

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24659998

研究課題名(和文)大量化学療法を受ける小児がん患者の皮膚防護機能に基づいたスキンケア看護指標作成

研究課題名(英文) Accuracy of evaluating acute/chronic skin GVHD using Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)

研究代表者

前田 留美 (Rumi, Maeda)

東京医科歯科大学・保健衛生学研究科・講師

研究者番号：60341971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、看護師が米国国立がん研究所が作成したがん治療に伴う予期せぬ症状を評価する指標であるCTCAEを用いて、造血幹細胞移植後の患者のGVHD皮膚障害を評価する際の正確性を明らかにすることである。急性/慢性GVHDの典型的な症状を呈した事例を作成し、CTCAEを用いて評価を行い、正答率が低かった項目について検討した。正答率が低かったのは皮疹などの皮膚の表面積を基準とした指標、皮疹の種類の鑑別が必要な指標、掻痒感などの患者の主観的な症状であった。CTCAEを用いて評価を行う際は、症状の鑑別などの事前教育が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to describe the accuracy of evaluating skin graft-versus-host disease(GVHD) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) by registered nurses who work in HSCT units in Japan using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). The items with low correct answer rates has wide-range standards for decision of grading. In addition, nurses tended to miss choosing the correct kinds and grades of rashes. Thus, it might be difficult to distinguish different type of rashes. Educational programs are required if CTCAE skin GVHD evaluations will be introduced.

研究分野：小児看護学

キーワード：小児がん 造血幹細胞移植 皮膚GVHD

### 1. 研究開始当初の背景

小児がんは抗がん剤の感受性が高く、成人のがんと比べ、大量化学療法・造血幹細胞移植といった治療が積極的に選択されている。近年日本では年間約5万3千件の造血幹細胞移植が実施されており、5年生存率は51.2%にまで向上しているものの、約55%の患者が移植片対宿主病(Graft Versus Host Disease以下GVHD)を生じており、そのQOLは高いとは言い難い。GVHD症状の中でも皮膚障害は、かゆみや表皮剥離を伴うため苦痛が大きく、著しくQOLを低下させている要因であるが、生命に直結しない症状と考えられ、軽視されがち傾向にある。これらの症状には対症療法に加えて、日常生活でのスキンケアが予防・症状緩和に重要な役割を果たしており、看護が果たす役割は大きい。しかしながら大量化学療法を受ける患者の皮膚の状態の変化を客観的に明らかにした研究はない。

一方で、皮膚障害はGVHDの初発症状であり、重症度を反映して増悪・軽減するため、全身のGVHD重症度の評価指標とされている。看護師は日常生活のケアを通じてもっとも早期に皮膚障害を発見しうる職種であり、看護師のGVHD皮膚障害に対する症状鑑別の正確性が、患者の治療方針の決定、正しいスキンケアの選択・実施に効果があると考えられる。GVHD皮膚障害は、他職種と共通のがん治療に伴う症状の評価指標であるCommon Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(以下CTCAE)<sup>1</sup>等を用いて、重症度を的確に評価することが求められる。しかし問題点として、このようなツールを用いた場合、評価者によるばらつきがあることが指摘されている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)皮膚障害の程度を、患者の主観的症状と看護師による皮膚の状態の評価・皮膚の乾燥度・バリア機能の3つの視点から評価し、経時的に記録することで、皮膚障害の経過を縦断的・定量的に明らかにすること、(2)看護師がCTCAEを用いて造血幹細胞移植後の患者のGVHD皮膚障害を評価する際の正確性を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### (1)皮膚障害の評価

対象者の同意が得られた後、大量化学療法・造血幹細胞移植前に全身の皮膚の状態を確認する。必要に応じて写真撮影をする。

皮膚障害が発生した際に、研究者または協力施設の看護師によってデジタルカメラで皮膚色・発疹・障害の範囲・程度などが分かるように撮影を行う。撮影は皮膚障害の程度に応じて24~72時間間隔で行い、あわせて実施したスキンケアの内容、皮膚の状態の評価を記録する。

あわせて測定装置を用いて皮膚水分蒸散量・角層水分量・皮脂量を測定する。計測部位は前胸部または上腕内側が最も適しているといわれており、研究協力施設の看護師と相談し、対象者の発達段階等を考慮して一定の場所で計測を行うようにする。

