

ケーススタディ

頭頸部癌患者の皮膚障害に対する早期保湿ケアの検討 (症例検討)

Early moisturizing care for skin disorder of head and neck cancer patients

安倍早紀¹⁾ 柴田優香¹⁾ 宇田和代¹⁾ 庄司泰子¹⁾ 齋藤笑美¹⁾
Saki Abe Yuka Shibata Kazuyo Uda Yasuko Shoji Emi Saito
福田真佑²⁾ 赤瀬智子²⁾
Mayu Fukuda Tomoko Akase

キーワード: 放射線治療, 皮膚障害, 保湿, 頭頸部癌

Key Words: radiation therapy, skin disorder, moisturizing, head and neck cancer

1. はじめに

国立がん研究センターがん情報サービスが公表している2020年のがん統計予測によると、男女合わせた頭頸部がん(口腔・咽頭、甲状腺、喉頭)の罹患数は46,100名で、全がんの約4.6%を占める(国立がん研究センターがん情報サービス,2020)。がん治療の三大治療には手術・化学療法(抗がん剤治療)・放射線療法があり、A大学病院では頭頸部癌に対する放射線療法として、手術療法と放射線療法のみを行う単独照射、抗がん剤内服との併用照射、抗がん剤点滴との併用照射を行っている。いずれの場合でも頭頸部周囲に少なからずの皮膚障害を伴う。細胞障害性抗がん剤による薬物有害反応には、色素沈着、皮膚乾燥、爪の障害、手足症候群があり(小澤ら,2016)、放射線療法と化学療法を併用すると、皮膚の角化細胞の放射線感受性が高くなるため皮膚炎症状が早期に出現することがある(嶺岸ら,2009)。また抗がん剤と放射線療法の直接的な相互作用として頭頸部扁平上皮癌に対して有効性が示されているシスプラチン(CDDP: Cis-diamminedichloro-platinum (II))は、毒性が増強することが問題点(池田ら,2001)と

されている。

先行研究では、放射線療法単独より抗がん剤点滴治療併用照射の患者の方がより皮膚障害発生リスクが高くなる(Bonner JA,2006)との報告がある。放射線治療による皮膚障害への対応として、軟膏や被覆材による保湿が効果的(江橋ら,2017;齋藤ら,2015)とされている。A大学病院では、放射線療法を行うすべての頭頸部癌患者に皮膚障害(CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events)グレード1以上の皮膚障害が出現している現状があり、皮膚障害(CTCAEグレード1)出現時から皮膚障害発生部位に消炎作用のある軟膏や症状に合わせてステロイド剤、被覆材を使用しているが、皮膚障害への対応について明確な統一はされていない。また、国内での皮膚障害に対する明確な治療法ガイドラインはなく、各施設により皮膚障害に対するスキンケアの方法は異なっている(木村ら,2020)。

A大学病院では抗がん剤点滴と放射線治療併用が約70%を占めており、実施頻度が高い。CDDPは単剤としても頭頸部扁平上皮癌に有効であり、粘膜炎がほかの薬剤に比べ少なく、正常組織の変化が少ないという長所がある。現在まで、高容量

Received: October. 31, 2020

Accepted: February. 12, 2021

1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター看護部

2) 横浜市立大学医学部看護学科

の CDDP 単剤は標準治療、化学療法・放射線治療同時併用療法 (CCRT: Concomitant chemoradiotherapy) は頭頸部癌進行例や切除不能例の非手術的治療の標準治療と位置付けられている (本間, 2017)。A 大学病院では、CDDP 併用の放射線治療を行う患者が多い。そのため、今回、CDDP と放射線治療併用による頭頸部の皮膚障害について経過を確認することとした。放射線による皮膚障害は分裂が盛んな表皮の基底細胞に現れ、放射線照射開始後 2~3 週目 (20~30 Gy) から皮膚の乾燥や発赤が出現し、4 週目 (40~50 Gy) を経過すると著明な発赤・浮腫・掻痒感・ひりひりとした痛みが出現する。さらに 5~6 週目 (50 Gy 以上) になるとびらんや水疱、出血、脱毛が生じ、皮膚の深部にまで変化をきたすようになる。また、分子標的薬剤 (セツキシマブ) や化学療法剤 (アンスラサイクリン系薬剤・タキサン系薬剤・ゲムシタビン) などの薬物療法との同時併用療法では症状が強く、遷延する場合がある (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, がん患者に対するアピアランスケアのてびき 2016 年版)。

