad Dermatol. 2014;71:787-94

1. 具有細胞毒性的化療藥品

輸注如 cytarabine、docetaxel、pegylated liposomal doxorubicin、doxorubicin、5-fluorouracil（5-FU）及 capecitabine 等具細胞毒性藥品時，在微血管比較貼近表皮層的部位（手掌、足底、手背和腳背），容易因為摩擦受壓導致局部的微血管破裂，進而使局部藥品滲出而直接傷害皮膚細胞，造成紅、腫、不適、刺痛等症狀。尤其在初始給藥後 24 小時至 2~3 週內，藥品血中濃度較高時，更易發生。

2. 多重激酶抑制劑

口服多重激酶抑制劑如 sorafenib、sunitinib、axitinib、pazopanib、regorafenib、bevacizumab、vemurafenib，皮膚所產生的紅、腫、不適、刺痛等的症狀，即手足皮膚反應。人體中有一種激酶為血管內皮成長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF），此激酶主要負責血管內皮的修復。日常生活中，當皮膚受到壓迫或摩擦而產生臨床症狀不明顯的受損時，細胞會啟動內皮細胞修復機制；多重激酶

表三、抗腫瘤藥品造成手足症候群或手足皮膚反應之發生率

化療藥物（具細胞毒性）	發生率 （所有等級）	發生率 （第三級）
Doxorubicin + continuous 5-fluorouracil	89%	24%
Docetaxel + capecitabine	56-63%	24-26%
Pegylated liposomal doxorubicin	40-50%	1-20%
Capecitabine	50-60%	11-24%
Cytarabine	14-33%	NA
5-fluorouracil continuous infusion	34%	7%
Docetaxel	6-58%	0-4%
Doxorubicin	22-29%	NA
多重激酶抑制劑		
Sorafenib + bevacizumab	79%	57%
Sorafenib	10-62%	2-36%
Sunitinib	10-50%	4-11%
Pazopanib	4.5-29%	1.8-6%
Regorafenib	47%	17%
Axitinib	29%	9.6%
Vemurafenib	60%	NA

摘自 J Am Acad Dermatol. 2014;71:787-94

抑制劑會抑制內皮細胞修復機轉，進而導致微血管受損、組織發炎及角質細胞死亡。

發生率

各藥品發生手足症候群或手足皮膚反應的發生率整理如表三。Doxorubicin + continuous 5-FU 與 5-FU continuous infusion 發生率分別為 89% 及 34%，顯示藥品併用會增加 HFS 的發生率。至於 pegylated liposomal doxorubicin 發生率 (40-50%) 高於 doxorubicin (22-29%)，可能因微脂體包覆的劑型，使藥品有較長半衰期且於患部有較高的藥品濃

度，因此發生率也隨之提高，顯示 HFS 可能與劑量相關。

治療

分為非藥物治療及藥物治療二種。

一、非藥物治療

(一) 保護性預防措施

1. 去除繭及角質化皮膚

- (1) 藥物治療開始後的前四週，每天檢查手足角質，四週後則每週檢查。
- (2) 每日建議使用溫水浸泡足部 20~30 分鐘，每週清理足部角質一次。在洗澡或浸泡完後將足部擦乾，並用浮石、沙紙、搓刀等器具輕柔的磨去足部角質。

勿強力去除，以免皮膚受傷導致感染發生。

- (3) 罹患糖尿病、周邊動脈疾病、周邊神經疾病、免疫功能受損的病人不建議自我處理角質化皮膚。

2. 手足的保護

- (1) 皮膚的壓力與摩擦容易增加繭與老皮的生成，因此避免執行繁重的工作，或用力洗手及壓迫皮膚等情形。
- (2) 建議使用寬鬆舒適的手套、鞋墊或鞋子，降低手足接觸壓力與磨擦。
- (3) 避免接觸溫度差距極大的環境，例如：冷、熱水。

