

第3章 放射線療法

| 放射線療法 | | | 総論 |
|-------|--------|------|--|
| 放射線療法 | 放射線皮膚炎 | BQ27 | 放射線皮膚炎の軽減に洗浄は勧められるか |
| | | CQ28 | 放射線治療による皮膚有害反応に保湿薬は推奨されるか |
| | | CQ29 | 放射線皮膚炎の軽減/予防のために照射部位への副腎皮質ステロイド外用塗布は勧められるか |
| | | CQ30 | 放射線治療中にデオドラントの使用を継続してもよいか |
| | | FQ31 | 軟膏等外用薬を塗布したまま放射線治療を受けても良いか |

放射線治療 総論

放射線治療と外見の変化

放射線治療により惹起される外見の変化は、放射線皮膚炎と骨および軟部組織への影響（発育への影響や萎縮など）がある。放射線治療の外見に及ぼす影響で、治療開始後早期より出現し、最も問題となることが多いのは放射線皮膚炎である。

放射線皮膚炎は放射線治療の多くを占める外照射では避けることのできない有害事象であるが、現代の放射線治療では治療装置や治療計画装置の進歩や新たなる治療技術の開発により、重篤な皮膚炎が低減されている。放射線皮膚炎は、使用する放射線の性質や線量、照射方法、治療部位など放射線治療にかかわる因子のみならず、合併疾患や併用療法などさまざまな因子により症状や程度が異なる。近年では、清潔や保湿の重要性が明らかとなり積極的な関与がなされることにより、患者の苦痛の軽減や副作用の低減による治療成績の向上が示されるようになってきている。

【放射線被ばくと皮膚の反応】

人体への放射線の影響は、各臓器・組織の受けた照射部位や放射線量と線量率、さらに放射線の種類とエネルギー等によって異なる。影響の発生する最小線量（しきい線量）を超えた場合に出現する確率が增加する組織反応（確定的影響）では、しきい線量が存在し線量と反応の重篤度が相関する。放射線被ばくによって生じる皮膚の反応に関しては、動物実験をはじめさまざまな研究がなされており、被ばく線量の推定に使用されるなど反応と線量や出現時期の関係が明らかになっている¹⁾⁻⁵⁾（表1・表2）。1回照射時の皮膚に現れる最も早い変化は血管透過性の亢進による一過性紅斑であり、広範な2Gyを超える被ばくにより数時間で現れとされるが、臨床上問題となることは少ない¹⁾。通常の紅斑は被ばく後10日程度を経て生じ、遅発性の紅斑は青みがかっており皮膚の虚血を反映し、8~10週後に起こるとされる¹⁾。正常組織の反応は実質細胞の脱落后の再増殖を反応として認識するため、発現に時間を要する。ヒトでは皮膚反応には3週以上が必要とされる⁶⁾。

皮膚の反応では紅斑や落屑などの急性反応では分割線量6~2Gyの間で等効果総線量が50~65Gyとなるが、表皮の萎縮や毛細血管拡張など遅発性反応では分割線量6~2.5Gyの間で等効果総線量が25~80Gyとなる。したがって急性反応は総線量の高低に左右され、遅発性反応は分割線量の高低に左右される⁷⁾。放射線生物学で使用される α/β 比は急性反応では10Gyと考えられており⁸⁾⁹⁾、遅発性反応では3Gyとされている¹⁾。広範な被ばく時の皮膚萎縮が50%で生じるED50に該当する線量は69Gy¹⁰⁾、毛細血管拡張は65Gy¹¹⁾¹²⁾とされている。

皮膚の放射線感受性は、上皮および毛嚢の基底細胞、皮脂腺が比較的高く、汗腺、及び分化の進んだ上皮細胞（顆粒層、角質層）は低く、毛細血管系は中間の放射線感受性を示すとされる。放射線被ばくによる皮膚の変化は、分裂がさかんな表皮の基底細胞に現れる。被ばく後の増殖阻害により表皮の菲薄化がおこり、感染や化学的・物理的刺激に弱くなることが知られている。

1回2Gy、1日1回の通常分割照射時の皮膚の反応を表2に示す。すなわち、発赤は20~40Gyで生じ、45Gyを超えるところより乾性落屑や色素沈着を生じてくる。患者は乾燥および掻痒感などを感じる。乾燥した皮膚は亀裂を形成しやすく、擦過や感染の合併により増悪しやすい。さらに線量が増加してくると真皮が露出し湿性落屑となる。湿性落屑の改善は細胞増殖と移動により時間を必要とする。潰瘍は

