

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



2014年2月8日(土)、朱鷺メッセ(新潟県新潟市)で第28回日本がん看護学会学術集会教育セミナーが開催された。近年、がん治療に用いられる分子標的治療薬に対するRASH management*1には大きな関心が集まっているが、実践の場で継続して取り組むための課題も多いとされる。本セミナーでは、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬のRASH managementに対するチーム医療の取り組みが紹介された。

座長

成松 恵氏

兵庫県立加古川医療センター
がん看護専門看護師

講演者

長谷 哲成氏

名古屋大学医学部附属病院
呼吸器内科

山田 里美氏

名古屋大学医学部附属病院 看護部
がん化学療法看護認定看護師

EGFR遺伝子変異陽性患者に対する EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の効果

悪性新生物は、厚生労働省の人口動態調査(平成22年)による死因年次推移でも死亡数第1位で、国内では肺がんは男女ともに増加傾向にある。肺がんはほかの部位に比べて発症率は高くないが、発症すると死亡率が高いという特徴がある。

長谷氏は、「米国がたばこ規制の強化によって肺がん患者が減少傾向に転じたように、日本でも喫煙者の減少により、喫煙との関連が強い小細胞肺がん、扁平上皮がんが減少して、これからは腺がんや大細胞がんの割合が増大していくと考えられます」と話した。

次に長谷氏は、肺がん患者の一部にみられるEGFR*2の遺伝子変異について説

明。EGFRの遺伝子に変異があると、がん細胞増殖のシグナルが促進されるが、「日本人の肺がんにおいてはこの遺伝子変異が25～30%程度確認されている」という。

肺がんの化学療法に用いられるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬は、チロシンキナーゼドメインに結合してリン酸化を防ぎ、シグナル伝達を阻害するはたらきをもつ。これによって、EGFR遺伝子変異陽性患者に対する高い抗腫瘍効果が期待できる。

現在、国内ではエルロチニブ、ゲフィチニブというEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が使われており、2014年1月はアファチニブが製造販売承認された。

「いままで使われていた殺細胞性の抗がん薬では得られなかった高い効果があり、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインで

もEGFR遺伝子変異が陽性の患者さんには、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬を使うことが推奨されています」と話した。

次に長谷氏は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の臨床試験について解説した。

「JO22903試験では、EGFR遺伝子変異陽性の患者さんにおける無増悪生存期間の中央値が11.8か月と、良好な成績を示しています」

東海地区の施設が参加しているNPO法人中日本呼吸器臨床研究機構(CJLSG)が行ったCJLSG0903/0904試験でもエルロチニブの腫瘍縮小効果は、EGFR遺伝子変異陰性の患者で11.3%、遺伝子変異陽性の患者では58.6%に認められており、「遺伝子変異陽性の患者さんにエルロチニブを2次治療として投与した場合でも9.5か月という長い無増悪生存期間を得ることができました」と説明した。

*1 RASH management：皮膚障害の管理

*2 EGFR：epidermal growth factor receptor, 上皮増殖因子受容体



表1 特定使用成績調査(全例調査)10000例 最終解析結果における主な皮膚障害の処置^{注)}

【主な副作用に対する本剤の処置^{注1・2・3)}】

	本剤に対する処置			
	継続	中止	休薬	減量
発疹	71.05% (4286/6032例)	8.75% (528/6032例)	5.12% (309/6032例)	12.25% (739/6032例)
皮膚乾燥	85.23% (629/738例)	2.57% (19/738例)	2.71% (20/738例)	7.18% (53/738例)
掻痒症	80.34% (282/351例)	5.41% (19/351例)	4.56% (16/351例)	7.69% (27/351例)
爪囲炎	69.27% (453/654例)	6.57% (43/654例)	7.34% (48/654例)	12.54% (82/654例)

