

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：革新的がん医療実用化研究事業

Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：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

Development of the evaluation methods and the standard skin care for the skin changes in cancer therapy

研究開発担当者 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 野澤桂子

所属 役職 氏名：National Cancer Center Hospital、Appearance Support Center Chief Keiko Nozawa

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

化学療法と放射線治療に伴う皮膚の有害事象に対する新たな評価法の開発（研究ⅢⅣⅤ）は、病状診断の標準化を進め、治療の必要性ならびに有用性の判定に役立つ。標準的なケア方法の開発（ⅠⅡ）と患者教育（Ⅵ）は、患者の治療継続の支援や QOL 向上、がん治療医と皮膚科医の適切な連携の推進につながる。本研究は、それらを目的に、前半（26・27 年度）は現状把握、後半（27・28 年度）は課題解決を主テーマに、オムニバス形式で進めた。

【Ⅰ：EGFR 阻害薬治療に伴う皮膚症状への治療的介入方法の構築研究】

分子標的薬治療による皮膚障害の標準的治療法の確立を目指して、多施設共同研究「EGFR 阻害薬による顔の痤瘡様皮膚炎に対するステロイド外用薬治療に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」に着手した。本研究は、分子標的薬治療に伴う皮膚症状の治療におけるステロイドの有効性を検証する世界的にも稀有な試験というだけでなく、日本人に合致した標準的治療方法を提案する内容である。研究申請後の倫理指針の変更により、予定より着手が遅れたものの、27 年 10 月より国立がん研究センターなど全国 9 施設で順次、登録を開始し、順調に症例を集積している。

【Ⅱ：日常整容的処置の技術開発研究】

フッカピリミジン系抗がん剤治療に伴う色素沈着の光物性計測およびそれに基づく医療用ファン

レーションの開発を目的に、芝浦工業大学を中心に健常の皮膚（294名）、色素沈着が生じた消化器癌患者の皮膚（34名）を計測した。測定結果をもとに、色調補正の対応方法を検討し、大阪樟蔭女子大学を中心に、皮膚の光学特性に合致した医療用ファンデーションの処方完成させた。

【Ⅲ：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】

放射線治療を受ける乳癌患者を対象に、皮膚の状態を機器を用いて計測し、予定数45名に対して1年間の追跡を終了した。放射線治療に伴う皮膚反応の諸症状を、非侵襲的な測定で客観的に評価できること、従来の定性的な評価法はバイアスが大きき可能性があり、臨床試験などの評価として用いる上で、注意が必要であることを、多施設共同研究（慈恵会医科大学・東北大学・三重大学・国立がん研究センター）によって、明らかにすることができた。今後は、放射線皮膚炎の予防や治療法の有効性を検証することが可能となる。

【Ⅳ：EGFR阻害薬治療に伴う皮膚症状の数値化・可視化に関する研究】

EGFR阻害薬治療を行う大腸癌・肺癌患者41名に対する機器を用いた皮膚症状の経時測定研究を3施設（東北大学・三重大学・国立がん研究センター）で行った。顔面画像解析装置等を使用することによって、定量的評価が可能になるだけでなく、目視ではわかりにくい皮膚の軽微な変化から早い段階で皮膚の炎症を捉えることを明らかにし、早期治療や介入方法の効果を短期間で非侵襲的に評価できる可能性が示された。皮膚症状が悪化しやすい患者の予測要因も抽出できた。また、本研究から得られた知見に基づいて重度のざ瘡様皮膚炎の患者に治療を試み、症例報告として発表した。

【Ⅴ：三次元培養皮膚を用いた皮膚障害評価法の構築研究】

浜松医科大学生物学教室の協力を得てEGFR阻害薬による皮膚障害を、生きたまま電子顕微鏡で観察し、治療基盤となる実験系を創出した。EGFRシグナル阻害による皮膚障害の一部は、セカンド・メッセンジャーを活用することにより回避できる可能性があることも見出した。

【Ⅵ：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の確立に関する研究】外見ケアとして看護師が提供しているケア現状と課題について、全国調査とフォーカスグループインタビューにより明らかにし、構造化した。患者教育ケアモデルの検証につなげる。

英文

Development of new evaluation strategies for skin adverse events in cancer chemotherapies and radiation therapies (study III, IV, V) standardizes evaluation methods of the skin manifestations and supports judgment for therapeutic needs and effectiveness of therapies. Development of standard care methods (I, II) and patients education program (VI) supports patient's continuation of therapies, improvement of patient's QOL and good coordination of oncologists and dermatologists. We started assessment of the current status (2014-2015) and performed problem-solving investigation (2015-2016) using omnibus methods.