皮膚は表皮・真皮・皮下組織の三層から構成されている。さらに、表皮には「角質層」「顆粒層」「有棘層」「基底層」があり、角質層は水分保持能を有し皮膚の水分維持に重要な役割を担っている。角質層に含まれる水分が十分でないと、角質細胞は外界からの刺激から容易に障害を受けてしまう。そのため、放射線を照射する皮膚の水分保持は重要となる。これらを考慮すると、放射線治療患者は皮膚障害の症状出現前から、皮膚の水分喪失が進行していることが考えられ、早期から皮膚を保湿することが重要なのではないかと考えた。保湿ケアとして保湿外用薬の導入を考えた際、放射線の照射部位は頭頸部であることを考慮し、軟膏によるべたつきが少ないものを選択することとした。そこで、保湿力が高いヘパリン類似物質製剤のひとつであるヘパリン類似物質 (ビーソフテン®ローション 0.3%、以下ビーソフテンローション) の使用が適切ではないかと考えた。

以上のことから、頭頸部癌患者の抗がん剤点滴 (CDDP) と放射線治療併用による皮膚障害について、ビーソフテンローションを用いた早期の保湿ケアは皮膚障害の発生や程度を軽減するのではないかと仮説とした。本研究は非ランダム化比較試験の一部を中間報告として報告する。

II. 目的

早期の保湿ケアが皮膚障害の発生の遅発及び悪化予防に繋がるか、傾向を確認すること

III. 定義

皮膚障害は、皮膚に発赤 (CTCAE グレード 1 以上) が出現し

た状態とした。この定義は、有害事象共通用語基準 CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変 (グレード 1: 皮膚に発赤が出現した時点、グレード 2: 皮膚剥離・水疱・出血が生じた時点と設定) したものである。

IV. 方法

研究デザイン: 非ランダム化比較試験

頭頸部癌の手術後に放射線・化学療法併用療法を受ける患者を、通常ケアを行う対照群とビーソフテンローションを用いて早期保湿を行うケア群の 2 群に割付け、ビーソフテンローションによる早期からの保湿ケアの有効性を検討した。以下 2 群 (各 2 症例、計 4 症例) における調査項目を比較した。

1. 対照群: 通常ケア (発赤等の皮膚障害が出現した段階より軟膏処置) を実施する群

通常ケアは CTCAE グレード 1 が発生した段階から排膿部が消失するまで行った。放射線開始後 CTCAE グレード 1 が発生したらアズノール軟膏 (抗炎症剤) を使用し、皮膚剥離や浸出液 (CTCAE グレード 2) が出現したら、リンデロン V 軟膏および被覆材の使用による処置を行った。アズノール軟膏は、放射線照射後と就寝前に塗布し、発赤の増強等があれば塗布回数を増やした。リンデロン V 軟膏は 1 日 1~2 回程度塗布した。

2. 介入群: 介入群 早期保湿ケア (放射線治療開始日よりビーソフテンローションによる保湿ケアを行い、CTCAE グレード 1 が発生後は通常ケア) を実施する群

対照群と同様に、アズノール軟膏、リンデロン V 軟膏を使用した。ビーソフテンローションは 1 日 2 回以上塗布した。放射線照射終了後も皮膚の状態や自覚症状に応じて使用を継続していた。

ビーソフテンローション (ヘパリン類似物質) は高い保湿性があり、乾皮症やケロイドの治療および予防に使用される薬剤である。血液凝固阻止作用および抗炎症作用がある。