3. 使用保濕、去角質的乳霜或乳膏

- (1) 保持皮膚濕潤，建議以無皂精的清潔劑洗手。
- (2) 可使用 10% 尿素乳霜或 3.5% 水楊酸藥膏幫助角質自然脫落。建議使用水楊酸藥膏前先浸泡溫水 5 分鐘，並且拭乾後再塗抹。
- (3) 角質去除後，可以使用不含尿素的乳霜來保濕（如：凡士林），避免皮膚乾裂受傷。

- (二) 輸注具有細胞毒性的化療藥品時，在每次給藥當日及給藥後的三天內，藥品的血中濃度較高。此時給予局部的冰敷可減少化療藥品從微血管內滲出，預防手足症候群的效果最好：

1. 冰敷手、足部位(每天至少四次，每次 15 分鐘)。
2. 將手、腳浸泡在冷水中(淋浴、洗澡或游泳)，保持手腳涼爽。
3. 避免給藥當日及給藥後 3~5 天內接觸熱源或熱水，例如：不洗熱水澡、三溫暖及泡溫泉。

二、藥物治療

藥物治療以緩解為主，依症狀的嚴重程度選擇治療方式（表四）。當須調整具有細胞毒性的化療藥品劑量時，可依照臨床狀況加以評估及調整，或直接更換第二線替代藥品；而 MKIs 藥品於上市前皆已執行大型的臨床試驗，因此具備完整的資訊可供臨床使用，可直接參考藥品仿單的說明（如 Sorafenib，表五）。

結論

依照使用藥品的不同，腫瘤病患在治療中可能產生手足症候群或手足皮膚反應，可藉由非藥物治療方式來減少皮膚毒性反應之發生及降低嚴重程度。因此早期發現並給予適當的處置，避免因副作用而須調降藥品劑量或是縮短治療時間而影響腫瘤的治療成效。

參考資料

1. Miller KK et al. Chemotherapy- induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol 2014;71:787-94.
2. Mario E. Lacouture et al. Evolving Strategies for the Management of Hand-Foot Skin Reaction Associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib. The Oncologist 2008;13:1001-1011.
3. Annette Degen et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. JDDG ; 2010. 8:652-661.
4. Eduardo Nagore et al. Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia ('Hand-Foot') Syndrome. Am J Clin Dermatol 2000;1(4): 225-234.

表四、皮膚不良反應之藥物治療

分級	處理方式
一級	1. 尿素乳霜(10% - 40%)，或水楊酸藥膏(6% - 10%)
二級	1. 局部治療同第一級 2. 產生疼痛時可以局部塗抹 lidocaine 2%或局部類固醇藥膏（例：clobetasol 0.05%），或口服止痛藥減緩疼痛感(例如：非類固醇抗發炎止痛劑)。 3. 評估多重激酶抑制劑之使用，必要時須調整劑量，或使用第二線替代藥品。
三級	1. 評估多重激酶抑制劑之使用，必要時須停止治療，或使用第二線替代藥品。 2. 局部治療同第二級 3. 考慮給予抗生素藥膏

資料來源：UpToDate

表五、Sorafenib (Nexavar®)的皮膚毒性分級與建議處置方式

皮膚毒性分級	發生	建議處置
第一級	任何時候	持續 sorafenib 治療並考慮局部治療以緩解症狀
第二級	第一次發生	持續 sorafenib 治療並考慮局部治療以緩解症狀 若七天內沒有改善，如以下方式處理
	若七天內沒有改善或第二次/第三次發生	中斷 sorafenib 治療，直到毒性改善到第 0~1 級 當恢復治療時，減低 sorafenib 劑量至每天 400 毫克或每隔一天 400 毫克
	第四次發生	停止 sorafenib 治療
第三級	第一次或第二次發生	中斷 sorafenib 治療，直到毒性改善到第 0~1 級 當恢復治療時，減低 sorafenib 劑量至每天 400 毫克或每隔一天 400 毫克
	第三次發生	停止 sorafenib 治療

摘自 sorafenib (Nexavar®) 仿單