【I : A study for development of the therapeutic strategy for the skin manifestations by EGFR inhibitors.】

To standardize therapeutic strategy for the skin manifestations of molecular targeting therapies, we have started "A phase III, open-label, randomized trial evaluating topical corticosteroid therapy for the facial acneiform dermatitis by EGFR Inhibitors." This study will confirm effectiveness of topical corticosteroid for the skin manifestations of molecular targeting therapies, and provides a standard therapy suitable for Japanese patients. Because of revision of

the ethics guideline, we have to start behind schedule, however, registration of the cases are ongoing smoothly from October 2016 at National Cancer Center Hospital and other 9 institutes.

【 II : Studies for daily appearance care】

We aimed optical evaluation of the hyperpigmentation due to fluoropyrimidine therapy, and development of a foundation cream for medical use. Digital analysis of the skin color of the healthy control (n=294) and the hyperpigmented skin of the patients with intestinal cancers (n=34) were performed by Shibaura institute technology team. Based on these results, we completed the prescription of foundation cream for medical use using a new color correction strategy by Osaka Shoin Women's University team.

【III : Studies for digitalization and visualization of the skin changes by radiation therapy】

We have machinery evaluated the skin changes by radiation in 45 breast cancer patients and followed up for a year. Present multi - institutional joint research declared successful evaluation of the skin changes by radiation therapies using non-invasive instrumental analysis, and also suggested limitation in accuracy of the conventional qualitative method for clinical trials. Our new method will enable accurate evaluation of the radiation therapies and protection for side effects.

【IV : Studies for digitalization and visualization of the skin changes by EGFR inhibitor therapies】

The skin changes of the patients with lung and colon cancers treated with EGFR inhibitors were serially instrumentally evaluated at 3 institutes. Digital facial image analysis enabled quantitative analysis of the skin changes in cancer therapies, and detected fine changes of the facial skin as early as invisible levels. This will work for early intervention for skin changes and forecasting high risk patients non-invasively. Based on the present results, we have reported a favorable outcome of a case with severe skin changes by EGFR inhibitor by early intervention.

【 v : A study for in vitro evaluation system for the skin changes using a 3-dimensional cultured skin model】

We have established a new model for alive evaluation of the skin changes by EGFR inhibitors with electron microscopy supported by Department of Biology, Hamamatsu University School of Medicine. The skin changes by EGFR inhibitor can be rescued in part by intervention of the second messengers.

【VI : Development of the patients education program for evidence based appearance care by the medical staff】

Current status and issue of the appearance care program by nurses in Japan was investigated with a national survey, which will be used for evaluation of the current patients education models.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10 件、国際誌 6 件）

1. Takaku Y, Suzuki H, Kawasaki H, Ohta I, Ishii D, Hirakawa S, Tsutsui T, Matsumoto H, Takehara S, Nakane C, Sakaida K, Suzuki C, Muranaka Y, Kikuchi H, Konno H, Shimomura M, Hariyama T. A modified 'NanoSuitR' preserves wet samples in high vacuum: direct observations on cells and tissues in field-emission scanning electron microscopy. *R Soc Open Sci.* 2017 Mar 1;4(3):160887. doi: 10.1098/rsos.160887. eCollection 2017.
2. Takahiro Kono and Jun Yamada. Development of Measurement Instrument for Optical Properties of Human Skin in Vivo. *Japan Journal of Thermophysical Properties.* 2017, Vol.31, No.2, In printing
3. K. Nozawa, M. Tomita, E. Takahashi, S. Toma, Y. Arai, and M. Takahashi: Distress from Changes in Physical Appearance and Support through Information Provision in Male Cancer Patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology*:2017. In printing
4. Goto H, Omodaka T, Yanagisawa H, Yoshikawa S, Yoshida Y, Yamamoto O, Kiyohara Y., Palliative surgical treatment for cutaneous metastatic tumor is a valid option for improvement of quality of life., *The Journal of Dermatology*, 43(1):95-98, 2016.
5. Yamazaki N, Kiyohara Y, Kudoh S, et al. Optimal strength and timing of steroids in the management of erlotinib-related skin toxicities in a post-marketing surveillance study (POLARSTAR) of 9909 non-small-cell lung cancer patients. *Int J Clin Oncol* 21(2):248-53, 2016.
6. Goto H, Yoshikawa S, Mori K, Otsuka M, Omodaka T, Yoshimi K, Yoshida Y, Yamamoto O, Kiyohara Y., Effective treatments for paronychia caused by oncology pharmacotherapy., *The Journal of Dermatology*, 43(6):670-673, 2016.
7. 国立がん研究センター研究開発費 がん患者の外見支援に関するガイドラインの構築に向けた研究班（編） がん患者に対するアピアランスケアの手引き 2016年版 金原出版
8. 高橋恵理子, 野澤桂子, 矢澤美香子, 藤間勝子, 鈴木公啓. がんに関する情報収集の実態と外見ケアに関するインターネット情報. *がん看護* 2016; 21(6):629-634
9. 菊地克子, 志藤光介, 深瀬耕二, 相場節也. パニツムマブによる痤瘡様皮膚炎の1例 初めてのケミカルピーリングによる治療の試み. *Aesthetic Dermatology.* 2016, 26(1), 57-64.
10. 菊地克子. がんとともに生きる 抗がん剤治療とスキンケアの最新ノウハウ これからのスキンケア. *日本臨床皮膚科医会雑誌* 2016, 33(5), 609-611.
11. 鈴木公啓, 飯野京子, 嶋津多恵子, 佐川美枝子, 綿貫成明, 市川智里, 栗原美穂, 坂本はと恵, 栗原陽子, 上杉英生, 野澤桂子, 矢澤美香子, 藤間勝子. がん化学療法を受ける患者への外見変化に関する看護師による情報提供の実態—脱毛、爪の変化に対する情報について— *東京未来大学紀要.* 2017, 10, 87-95.
12. 吉川周佐, 清原祥夫（編）、安井 博史（監）. 静がんメソッド 皮膚癌編 静岡がんセンターから学ぶ最新化学療法&有害事象マネジメント. 日本医事新報社、東京都. 2016

