

# 根治治療のための支持療法

—— 研究の難しさと真のアウトカム ——

国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発分野

全田 貞幹

## 本日の講義内容

- ◆ 支持療法の重要性
- ◆ 重要性を認めてもらうことの方策
- ◆ 臨床試験が与える影響
- ◆ 真のアウトカム

## 本日の講義内容

- ◆ 支持療法の重要性
- ◆ 重要性を認めてもらうことの方策
- ◆ 臨床試験が与える影響
- ◆ 真のアウトカム

## 支持療法について考えたきっかけ

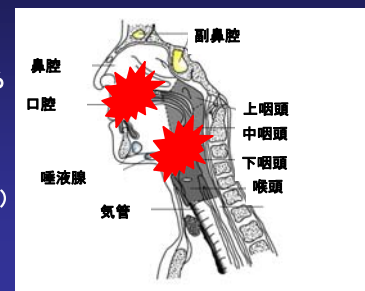
### 頭頸部がん

#### 手術

- 確実にremoveできる
- 喋れなくなる
- 顔が変形する

#### 放射線治療(＋抗がん剤)

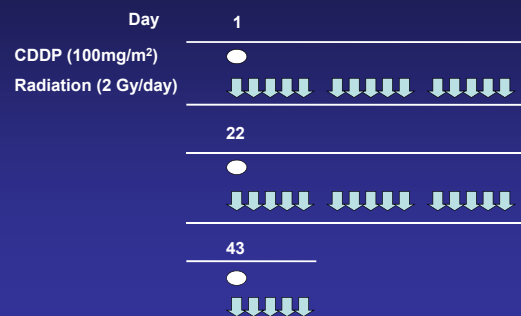
- 切らずに治るかも
- 確実性は劣る



## 中咽頭がん

## 標準的化学放射線療法

CDDP  $100\text{mg}/\text{m}^2$  q3W + Radiation 70 Gy/35fr



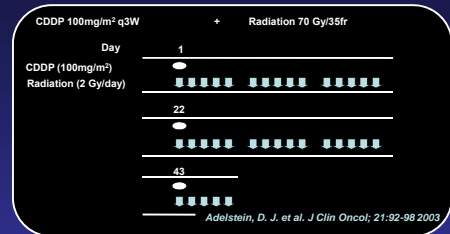
Adelstein, D. J. et al. J Clin Oncol; 21:92-98 2003

## CDDP+RT Radiation Field

## 粘膜炎/口内炎 Grade 3

## 放射線性皮膚炎

## 標準的化学放射線療法



切らずに治す ~~≡~~ 楽に治す  
むしろ、手術よりスキルが要求される

## 海外の論文データを日本で再現できず: 2003

### Concurrent Chemoradiotherapy for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: is Intergroup Study 0099 Feasible in Japanese Patients?

Koichi Isobe, Hiroyuki Kawakami, Takashi Uno, Shigeo Yasuda, Takashi Aruga, Naoyuki Ueno, Tetsuya Kawata and Hisao Ito

Department of Radiology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan  
Received March 13, 2003; accepted August 29, 2003

Table 2. Acute adverse event, maximum grade observed for each patient

	Case 1	Case 2	Case 3
Weight loss	2 (-18.1%)	2 (-12.9%)	2 (-12.2%)
Dermatitis	4	3	3
Dysphagia	3	3	3
Pharyngitis	4	4	3
Nausea	3	2	2
Vomiting	1	3	1

◆ 日本人には無理

◆ INT0099は再試験したほうがよい

## 海外の論文データを日本で再現できず

- ◆ 日系人は今や世界中どこにでもいる
- ◆ 我々はその治療法に最善を尽くしたのか？
- ◆ 最善を尽くせばどうなるか検証したい  
患者さんのせいにはしたくない