研究者が、対象者の治療・全身状態等をあわせてデータ収集する

皮膚水分蒸散量・角層水分量・皮脂量は専用の解析ソフトを用いて経時の変化を明らかにする。

これらのデータをもとに、小児看護師が日常的なケアを行う際に利用する皮膚障害の評価指標を作成する。

#### (2)看護師のCTCAEを用いた造血幹細胞移植後の患者のGVHD皮膚障害を評価する際の正確性

造血幹細胞移植による急性/慢性GVHD皮膚障害を撮影した画像を用いて、看護師がCTCAEを用いて症状を評価するための事例を作成する。事例は造血幹細胞移植後のGVHD皮膚障害を発症した患者の治療・ケア経験のある複数の医師・看護師によるスーパーバイズを受けて作成した。

事例は急性皮膚GVHD 1事例、慢性皮膚GVHD 1事例の計2事例を作成した。急性事例は急性皮膚GVHDの特徴である皮疹と軽度の掻痒感を呈し、食物アレルギーによる発疹の可能性も疑われる事例とし、慢性事例は限局性強皮症性病変、皮膚の破綻を呈しており、いずれも適切なスキンケアが実施されていない、とする事例とした。

複数の血液内科医、GVHD皮膚障害治療に精通した皮膚科医により、CTCAEを用いて同事例を評価し、医師の評価と一致した場合を「正答」とした。あらかじめCTCAEの皮膚に関する評価項目(34項目)から、明らかに事例の症状と関連しない項目(例:背部皮膚障害を評価する際の「爪の変形」など)を除外した18項目を選択し、造血幹細胞移植に豊富な臨床経験を有する血液内科医2名による評価を行った。さらに皮膚GVHD治療に豊富な経験を有する皮膚科専門医の助言を受け、最終的に急性GVHD事例14項目、慢性GVHD事例17項目を選択し、正答を定めた。

回答は「0:この症状は事例にあてはまらない」からCTCAEのgrade1~4までの5段階評価し、医師の評価と一致した場合は「正答」とした。

併せて日本造血細胞移植学会看護部会が作成した「造血細胞移植を含む血液造血器腫瘍疾患看護にかかわる看護師のクリニカルラダー」<sup>2</sup>のGVHDおよびスキンケアに関する項目を参考に、GVHDの病態、スキンケア、皮膚のアセスメントに関する知識を問う質問25項目を作成した。設問の妥当性は2名の血液内科医、1名の造血幹細胞移植後患者のケアに精通した看護師によって検証を行った。

本研究の回答収集専用webサイト、同内容

の設問を用いた紙媒体の質問紙を作成し、造血幹細胞移植を受ける患者の看護経験がある看護師を含んだ計7名によりプレテストを実施し、表面妥当性、内容妥当性を確保した。

移植認定病院(170施設)の看護部長へ質問紙またはwebサイトのURLを付した依頼状を送付し、造血幹細胞移植後患者をケアする部署に勤務する看護師への配布を依頼した。回収した回答は、医師の評価と比較し、CTCAEの項目ごとに正答率を求め、評価が医師と異なる項目の傾向と要因を分析した。

#### 4. 研究成果

##### (1)皮膚障害の評価

当初の研究計画では、10例ほどの皮膚計測データを収集する予定であったが、研究協力施設の改修工事等で予定よりも症例を集めることができなかった。このため対象を小児がん患者のみならず免疫疾患で造血幹細胞移植を受ける患者に拡大したが、対象者の社会的事情などで最終的には2012~2013年の間で経時的な計測データを得られたのは2例のみであった。

2例ともに同年齢の健康な小児と比較して、角層水分量は低いものの、経皮水分蒸散量はそれほど大きな差は見られなかった。化学療法を受けた患者、造血幹細胞移植を受けた患者の皮膚は一般的に乾燥していると言われており、皮膚の乾燥度は角層水分量と経皮水分蒸散量を併せて判断することが望ましいといわれている<sup>3</sup>。皮膚疥癬、アトピー性皮膚炎といった乾燥を伴う疾患は、角層水分量が低下し、さらに経皮水分蒸散量が上昇する、すなわち皮膚のバリア機能が障害され、皮膚が破綻しやすい状態になっているが、2事例ともに角層水分量は低下して乾燥はしているものの、バリア機能が障害されているとは言えなかった。