対象者

A 大学病院で頭頸部癌放射線治療・CDDP による化学療法 (1 クール 9 日間として 2 週間の休薬期間を設けて 3 クール実施) を受ける患者

選択基準

栄養状態の不良は皮膚障害改善の妨げとなるため、栄養状態が一定 (血清総たんぱく (TP: Total protein) 6.0 g/dl 以上かつ血清アルブミン値 ((ALB: Albmine) 3.0 g/dl 以上) である患者とした。TP は低蛋白血症 (6.0 g/dl 以下) に該当しない値を基準とした。化学療法中の患者の ALB 値は総じて低い傾向にあることを踏まえて、中等度の低栄養状態である 3.0 g/dl を基準とした。

除外基準

頭頸部癌治療のための手術後患者 (気管切開患者を含む)、糖尿病罹患患者、アトピーやアレルギーなどの皮膚疾患を合併する患者

調査項目

① 医療記録より収集した項目(変数)

年齢、性別、BMI、栄養状態(ALB)、皮膚障害(CTCAEグレード1およびCTCAEグレード2)発生までの日数、軟膏処置開始時の放射線照射量

② 測定した変数

角質水分量、経皮水分蒸散量、pH

測定方法

病棟看護師が、放射線照射量が18・27・36・45・54・63 Gy時点において、対象者の放射線照射周囲の頸部皮膚(耳下～鎖骨(胸鎖関節)の間 1/2 の照射側部位)における角質水分量、経皮水分蒸散量、pH を測定した。角質水分量の測定には Mobile Moisture HP10-N®、経皮水分蒸散量(TEWL: Transepidermal Water Loss)の測定にはテヴァメーター、pHの測定には Skin pH Meter HI99181N®を測定機器として用いた。測定に際しては、ローションや軟膏塗布などの物理的要因による測定値への影響を避けるため、ローションや軟膏を塗布してから一定時間を置いてから測定した。測定前には測定部位を拭き取りし、測定部位が物理的要因により浸潤していないことを確認してから測定した。

測定場所は処置室で統一し、全症例の測定時の温度は 24～26.9 度、湿度は 15～53%であった。角質水分量および pH は 3 回測定し、平均値を算出した。経皮水分蒸散量は 1 回測定した。調査開始前に研究メンバー間で測定技術を検証し、測定者は研究メンバーである病棟看護師に限定することで測定値の再現性の担保に努めた。

V. 倫理的配慮

A 大学人を対象とする医学系研究倫理委員会 (承認番号 B180906002, 審査年月日 2018 年 9 月 7 日) の承認を得た。大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 臨床登録システムへ登録した (UMIN000037077)。対象者に研究の趣旨と目的を説明し書面にて同意を得て実施した。研究の参加・不参加による負担や不利益はないことを説明した。ピーソフテンローションによる副作用症状が生じた場合は、研究の中止と症状に応じた対応をすることを説明した。研究についての不明点や相談窓口についても説明を行った。また個人情報については、個人が特定されるようなデータは施錠可能な棚で保管し厳重に管理を行った。

VI. 結果

1. 対象者の属性

対象者の年代は 40 代から 60 代、介入群は男女各 1 名、対照群は男性のみで構成されていた。BMI 及び ALB は表 1 に示す。なお、各症例における通常ケアの開始時の放射線照射量は、介入群である 01 は 52.0 Gy、02 は 50.4 Gy であり、対

照群である 03 は 45.0 Gy、04 は 32.4 Gy であった。

表 1. 対象者の基本属性

対象者	介入群		対照群	
	01	02	03	04
年代	50代	40代	50代	60代
性別	女	男	男	男
入院時BMI	19.4	22.3	23.1	21.5
終了時BMI	18.8	19.7	21.4	22.4
入院時Alb (g/dl)	5.1	5.1	4.4	3.4
終了時Alb (g/dl)	4.0	4.0	3.7	4.1

2. 放射線照射量と角質水分量の変化の推移

角質水分量は、両群ともに放射線照射量の増加にともなって減少傾向が見られた(表 2)。

表 2. 角質水分量の変化

放射線照射量 (Gy)	介入群		対照群	
	01	02	03	04
入院時	75.3	81.0	42.3	43.6
18	68.0	55.3	48.3	37.0
27	68.3	66.3	43.3	24.0
36	60.0	33.0	25.3	23.6
45	48.3	41.0	20.7	28.0
54	55.3	30.6	23.7	49.6
63	29.0	10.3	17.0	4.30

