

201438057A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

がん治療に伴う皮膚変化の評価方法と
標準的ケアの確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 野澤 桂子

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、野澤桂子が実施した平成26年度「がん治療に伴う皮膚変化の評価方法と標準的ケアの確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

- がん治療に伴う皮膚変化の評価方法と標準的ケアの確立に関する研究 ----- 1
野澤桂子 国立がん研究センター中央病院 アピアランス支援センター
（資料）研究全体図

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 分子標的治療薬に伴う皮膚障害の定量的評価に関する研究----- 10
菊池克子 東北大学大学院 医学系研究科皮膚科学講座
水谷 仁 三重大学大学院 医学系研究科臨床医学系講座
山崎直也 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
（資料）説明文書（アフアチニブによる治療患者対象）
説明文書（セツキシマブによる治療患者対象）
記録用紙
測定についての注意事項
2. 三次元培養皮膚を用いた皮膚外表の評価系の構築 ----- 31
平川聡史 浜松医科大学 皮膚科学講座
（資料）ナノスーツ法に関する解説
3. 放射線治療に伴う皮膚症状の数値化・可視化に関する研究 ----- 37
関根 広 東京慈恵会医科大学 放射線医学講座
伊丹 純 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科
水谷 仁 三重大学大学院 医学系研究科臨床医学系講座
菊池克子 東北大学大学院 医学系研究科皮膚科学講座
（資料）皮膚紅斑の変化
説明文書
記録用紙
測定についての注意事項
測定箇所
4. 日常整容的処置の安全性の向上に関する研究 ----- 51
菅沼 薫 (株) エフシージー総合研究所
今西 宣晶 慶應義塾大学医学部 解剖学教室
清水千佳子 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
5. がん治療による外見変化が患者の心理に及ぼす影響についてのシステム
ティックレビュー ----- 55
高橋恵理子 公立財団法人がん研究振興財団

6. 治療による皮膚症状とそのケアが患者のQOLに及ぼす影響の検証 -----	61
鈴木公啓 東京未来大学 こども心理学部 (資料) アンケート調査用紙	
7. 男性がん患者を対象とした治療に伴う外見変化に関する実態調査 -----	66
富田真紀子 公立財団法人がん研究振興財団 (資料) アンケート調査用紙	
8. 医療者が実施すべきエビデンスに基づいたピアランスケアに関する 患者教育内容の確立に関する研究 -----	76
飯野京子 国立看護大学校 看護学部	
III. 学会等発表実績 -----	83

がん治療に伴う皮膚変化の評価方法と 標準的ケアの確立に関する研究

業務主任者 野澤 桂子 国立がん研究センター中央病院 アピアランス支援センター長

研究要旨

がん対策推進基本計画においては、放射線療法、化学療法、手術療法の更なる充実をはかることや、働く世代のがん対策の充実をはかることが、重点的に取り組むべき課題として定められている。

まず、治療の充実という観点では、がん治療に伴い生じる外見の変化は、治療行為の結果であり、そのケアはまさに、治療の充実と表裏一体の関係にある。また、先行研究では、女性や雇用関係にある患者ほど「仕事でも外見を今まで通りに見せることは重要である」と考えている。しかし、これらの患者が実際に入手できる外見ケアの情報は、インターネット上の根拠のないものが多いことが先行研究において明らかになっている。働きながら治療を継続する患者が増加する今日では、医療従事者や患者の経験則に基づいて行われながら十分に検証されなかった外見に対する副作用に焦点を当て、根拠に基づいた外見のケアを確立し広めることが喫緊の課題である。

そこで、本研究班は、分子標的薬治療を中心とする化学療法と、放射線治療に伴う皮膚の有害事象について非侵襲的な客観的評価法を開発するとともに、外見の保持に関する標準的なケア方法の確立を目指すこととした。本研究の独創性は、医学・看護学・心理学・化粧品学・工学の各分野で、外見の問題に学術的な蓄積と問題意識を有する専門家が初めて本格的に協働し、心身含めて多角的に患者の QOL 向上を目指すことにある。

初年度である平成 26 年度は、各種機器を用いた継時的な皮膚機能検査を行うと同時に、三次元培養皮膚を用いて皮膚外表の評価系を構築するなどの皮膚症状の非侵襲的な客観的評価法の開発研究に着手した（研究ⅠA・ⅠB・Ⅱ）。これにより、肉眼的に明らかになる前の早期の皮膚障害をとらえる可能性があり、予防的介入の時期や適切な対応方法の確定が可能となる。人口培養皮膚を用いた基礎研究ⅠB は終了した。なお、27 年度以降は、研究ⅠA・Ⅱを継続し終了させるとともに、その結果をもとに、日本人の皮膚に合致した外見の保持に関する標準的ケアの確立研究に着手する予定である（研究ⅢA・ⅢB・ⅢC・ⅣA・ⅣB）。

また、26-28 年度、皮膚計測と並行して外見変化とそのケアが患者の QOL に及ぼす影響を検証し、心理面からもより有効な患者サポートの内容を検証する（研究ⅤA・ⅤB・ⅤC・ⅤD）。そして、医療者が実施すべきエビデンスに基づいたアピアランスケアに関する患者教育内容を確立し（研究ⅥA・ⅥB・ⅥC）、発信する予定である。

