

EGFR を標的とする分子標的治療薬にともなう皮膚障害に対するクリティカルパスを用いた対策

吉村幸永[†] 高野由香里 鳥山陽子¹⁾ 三好孝法¹⁾ 甲斐宜貴²⁾
 福山誠一³⁾ 上野拓也⁴⁾ 森山正臣⁵⁾ 川中博文⁶⁾ 矢野篤次郎⁷⁾

IRYO Vol. 70 No. 5 (240-243) 2016

要 旨

【目的・背景】EGFR を標的にする分子標的治療薬にともなう皮膚障害 (RASH) に対する予防的スキンケアは有効な治療を長期にわたって継続可能にするために必須である。今回の取り組みでは、治療導入時より、チーム医療として多職種で介入し、外来へ移行しても継続支援可能なクリティカルパス (RASH パス) を導入したので、これまでの使用実績をもとに皮膚障害支援の充実性と治療継続性についての有用性が示唆されたので報告する。【方法】RASH パスを導入した11例 (男性7例, 女性4例) を対象とし、治療経過を後ろ向きに調査した。平均年齢は75.7歳 (60歳-91歳) で、エルロチニブ8例 (肺癌), セツキシマブ3例 (頭頸部癌) であった。皮膚障害は、CTCAE Ver4.0を用いて評価した。治療完遂率は、途中で減量、休薬した症例も含め、観察期間中、治療継続できた場合を完遂とし、全症例に対する割合を完遂率とした。投与量に関しては、予定総投与量に対する実処方量の比を計算した。【結果】エルロチニブでは、放射線肺臓炎と蜂窩織炎で投与中止となったが、皮膚障害による中止はなく、減量・休薬で治療継続できた。セツキシマブでは、全症例に皮膚障害は認められたが、グレード3の症例はなかった。観察期間中の治療完遂率は、エルロチニブ75%, セツキシマブ100%であった。予定総投与量に対する総投与量の比は、エルロチニブ0.9, セツキシマブ1であった。【考察】RASH パス導入によって治療開始時から継続的に介入することができ、チーム医療による医療・ケアの質の向上につながると期待された。しかし、高齢者への対応では、患者背景を踏まえた支持療法の充実と地域医療との連携をより綿密にしていくことが求められる。

キーワード チーム医療, 予防的スキンケア, EGFR, クリティカルパス

はじめに

近年、癌治療においては従来の細胞障害性抗癌剤に加えて、癌の増殖や進展の機序となる分子を阻害

することによって腫瘍を制御する分子標的治療が重要な役割を果たすようになってきた¹⁾。なかでも上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) を標的にする分子標的治療薬として、

国立病院機構別府医療センター 看護部, 1) 薬剤部, 2) 皮膚科・皮膚腫瘍科, 3) 呼吸器外科, 4) 呼吸器内科, 5) 耳鼻科, 6) 臨床研究部, 7) がん治療センター †看護師

著者連絡先: 吉村幸永 国立病院機構別府医療センター 看護部 〒874-0011 大分県別府市内電1473

e-mail: yyoshimura@beppu2.hosp.go.jp

(平成27年12月24日受付, 平成28年5月13日受理)

Measure to Prevent Skin Toxicity with Critical Path for EGFR Molecular-targeted Therapy

Yukie Yoshimura, Yukari Takano, Yoko Toriyama¹⁾, Takanori Miyoshi¹⁾, Yoshitaka Kai²⁾, Seiichi Fukuyama³⁾, Takuya Ueno⁴⁾, Masaomi Moriyama⁵⁾, Hirofumi Kawanaka⁶⁾ and Tokujiro Yano⁷⁾, NHO Beppu Medical Center

(Received Dec. 24, 2015, Accepted May. 13, 2016)

Key Words: team medical care, preventive skin care, elderly patients, epidermal growth factor receptor, critical path

