慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	経口分子標的治療のがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムの実用性
Sub Title	Development of a program to prevent and manage targeted therapy-induced dermatological adverse events in oncology patients
Author	矢ヶ崎, 香(Yagasaki, Kaori) 小松, 浩子(Komatsu, Hiroko) 浜本, 康夫(Hamamoto, Yasuo)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は、分子標的治療を受けるがん患者が自主的に安全、最適に治療を継続することを目指したがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを開発することである。 本研究では、分子標的治療に伴う顔の皮膚障害に焦点化して調査を推進し、顔の皮膚障害が進行がん患者のQOLに影響していたことを明らかにした。また、進行がん患者の視点から皮膚障害の悪化予防と管理プログラムの要素を構造化した。皮膚障害を改善するために医療者からの積極的な専門的助言 (専門的な知識や情報) や難渋する症状の解決策を医療者が患者と協働して探す態度が自宅で奮闘する患者を支え、症状の悪化予防やマネジメントの継続を強化することが示唆された。 The aim of this study was to develop a patient-led program to prevent and manage dermatological adverse events (dAEs) to enable oncology patients treated with targeted therapy to continue safe and optimal treatment. The results of a focused examination of facial dAEs associated with targeted therapy suggest that dAEs affect the quality of life (QOL) of patients with advanced/metastatic cancer. We structured the program and examined the feasibility of prevention and management of dAEs based on the experience of patients with advanced/metastatic cancer. Proactive advice for improvement in the symptoms (and professional input and advice) is essential to enable patients to continue appropriate prevention and management of symptoms in their own homes.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2015～2018 課題番号：15H05081 研究分野：がん看護学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15H05081seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ５ 月 ３０ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2015～2018
課題番号：１５Ｈ０５０８１

研究課題名（和文）経口分子標的治療のがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムの実用性

研究課題名（英文）Development of a program to prevent and manage targeted therapy-induced dermatological adverse events in oncology patients

研究代表者
矢ヶ崎　香（Yagasaki, Kaori）

慶應義塾大学・看護医療学部（信濃町）・准教授

研究者番号：８０４５９２４７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　12,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、分子標的治療を受けるがん患者が自主的に安全、最適に治療を継続することを目指したがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを開発することである。
本研究では、分子標的治療に伴う顔の皮膚障害に焦点化して調査を推進し、顔の皮膚障害が進行がん患者のQOLに影響していたことを明らかにした。また、進行がん患者の視点から皮膚障害の悪化予防と管理プログラムの要素を構造化した。皮膚障害を改善するために医療者からの積極的な専門的助言（専門的な知識や情報）や難渋する症状の解決策を医療者が患者と協働して探す態度が自宅で奮闘する患者を支え、症状の悪化予防やマネジメントの継続を強化することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究成果は、皮膚障害の中でも「顔」に焦点化した新規的な意義ある論文と評価され、２つの国際学術雑誌に採択された。分子標的治療に伴う顔の皮膚障害は進行がん患者のQOLに影響していたこと、また皮膚障害の治療のために専門家にコンサルテーションされる患者の視点から「患者中心の医療」を医療者に期待していることを示唆した。患者の視点から成果を示した研究は、自宅で生活と治療を両立する患者に対する継続的、包括的支援の開発を推進する上で意義がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop a patient-led program to prevent and manage dermatological adverse events (dAEs) to enable oncology patients treated with targeted therapy to continue safe and optimal treatment. The results of a focused examination of facial dAEs associated with targeted therapy suggest that dAEs affect the quality of life (QOL) of patients with advanced/metastatic cancer. We structured the program and examined the feasibility of prevention and management of dAEs based on the experience of patients with advanced/metastatic cancer. Proactive advice for improvement in the symptoms (and professional input and advice) is essential to enable patients to continue appropriate prevention and management of symptoms in their own homes.