業務主任者

野澤桂子

国立がん研究センター中央病院

アピアランス支援センター長

業務責任者

水谷 仁

三重大学大学院

医学系研究科臨床医学系講座 教授

関根 広

東京慈恵会医科大学

放射線医学講座 教授

清原 祥夫

静岡がんセンター 皮膚科 部長

伊丹 純

国立がん研究センター中央病院

放射線治療科 科長

山崎 直也

国立がん研究センター中央病院

皮膚腫瘍科 科長

飯野 京子

国立看護大学校 看護学部 教授

平川 聡史

浜松医科大学 皮膚科学講座 准教授

今西 宣晶

慶應義塾大学医学部

解剖学教室 准教授

菊地 克子

東北大学大学院

医学系研究科皮膚科学講座 講師

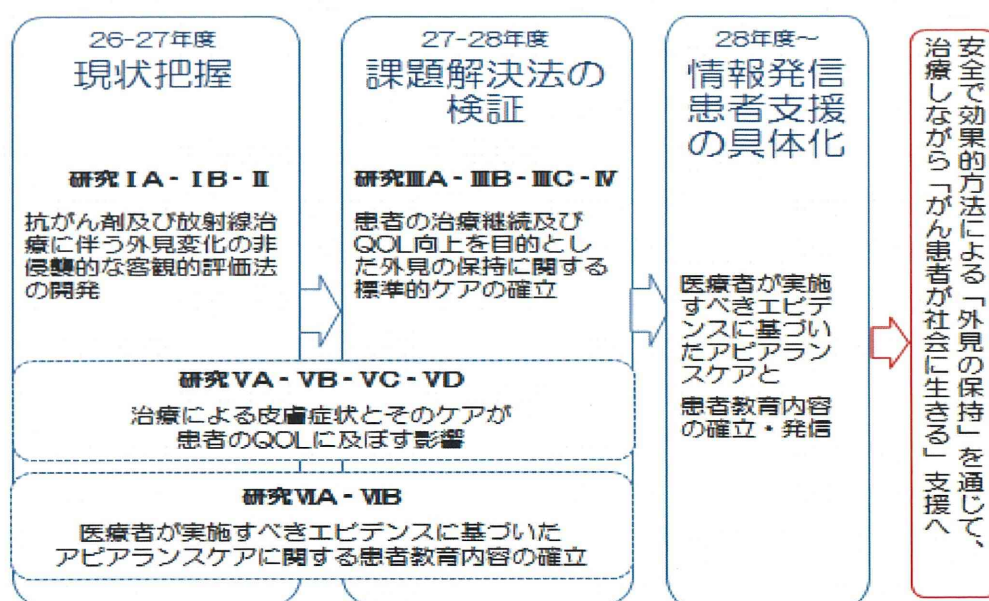
菅沼 薫

(株)エフシージー総合研究所 部長

鈴木 公啓

東京未来大学こども心理学部 准教授

<研究の流れ>



A. 研究目的

抗がん剤治療や放射線治療に伴う外見の変化は、長期にわたり患者に医療者の想像以上の苦痛をもたらす(Kinahane, et al, 2012)。しかし、それらは致命的なものではないために軽視され、医療者は乏しい科学的根拠や情報、個人的な経験に基づく処置や指導を行ってきた。皮膚障害の出現が治療効果と相関すると報告される薬剤や放射線治療の増加が予測される現在、患者の治療継続を支援するためにも、安全で有用なケアを研究する必要性・緊急性は高い。

本研究の目的は、がん治療に伴う皮膚を中心とした外見の変化に対する評価方法と標準的ケアを確立することである。すなわち、3年の研究期間、多分野の専門家が連携して「外見の保持」という視点から、多角的、段階的に患者のQOLの維持や治療継続のサポートを目指す。

初年度である26年度は、放射線治療と分子標的薬治療によって生じる皮膚症状の機器計測や三次元培養皮膚による皮膚障害モデルの検証、外見の変化が患者のQOLに及ぼす影響に関する文献調査、男性患者の調査などを通じて、外見の問題に関する現状把握に務めた。

B. 研究方法

本研究は、業務主任者のコーディネートにより、皮膚科学・腫瘍皮膚科学・放射線治療学・解剖学・看護学・心理学・心理学・化粧品学・工学の各分野で、外見の問題に学術的な蓄積と問題意識を有する専門家が相互に関連しながら協働し、実施される。

本研究は、6つの大カテゴリー（I～VI）に分類される15研究から構成される。それらの情報は、データセンターを担う国立がん研究センター中央病院に収集され、業務責任者を介して相互に共有される。

*各研究方法の詳細は、本報告書各項目参照

◎抗がん剤及び放射線治療に伴う外見変化の非侵襲的な客観的評価方法の開発

研究I：抗がん剤治療に伴う皮膚症状の数値化・可視化に関する研究（H26-27年度）

A) 分子標的治療薬に伴う皮膚障害の定量的評価に関する研究（H26-27）

【目的】上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)を阻害することにより生じる皮膚障害に対して、どのような介入が有効か評価するために、皮膚障害の変化を、定量的に測定し、障害の性状や程度を正確に評価する。

【方法】2014年12月よりEGFR阻害薬投与患者（肺癌・大腸癌）最大60名を対象として、週1回、8週間継続して、皮膚機能の機器計測及び表皮の画像評価を行う。

（東北大・三重大・国がん中央）

B) 三次元培養皮膚を用いた皮膚外表の評価系の構築 (H26)

【目的】EGFR 阻害薬による皮膚症状の病態を，三次元ヒト培養皮膚モデルの外表変化に基づいて形態学的及び細胞生物学的に解明する。

【方法】三次元ヒト培養皮膚モデルを用いて，①皮膚障害モデルを作成し，②ナノスーツ法による外表の評価，③エネルギー分散型 X 線分光 (EDX) 法によるカルシウムイオンの分析を行う。