注1) 本表では処置が不明のものは表示していません。

注2) 本剤に対する処置は当該副作用に対するものを集計しておりますので、最終的な本剤投与状況を示すものではありません。

注3) 継続：本剤がそのままの用量で投与継続出来たもの

中止：本剤が中止されたもの(中止前の休薬・減量例含む)

休薬：本剤が休薬されたもの(休薬前後の減量例も含む)

減量：本剤が減量されたもの

高い頻度で起こる皮膚障害には チームによるマネジメントが重要

しかし、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は、副作用として多くの患者に皮疹がみられる。これについて長谷氏は、「EGFRは基底細胞などのさまざまな細胞に発現しています。EGFRが正常であれば、増殖因子によって表皮の構造がある程度保たれます。しかし、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬によって活性化EGFRが著しく減少すると、角化異常などが起こります」と説明。

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害としては、ざ瘡様皮疹が90%以上のほぼ全例にみられ、そのほか乾燥肌、かゆみが約70%、爪囲炎が約30%にみられるという。典型的な症例では、1～4週にざ瘡様皮疹が出て、3～4週ごろに乾皮症、その後、6～8週には爪囲炎が認められる。長谷氏はこうした

皮膚障害に対する対応として「EGFRチロシンキナーゼ阻害薬投与患者さんには2週間ほど入院してもらいますが、皮膚障害が出てくる時期に退院となります。入院中に指導して外来に移行してからも皮疹に対応していくことが重要になります」と説明した。

エルロチニブの特定使用成績調査による皮疹の報告では、グレード1～2といった軽い皮疹を含めると60.87%の報告があり、発現時期では発疹が2週目から、その後爪囲炎が出てくるのがわかっている。

「本調査では、その処置についても報告がありますが、7～8割程度はエルロチニブを継続しています。しかし、発疹については最終的に中止したケースが8.75%となっており、有効な薬剤をこうした副作用がもとで中止するのは非常に残念なことだと思います」と話した(表1)。

さらに発疹に対するステロイドによる治療については、「ステロイドの投与開始が遅れると皮疹が回復するまでの期間が長くなること、また、グレード2、3の皮疹では、mediumランクのステロイドによる治療開始では回復までに時間がかかることが報告されており、皮疹の発現初期から強いステロイドできちんと治療することが重要」と説明。また、転移性大腸がん PaniTumMap を投与した患者を対象に予防的スキンケアについて検討したSTEPP試験では、スキンケアを行った群の方が、「グレード2以上の皮膚障害の発現を抑制し、発現までの期間も延長している」という。

最後に、「有効な薬であるエルロチニブをきちんと使っていくためには、皮疹のコントロールは重要です。看護師、医師、薬剤師が協働し、しっかりとマネジメントしていくことが重要です」と結んだ。