13. 清原祥夫. 免疫チェックポイント療法の副作用 2 皮膚障害. がん免疫療法ガイドライン. 日本臨床腫瘍学会(編). 金原出版、東京都. 2016, 26-28..
14. 有働みどり、山崎直也、山田みつぎ. F. スキンケア 抗がん薬治療開始後に皮膚の症状を発症した J さん. がんの治療と暮らしのサポート実践ガイドー通院・在宅治療の継続を支えるー. NPO 法人キャンサーリボンズ編. 160-173, 2017.
15. 山崎直也. 皮膚疾患治療のポイント 免疫チェックポイント療法とその副作用対策. 臨床皮膚科 70(5); 131-136, 2016
16. 山崎直也. 大腸がんにおける経口抗がん剤の副作用マネジメント 皮膚毒性(皮疹、そう痒、手足症候群). 大腸がん perspective 3(1); 66-70, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 分子標的抗腫瘍薬による皮膚障害, 口頭, 清原祥夫, 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会シンポジウム 8, 2017/2/12, 国内
2. EGFR 阻害薬投与による皮膚生理機能変化の検討, 口頭, 菊地 克子, 野澤 桂子, 中井 康雄, 水谷 仁, 日本皮膚科学会 2016/6/5, 国内
3. 乳房温存術後の放射線治療に伴う皮膚症状の非侵襲的な客観評価法の開発, ポスター発表, 関根 広, 木嶋良和, 小林雅夫, 伊丹純, 高橋加奈, 井垣浩, 水谷仁, 野本由人, 菊地克子, 松下晴雄, 野澤桂子, 第 24 回日本乳癌学会 2016/6/16, 国内.
4. Development of non-invasive quantitative evaluation for skin reaction of breast cancer irradiation. 口演, Hiroshi Sekine, Yoshikazu Kijima, Masao Kobayashi, Jun Itami, Kana Takahashi, Hiroshi Igaki, Hitoshi Mizutani, Yoshihito Nomoto, Katsuko Kikuchi, Haruo Matsushita, and Keiko Nozawa, 第 29 回日本放射線腫瘍学会学術大会, 2016/11/26, 国内
5. Scattering and Absorption Coefficients of Human Skin in Japanese People, Oral, Takahiro Kono, Shoko Toma, Keiko Nozawa and Jun Yamada, Waikoloa Beach Marriott Resort & Spa Hawaii' s Big Island USA, 2016/3/16, 国外.
6. 非侵襲での日本人の皮膚の光物性計測, 口頭, 河野貴裕, 江目宏樹, 藤間勝子, 野澤桂子, 今西宣晶, 山田純, 大阪国際交流センター, 2016/7/12, 国内.
7. 非侵襲での光物性計測を用いた色素異常の定量的かつ客観的評価, ポスター, 河野貴裕, 高橋恵理子, 藤間勝子, 野澤桂子, 今西宣晶, 山田純, 国立京都国際会館, 2016/6/3, 国内.
8. 日本人における皮膚の散乱係数および吸収係数, 口頭, 河野貴裕, 藤間勝子, 野澤桂子, 山田純, 東北大学, 2015/10/20, 国内
9. 医療者によるアピアランスケア ～患者の「社会に生きる」を支援する～ 野澤桂子 第 32 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2016/4/23、国内
10. 「今求められる、がん患者のアピアランス (外見) 支援、その背景と実践, 口頭, 野澤桂子 第 24 回日本乳癌学会学術集会 2016/6/16, 国内
11. 医療者が行うアピアランス支援の意義とそのエビデンスー「アピアランス支援の手引き」作成研究を通じてー, 野澤桂子 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム 2016/7/29, 国内