研究Ⅱ：放射線治療に伴う皮膚症状の数値化・可視化に関する研究 (H26-27 年度)

【目的】放射線の皮膚症状を緩和ないし予防するための処置や治療の有用性を検討する前段階として，放射線治療の進行に伴う皮膚症状の多角的変化を定量的に測定し，線量との関係を見いだす。

【方法】2015 年 1 月より乳房温存後の放射線照射部位について，患者 40 名に対して，終了後最大 1 年まで，皮膚機能の継続的な機器計測を行う。(慈恵会医大・国がん中央・三重大・東北大)

◎患者の治療継続及び QOL 向上を目的とした外見の保持に関する研究

研究Ⅳ：日常整容的処置の安全性の検証と技術開発 (H26-28 年度)

A) 日常整容的処置の安全性の向上に関する研究 I

【目的】がん患者に対するスキンケア指導の冊子の表現は，曖昧なものも多い(例：「肌に刺激の少ない洗

浄剤をよく泡立て，優しく洗う)」。具体的にどのような基材を用い，手指の圧力・速度・方法が適切なのかが示されないため，患者を混乱させている。適切な洗浄行為の数値化を図る一環として，基材量や除去方法による触圧の関係を検討する。

【方法】日常整容における化粧品塗布などの触動作を，熟練美容研究者がどのように行っているか，指先に取りつける特殊な計測機器(ウェアブル触動作センサ「HapLog」)を用いて計測をする。

研究Ⅴ：治療による皮膚症状とそのケアが患者の QOL に及ぼす影響 (H26-28 年度)

A) がん治療による外見変化が患者の心理に及ぼす影響についてのシステムティックレビュー

【目的】がん治療による外見変化が患者の心理に及ぼす影響と，外見が変化した患者への介入の心理的効果について検討する

【方法】がん治療に伴う外見変化に関する国内外の研究を基にシステムティックレビューを行う。

B) 治療による皮膚症状とそのケアが患者の QOL に及ぼす影響の検証

【目的】患者への適切な対応方法や時期を検討するため，皮膚症状の変化が患者の QOL に及ぼす影響を継続的に明らかにする。また，外見に関する信念やソーシャルサポートなど他の要因が QOL に及ぼす影響を検討する。

【方法】研究 IA および研究 II の実施に際して，質問紙を配布する。そのため，対象者やデータ収集期間な

ど実施に関する手続きは研究 I および研究 II に準拠する。

C) 男性がん患者を対象とした治療に伴う外見変化に関する実態調査

【目的】男性がん患者が直面する外見の問題に関連した困難の詳細や、情報提供や支援に関する患者ニーズを明らかにする

【方法】再診受付機で手続きをする再来男性がん患者に、調査員が口頭で調査協力を依頼し、了承した患者に調査票を配布する。

研究VI：医療者が実施すべきエビデンスに基づいたピアランスケアに関する患者教育内容の確立に関する研究 (H26-28 年度)

以下の3研究を行うとともに、研究 A～Cの結果を踏まえて患者教育内容を確立する。

A) アピアランスケアに関する文献調査研究

【目的】外見ケアに関する文献検討を通じて、情報を系統的に収集・統合し、がん治療に伴う外見変化の範囲、外見変化に対するケアおよびその評価について明らかにする。

【方法】邦文論文の検索データベース(医学中央雑誌 web 版 ver. 4.0)及び、英文論文の検索データベース(PubMed, PsycInfo)を用いて文献検索を行うとともに、ハンドサーチによる二次的検索も行う。また、がん看護の学術団体、がん専門病院のケア基準の探索、外見ケアに関するプログラムの検索なども実施する。

B) がん治療を受ける患者の外見変化に対して、患者から相談される内容および、看護師およびソーシャルワーカーが実施しているケアの実態に関する調査研究

【目的】患者から相談される内容および看護師およびソーシャルワーカーが実施しているケアの実態を明らかにする。

【方法】関東圏のがん専門病院において、がん治療を受ける患者のケアに関わった経験を3年以上有する看護師、カウンセラー合計20名に対して、質的記述的研究、フォーカスグループインタビューを行う。

C) アピアランスケアに関する全国調査

【目的】アピアランスに関する医療者の患者対応の現状を明らかにし、課題を検証する。

【方法】25年度に、全国のがん診療連携拠点病院看護師に対して、化学療法・放射線療法に関するアピアランスケアの自信、患者への対応に関する医療者向けアンケートを実施した。その際に取得した自由記述データを中心に再分析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究の中で行われる研究は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守した。また、国立がん研究センターはじめ全実施施設において研究倫理審査を受けた。

(1) 研究の対象となる個人に理解を求め了承を得る方法

本研究では説明文書を用いて説明を行った後に、同意文書に署名を得る。なお、説明の際に同意がいつでも撤回できることについて、同意撤回書を提示しつつ説明する。

(2) 研究の対象となる個人の人権の保護及び安全の確保

本研究では個人情報情報は匿名化し、分析結果を文言や図表で示す場合においても、個人のプライバシーに十分考慮し、個人情報の漏洩が無いように匿名化して行なう。

本臨床試験に参加することで健康被害が生じることはほとんど想定できない。しかし万一、本臨床試験に参加することで健康被害が生じた場合は、すぐに参加を取りやめ、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