上皮細胞成長因子（EGF）受容体チロシンキナーゼ阻害薬（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor：EGFR-TKI）や抗EGFR抗体薬は臨床の場で多く使用されている。分子標的治療薬は標的となる分子を選択的に阻害するため、従来の殺細胞性抗癌剤とは違って骨髄抑制など生命にかかわる有害事象の出現程度が低く、各臓器の機能が低下している高齢者にも適応可能となることが多い²⁾。その一方で、特有の有害事象としてRASHと称する皮膚障害がある³⁾。RASHは、EGFRを標的とする分子標的治療薬によって出現するざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥などの皮膚障害である。これらの皮膚障害は、掻痒感や痛みなど身体的苦痛だけでなく、外見の変化にともなう精神的負担を生じ、QOL低下に大きな影響を及ぼしかねない。EGFR-TKIであるエルロチニブの特定使用成績調査によると、皮膚障害による治療中止症例の割合は、発疹で8.5%、皮膚乾燥で3.0%、爪囲炎で8.1%、掻痒症で6.1%であった⁴⁾。分子標的治療薬による皮膚障害において、予防的スキンケアは治療を長期にわたって継続可能にするために必須であり、海外のSTEPP試験⁵⁾や国内でのJ-STEPP試験⁶⁾でその有用性が示されている。

別府医療センター（当院）ではこれまで薬剤導入時のクリティカルパスはあったが、クリティカルパスの適応は入院期間中で終了していた。皮膚障害は退院後の時期に現れることが多いが、外来通院となつてからの対応は、悪化してからの皮膚科受診が通常となつていた。実際、担当医師が一人で外来診察時の限られた時間に、スキンケア指導を行うことは困難である⁷⁾。そこで、EGFRを標的にする分子治療薬による皮膚障害対策のケア向上のために、入院・外来を通じて多職種で継続支援できる新たなクリティカルパス（以下、RASHパスと呼称）を作成導入したので、これまでの使用実績をもとに皮膚障害支援と治療継続性についての有用性を検討する。

方 法

1. RASHパスの作成

EGFRを標的にする分子標的治療薬に対する皮膚障害対策の院内共通ケアについて、各診療科医師と協議し決定した事項をもとにして、RASHパスを作成した。医療者用パスには、①処方と同時にがん化学療法看護認定看護師と薬剤師が介入を始めるこ

と、②がん化学療法看護認定看護師と薬剤師は治療期間中（入院・外来問わず）継続支援を行うこと、③皮膚障害予防として治療導入時処方と皮膚障害のグレードに合わせた内服薬・保湿剤・ステロイド軟膏をセット処方化し、統一した対応を提示した。患者用パス（図1）には、①皮膚障害に対する予防・対策が、治療導入時より、退院に向けて行われ、退院後もセルフケア支援が継続して行われることを明記し、ケアの保証を伝えた。

2. 対象

2014年2月から2015年3月の間にEGFRを標的にする分子標的治療薬を開始した11例（男性7例、女性4例）で、平均年齢75.7歳（60歳-91歳）であった。肺癌に対するエルロチニブ8例、頭頸部癌に対するセツキシマブ3例であった。

3. 調査法

電子カルテ（診療録、看護記録）から治療経過を後ろ向きに調査した。治療内容について、減量・休薬・中止症例に関しては、理由、期間、再開時の量について調査した。

4. 評価法

皮膚障害の内容と程度（グレード）は、CTCAE（有害事象共通用語規準）Ver4.0を用いて評価した。治療完遂率は、途中で減量、休薬した症例も含め、観察期間中に治療継続または予定治療終了できた症例を完遂とし、完遂率については、全症例のうち、完遂できた症例の割合を完遂率とし評価した。また、投与量に関しては、予定総投与量に対する実処方量の比を計算した。

倫理審査に関して：本研究は、国立病院機構別府医療センター倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：2015-020）

結 果

エルロチニブとセツキシマブの皮膚障害の経過を表1にまとめた。

全症例で皮膚障害（全グレードを含む）がみられたが、皮膚障害による中止症例はなく、減量・休薬で治療継続できた。しかし、エルロチニブの2例（表1；症例③、④）で、グレード3の皮膚障害を認めた。症例③はざ瘡様皮疹が21日目（退院後初回外来時）にグレード2を呈し1段階減量を行ったが、43日目にグレード3に至った。本症例は、一人暮らし