研究分野：がん看護学

キーワード：がん　分子標的治療　皮膚障害　セルフケア　セルフマネジメント　質的研究　QOL

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

切除不能な再発・進行がん患者にとって、分子標的治療に関連した皮膚障害の予防と管理は生命の維持と Quality of life に重要な鍵となる。しかしながら、皮膚障害に対する国際的な標準的治療、ケアの方法は確立していない（Eaton et al. 2012; Lacouture, 2011; Eaby-Sandy, 2014）。一方、医師、看護師は自宅で分子標的治療を受ける患者に皮膚障害に対するケアを委ねているのも実情である。

分子標的治療は投与後 1 週間～1 ヶ月の間に皮膚障害が高頻度に発現する（Lacouture, 2011; Kiyohara, 2013）。特に顔や上半身、腕など他者から見える部位にざ瘡様皮疹、紅斑、皮膚乾燥などが生じるため、患者はボディイメージの変容や自尊心が脅かされる。また対人関係や仕事など心理社会的にも影響し、QOL の低下につながるという切実な課題がある（Lacouture, 2011）。一方で皮膚障害の予防と適切な管理を確実にすることは治療継続を可能にし、最適なアウトカムを得ることになる（Kiyohara, 2013）。分子標的治療による皮膚障害の重症度と生存期間には相関があることも報告されている（Lacouture, 2011）。

医療者は、経口抗がん薬治療の効果と副作用との微妙なバランスを保つために、複雑で多重な役割をがん患者に期待している。しかし、患者は副作用症状を自覚しても、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎などの多様に出現する皮膚障害に対処し、客観的に重症度を見極めて判断することは難しく、結果的に副作用症状は悪化し、服薬の自己中断に至ることもある。特に経口分子標的治療に関連する皮膚障害は、症状が重症化すると効果のある治療であっても断念せざるを得ない。皮膚障害の予防･管理は経口分子標的治療を安全に継続するうえで重大な鍵になる。

以上のことから自宅という環境において、皮膚障害の予防・管理を行うには、自主的(self-starting)、予測的 (pro-active)、そして継続 (persisting)という側面を含むイニシアチブ (Frese, 2001) をがん患者が取ることが重要である。経口分子標的治療を受けるがん患者が服薬と皮膚障害の重症度とのバランスを保ち、安全に治療を継続するための方略として、がん患者のイニシアチブによる皮膚障害予防・管理プログラムが不可欠であると考える。がん患者のイニシアチブなケアにより、自主的に身体の感覚的な変化を察知し、予測的にケア方法を調整し、ケアを継続する。さらに適時、的確に医療者に情報を伝え、積極的に話し合う、などの行動を促進し、次の外来受診日まで我慢して待つといったタイムラグを減らすことによって、皮膚障害の悪化を防ぎ、結果的には安全な治療継続につながる可能性がある。

２．研究の目的

本研究の目的は、分子標的治療を受けるがん患者が自主的に服薬と皮膚障害の重症度とのバランスをとり、安全、最適に治療を継続するための、がん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムの実用化を試みることである。以下に具体的目標を記す。

A.　分子標的治療を受けるがん患者の皮膚障害のセルフマネジメントの実態を明らかにする。

B.　分子標的治療を受けるがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを開発し、有用性を検討する。

３．研究の方法

A.　分子標的治療を受けるがん患者の皮膚障害のセルフマネジメントの実態の調査

１）分子標的治療を受ける進行・再発がん患者の皮膚障害に関するセルフマネジメントの体験

(1)デザイン：進行・再発がん患者を対象にした質的研究（パイロット調査）

(2)方法：

①研究目的：分子標的治療に伴う皮膚障害のあるがん患者の体験や実態を明らかにする

②研究参加者：分子標的治療に伴うざ瘡様皮疹や手足症候群などの皮膚障害が生じている進行・再発がん患者。

③データ収集：大学病院に外来通院している患者で、現在分子標的治療に伴う皮膚障害が生じている患者をリクルートした。同意を得た患者に対し、半構造化質問紙を用いて、個別面接を行った(約 30－45 分)。

インタビューでは、経口分子標的治療を受ける患者が皮膚障害に対する予防、早期発見、対処など、日常生活においてどのように皮膚ケアを実践しているのかについて尋ねた。

④データ分析：IC レコーダーに録音したデータは逐語録に起こし、グラウンデッドセオリーアプローチを用いて分析した。

なお、本研究は慶應義塾大学医学部および看護医療学部の倫理審査で承認を得て実施した。

２）分子標的治療の皮膚障害に伴うがん患者の QOL に関する研究

(1)デザイン：横断調査による量的研究

(2)研究目的：分子標的治療に伴う顔の皮膚障害のあるがん患者の QOL（生活、心理的状況）との関連を明らかにする。

(3)研究方法

①対象者：分子標的治療に伴う皮膚障害が生じている進行再発がん患者で大学病院の外来に通院している者。

②自記式質問紙：精神的状態（抑うつ、不安）に対して Kessler Psychological Distress Scale (K6), Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale, および QOL は Dermatology Life Quality Index (DLQI)を用いて測定した。外来診療後に質問紙を手交配布し、回答後に回収した。
③分析方法：主として Spearman's rank correlation coefficient を用いた。
なお、本研究は慶應義塾大学医学部および看護医療学部の倫理審査で承認を得て実施した。