C. 研究結果

* 各研究結果の詳細は、本報告書各項目参照

研究Ⅰ：抗がん剤治療に伴う皮膚症状の数値化・可視化（H26-27 年度）

A) 分子標的治療薬に伴う皮膚障害の定量的評価に関する研究（H26-27）

各施設の承認が得られたのが平成 26 年 11 月～12 月であったことから平成 26 年での対象症例は、平成 27 年 2 月現在、国立がんセンター中央病院での 6 例が開始されたのみであるが、適格症例を増やし、データを集積していく予定である。

B) 三次元培養皮膚を用いた皮膚外表の評価系の構築（H26）

erlotinib あるいは gefinitib で処理した群では、三次元ヒト培養皮膚モデルの表面が粗造に変化し、角層に著明な変化が起きていた。表皮の角化にはカルシウムイオンが関わり、EGFR の阻害はカルシウムイオンの密度勾配を破綻することにより角化異常をもたらすことが示唆された。

研究Ⅱ：放射線治療に伴う皮膚症状の数値化・可視化に関する研究（H26-27 年度）

各施設の研究許可の承認が得られたのが平成 26 年 11 月～12 月であったことと、放射線治療の長期中断がないことを適格条件としたため、平成 26 年末に本研究への参加登録が開始された。現在 7 例の測定が始まり、今後も順調に開始される予定である。

研究Ⅳ：日常整容的処置の安全性の検証と技術開発（H26-28年度）

A) 日常整容的処置の安全性の向上に関する研究Ⅰ

素手でクレンジング動作をしたときの触圧は、平均 1N（ニュートン）前後を示し、その変動は小さく規則的な動きをした。また、クレンジング剤を 1/3 量に減量した場合は、最大で 5.5N、平均では 2.5N 前後を示し、近似曲線では動作時間とともに触圧が大きくなる傾向にあった。

クレンジングクリームをティッシュペーパーでふき取る際の触圧は、最大 5.5N を越え、平均では 1.5N 前後で、1/3 量と同様に近似曲線では動作時間とともに触圧が大きくなる傾向にあった。

研究Ⅴ：治療による皮膚症状とそのケアが患者の QOL に及ぼす影響（H26-28年度）

A) がん治療による外見変化が患者の心理に及ぼす影響についてのシステムティックレビュー

基準に合致した 86 論文をレビューしたところ、乳がん患者の研究が半数以上あった（67%）。治療による外見変化が心理社会的機能に及ぼす影響について検討した研究は 66 本（77%）あり、外見変化は患者の QOL に悪影響を及ぼすことを示していた。外見変化をきたした患者への介入について検討した研究は 20 本あり（23%）、医学的・身体的介入ならびに心理行動的介入は、患者の

QOL を改善することを示していた。

B) 治療による皮膚症状とそのケアが患者の QOL に及ぼす影響の検証

研究ⅠA・Ⅱと共にプロトコールが作成され、全施設の倫理委員会で承認が得られた。現在、13 例の測定が開始されているところであり、今後順調に症例が蓄積される予定である。

C) 男性がん患者を対象とした治療に伴う外見変化に関する実態調査

平成 27 年 1 月に、国立がん研究センター中央病院外来を受診する 20 歳以上の男性がん患者（再来患者に限定）を対象とし、調査票の配布を行った。3 日間で 949 名に配布、855 名（回収率 90.1%）回収し、結果を分析中である。

研究Ⅵ：医療者が実施すべきエビデンスに基づいたピアランスケアに関する患者教育内容の確立に関する研究（H26-28年度）

A) アピアランスケアに関する文献調査研究

PubMed114 件、医中誌 Web74 件、PsycInfo114 件の文献が検索された。検索結果の 115 件の 1 次スクリーニングと 2 次スクリーニングを行い、レビューを実施した。その結果、がん患者の外見の課題は多様であり、特に周囲から見える脱毛等の苦痛が強いこと。がん患者の外見に関する構造化されたケアは少なく、今後の医療システムに適応できるプログラムの開発が必要であることが示唆された。

B) がん治療を受ける患者の外見変化に対して、患者から相談される内容および、看護師およびソーシャルワーカーが実施しているケアの実態に関する調査研究

現在、プロトコルを作成中であり、終了次第、倫理委員会に申請する予定である。

C) アピアランスケアに関する全国調査

現在、解析中である。

D. 考察

初年度は、治療に伴う皮膚症状の変化の経時的測定、人工培養皮膚を用いた基礎研究、外見の問題に関する文献レビューや質問紙調査などを通して、多面的に、外見の問題に関する現状把握に務めた。

皮膚症状の計測研究（Ⅰ・ⅡA・ⅤB）及び症状の変化に伴う QOL の計測研究（ⅤⅡ）に関しては、症例が蓄積され始めたばかりであるため、データの考察はできない。しかし、培養皮膚を用いた研究において、EGF は、カルシウムイオンの分布を制御することにより、表皮の角化を制御している可能性が示唆された。今後、症例データと合わせて検討することにより、EGFR 阻害薬による皮膚症状のメカニズムの解明が進むと考える。

また、文献レビューにより、近年、医療者においてもがんと外見の問題への関心が高まっていることが明らかになった。同様に、解析は終了していないが、男性患者のアンケート回収率の高さからは、患者自身にとって重要な問題であることが示唆された。外見の問題に取り組むことは、社会のニ

ーズであり、継続して精力的に研究を深めることが求められている。

E. 結論

現時点ではない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

現在投稿中及び学会発表申請中である。その他は、研究の刊行に関する一覧表（学会発表等実績）に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