## 海外の論文データを日本で再現できず

	Grade (CTCAE ver. 3.0)					Current bell s
	1	2	3	4	% 3 and 4	
Leucopenia	0	9	10	0	50	hikama*, Oncology, National Joka Cancer Center, s, Matsumoto, Japan
Neutropenia	2	10	7	0	35	
Anemia	3	11	4	0	20	
Thrombocytopenia	3	4	1	0	5	
Nausea	2	4	6	0	30	
Mucositis (CE)	1	10	9	0	45	
Stomatitis (FS)	1	10	9	0	45	
Febrile neutropenia	-	-	0	0	0	
Creatinine	2	0	0	0	0	
Dermatitis	14	4	0	0	0	
Neuropathy (sensory)	1	0	0	0	0	
(motor)	1	0	0	0	0	

はできる

## 試験後の展開

現在まで海外の治療法が導入できなかった理由は

- 病気の性質 ?
- 患者の人種差 CDDP+RTでは否定的
- 医療者側の問題 技術やシステムに問題はないか？



多職種チーム医療、化学放射線療法中の支持療法の充実

支持療法がなければ、標準的な治療も成立しない

・・・と叫びたいが根拠が私の中にしかない・・・

## 本日の講義内容

- ◆ 支持療法の重要性
- ◆ 重要性を認めてもらうことの方策
- ◆ 臨床試験が与える影響
- ◆ 真のアウトカム

## 口内炎/粘膜炎に対する管理の大原則

- platinumを使用する場合にはNSAIDは使用しない
- モルヒネを鎮痛薬のメインとして使用する

20世紀と比べると現在汎用されているモルヒネ製剤は性能が格段に向上している

私が医師になってから発売された薬剤

オブソ/オキノーム/オキシコンチン  
デュロテップパッチ・・・

どうしたら  
モルヒネの良さを表すことができるでしょうか？

1. 痛みの状態
1. 患者さんの満足度
1. 生存割合
1. ???

### 【臨床仮説】

EORTC 22931 (adj CDDP+RT)放射線治療休止割合: **23.4%**

- 5-FU を使用した場合頻度が上がる可能性あり
- 体系的管理を行った場合**10%**程度の抑止効果

期待発生頻度:20% 閾値発生頻度:35%  
 $\alpha=0.05, \beta=0.8$  必要症例数:79例



他の理由での治療休止を加味した症例数(x1.2):93例



不適格になる症例を加味した症例数:**110例**

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 2007-9 CDDP+RT成功の秘訣を検証

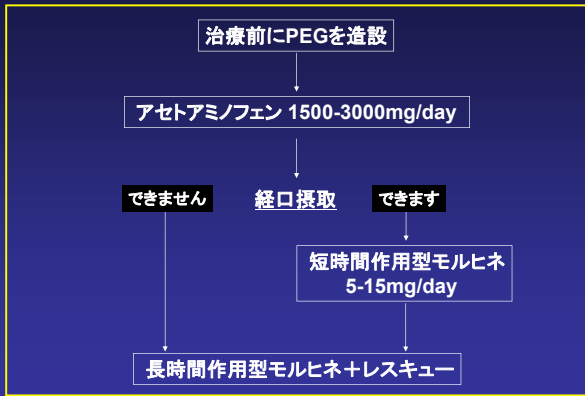


Pain control in head and neck radiotherapy  
 Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy

Sadameto Zenda<sup>a,\*,1</sup>, Kazuto Matsuura<sup>b</sup>, Hiroyuki Tachibana<sup>c</sup>, Akihiro Homma<sup>d</sup>, Tadaaki Kiritani<sup>e</sup>, Nobuya Monden<sup>f</sup>, Shigemichi Iwae<sup>g</sup>, Yojiro Ota<sup>h</sup>, Tetsuo Akimoto<sup>i</sup>, Hiroshi Otsuru<sup>j</sup>, Makoto Tahara<sup>k</sup>, Kenjo Kato<sup>k</sup>, Masao Asai<sup>l</sup>

オピオイドを中心とした疼痛管理をプログラム化することで治療の完遂率を維持することができるか

### Opioid Based Pain Control Program



### 【処方例】 ①

- のどの違和感/ 口の中のざらざらした感じ

アセトアミノフェン (ピリナジン<sup>®</sup>) 1200-1500mg 3x

疼痛に変化がないもしくは増強する場合は処方②を移行

### 【処方例】 ②

- 飲み込むと痛い/ 口の中がひりひりする
- 食事はできるが痛い/ 口の中が痛い

アセトアミノフェン (ピリナジン<sup>®</sup>) 1200-1500mg 3x

塩酸モルヒネ (オプゾ<sup>®</sup>) 15mg 3x

レスキュー:モルヒネ頓用 (使用したら次のレベルの疼痛管理を考慮)