図1 『タルセバ皮膚ケアミーティング』チームの活動

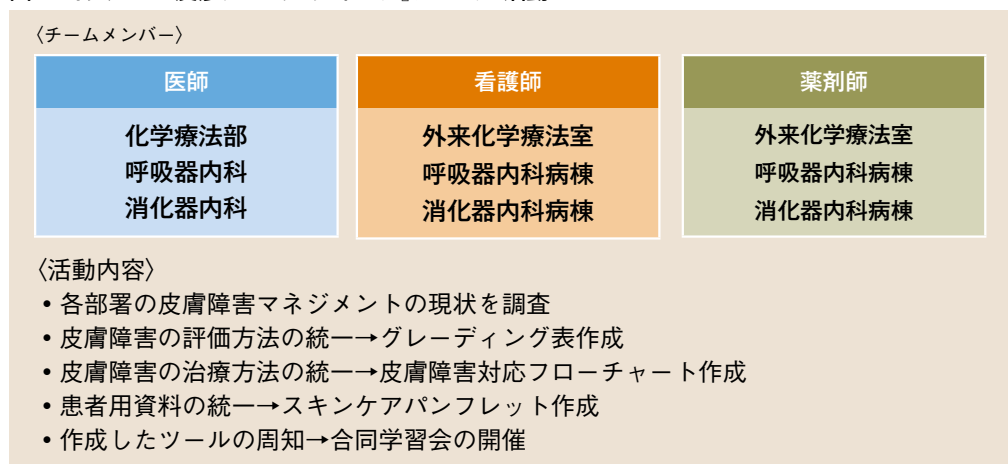


図2 タルセバ®・イレッサ®皮膚障害対応フローチャート

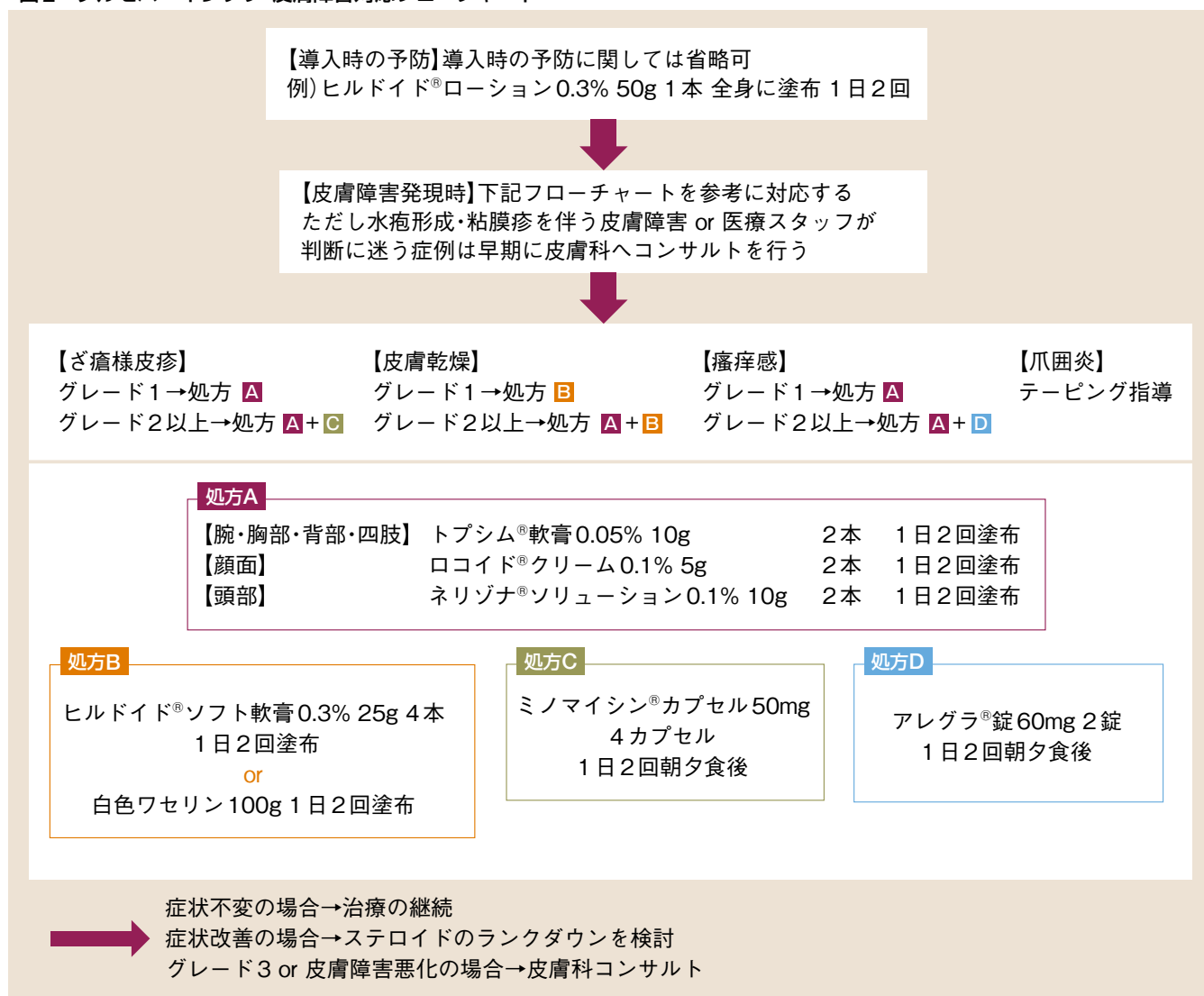




図3 入院導入のシステム

〈タルセバ®・イレッサ®チェックリスト抜粋〉

	治療開始前	開始～退院1週間前	退院前日
医師	同意書 ヒルドイド®ローション処方 ファイルメーカーに患者登録	フローチャートに準じた指示	
薬剤師	服薬指導 (時間, 方法, 副作用)	副作用確認	副作用確認 退院時服薬指導 お薬手帳の説明
看護師	<input type="checkbox"/> 同意書・処方を確認 <input type="checkbox"/> グレード評価項目を作成 <input type="checkbox"/> スキンケア指導 <input type="checkbox"/> パンフレットをわたす <input type="checkbox"/> 治療前の皮膚状態観察	<input type="checkbox"/> 毎日, 皮膚の観察 <input type="checkbox"/> 日勤でグレード評価・記録 <input type="checkbox"/> スキンケア実施状況の確認 <input type="checkbox"/> 1週間後, 内服アセスメント <input type="checkbox"/> ステロイド処方時は指導	<input type="checkbox"/> スキンケア実施状況の確認 <input type="checkbox"/> 家族へスキンケア指導 <input type="checkbox"/> 退院前指導 <input type="checkbox"/> 受診が必要な症状

マネジメントツールを活用した 皮膚障害へのチームアプローチ