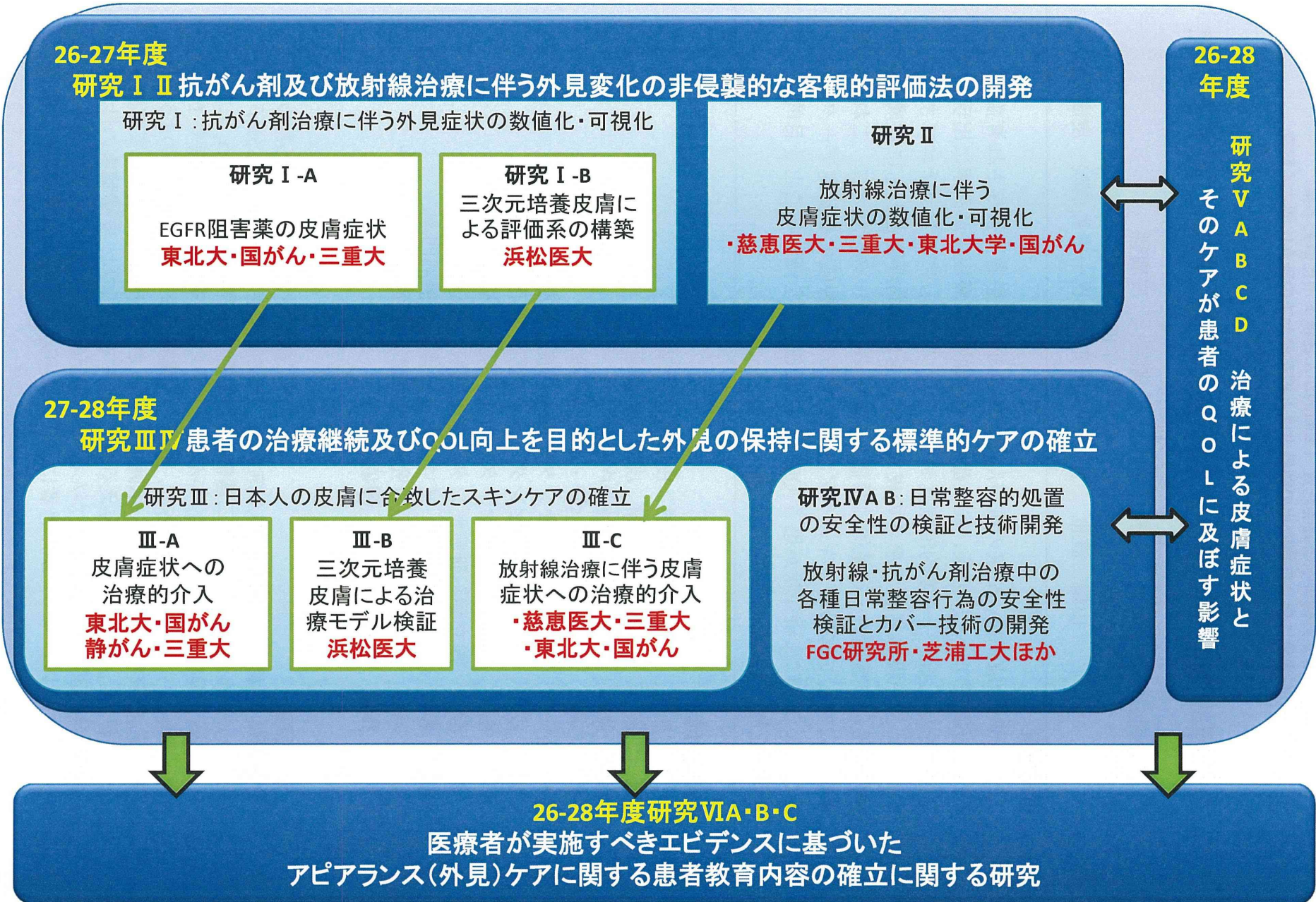
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【資料】H26-28年度：がん治療に伴う皮膚変化の評価方法と標準的ケアの確立に関する研究
(H26-革新的がん一般-058)



分子標的治療薬に伴う皮膚障害の定量的評価に関する研究

研究分担者 菊地 克子 東北大学病院 皮膚科
水谷 仁 三重大学医学部 皮膚科学講座
山崎 直也 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

研究要旨

分子標的治療薬は、従来の抗がん剤が無効ながん患者に投与され有益ではあるが、痤瘡様皮疹、爪囲炎、乾皮症など特徴的な皮膚症状が高率に出現し患者に苦痛を与える。分子標的治療薬セツキシマブならびにアフアチニブまたはエルロチニブを投与される患者の皮膚の変化を肉眼的評価とともに皮膚の計測機器を用いて客観的・定量的に評価し、得られたデータをもとに、これらの皮膚症状に対して有用なスキンケア法や治療方法を評価する基礎データとすること、ならびに皮膚症状が患者 QOL に与える影響を調べることを目的として本研究を施行した。

研究協力者

中井 康雄 三重大学医学部 皮膚科学講座
東山 文香 三重大学医学部 皮膚科学講座
田口 修 三重大学 呼吸器内科学
井上 靖浩 三重大学 消化管・小児外科学
大江裕一郎 国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科
朴 成和 国立がん研究センター中央病院 消化管内科
野嶋 浩平 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
安達 淑子 国立がん研究センター中央病院 看護部
井上 彰 東北大学病院 プロトコール作成支援部門
森 隆弘 東北大学医学系研究科 地域がん医療推進センター
高橋 雅信 東北大学病院 腫瘍内科