B. 分子標的治療を受けるがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを開発、有用性を検討

１）分子標的治療に伴う顔の皮膚障害によるがん患者の QOL の影響：質的研究

(1)デザイン：Thematic analysis を用いた質的研究
(2)方法
①対象者：外来通院中の分子標的治療に伴う顔の皮膚障害のある進行がん患者
②データ収集：半構成的質問紙を用いて、個別面接を行った。1 人 1 回（約 30－45 分）具体的には、分子標的治療を受ける患者が皮膚障害に伴う日常生活の変化や影響（例：仕事や家庭、友人関係等含む）、医療者に望むことなどについて尋ねた。
③データ分析：Thematic analysis (Braun & Clarke)の次の手順で質的に分析した。1)繰り返し逐語録を読み、データに浸る。2)initial codes を見出す。3)Code を統合してテーマを検討し、また関連する全てのデータから Theme を検討し、見出す。4)見出された themes をレビューする。5)それぞれのテーマの naming と defining を明確にする。6)分析の最終段階では、引用を選択すること、選択した引用の確認および research question に行き来し、分析結果をまとめた。
なお、本研究は慶應義塾大学医学部および看護医療学部の倫理審査で承認を得て実施した。

２）皮膚障害のある患者へのケアの課題や実態：専門家パネルによるヒアリング調査

(1)目的と方法: 皮膚障害悪化予防・管理プログラムの開発を目的にがん関連の専門看護師、認定看護師を対象に、皮膚障害のある患者へのケアの課題や実態および推奨するケア、管理方法について都内会議室でヒアリングを行った。
(2)対象者：がん看護専門看護師とがん化学療法看護認定看護師で構成した専門家パネル
(3)データ収集方法：本研究「分子標的治療を受けるがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムの開発」の主旨や概要を説明し、看護師らの日常的な皮膚障害のある患者へのケアの課題の認識やケアの実情および推奨するケア、管理方法について、２つのグループ(各 3－4 名)にフォーカスグループの方法でヒアリングを行った（1 人１回 90 分）。
なお、ヒアリングについては参加者の同意を得て実施した。

３）がん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムの開発、実用化の検討

患者を対象にした質的研究と量的研究および文献レビューや専門家パネルによるヒアリングを統合し、がん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを開発、実用化を検討した。

４．研究成果

A. 分子標的治療を受けるがん患者の皮膚障害のセルフマネジメントの実態の調査

１）分子標的治療を受ける進行・再発がん患者の皮膚障害に関するセルフマネジメントの体験の結果

本研究は、分子標的治療による皮膚障害のある進行・再発がん患者 7 名に質的研究（予備調査）を実施した。分子標的治療に伴い手足症候群が生じている患者 3 名、ざ瘡様皮疹など顔に皮膚障害が生じている患者 2 名, 顔､手足の両方に生じている者 2 名にインタビューを実施し、IC レコーダーに録音した。録音したデータは逐語録に起こし、分析した。

結果として､分子標的治療を受ける患者は､｢複数の症状のセルフモニタリングと休薬の判断｣を自分で行っていたことが示された。加えて皮膚障害の悪化予防に不可欠なセルフマネジメントに対する「積極的な態度」あるいは「消極的な態度」が示された。また症状の部位によって生活の支障、心身の影響も体験していることが明らかになった。結論として、皮膚障害の部位（手足と顔、体幹の皮膚障害）によるセルフマネジメントの難しさ、症状に伴う患者の苦悩、影響の相違が示唆された。すなわち、皮膚障害は包括的な症状でなく、一つ一つの症状に異なった困難さや苦悩があることが明らかになった。この結果に基づき、2017 年~2018 年度には分子標的治療に伴う顔の皮膚障害（ざ瘡様皮疹、乾燥、発赤など）に焦点化し、がん患者の日常生活の体験について質的研究（本調査）を計画した（下記、B-2 の項参照）。