続いてがん化学療法看護認定看護師の山田氏は、チームで取り組むエルロチニブの皮膚障害のマネジメントについて講演を行った。

チーム医療への取り組みのきっかけとして山田氏は、①エルロチニブの適応疾患が非小細胞肺癌、膀胱癌であり、複数の診療科、部門、多職種が治療やケアにあたる、②皮膚障害に対する対処は診療科などによりさまざまであるが、すべての患者に質の高い治療やケアが必要、③症状をマネジメントし、治療継続できることが重要、という3点を挙げた。そこで同院では、皮膚障害マネジメントの標準化と多職種チーム医療の推進を目的に、医師、看護師、薬剤師からなる「タルセバ皮膚ケアミーティング」を立ち上げ、活動を行っているという(図1)。

2012年4月～2013年3月までにエルロチニブを投与した非小細胞肺癌6例、膀胱癌11例で調査した皮膚障害のマネジメントの現状は、皮膚症状のグレード評価、スキンケア指導、対処において、職種や部署により差があった。とくにスキンケア指導においては、「皮膚障害の予防にはスキンケア指導が推奨されていますが、部署により指導のタイミング、継続性にばらつきがあり、指導内容も統一されていませんでした」と説明した。

非小細胞肺癌はエルロチニブ単剤投与なのに対し、膀胱癌ではエルロチニブとゲムシタビンの併用療法が行われる。膀胱癌患者には、ゲムシタビンの投与を行う外来化学療法室のスタッフも指導にかかわっているが、非小細胞肺癌患者は指導機会が病棟のみでシステム化されていなかったことが、部署ごとのばらつきの一因と考えられた。

保湿剤の処方においても、症状出現前

の処方は1例のみで、症状出現時は5例、処方なしが11例。ステロイド軟膏についてはすべて症状出現時の処方であり、予防的処方は行われていなかった。これらの現状をふまえて皮膚障害の評価方法統一のためのグレーディング表、看護師が投与開始前に患者指導を行うためのスキンケアパンフレット、治療方法の統一に向けた皮膚障害対応フローチャートを作成(図2)。院内の関連部署に周知するための合同学習会を開催したという。