A. 研究目的

分子標的治療薬は従来の抗がん剤が有用でないがん患者に対して第二選択あるいは第三選択として用いられ、がん治療薬である。がんにより有益な一方で、痤瘡様皮疹、乾皮症、皮膚掻痒症、爪囲炎を引き起こし、患者に苦痛を与えるが、分子標的治療薬を止めることは、がん治療の選択肢が少なくなったがん患者にと

って命にかかわることであるため、これらの皮膚障害を治療しながら分子標的治療薬を継続する必要がある。したがって、これらの皮膚症状への治療や予防方法の開発が求められるが、どのような介入がこれらの皮膚障害に対して有効か評価するためには、皮膚障害の性状や程度を正確に評価する必要がある。しかしながら、腫瘍部の効果に対する指標の

定量化に比べ、正常組織の反応や副作用に関する定量化は遅れている。その結果、分子標的治療薬による皮膚障害の程度やその治療および対処法の効果に関しても、多くは目視による定性的なグレード評価によっているために、科学的な再現性に疑問が生じている。本研究の目的は、分子標的治療薬を用いた化学療法に伴う皮膚障害の多角的变化を定量的に測定することである。その際、従来の定性的なグレード評価やQOL指標による測定も行い、指標の有用性を検証する。

B. 研究方法

1. 対象者

入院にてアファチニブ(ジオトリブ)またはエルロチニブを初回投与される非小細胞肺癌患者男女 10 名(研究全体では 30 名:国立がんセンター中央病院 10 名・東北大学病院 10 名・三重大学病院 10 名)ならびに通院にてセツキシマブ(アービタックス)を初回投与される大腸癌患者男女 10 名(研究全体では 30 名:国立がんセンター中央病院 10 名・東北大学病院 10 名・三重大学病院 10 名)。20 歳以上 70 歳未満で、パフォーマンスステータスが 0~1 で、併存疾患がある場合は薬物治療などでコントロールが良好に保たれ、文書による同意が得られた患者を対象とした。アンケートに自己で回答するのが困難な患者、アトピー性皮膚炎など皮膚機能に影響のある皮膚疾患を有する患者、ステロイド全身投与など皮膚機能に影響する治療を受けている患者、併存疾患のコントロールが不良である患者、その他担当医師が研究参加に不適切と判断した患者は対象者から除外した。

2. 研究方法

研究は以下の項目を行った。

1) 質問票の記入

患者の自己記入により①フェイスシート(患者属性、治療前スキンケア習慣、治療前入浴習慣、自己と外見に関する考え方、ソーシャルサポートに関する考え方)②Skindex29(皮膚症状に特化したQOL 評価)

2) 皮膚状態の評価

i) NCI-CTC (ver.4.0 日本語訳 JCOG 版)で蕁麻疹、乾皮症、掻痒、爪囲炎、その他の皮膚症状の程度など皮膚反応をグレード評価する。

ii) 顔面、前胸部、爪郭、前腕伸側、前腕屈側それぞれにおいて出現しやすい皮膚症状の肉眼的スコアリング評価

iii) 顔面、前胸部、母指爪郭、前腕伸側、前腕屈側で下記皮膚生理指標評価のための計測をかつこ内に記す機器を用いて行った。

- ・ 顔面皮疹の赤み強さ・面積 (顔面画像撮影解析装置 ビジエボリューション)
- ・ 皮膚温 (非接触型温度計)
- ・ 紅斑指数 (メグザメータ)
- ・ メラニン指数 (メグザメータ)
- ・ 経表皮水分喪失量 TEWL (テヴァメータ)
- ・ 表皮水分量 (コルネオメータ)
- ・ 皮表脂質量 (セブメータ)

皮膚計測は、発汗が起こらないよう、室温 22~24℃程度、相対湿度 45~60%に保った室内で 15 分の馴化の後に施行した。

iv) 評価日:分子標的薬の投与スケジュールならびに皮膚障害が出現しやすい時期を鑑み、以下のスケジュールで研究を行った。

①アファチニブ(毎日経口投与され、導入時に 2 週間ほど入院する)

- ・ 投与前

- ・ Day4(±2 日)(Day1 が投与開始日)
- ・ Day8(±2 日)
- ・ Day11(±2 日)
- ・ Day15(±2 日)
- ・ 開始後 8 週目±2 週

②セツキシマブ(2 週間毎外来通院により点滴静注投与される)

- ・ 投与前
- ・ 開始後 1 週目
- ・ 開始後 2 週目
- ・ 開始後 3 週目
- ・ 開始後 4 週目
- ・ 開始後 5 週目
- ・ 開始後 6 週目
- ・ 開始後 7 週目
- ・ 開始後 8 週目

v) 皮膚症状への対応

セツキシマブを投与される患者は、セツキシマブ投与時から保湿剤でのスキンケアをされていることが多いため、セツキシマブ投与前評価終了後から、顔面、前胸部、手指、前腕の試験部位を含む全身に、ヘパリノイド製剤を1日1回外用による保湿のスキンケアを開始した。アフアチニブを投与される患者は、予防的な保湿のスキンケアは行わなかった。研究期間中に皮膚症状が出現した場合は、別紙表 1 に示すように、その症状に応じた治療を行いながら皮膚計測などの研究を継続した。

3. 倫理面への配慮

- 1) 患者の保護として本試験に関するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言の精神、および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)に従って本試験を実施する。
- 2) 各分担研修施設においては国立がん研究センターで作成した実施計