２）分子標的治療の皮膚障害に伴うがん患者の QOL に関する研究の結果

本研究は分子標的治療に伴う顔の皮膚障害に焦点化した量的研究では最初の論文となった。

本研究の対象者は分子標的治療に伴う皮膚障害の中でも顔のざ瘡様皮疹に関連する症状を持つ者で、進行肺がん、大腸がんもしくは膵臓がんの患者 34 名(平均年齢 65.0 歳, range 44.0-84.0)であった。皮膚障害の中でも最も多い症状はざ瘡様皮疹（Acneiform rash）で (25 名, 73.53%), 次いで 乾燥/xerosis (19 名, 55.88%), 掻痒感/pruritus, and 紅斑/erythema (各 10 名, 29.41%)であった。一部の患者は複数の皮膚障害が生じていた。QOL を測定した結果、平均 DLQI スコアは 4.59

(SD ± 4.70)で、生活への影響が強度ではなく、少し影響していることが示された。また、DLQI スコアの中でも、顔の皮膚障害は「症状と感情」の側面に強い相関を認めた。これは皮膚の状態のせいで恥ずかしく思ったり、周りの人の目が気になったりするというような精神的な面への影響を意味している。MAC の解析の結果、fighting spirit score は MAC スケールの中で最も高い相関だった。年齢と K6、MAC の fatalism は DLQI トータルスコアとの相関を認めた (年齢: Spearman's ρ = -0.48, p = 0.004; K6: ρ = 0.58, p < 0.001; fatalism; ρ= - 0.39, p = 0.025).

進行再発がんで中年および早期高齢がん患者は顔の皮膚障害によって QOL にネガティブな影響を受ける可能性が示唆された。この成果は、Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing(2018) に採択された。

Table 3. Correlation of Age, Gender, K6, or MAC with DLQI

Variables	DLQI						
	Symptom and feeling	Daily activities	Leisure	Work or school	Personal relationship	Treatment	Total
Age	-0.42 *	-0.39 *	-0.51 *	-0.16	-0.41 *	-0.24	-0.48 *
Gender	-0.11	0.03	-0.06	0.30	0.10	-0.08	0.03
K6	0.44 *	0.68 *	0.62 *	0.40 *	0.31	0.29	0.58 *
MAC							
Fighting spirit	0.11	-0.06	-0.02	-0.22	0.03	0.04	0.01
Helpless/hopeless	-0.01	0.04	0.02	0.17	-0.14	-0.08	-0.06
Anxious preoccupation	0.12	-0.01	0.01	-0.04	-0.07	-0.06	-0.02
Fatalism	-0.32	-0.22	-0.16	-0.16	-0.31	-0.19	-0.39 *
Avoidance	0.01	0.01	0.12	-0.08	0.20	-0.12	-0.05

ρ: Spearman's rank correlation coefficient（non-parametric）

*: p < 0.05

B. 分子標的治療を受けるがん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを開発し、有用性を検討

１）分子標的治療に伴う顔の皮膚障害によるがん患者の QOL の影響：質的研究の結果

予備調査を基に、皮膚障害が生じる「部位」によって患者が直面する問題や影響は異なると考え、本研究は、隠すことができない「顔」の皮膚障害に着目し、患者の perception,日常生活への影響、医療者（専門家）への期待について、進行再発がん患者の体験（声）を探究した。

研究参加者は 20 名で男性が 14 名（70%）、肺がん 14 名（70%）、大腸がん 4 名（20%）、その他 2 名(10%)で全員分子標的治療を受けていた。

分析の結果、進行再発がん患者からは他者からの皮膚障害に対する誤解や偏見を受けるなどの社会生活への影響や皮膚症状の変化の不確さ（見通しがつかない）が精神的な苦痛を増強させていたことが示された。そしてその状況にある患者は皮膚障害の悪化や軽減に孤軍奮闘する中で次の 3 つのテーマ「professional input and advice」「empathetic commitment to individual management」および「integrated care across specialties」を医療者に期待していたことが明らかになった。すなわち、患者は医療者から積極的な情報提供や助言などの専門的な支援、患者を中心に医療者間の協働により症状に対する最善の支援、さらに皮膚障害に難渋する患者にとって、問題解決の方法を模索する過程に医療者がコミットメントすること求めていた。この成果は、Journal of patient-reported outcome に採択された。

２）皮膚障害のある患者へのケアの課題や実態：専門家パネルに対するヒアリング調査の結果

専門家パネルとしてがん看護専門看護師とがん化学療法看護認定看護師７名を対象に皮膚障害のある患者へのケアの課題や実態および推奨するケア、管理方法についてフォーカスグループによりヒアリングを実施した。看護師は関東近郊以外に東北地方の方も参加した。フォーカスグループの結果、個々の生活の事情（地域性、気候、家族、職業、等）が保湿等の皮膚障害のセルフケアを妨げる一つの要因として認識していることが示唆された。特にスキンケアに関しては元々の生活習慣も反映されるのではないかという意見もあった。他方、皮膚障害のある患者に関わる看護師の分子標的治療やそれに伴う有害事象およびケアの知識や技術を高める必要性があると複数の看護師が意見した。セルフケアへ向けて支援するためにも看護師が基本的なスキンケアに関する知識や患者が抱える問題への関心を向ける力を獲得していく必要性が明らかになった。