しかし対象が2例と非常に限定されていること、皮膚の乾燥度、バリア機能には対象者の病状、室温・湿度といった様々な要因が関連しており、一般化が難しく、計測値と皮膚の症状観察から看護師が用いる皮膚障害の評価指標を作成することは困難であると判断し、研究(2)を計画・実施することとした。

##### (2)看護師のCTCAEを用いた造血幹細胞移植後の患者のGVHD皮膚障害を評価する際の正確性

質問紙は、造血幹細胞移植を実施する病院の病棟・外来に勤務する一般看護師へ2,056部、がん化学療法認定看護師、皮膚・排泄ケア認定看護師、がん看護専門看護師、小児看護専門看護師計966部、計3,022部を配布した。回答はwebより23部、郵送214部、合計237部を回収した(回収率7.8%)。このうちCTCAEの回答が全て無記入であったものを除外した224部を分析対象とした(有効回答率7.4%)。対象者は女性が209名(93.3%)、看護師経験年数11.79年(SD=7.01)

造血幹細胞移植看護経験年数5.45年(SD=3.90)、スタッフ看護師171名(76.3%)であった。対象者の勤務する施設は大学病院109名(48.7%)が最も多く、病棟種別では成人病棟79名(35.3%)が最も多かった。

急性GVHD症状に対しCTCAEを用いて評価を行った結果

CTCAEの得点は、急性事例が14点満点中、平均値9.51点(SD=2.18, range=1-14)、正答率は68%(SD=0.156)であった。正答率が高かった項目は「スティーブンス・ジョンソン症候群」「中毒性表皮壊死融解症」「皮膚潰瘍形成」であり、いずれも90%以上であった。正答率が低かったのは「斑状丘疹状皮疹」「掻痒症」「皮膚乾燥」で、いずれも30%程度にとどまった。

CTCAEの各項目の正答率に差があるかについて、一元配置分散分析を行ったところ「掻痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥」「蕁麻疹、ざ瘡様皮疹、多形紅斑」とその他の項目間で差が見られた。

慢性GVHD症状に対しCTCAEを用いて評価を行った結果

CTCAEの得点は17点満点中、平均9.55(SD=2.74, range=0-15)、正答率56%(SD=0.16)であった。正答率が高かったのは「蕁麻疹」「中毒性表皮壊死融解症」で、90%以上であった。正答率が低かったのは「皮膚乾燥」「斑状丘疹状皮疹」で10%程度、次いで「皮膚硬結」33.9%であった。

CTCAEの各項目の正答率に差があるかについて、一元配置分散分析を行ったところ「皮膚乾燥」「斑状丘疹状皮疹」とその他の項目で差が見られた。

急性・慢性事例ともに「皮膚乾燥」「斑状丘疹状皮疹」は非常によく見られる症状であるにもかかわらず、CTCAEを用いた評価では正答率が低かった。いずれも症状のグレード決定をする際の基準に「皮膚の%~%」と範囲を規定する項目がある。CTCAEは皮膚GVHDの皮疹の範囲判定に熱傷の重症度判定で用いる「9の法則」を使うと規定されている。知識を問う設問でこの規定を知っているかどうかを問うた回答と、CTCAEの事例ごとの総得点でt検定を行ったが、有意差は見られなかった。単に「9の法則」を用いることを知っているかどうかは正しいグレード決定と関連があるとは言えず、目視下での範囲のとらえ方がグレード決定に影響を与えている可能性が考えられた。

また、急性GVHD症状は発疹が特徴であるものの、他の発疹を生じうる疾患との鑑別診断が困難であると言われている。斑状丘疹状皮疹とともに蕁麻疹、ざ瘡様皮疹、多形紅斑などの項目の正答率が低く、これらの症状を鑑別できていない可能性があり、看護師がCTCAEを用いて皮膚の状態を評価する場合には、これらの症状を鑑別し、正確なグレーディングができるような教育があらかじめ必