(μs)

3. 放射線照射量と経皮水分蒸散量の変化の推移

介入群は 2 名とも 18 Gy で値が入院時の値よりも低下した。一方で、対象群では対象者 03 は 27 Gy で入院時の値よりも低下し、対象者 04 は 45 Gy で入院時の値よりも低下した。両群ともに経皮水分蒸散量は一時的な低下したが、対象者 04 以外の経皮蒸散水分量の値は最終的に入院時に比べて上昇した(表 3)。

表 3. 経皮水分蒸散量の変化

放射線照射量 (Gy)	介入群		対照群	
	01	02	03	04
入院時	14.1	7.24	10.57	13.39
18	7.24	0.77	13.77	12.91
27	11.93	9.09	8.43	15.87
36	18.89	12.17	12.83	10.80
45	12.21	13.75	15.56	2.59
54	38.52	15.00	18.21	7.79
63	15.66	17.74	17.10	10.02

($\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$)

4. 放射線照射量と pH 値の変化の推移

pH 値は、照射回数が増えるにつれ上昇傾向にあった(表 4)。

表 4. pH の変化

放射線照射量 (Gy)	介入群		対照群	
	01	02	03	04
入院時	4.47	5.26	5.85	6.25
18	6.00	5.38	5.35	6.59
27	5.98	5.63	6.44	6.70
36	5.91	5.87	7.14	6.35
45	6.05	6.68	6.99	6.78
54	6.34	5.92	6.71	6.57
63		6.26	5.93	7.46

5. 皮膚障害の発生と程度の比較

介入群と対照群では、治療開始から皮膚障害発生までの日数に差異はみられなかった。介入群は、対照群よりも高い放射線量を照射された時点(52.0 Gy, 50.4 Gy)で皮膚障害を確認し、軟膏処置を開始していた。対照群では 2 名とも皮膚剥離が生じたが、介入群では皮膚障害 (CTCAE グレード 2) が生じなかった(表 5 上)。また、軟膏開始時点における頸部の写真を示した(表 5 下)。写真では、対照群のほうが介入群と比べて頸部全体に色素沈着を伴う発赤が観察された。対照群は介入群よりも皮膚障害の発生時期が早かった (45.0 Gy および 32.4 Gy)。

表 5. 皮膚障害発生と程度

	介入群		対照群	
	01	02	03	04
皮膚障害 (CTCAE グレード 1) 発生までの日数 (日)	27	33	32	21
皮膚障害 (CTCAE グレード 1) 発生時点における放射線照射量 (Gy)	52.0	50.4	45.0	32.4
皮膚障害 (CTCAE グレード 2) 発生までの日数 (日)	該当なし	該当なし	43	46



VII. 考察

放射線による皮膚障害の報告では、照射開始後 20~30 Gy から皮膚の乾燥や発赤、40~50 Gy 経過すると著明な発赤・浮腫・掻痒感・ひりひりとした痛みが出現、さらに 50 Gy 以上になるとびらんや水疱・出血・脱毛と変化をきたす(全田ら, 2014)とされる。今回、角質水分量は、入院時点で個人差が大きかったが、すべての対象者で低下し水分が保持されていなかった。介入群の経皮水分蒸散量の値は、放射線照射量が低い時期から入院時の値よりも低下し、かつ、CTCAE グレード 1 が発生して軟膏処置を開始した放射線照射量は対照群よりも高かった。さらに、介入群では CTCAE グレード 2 は発生しなかった。これらの結果は、早期の保湿ケアによって得られた可能性がある。また、放射線照射を継続することで介入群・対照群ともに角質水分量の低下や pH 値の上昇傾向があったため、皮膚のバリア機能が低下していた可能性がある。Horie ら (2018) は、BMI22 境に、それ以上の値でもそれ以下の値でも皮膚バリア機能が低下する可能性を報告している。今回、介入群の 2 名は照射終了時の BMI が 20 以下であり、介入群 2 名の皮膚バリア機能は低下しうる状況であったと考えられる。しかし、対照群と比べて皮膚バリア機能の指標、つまり角質水分量、経皮水分蒸散量、pH の値に大きな差異はなかった。このことは、保湿ケアによって介入群の皮膚バリア機能は大きな低下に至らなかったことを示唆している。