12. がんとともに生きる 抗がん剤治療とスキンケアの最新ノウハウ これからのスキンケア. 口頭, 菊地克子, 第 32 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 岡山コンベンションセンター, 2016/4/23, 国内.
13. 実践: 抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害対策, 口頭, 菊地克子, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/20, 国内.
14. 抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害～フットケア・爪囲炎対策を中心に～, 口頭, 菊地克子, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/21, 国内.
15. EGFR 阻害薬による皮膚障害と治療の課題, 口頭, 菊地克子, 頭頸部癌 Multidisciplinary Team Seminar 2016, 2016/11/24, 国内.
16. がん治療中の患者にみられる皮膚障害～必要とされる爪と足のケア～ 口頭, 菊地克子, 第 7 回他業種フットケア研究会, 2016/12/3, 国内.
17. 副作用マネジメント, 口頭, 清原祥夫, 南大阪がん免疫療法適正使用セミナー, 2016/4/22, 国内.
18. 皮膚症状の最新治療, 口頭, 清原祥夫, 第 32 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 Tomorrow's Practice 3, 2016/4/23, 国内.
19. 静岡がんセンターにおける緩和医療 ～多職種チーム医療を通じて～, 口頭, 清原祥夫, 第 32 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会シンポジウム 4, 2016/5/28, 国内.
20. BRAF 阻害薬に起因する皮膚障害の最新知見, 口頭, 清原祥夫, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016/6/3, 国内.
21. 化学療法中のスキンケア～主に分子標的治療薬の場合について～, 口頭, 清原祥夫, 日本緩和医療学会の第 21 回教育セミナー, 2016/6/16, 国内.
22. 新たに認識すべき皮膚障害の可能性, 口頭, 清原祥夫, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28, 国内.
23. 分子標的治療薬のスキンケアマネジメント, 口頭, 清原祥夫, 第 12 回乳癌 Expert Meeting in 鹿児島, 2016/8/5, 国内.
24. 抗がん治療を“楽”に続けるためのリスクマネジメント～EGFR 阻害剤の Rash management を中心に～, 口頭, 清原祥夫, 兵庫 肺がんチーム医療 WS フォローアップの会, 2016/10/1, 国内.
25. 分子標的薬・免疫療法薬による皮膚障害対策, 口頭, 清原祥夫, 第 46 回 日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会シンポジウム 2, 2016/11/5, 国内.
26. Characteristics of cutaneous adverse drug reactions in vemurafenib early post-marketing phase vigilance in Japan, ポスター, Yoshio Kiyohara, Society for Melanoma Research 2016 Congress, 2016/11/8, 国外 (ボストン) .
27. EGFR 阻害剤の皮膚障害の対策, 口頭, 清原祥夫, Team Management Seminar, 2016/11/12, 国内.
28. がん薬物療法時の皮膚障害対策, 口頭, 清原祥夫, 三河皮膚障害対策セミナー, 2016/11/22, 国内.
29. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用管理における医師の役割～その効果と副作用マネジメント～, 口頭, 清原祥夫, 第 31 回日本がん看護学会学術集会教育セミナー10 , 2017/2/5, 国内.
30. がん患者の外見変化に対する多職種連携によるケアの実態, ポスター発表, 飯野京子, 嶋津多恵子, 佐川美枝子, 綿貫成明, 稲村直子, 宮田貴美子, 杉澤亜紀子, 栗原美穂, 上杉英生, 市川智里,

栗原陽子, 第 36 回日本看護科学学会学術集会, 2016/12/10, 国内.

31. がん患者の外見変化に対する外来看護師が実施しているケア, ポルター発表, 稲村直子, 杉澤
亜紀子, 宮田貴美子, 飯野京子, 嶋津多恵子, 佐川美枝子, 綿貫成明, 栗原美穂, 上杉英生, 市川
智里, 栗原陽子, 坂本はと恵. 第31回日本がん看護学会学術集会, 2017/2/4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願