感染により増大しうるが、治癒機転により潰瘍が縮小し線維組織が形成され治癒していく。

放射線治療では治癒を目的とした根治照射を実施した場合皮膚の被ばくが高線量となり、6 カ月などある程度の時間が経過すると毛細血管拡張や皮下組織の線維化、表皮の萎縮、皮膚壊死などの非可逆性の変化を生じてくる。

放射線被ばくは手術をはじめとする創傷の治癒機転にも影響することが知られている。血流や繊維芽細胞の働き、さまざまな創傷治癒因子に影響する。創の大きさ、線量及び線量分割などの放射線治療パラメーターが影響するとされる¹³⁾⁻¹⁵⁾。

表 1. 皮膚反応：1 回照射時のしきい線量 (ED₁) と反応の出現時期 ②③④

| 反応 | 1 回照射 | |
|---------|-------|---------|
| | しきい線量 | 出現時期 |
| 早期一過性紅斑 | 2Gy | 2~24 時間 |
| 紅斑 | 6 | ~1.5 週 |
| 一過性脱毛 | 3 | ~3 週 |
| 永久脱毛 | 7 | ~3 週 |
| 乾性落屑 | 14 | ~4~6 週 |
| 湿性落屑 | 18 | ~4 週 |
| 二次性潰瘍 | 24 | >6 週 |
| 遅発性紅斑 | 15 | 8~10 週 |
| 虚血性皮膚壊死 | 18 | >10 週 |
| 皮膚萎縮 | 10 | >52 週 |
| 毛細血管拡張 | 10 | >52 週 |
| 皮膚壊死 | >15? | >52 週 |

表 2. 皮膚反応：分割照射時のおよそのしきい線量と反応の出現時期

| 反応 | 分割照射 (2 Gy/日) | |
|----------|---------------|---------|
| | しきい線量 | 発症時期 |
| 脱毛 | ~20 Gy | ~18 日 |
| 発赤 | 20~40 | 12~17 日 |
| 色素沈着 | ~45 | |
| 乾性落屑 | ~45 | 30~70 日 |
| 一過性湿性落屑 | 45~50 | 30~50 日 |
| 非一過性湿性落屑 | >60 | 30~50 日 |
| 毛細血管拡張 | 45~50 | 6 月~数年 |
| 壊死 | >60 | 数月~数年 |

【放射線皮膚炎の評価】

放射線皮膚炎の評価には、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE） version 5.0 が用いられている¹⁶⁾。放射線治療独自の評価としては、WHO および急性には RTOG の、遅発性には RTOG/EORTC の基準も使用されてきた（表 3）。

放射線皮膚炎の定量的・定性的評価としては、Sekine らによる乳癌症例 43 例の解析がある¹⁷⁾。発赤や乾燥、色素沈着および皮膚温の測定を 1 年にわたり追跡しているが、放射線皮膚炎による変化が長期間にわたることが示されている。

皮膚科領域における Quality of Life の研究もおこなわれており、DLQI（Dermatology Life Quality Index¹⁸⁾や Skindex-16¹⁹⁾をはじめ様々な指標を用いた臨床研究がなされている。

表 3. 皮膚炎の評価

| 評価 | CTCAE v5 | 急性期（RTOG） | 遅発性放射線反応（RTOG/EORTC） | WHO |
|---------|--|--|----------------------------|-----------------------|
| Grade 0 | なし | なし | なし | なし |
| Grade 1 | わずかな紅斑や乾性落屑 | 淡い紅斑 乾性落屑 発汗の減少 | 軽度の萎縮 色素変化 一部脱毛 | 紅斑 |
| Grade 2 | 中等度から高度の紅斑 まだらな湿性落屑 ただしほとんどが皺や襷に局限している 中等度の浮腫 | 中等度または鮮明な紅斑 斑状の湿性落屑 大部分は間擦部に局限 中等度の浮腫 | 斑状萎縮 中等度の毛細血管拡張 完全脱毛 | 乾性落屑 水泡形成 掻痒感 |
| Grade 3 | 皺や襷以外の部位の湿性落屑 軽度の外傷や摩擦により出血する | 融合性の湿性落屑 間擦部に局限しない 圧痕浮腫 | 著明な萎縮； 著明な毛細血管拡張 | 湿性落屑 潰瘍 |
| Grade 4 | 生命を脅かす 皮膚全層の壊死や潰瘍 病変部より自然に出血する 皮膚移植を要する | 潰瘍 出血 壊死 | 潰瘍 | 剥脱性皮膚炎 外科的処置を要する壊死 |
| Grade 5 | 死亡 | | | |