### 【処方例】 ③

- 食事が痛くて難しい/ 口の中が痛くて食べにくい
- ずっと痛い/ 口が痛くて話せない

アセトアミノフェン (ピリナジン<sup>®</sup>) 1200-1500mg 3x

硫酸モルヒネ (モルベス<sup>®</sup>) 20-120mg 2-3x

プロクロルペラミジン (ノバミン<sup>®</sup>粉砕) 15mg 3x

センナ (アローゼン<sup>®</sup>) 1.0g 2x

レスキュー:モルヒネ1/6日量程度、1日3回以上使用でモルベス増量

- 上記無効時酸化マグネシウム2.0g相当を必ず投与
- 週1回咽頭培養採取
- アセトアミノフェンは省略可

### 【患者背景】

集積患者数		101
年齢	中央値 (範囲)	60 (23-75)
性別	男/ 女	89/ 12
Performance Status	0-1/ 2	101/ 0
原発巣	上咽頭	24
	中咽頭	26
	下咽頭	27
	喉頭	6
	舌・口腔底	13
	その他	5

クリニカルバス 有効性/安全性評価試験

### 【評価項目】

放射線治療休止 13/101 (12.7%, 95%CI:7.0-21.0%)

- 施設事情 2
- 消化管出血 1
- 毒性によらない患者事由 3
- 毒性による患者拒否 2
- 胃瘻造設 2
- 気管切開 1
- 照射体位困難 2

休止期間中央値(範囲)日 1(1-4)

放射線治療中止割合 (50Gy以下での中止) 0/101 (0%)

クリニカルバス 有効性/安全性評価試験

### 2007-9 CDDP+RT成功の秘訣を検証



Pain control in head and neck radiotherapy

Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy

Sadamoto Zenda<sup>1,2,3\*</sup>, Kazuto Matsuura<sup>3</sup>, Hiroyuki Tachibana<sup>4</sup>, Akihiro Homma<sup>5</sup>, Tadaaki Kirita<sup>6</sup>, Nobuya Monden<sup>7</sup>, Shigemichi Iwae<sup>8</sup>, Yojiro Ota<sup>9</sup>, Tetsuo Akimoto<sup>10</sup>, Hiroshi Otsun<sup>11</sup>, Makoto Tahara<sup>2</sup>, Kenjo Kato<sup>8</sup>, Masao Asai<sup>1</sup>

オピオイドとPEGをうまく利用すれば人為的な治療中断を防ぐことができる

モルヒネの必要性は科学的に立証！！

皮膚炎の制御はひとえに看護師さんの努力

・・・と叫びたいが根拠が私の中にしかない・・・

### 放射線性皮膚炎

### 【当院での試み】

がんセンター内では・・・(-2006)

医師側

エビデンスがないので個々の先生が好みに合わせ指示、処方

看護側

医師の指示が2転3転し、現場が混乱

放射線性皮膚炎を良く知らないために時には禁忌的な処置も・・・

処置してもすぐ良くならないので実感が・・・

Dermatitis control program

## 【当院での試み】

がんセンター内では・・・(2007-2008)

### 医師側

医師同士で話し合い、根幹の部分では手技を統一  
ある程度看護部主体の処置へ移行

### 看護側

放射線性皮膚炎対処ガイドラインを作成  
新人教育や、部内での処置方法にばらつきが少なくなってきた

*Dermatitis control program*

どうしたら  
看護介入の有用性を表すことができるでしょうか？

- 1. 皮膚炎の程度
- 1. 患者さんの満足度
- 1. 生存割合
- 1. 治療完遂割合

どうしたら  
看護介入の有用性を表すことができるでしょうか？

	Grade (CTCAE ver.3.0)				
	1	2	3	4	% 3 and 4
Leucopenia	18	45	20	0	20
Neutropenia	21	41	11	1	12
Anemia	35	33	13	1	14
Thrombocytopenia	29	14	5	0	5
Nausea	32	33	10	0	10
Mucositis					
CE	13	33	54	0	53
FS	8	32	61	0	60
Neuropathy					
S	1	2	0	0	0
M	0	0	0	0	0
Xerostomia	46	39	3	0	3
Dermatitis	25	52	24	0	24
Febrile neutropenia	-	-	1	0	1
Weight loss	19	22	0	0	0