入院診療計画書 国立病院機構 別府医療センター
大分県別府市大字内庭1473番地 TEL. 0977-67-1111

タルセバを服用される方

タルセバを服用される @PATIENTNAME 様へ

主治医以外の担当者名		8日目	14日目	16日目(退院日)※2)
注1) 病名 (他に考え得る病名)		到達目標 * 確実な内服ができる * 副作用が早期に発見できる * 皮膚のセルフケアができる		
症状		内服 * 副作用		
薬名		検査 * 朝6時頃、採血があります * X-Pがあります (呼び出しがあります) * 血液ガス (医師による動脈採血です)		退院後は 朝食後にタルセバを飲む以外はいつもどおり生活して下さい。 食欲がない・下痢・咳・発熱・呼吸困難などの症状があれば、いつでもご連絡ください。
到達目標	* 治療の同意がえられる * 検査が終了する	* 確実な内服ができる * 副作用が早期に発見できる		
内服	* 普段飲んでいるお薬があればお知らせください。 * 夜眠れない・どこか痛むなどあればお申し出ください。	毎朝10時に看護師が朝食後*1に1錠ずつお持ちします。 タルセバは、一緒に飲む薬によっては、一緒に飲むと効果が弱くなったりすることがあります。		
検査	* 入院時採血があります * 胸部X-Pがあります * 血液ガス * (医師による動脈採血です) * 歯科受診があります	* 1食後では胃内pH上昇によりタルセバの溶解性が低下してしまうので基本的に食後は避けます。 通常は食前1時間～食後2時間を避ける。	* 4日目()に胸部X-Pがあります。	※皮膚科を受診して頂く場合もあります。外来受診時も継続して皮膚ケアを見ていきます。
食事	* 昼食は検査の後にになります * 入院時に栄養評価を行い、必要な方は指導を行います	制限はありません * 一般食ですが、特別食になることもあります * 食欲がない時はお知らせ下さい		
排便		※1食後は胃内pH上昇によりタルセバの溶解性が低下してしまうので基本的に食後は避けます。 通常は食前1時間～食後2時間を避ける。		
活動	* 病院内であれば自由に活動できます	※乾燥予防に保湿剤を使用する必要があります。		
清潔	* 入浴ができます * 乾燥予防に保湿剤を使用する必要があります			※皮膚セルフケアの確認を行います。
観察				
説明	* 看護師が入院の生活についてご説明いたします * 薬剤師による説明があります * 主治医による症状・治療方針の説明があります * タルセバはグループフルーツジュースで飲むと効果的です。白湯と一緒に飲むと効果が弱まってしまう場合があります。 * 皮膚のケアについて説明があります	※皮膚のケアについて説明があります。		

呼吸器科・呼吸器外科 2012.10 改訂 Ver. 2

図1 患者用 RASH パス

※図内での内容(皮膚障害に対するケア)を、拡大して表示している。※エルロチニブ(タルセバ®)

表1 皮膚障害の経過

症例	年齢	初回投与量(mg)	皮膚障害とグレード(G)	観察期間	スキンケアを実施する人	
①	83	150	ざ瘡様皮疹G2・皮膚乾燥G2・爪囲炎G2	減量・休薬なし継続中	家族(妻)	
②	84	150	ざ瘡様皮疹G2	5か月目放射線肺炎にて中止 21日目から100mgへ減量43日目から2週間休薬後	本人	
③	76	150	ざ瘡様皮疹G3	ゲフィチニブで再開継続中	本人	
④	65	150	ざ瘡様皮疹G2・爪囲炎G3	150日目2週間休薬後150mgで再開 180日目2週間休薬後100mgで再開継続中	医療者	
⑤	74	150	ざ瘡様皮疹G2	32日目蜂窩織炎にて中止	本人	
⑥	91	100	ざ瘡様皮疹G1	45日目75mgへ減量し継続中	家族(娘)	
⑦	80	150	ざ瘡様皮疹G1	減量・休薬なし継続中	家族(息子)	
⑧	77	100	ざ瘡様皮疹G2	減量・休薬なし継続中	家族(妻)	
セツキシマブ	①	68	600	ざ瘡様皮疹G2・爪囲炎G2・皮膚乾燥G1	減量・休薬なく予定治療終了	本人
	②	81	600	ざ瘡様皮疹G2・爪囲炎G2	減量・休薬なく予定治療終了	家族(妻)
	③	60	600	ざ瘡様皮疹G2・爪囲炎G2	肝機能異常により2コース休薬予定治療終了	本人