画書をもとに、各施設の書式に当てはめ、自施設の倫理委員会の承認を受けた後に実施する。

- 3) インフォームド・コンセント：適格基準を満たした患者に対して、文書を用いて研究の趣旨、研究の方法を説明し、研究への参加の同意を得る。ただし、研究への参加、途中での辞退は患者の自由意志によることを説明する。また、研究に参加しない場合でも、治療上不利益を与えないことを説明する。本研究では健康被害は想定できないが、万一の健康被害が生じた場合には医療費の自己負担分については患者の負担とすることを説明する。

C. 研究結果

本研究に関する研究手法および研究対象を検討し、班会議およびメール会議を通じてプロトコールを作成した。国立がん研究センターの倫理委員会の承認に基づき各参加施設の倫理委員会への申請、承認が得られた。

各施設の承認が得られたのが平成 26 年 11 月～12 月であったことから平成 26 年度での対象症例は、平成 27 年 2 月現在、国立がんセンター中央病院での 6 例が開始されたのみであるが、適格症例を増やし、データを集積していく予定である。

D. 考察

症例の蓄積がなく本年度のデータが集まっていないためデータの考察はできない。

アフアチニブ投与患者では、投与早期から皮膚の観察を行うため、皮膚症状出現初期の軽微な変化の定量的評

価を行うことができる見込みである。
本年度に得られるデータより、分子標的治療薬により生じる皮膚症状についてどのような指標が有用であるか評価系を確立し、次年度以降、これらの皮膚障害に対してどのようなスキンケアや治療方法が有用であるか検討していく予定である。

E. 結論

未だ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

現在のところ報告はない。
(総括研究報告書に記載)

H. 研究発表

研究の刊行に関する一覧表（学会発表等実績）に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 各皮膚障害に対する介入内容の概要

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
痤瘡様皮疹	<ul style="list-style-type: none"> ステロイド外用 顔面→ヒドロコルチゾン 酪酸エステルクリーム・軟膏（ロコイド クリームなど）/ ミディアムクラスの ステロイド外用剤 顔面以外→ベタメタゾン 吉草酸エステルク リーム・軟膏（リ ンデロンVクリー ム・軟膏など）/ ストロングクラス のステロイド外用 剤 	<ul style="list-style-type: none"> テトラサイクリン系抗菌剤 （ミノサイクリン塩酸塩50～ 100mg/日またはドキシサイ クリン塩酸塩水和物100～ 200mg/日） マクロライド系抗菌剤 	<ul style="list-style-type: none"> ステロイド内服（プレドニ ゾン（プレドニン錠 など）10mg～20mg/日程度
乾皮症	<ul style="list-style-type: none"> ヘパリン類似物質含有保湿 剤外用（ヒルドイドクリー ム、ヒルドイドソフト軟膏/ ヒルドイドローション） 	<ul style="list-style-type: none"> ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 （リンデロンV軟膏など）/ ストロング クラスのステロイド外用剤 	
皮膚癢痒症	<ul style="list-style-type: none"> ヘパリン類似物質含有保湿 剤外用（ヒルドイドクリー ム、ヒルドイドソフト 軟膏、ヒルドイドロー ション） ベタメタゾン吉草酸エステ ル軟膏（リンデロンV軟膏 など）/ ストロングクラスの ステロイド外用剤 	<ul style="list-style-type: none"> 抗ヒスタミン剤内服（オロ パタジン塩酸塩（アレロッ ク10mg/日など）、ベボタス チンベシル酸塩（タリオン 錠20mg/日など）、レボセチ リジン塩酸塩（ザイザル 錠5mg/日など）、フェキソ フェナジン塩酸塩（アレグ ラ錠120mg/日など）、ロラ タジン（クラリチン錠10mg/ に日など） 	
爪囲炎	<ul style="list-style-type: none"> ベタメタゾン吉草酸エステ ル軟膏（リンデロンV軟膏 など）/ ストロングクラス 以上のステロイド外用剤 ヘパリン類似物質含有保湿 剤（ヒルドイドクリーム、 ヒルドイドソフト軟膏、 ヒルドイドローション） 	<ul style="list-style-type: none"> ミノサイクリン100 mg/日 マクロライド系 爪郭に肉芽形成がある場合 →テーピング、冷凍凝固 療法 保湿剤、ステロイド外用剤 →1日2回朝、夕（入浴後） 	



薬物療法に伴う皮膚症状の変化に関する研究 ご協力をお願い

—アファチニブ（ジオトリフ®）またはエルロチニブ（タルセバ®）
による治療を行う皆さま—

1.研究の目的

薬物療法はがんに対してとても有益な治療です。その反面、できものや炎症、乾燥、かゆみなどを引き起こし、患者さんに苦痛を感じさせるため、それらの皮膚症状をやわらげる処置の開発も重要です。そのためには、治療によってどのように皮膚が変化し、現在行われている処置によってどのように皮膚がケアされているのか、を正確に評価する必要があります。

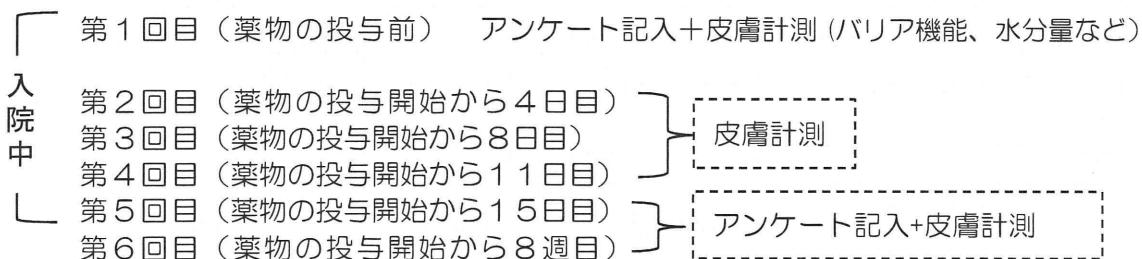
しかし、現在のところ、皮膚症状は医師の主観的な評価によるのみで、科学的に十分な検証がされているわけではありません。