## 2009-11 放射線性皮膚炎に対する管理方法

ORIGINAL ARTICLE

### A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study

Sadamoto Zenda · Shinobu Ishi · Mitsuhiko Kawashima ·  
Satoko Arahira · Makoto Tahara · Ryuichi Hayashi ·  
Seiji Kishimoto · Tomiko Ichihashi

放射線性皮膚炎を重篤化させないためのケアは有用か

## 【目的】

皮膚炎管理プログラムを用いることにより治療継続の妨げになる  
重篤な皮膚炎の発生を抑制することができるかどうかを評価する

### 評価項目

- 主要評価項目: 皮膚炎Gr.4発生割合
- 副次的評価項目: 皮膚炎Gr.3発生割合
- 皮膚炎回復期間
- 皮膚炎増悪因子解析
- 放射線治療完遂割合

*Dermatitis control program*

## 【処置手技】

- 0. 経過観察 Gr.0 Gr.1 Gr.2 Gr.3
- 1. アズノール軟膏のみ ↑
- 2. アズノール軟膏+ガーゼ処置 ↑
- 3. アズノール軟膏+ガーゼ処置(週2回以上介入) ↑
- 4. アズノール軟膏+アダプティックガーゼ+ガーゼ処置 ↑

*Dermatitis control program*

### 【処置手技】

#### <患部の保清>

1. 微温湯にて患部の皮膚を洗う(一日2~3回)
2. 石鹸を使うときはふわふわの泡状(下記図参照)にして治療部位にのせておき、治療していない部分は普通に洗い、最後に全身の泡をしっかりと流す

#### <入浴ができない場合>

- ・生理食塩水にて、洗い流す。洗面時に、首を水や、ぬるま湯で洗う。
- ・生理食塩水にて、綿球で軽くポンポンとたたくように洗う

洗いあがりはさっぱり

低刺激性のシャンプーがおすすめ



Dermatitis control program

### 【処置手技】

#### <使用物品>

綿球・摂子・舌圧子・ガーゼ2・3枚・包帯・テープ・ネット

#### <使用製剤・薬剤>

生理食塩水・アズノール軟膏



Dermatitis control program

### 【処置手技】

#### <ガーゼ準備>

- ※ガーゼ2~3枚にアズノール軟膏を隅々までたっぷりと塗る(ピーナツバターをパンに塗るくらいたっぷり塗る)
- ※ガーゼ交換時、ガーゼと皮膚がくっついてしまうと、出血の原因となり、治りが悪くなってしまふ



Dermatitis control program

### 【処置手技】

#### <ガーゼをあてる>

- ※患部よりやや広めにあてる。(周囲に照射による散乱線があるため)

喉頭がん

両側頸部照射



Dermatitis control program

#### <ネットにて固定>

- ※テープは絶対に**皮膚に貼らない** 全頸部照射は頸部周囲固定



#### ※ネットの切り方

- ・ストッキネット7号使用
- ・右の図で指が入っているところが上肢を通すところ
- ・頸部は30cmほどの長さをとり、タートルネックのようにする



### 【皮膚炎処置】

皮膚炎ガーゼ処置を行った患者	71/ 113 (62.8%)
皮膚炎ガーゼ処置期間中央値(日)	14(2-40)

#### RT終了2週間経過時点

皮膚炎Gr.1以下割合	92/ 113 (81.4%)
皮膚炎処置完了割合	92/ 113 (81.4%)

#### RT終了1ヶ月経過時点

皮膚炎Gr.1以下割合	110/ 113 (97.5%)
皮膚炎処置完了割合	111/ 113 (98.2%)