調査は継続中のため今回の報告内容の裏付けとなる結果はまだ得られていないが、対照群には CTCAE グレード 2 の皮膚障害が発生した一方で、介入群では CTCAE グレード 2 の皮膚障害は生じなかった。症例数を重ねて、早期の保湿ケアによる皮膚バリア機能の変化と CTCAE グレード 2 の発生との関連について検証することが課題である。また、皮膚バリア機能の値を測定したときの温度および湿度は症例間で幅があり、一定ではなかった。よって測定環境の条件の違いが、測定値に影響を及ぼした可能性は否定できない。

VIII. 結論

4 症例(男性 3 名、女性 1 名)を対照群と早期からの保湿ケアを行った介入群に分け、調査項目を比較した。その結果、治療開始から皮膚障害発生までの日数に差異はみられなかった。一方で、介入群では CTCAE グレード 1 発生時点の放射線照射量は対照群よりも高く、軟膏処置を開始する時期は対照群よりも遅い傾向にあった。さらに介入群では皮膚障害が発症しても CTCAE グレード 2 の発生には至らなかった。

倫理審査機関名

横浜市立大学倫理委員会

利益相反の有無

無

引用文献

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK (2006). Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*, 354 (6), 567-578. DOI: 10.1056/NEJMoa053422

江橋真莉奈, 納夢ひとみ, 新岡亜紀子, 千葉明子, 太田涼子, 中村公子 (2017). 頸部の放射線療法による皮膚炎の悪化防止 放射線療法初回からの有効なスキンケア. 第 47 回 (平成 28 年度) 日本看護学会論文集急性期看護, 47, 90-93.

本間明宏 (2017). 頭頸部癌診断・治療講習 II - 化学放射線療法 -. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 120(7), 962-965. Doi <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.120.962>

Horie Y, Makihara H, Horikawa K, Takeshige F, Ibuki A, Satake T, Yasumura K, Maegawa J, Mitsui H, Ohashi K, Akase T (2018). Reduced skin lipid content in obese Japanese women mediated by decreased expression of rate-limiting lipogenic enzymes. *PLOS ONE*, doi:10.1371/journal.pone.0193830

池田勝久, 岸本誠司, 加我君考, 久保武 (編) (2001). 頭頸部腫瘍治療における Decision Making (耳鼻咽喉科診療プラクティス). 文光堂.

木村静香, 葉山有香, 假谷ゆかり (2020). 放射線皮膚炎に対するスキンケアに関する文献レビュー. *同志社女子大学総合文化研究所紀要*, 37, 76-89.

国立がん研究センターがん情報サービス 2020 年のがん統計予測 1. がん罹患数予測 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (2020 年 1 月 3 日アクセス).

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). *Minds ガイドラインライブラリ がん患者に対するアピアランスケアの手引き 2016 年版 I. 治療編* <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0245/G0000895/0035> (2020 年 1 月 3 日アクセス)

松原康美 (2009). 放射線治療・化学療法を受ける患者へのスキンケア. *がん看護* 14 (6). 南江堂

嶺岸秀子, 千埜美登子, 近藤まゆみ (編) (2009). *がん看護の実践 3 放射線治療を受けるがんサバイバーへの看護ケア*. 医歯薬出版株式会社

小澤桂子, 菅野かおり, 足利幸乃 (監修) (2016). 理解が実践につながるステップアップがん化学療法看護第 2 版. 学研メディカル秀潤社

齊藤真江, 林克己 (2015). 放射線皮膚炎に対する保湿クリームの効果. *日本がん看護学会誌*, 29 (19), 14-23.

有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 - 2007 年 3 月 8 日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) - August 9, 2006 http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf

全田貞幹, 石井しのぶ (2014). 放射線皮膚炎の管理と施設での取り組み. *頭頸部 FRONTIER*, 2(1), 58-62. メディカルレビュー社