腫瘍内科医、皮膚科医らはがん治療の重要性と共に顔の皮膚障害の発症予防が難しい現状において、皮膚障害の苦痛、苦悩に共感し、解決に向けて試行錯誤することの重要性と共に、多忙な外来での関わりの課題を述べた。

３）がん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムの開発、実用化の検討の結果

以上の質的研究（Yagasaki,2019）および量的研究（Yagasaki，et al，2018）やがん看護専門看護師とがん関連の認定看護師、腫瘍内科医などを含む専門家のヒアリングを統合した結果、がん患者イニシアチブ皮膚障害予防・管理プログラムを検討した。本プログラムは、「多様な皮膚症状の変化を見通すための専門的な情報」「症状改善のための知識や技術」「皮膚障害に伴う

精神的、社会的影響と対応策を予期的に理解」と構造化された。これらに加え、多様な問題への解決策を「医療者が患者と共に協働して探す態度」が、皮膚障害悪化予防・管理の自主的なセルフケアを促し、治療と生活を継続することを支えることが示唆された。

C. 得られた成果の国内外の位置受けとインパクト、今後の展望

本資金により国際学術雑誌に 2 つの論文を公表することができた。1 つは分子標的治療に伴う顔の皮膚障害のある進行がん患者の QOL への影響について、他者の目から隠しきれない顔の皮膚障害が患者の精神面や社会的な側面にも影響することを明らかにすることができた。

２つ目は顔の皮膚障害に伴うがん患者の体験を質的研究で探求した結果、主科だけでなく、皮膚障害を和らげるために専門家にコンサルテーションされる患者の「医療者への期待」を示すことができた。外来通院し自宅でセルフケアを続ける患者にとって、患者中心の医療を医療者に期待していることが明らかになった。

いずれも皮膚障害の中でも「顔」に焦点を当てた新規的な論文であり、国際学術雑誌に採択された。今後は益々分子標的治療を受ける患者が増えることが見込まれる。皮膚障害を緩和させるための効果的なケアの開発および自宅でセルフケアを継続する患者の包括的支援の開発が不可欠である。

[引用文献]

Eaby-Sandy B, Lynch K. Side effects of targeted therapies: rash. Semin Oncol Nurs. 2014. 30(3):147-54.

Eaton LH, Tipton JM, Irwin M. Putting evidence into practice Improving oncology patient outcomes. Oncology nursing society, 2011. 77-116.

Frese M, Fay D. Personal initiative: An active performance concept for work in 21st century. In B.M. Staw & R.M. Sutton (Eds.), Research in organizational behavior (Vol. 23, pp. 133-187). Amsterdam: Elsevier Science.

Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):463-72.

Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities Support Care Cancer. 2011.19(8):1079-95.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 ２ 件）

1. Yagasaki K, Takahashi H, Ouchi T, Yamagami J, Hamamoto Y, Amagai M, Komatsu H. Patient Voice on Management of Facial Dermatological Adverse Events with Targeted Therapies: A Qualitative Study. Journal of Patient-Reported Outcomes. 2019; 3(27): 1 ― 7. ttps://doi.org/10.1186/s41687-019-0116-3. **査読有**

2. Yagasaki K, Komatsu H, Soejima K, Naoki K, Kawada I, Yasuda H, Hamamoto Y. Targeted Therapy-induced Facial Skin Toxicities: Impact on Quality of Life in Cancer Patients. Asia Pac J Oncol Nurs. 2018;5(2):172-177. doi: 10.4103/apjon.apjon_74_17. **査読有**

〔学会発表〕（計０ 件）

該当なし

〔図書〕（計０ 件）

該当なし

〔産業財産権〕

該当なし

○出願状況（計 ０ 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

６．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小松 浩子

ローマ字氏名：KOMATSU, Hiroko

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：看護医療学部

職名：教授

研究者番号（8 桁）：60158300

(2)**研究協力者**

研究協力者氏名：浜本　康夫

ローマ字氏名：HAMAMOTO, Yasuo

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。