## 放射線性皮膚炎



## 2009-11 放射線性皮膚炎に対する管理方法

ORIGINAL ARTICLE

### A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study

Sadamoto Zenda · Shinobu Ishi · Mitsubiko Kawashima ·  
Satoko Arahira · Makoto Tahara · Ryuichi Hayashi ·  
Seiji Kishimoto · Tomiko Ichihashi

皮膚炎は洗浄、保湿のみで管理はできる

看護師さんの努力が報われることを  
データで証明！！

臨床試験の成果をどのようにアピールするか



自分たちの思いをどう伝えるか

- ◆ 客観性
- ◆ 統計学的に納得できる症例数
- ◆ 継続性
- ◆ 実臨床と臨床試験の距離

## 本日の講義内容

- ◆ 支持療法の重要性
- ◆ 重要性を認めてもらうことの方策
- ◆ 臨床試験が与える影響
- ◆ 真のアウトカム

## 試験後の展開

- データを用いて看護部長に直訴  
放射線治療の外来看護師配置が変更に  
1人→3人(静岡がんセンターは最初から3-4人配置されていた)  
放射線治療認定看護師制度も発足/奨励  
病棟看護師も取得！！



## 試験後の展開

- 頭頸部がん支持療法研究会 (J-SCARPH) を立ち上げ

Medical Staffの重要性を  
全国にアピール 普及へ

看護師/歯科衛生士による  
**実演講習**

頭頸部癌学会にも認知され  
シンポジウムに  
「**支持療法**」というセッションが  
誕生

## 試験後の展開

- 看護師たちのアイデアでDeCoPをさらに改良

頭頸部放射線治療患者に対する  
非固着性創傷被覆材を用いた  
皮膚炎看護処置

独立行政法人国立がん研究センター東病院  
放射線治療外来 看護師

○石井しのぶ 全田貞幹 北澤和香奈 河島光彦 茂木厚  
戸嶋雅道 荒平聡子 秋元哲夫 福原恵里子 市橋富士

## 臨床試験の上を行く実臨床

	ガーゼ	N=85 モイスキンパッド
皮膚炎 (Grade: CTCAE ver4.0)		
2	60 (84.5%)	79 (92.9%)
3	11 (15.4%)	6 (7.1%)
4	—	—
処置期間中央値	16 (2-40)	<b>10.5 (3-31)</b>
治療終了後 Gr.1以下		
2w後	42 (59.1%)	<b>76 (89.4%)</b>
4w後	27 (97.1%)	<b>7 (97.6%)</b>

## 本日の講義内容

- ◆ 支持療法の重要性
- ◆ 重要性を認めてもらうことの方策
- ◆ 臨床試験が与える影響
- ◆ 真のアウトカム

## 支持療法の研究: 真のアウトカムとは

### 1. 個人ではなく構造的なものを変える

- 保険点数の改訂
- スタッフの人員配置

### 1. 伝統的な雰囲気に影響される個人のモチベーション

- 自分の行った行為が及ぼす影響に気づく
- 自分がよいと思ったものは広めようとする
- 思い込みだったかどうかを客観的に評価する

## がん医科歯科連携の診療報酬: 2014-

### 医科側の診療報酬

- ・歯科医療機関連携加算【100点】  
歯科のない病院が、地域の歯科へ口腔管理を依頼した場合に加算される
- ・周術期口腔機能管理後手術加算【100点】  
歯科に口腔管理を依頼した患者さんが、手術や骨髄移植を行った場合に手術点数に加算される

### 歯科側の診療報酬

- ・周術期口腔機能管理計画策定料【300点】  
がん患者さんの口腔管理の計画を策定した場合に算定
- ・周術期口腔機能管理計画管理料【190点】～【500点】  
がん患者さんの口腔機能管理を行った場合に算定

## 支持療法の研究: 真のアウトカムとは

- ◆ 良いと思うものは広めましょう
- ◆ 広めるために必要な努力惜しまない
- ◆ 広まるには時間がかかる

時間がかかることが煩わしい  
と思うならそれは本気ではありません

単なる知見に留まらず世の中を変革させましょう

ご清聴ありがとうございました