「グレーディング表は、看護師が1日1回グレード評価を行うことを目的にしています。項目はざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、痒痒症、爪囲炎の4項目で、新人看護師にもわかるように、グレーディング表の裏に症状が軽いものと重度の症例の写真をつけて携帯できるようにしました」と解説。

また、皮膚障害対応フローチャートは、エルロチニブとゲフィチニブを対象に作

成し、4つの皮膚症状に対しグレード別に使用薬剤を決定。水疱形成や粘膜疹を伴う皮膚障害、医療スタッフが判断に迷う場合には皮膚科へのコンサルトを行うよう連携をはかった。

さらに、呼吸器内科病棟では、「マネジメントツールの活用により、医師、看護師、薬剤師で取り組むシステムをつくると同時に、入院から外来へ継続看護ができるシステムを構築することが重要だと考えました」と山田氏は説明した。

そこで、入院から退院までの各職種の役割を明確化。さらに、看護師によるスキンケア指導は開始時と症状出現によるステロイド処方時、退院前日の退院前指導、家族へのスキンケア指導に加え、スキンケア実施状況も開始1週間後、退院時に確認するように設定した。

「4か月後の実施率をみると、グレード評価がされていない患者さんがいたり、症状出現時や退院時の指導が徹底されていませんでした。そこでチェックリストを作成し、再度取り組みました」と山田氏は説明(図3)。

患者の声から スキンケア指導の重要性を再認識

また、外来での継続的な看護を実施するため、看護師が事前に問診を行い、問診用紙を診察時に患者から医師にわたし、ステロイド軟膏が処方された患者には再度病棟交流看護師が指導を行っている(図4)。

山田氏は、「病棟交流看護師が退院後、外来通院する患者に診察前の問診を行う

ことで、患者の皮膚症状やスキンケア実施状況、ケアで困っていること、生活で行っていることなどが事前に把握できるようにになりました」と説明した。

取り組み前に比べて皮膚症状のグレード評価実施率も向上し、投与前はゼロだったスキンケア指導が全例実施となったほか、症状出現時、退院前、外来継続のいずれも向上した。保湿剤の処方も取り組み前は症状出現後に処方したり処方なしだったが、取り組み開始後は全例開始時に処方されるようになった。エルロチニブ投与患者に対するフローチャート遵守率は導入時、グレード1は100%のほっている。

取り組み後の変化について山田氏は、「爪囲炎が薬の副作用だったことを知らなかった患者さんがいたり、治療効果より生活の障害になる皮膚障害が気になっていたという患者さんがいたことを知ったという看護師からの声がありました。看護師がスキンケア指導の重要性に気づくこともでき、投与前の指導、皮膚観察により、患者個別のリスクを意識するようになりました」と説明。皮膚症状に対する看護師のかかわりについての患者への聞き取りにおいても、「退院時にはスキンケアに対する不安が軽減した」「皮膚障害発現時の不安が軽減した」という声が聞かれたという。

「今後の課題はチームで作成したツールの活用状況を調査し、ほかの病棟にもツールを活用したシステムを提案したり、ほかの薬剤にも拡大活用したいと考えています」と結んだ。

図4 外来における継続看護のシステム

外来における 継続看護のシステム

診察前

- 病棟交流看護師*が副作用チェック問診
- 患者に問診用紙(右)をわたす

医師診察

- 診察時に問診用紙を確認
- 必要時、軟膏処方・皮膚科依頼
- 軟膏処方時は看護師に指導依頼

診察後

- 病棟交流看護師によるステロイド軟膏処置指導

※内科系病棟の看護師が1日1名、外来に勤務する同院独自のシステム

問診内容

- 皮膚症状・下痢・口内炎のグレード評価
- 間質性肺炎のチェック
- スキンケア実施状況
- スキンケアで困っていること
- 生活で困っていること
- 医師に相談したいこと
- 看護師が医師に相談したいこと