要なことが示唆された。

さらに急性/慢性事例ともに正答率が低かった「皮膚乾燥」は、急性事例では比較的状況を訴えており、慢性事例ではさほど状況を訴えていない状況にしていたため、急性事例の方が著しく正答率に差があったと考えられる。先行研究では、下痢や嘔吐といった直接観察できる症状が、疲労感や呼吸困難といった主観的症状よりも一致率が高かった<sup>4</sup>。「掻痒症」も患者の主観的症状であり、このため正答率が有意に低かったと考えられる。

医師・看護師・患者の3者でCTCAEを用いて評価を行った研究では、3者間の評価はほぼ一致していたものの、医師-看護師間よりも患者-看護師間の一致率が高かったとする報告<sup>5</sup>、医師は患者よりもグレードを低く見積もる傾向があったことが報告されている<sup>6</sup>。CTCAEは症状を予測するのに適した指標であるが、日常生活上の支障は反映されない点が指摘されており<sup>4</sup>患者の主観的症状を適切に評価し、症状が日常生活に与える影響を査定する必要があるとともに、看護職者がCTCAEを用いる場合はこれらの主観的症状の評価を多職種と検討する必要があると考えられる。以上より、造血幹細胞移植後のGVHD皮膚障害を発症した患者に対してCTCAEを用いて皮膚障害を評価する場合は、皮疹などの症状が出現した範囲を用いる指標は範囲のとらえ方に誤差が生じやすいこと、掻痒感などの「患者の主観的な症状」は評価者によって差が生じやすいことを考慮し、評価を行う必要があることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

- (1) 前田 留美. 【子どもの白血病-最新の知識と基本的ケア-】 白血病の子どもと家族の支援 入院後の具体的なケアと支援 症状マネジメント 皮膚障害 小児看護. 2013.08; 36 (8): 1098-1109. (査読なし)

〔学会発表〕(計 3件)

- (1) Rumi Maeda, Junko Akagawa, Akiko Tomioka, Kyoko Obama, Mitsue Maru. DEVELOPING SIMULATION CASES TO EVALUATE SEVERITY OF ACUTE/CHRONIC SKIN GRAFT VERSUS HOST DISEASE. International Conference on Cancer Nursing. 2016.9.4-7 Hong Kong SAR.
- (2) Rumi Maeda, Akiko Tomioka, Kyoko Obama, Junko Akagawa, Mitsue Maru. ACCURACY OF EVALUATING ACUTE/CHRONIC SKIN GVHD USING COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS. International Conference on Cancer Nursing. 2016.9.4-7 Hong Kong SAR.

- (3) 前田 留美. 看護ワークショップ: がん化学療法を受ける子どもと家族に対するスキンケア・セルフケア研究の動向と課題. 第13回日本小児がん看護学会学術集会 2015.11.28 常磐ホテル(山梨県甲府市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 留美 (MAEDA, Rumi)  
東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 特任講師  
研究者番号: 60341971

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

## 引用文献

1. 日本臨床腫瘍研究グループ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. 2012. <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html>, (2016年6月23日)
2. 日本造血細胞移植学会看護部会. 造血細胞移植を含む血液造血器腫瘍疾患看護にかかわる看護師のクリニカルラダー—第2版—. 2010. [http://www.jshct.com/organization/pdf/adder\\_ver.2\\_link.pdf](http://www.jshct.com/organization/pdf/adder_ver.2_link.pdf), (2016年6月23日)
3. 鷺崎久美子, 関東 裕美, 吉田 憲司 ほか. 皮膚バリア機能と老化の科学 皮膚疾患における皮膚乾燥症状の客観的評価法の検討 追加解析による知見について. 東邦医学会雑誌. 2016.03 2016;63(1):39-42.
4. Basch E., X. Jia, G. Heller, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. Dec 2 2009;101(23):1624-1632.
5. Cirillo M., M. Venturini, L. Ciccarelli, F. Coati, O. Bortolami, G. Verlati.

Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Dec 2009;20(12):1929-1935.

- 6.** Atherton P. J., N. Burger K., L. Loprinzi C., et al. Using the Skindex-16 and Common Terminology Criteria for Adverse Events to assess rash symptoms: results of a pooled-analysis (N0993). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Aug 2012;20(8):1729-1735.