で適切なステロイド軟膏の塗布やスキンケア継続ができていなかった。症例④は爪囲炎で、150日目にグレード3を認めた。本症例は、グレード1-2の発症は認められていたが、多発骨転移の安静指示もあり、適切なスキンケアが実施できていなかった。

観察期間中の治療完遂率は、エルロチニブ75%、セツキシマブ100%であった。予定総投与量に対する総投与量の比は、エルロチニブ0.9、セツキシマブ1であった。

考 察

今回導入の RASH パスでは、入院・外来を通じた支援については、がん化学療法を受ける患者の自己管理能力を支援するために、がん化学療法看護認定看護師を中心に支援を行う体制とした。すでに RASH に対してクリティカルパスを用いて取り組んでいる施設もあるが、入院から外来への移行時には、外来へ申し送る連携体制を取っている⁸⁾⁹⁾。しかし、外来看護師が確認できなかった患者の発生の報告もあり、外来でのチェック体制の強化が指摘されている⁸⁾。

当院の RASH パスにおいては、治療導入時から継続して関わることで、関係性も築かれているため、自宅での情報が導きやすく、外来受診時の限られた時間内であっても、皮膚障害の評価と支援の方策も容易に立てることが可能であったと考えられた。

こうした取り組みの結果、皮膚障害が原因での中止症例はなく、RASH パス使用の有用性が本研究で示唆された。しかし、グレード3の皮膚障害を認めた症例のうち1例は自宅生活の中、高齢の1人暮らしで、発症部位が背部であったため、患者自身で気づくことができなかった。入院中のセルフケア指導が在宅において機能し得るものであったか、またその患者にとって皮膚障害のマネジメントがどのくらい意識づけされているかなど患者背景を踏まえた支援が不足していたと考えられた。有害事象の多くが出現する時期を在宅で過ごすことになるため、家族と同居なのか、キーパーソンはいるのか、訪問看護や訪問診療などの在宅医療支援はあるのか、など在宅環境に関する情報収集が必須となる¹⁰⁾。

本研究の対象症例の平均年齢は75.7歳と高齢で、最高年齢は91歳であった。骨髄抑制などの生命にかかわる重篤な有害事象が少ない分子標的治療薬は、今後もますます高齢者に対して適応される機会が多くなる。高齢者の独居または高齢者だけで生活している世帯が増える中¹¹⁾、患者ごとに服薬指導や生活指導を適切に行っていくことが必要であり、当院のような地域がん診療連携拠点病院と地域の医療機関や医療従事者との連携をより綿密にしていくことがより求められる。

今回取り組んだ RASH パスによって治療開始時から皮膚障害予防・軽減に多職種で介入することができるようになり、チーム医療による医療・ケアの質の向上とセルフケア支援の充実につながると期待される。

結 語

EGFR を標的にする分子標的治療薬にともなう皮膚障害ケア向上のために、入院から外来と継続支援できる RASH パスの有用性が示唆された。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 清水英治. 癌分子標的治療とは. コンセンサス癌治療 2009; 8: 60.
- 2) 井上 彰. 肺がんの分子標的治療薬. 日老医誌 2012; 49: 8-12.
- 3) 野崎 明, 水島麻依子. 分子標的薬による皮膚障害. コンセンサス癌治療 2013; 12: 204-6.
- 4) タルセバ錠 特定使用成績調査(全例調査)3000例最終解析結果のご報告. 東京: 中外製薬株式会社; 2010: p15.
- 5) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (ST EPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 1351-7.
- 6) Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. Future Oncol 2015; 11: 617-27.
- 7) 長谷哲成, 山田里美. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の RASH management におけるチーム医療の意義. ナーシング 2014; 34: 90-1.
- 8) 坂本節子. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による皮膚障害コントロールを目的としたクリティカルパスの利用. 医のあゆみ 2012; 8: 594-9.
- 9) 西野和美, 中多陽子, 谷口純子. チームで取り組む EGFR-TKI 投与時の皮膚障害対策. 日経メディカル オンライン 癌 Experts 2014; 1-11.
- 10) 佐々木治一郎, 佐藤久子, 番匠章子ほか. 外来化学療法; 適応とインフォームド・コンセント. コンセンサス癌治療 2012; 11: 182-6.
- 11) 日本の世帯数の将来推計(都道府県別推計). 東京: 国立社会保障・人口問題研究所 2014; 42-76.