イレッサ・タルセバ内服中の副作用チェック問診票

①副作用の有無 *グレード評価(該当するところに○)と人体図(皮膚障害部位を記載, 下記)

	グレード1	グレード2	グレード3
ざ瘡様皮疹	体表面積<10%の紅色丘疹または膿疱	体表面積の10~30%の紅色丘疹または膿疱: 社会心理学的な影響を伴う	体表面積>30%の紅色丘疹または膿疱: 経口抗菌薬を要する局所の重複感染: 身の回りのADLの制限
皮膚乾燥	体表面積<10%の乾燥	体表面積の10~30%の紅斑またはそう痒を伴う乾燥	体表面積>30%のそう痒を伴う乾燥: 身の回りのADLの制限
そう痒感	軽度の痒み: 限局性の痒み: 外用剤を要する	激しい広範囲の痒み: 掻破による皮膚の変化: 内服治療を要する	激しい痒みのため睡眠の制限を伴う: 激しい痒みのため身の回りのADLの制限
爪囲炎	疼痛を伴わない爪周囲の腫脹や発赤, 表皮剥離	疼痛を伴う爪周囲の腫脹や発赤, 浸出液: 局所的処置を要する: 内服治療を要する	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する: 疼痛のため身の回りのADLの制限
下痢	ベースラインより<4回/日の増加: ストーマから軽度増加	ベースラインより4~6回/日の増加: ストーマから中等度増加	ベースラインより≥7回/日の増加: 便失禁: 入院を要する: ストーマから高度増加: 身の回りのADLの制限
口内炎	症状がない, または軽度の症状がある: 治療を要さない	中等度の疼痛: 経口摂取に支障がない: 食事の変更を要する	高度の疼痛: 経口摂取に支障がある

②間質性肺炎の症状の有無(現在ある症状に○)

SpO₂の低下, 息切れ, 呼吸苦, 咳, 38℃以上の発熱

③適切なスキンケア *できている項目にチェック

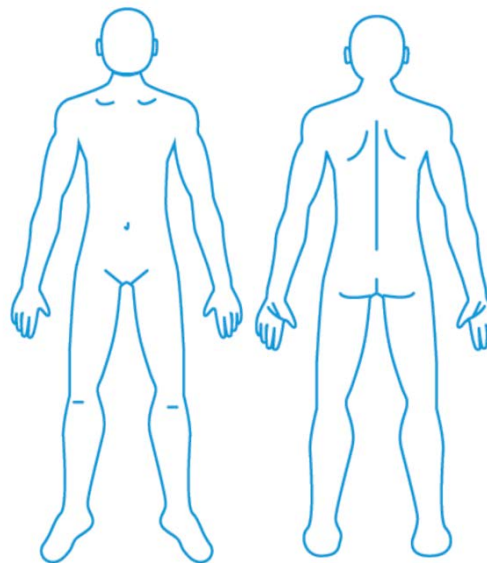
- 皮膚症状を1日1回は観察しているか
- 洗顔は1日2回できているか
- 洗顔後, 化粧水や保湿剤を使用しているか
- シャンプーは指の腹で洗っているか
- 1日2回保湿剤を使用しているか
- ステロイド処方の際は, 保湿剤使用後に塗布しているか
- 紫外線が強い場合は, 帽子や手袋, 日焼け止めを使用しているか
- 爪は深爪になっていないか

④スキンケアで困っていること

⑤生活で困っていること

⑥医師に相談したいこと

⑦看護師が医師に相談したいこと



医師の記載欄(該当するほうに○)

【軟膏の処方】有→内科処置室で看護師が軟膏指導

無

【皮膚科受診】有→皮膚科で指導

無

*****患者さんへ*****

軟膏処方されたら, この用紙を持って内科処置室までお越しください。
次回受診日にも, 必ず内科外来受付にお越しください。