そこで、薬物療法による皮膚変化や、その症状に対する緩和的な処置の結果について、機器を用いて正確に評価したいと、本研究を計画しました。当院（国立がん研究センター中央病院）を含む3施設による共同研究です。今回の研究で得られたデータをもとに、皮膚症状を緩和するより良い処

2.研究の方法

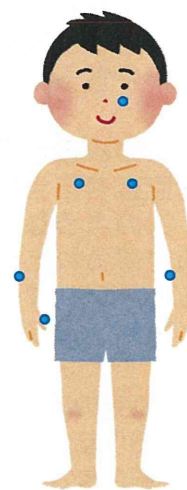
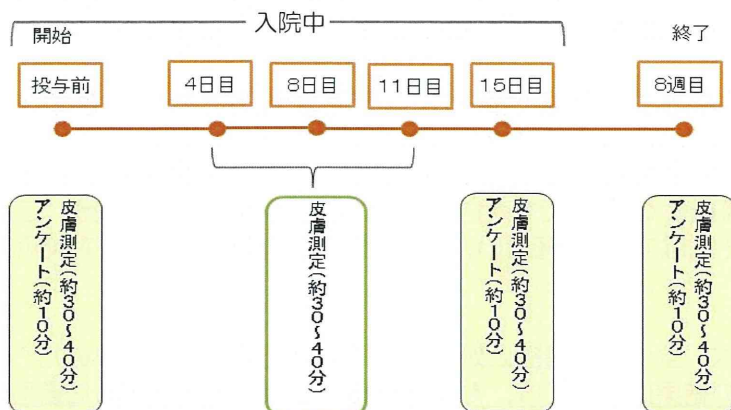
当院を受診される方で対象条件を満たす方に、説明文書と口頭により研究参加へのお願いをします。承諾された方には、入院中連日、あるいは以下のスケジュールで最大で1時間程度（約10分のアンケート記入と約30～40分の皮膚計測）の研究にご協力いただきます。

アンケートでは、スキンケアの状況、外見に関する考えや気持ちをうかがいます。皮膚計測は顔、胸部、腕、手で行い、放射線治療で皮膚がどのように変わるかを調べます。（小さな器具をあてるだけで、痛みなどはありません。）



- ★ 薬物の投与後、5階の測定室で測定部皮膚を露出させ約15分間休憩した後に、皮膚計測を行います。
- ★ メイクをしている女性は、メイク除去後に皮膚計測を行います。
- ★ 保湿剤やステロイド剤などの外用剤が処方されている場合、測定日は塗らないでください。

補足：本研究の全体の流れは、以下のようになっています。
全ての研究実施期間は、研究許可日～約1年2カ月です。



※入院中、体調とご都合により測定日が数日後したり、皮膚計測の回数が増えることがあります。

3.現在、20～69歳で、アファチニブ（ジオトリフ®）またはエルロチニブ（タルセバ®）初回治療前の患者さん（男女：非小細胞肺癌）にお願いしています

4.研究参加への同意について

この研究の説明を担当者から聞いた上で、参加されるかどうかを患者さんの自由な意思で決めてください。同意書への署名をもって、正式に参加に同意されたこととなります。また、同意後でも自由に撤回することができます。

5.研究に参加されなくても、治療上の不利益をこうむることはありません

研究への参加は、あなたの自由な決定によるものであり、参加を拒否されても、治療上の不利益は一切ありません。調査の途中で、研究への参加をとりやめることも可能です。

6.個人情報の取り扱いは慎重に行い、外部に漏れることはありません

この研究に関するデータは、データセンターである国立がん研究センターにおいて全て数量的に処理されるだけでなく、外部にもれないよう取り扱いを慎重におこなっております。

データからは、個人情報を特定できないよう削除し、代わりに新しく符号をつけます。これを匿名化といいます。削除した情報と符号を結びつける対応表は、厳重に管理されます。この方法により、中央病院の研究関係者には符号しか分からなくなり、患者さんの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。とりわけ初回アンケートでは、婚姻状況などの個人的な情報について少しだけお聞きしますが、あなたの回答は匿名化されたうえに、その場で封筒に入れられ、密封のままデータセンターに送られます。そのため、アンケート内容が研究実施者に知られることもありません。なお、質問紙に未記入の事項があった場合、および治療が中断されていないかを確認する場合には、カルテを拝見させていただきますこと、ご了解ください。

この研究から得られた結果は、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合にも、患者さんの個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、当センター臨床研究監査を担当する部門の者があなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には守秘義務があり、患者さんの個人情報は守られます。この研究で得られたデータを、この研究以外の目的で使用することはありません。なお、この研究で得られたデータは、研究終了5年後にはすべて廃棄いたします。その際も、情報が外部にもれないよう十分に配慮いたします。

なお、本研究のアンケート結果については、全体で数量的に処理させていただくため、個々の方への開示を予定しておりません。しかし、皮膚計測の結果については、希望される方へのみ最終計測時に書面にてご報告させていただきます。