【放射線皮膚炎のリスク因子】

放射線皮膚炎のリスク因子としては、患者側因子や化学療法の影響、放射線治療線量およびスケジュールが影響すると考えられている。

患者側因子として肥満や低栄養状態、慢性的な日光暴露、喫煙は放射線皮膚炎のリスク因子とされている^{20, 21)}。

皮膚の放射線感受性は、照射される皮膚の身体部位によって異なり、①前頸部・肘前部と膝窩部、②四肢の前表面・胸部・腹部、③強度の色素沈着の無い顔面、④背部と四肢の後ろ表面、⑤強度の色素沈着のある顔面、⑥うなじ、⑦頭皮、⑧手のひらと足底、の順で低くなるとされる²²⁾。

1. ビルドアップ効果が薄れる場合

放射線治療を計画する場合、X線や電子線など使用する放射線の種類やエネルギーにより皮膚表面より線量が徐々に増加し、一定の深さで最大に達することが知られている。この最大線量になるまでの領域をビルドアップ領域と表現し、徐々に線量が高くなることをビルドアップ効果と呼んでいる。

部位による差異に関連する因子として、放射線治療計画上のビルドアップ効果の低下により、放射線皮膚炎を惹起しやすい部位がある²³⁾。腋窩・会陰など「しわ」を照射する場合や固定具（マスク・シェル・など）に接する部位では、摩擦や汗による湿潤。通気性に欠けるなどの理由により、他の部位より放射線皮膚炎が増悪しやすい。一般に背部の照射野は寝台の影響で表面線量が上がるため、前面の照射野に比べ皮膚炎が強まる傾向にある。

2. 合併疾患

放射線照射との関係があると推察される疾患として、血管障害を伴う疾患を合併する場合、コントロール不良の糖尿病、甲状腺機能亢進症や梅毒、膠原病を合併する患者、肥満患者は放射線皮膚炎が強い傾向があるといわれている²⁴⁾。

強皮症²⁵⁾では急性・遅発性ともに有害事象の増加を指摘する報告が多く、ループスエリテマトーデス（SLE）をはじめとする多くの膠原病で放射線皮膚炎の増加が報告されているが²⁶⁾、明確な関係は不明である²⁷⁾。また、ホモ接合の遺伝子型を持つ血管拡張性失調症の患者は、明らかに放射線感受性が高いとされている²⁸⁾。

3. 薬物の併用

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・ゲムシタピン）などの薬物療法との同時併用治療では症状が強くなり、遷延する場合がある²⁹⁾。IMRTなど広範囲に低線量が照射される場合は、薬剤併用により広範囲な皮膚炎が生じる場合がある³⁰⁾。

【放射線リコール現象】

急性放射線皮膚炎が一度消退した後、化学療法を行うことで再増悪することがあり、リコール現象という³¹⁾。1959年にActinomycin Dで報告されて以来³²⁾、アンスラサイクリン系薬剤をはじめ多くの薬剤で報告がみられ³³⁾、発生率を8.8%とする報告もある³⁴⁾などしばしば出現することより注意が必要である。化学療法ではanthracycline系やtaxane系など多くの報告があるが³⁵⁾、分子標的治療でも多くの薬剤で報告されている³⁶⁾。

【高精度放射線治療と放射線皮膚炎】

強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)）や陽子線治療に代表される高精度放射線治療は、優れた線量集中性により治療成績の向上を実現するとともに、周囲正常組織の線量低減を実現している。乳房温存療法の放射線治療の報告ではIMRTは湿生落屑の出現を従来法より減少させた³⁷⁾。しかしながら、頭頸部腫瘍など病巣が皮膚に近接する場合には病巣線量を確保することが可能になるとともに、皮膚線量の増加および化学療法の影響により、高度の放射線皮膚炎の増加がみられている³⁸⁻⁴⁰⁾。

放射線皮膚炎に対する治療およびケアは、さまざまな研究がおこなわれているが、Zendaらは頭頸部領域の放射線治療において洗浄と保湿の有用性を示すとともに⁴¹⁾、ケアの手順の重要性を指摘している。放射線皮膚炎はある程度の皮膚の線量が考えられる場合、避けることのできない反応であり、その低減により治療効果向上の可能性が期待される分野である。

【放射線治療と脱毛】

被ばく部位の毛包、特に毛母細胞の障害により脱毛が生じるが、線量により一過性脱毛と永久脱毛にわかれる。脱毛には血流など多数の因子が関係するとされるが、放射線治療においては放射線の種類や総線量、1回線量、照射面積または体積、解剖学的部位の影響が考えられている。2~3Gy以上で脱毛が起こるとされ(表1)、総線量が少ないと照射終了後3~6か月で回復してくるが、高線量になると永久脱毛になることもある。Phillipsらによる71例の検討では脱毛の程度と線量効果が示されている⁴²⁾。

IMRTなど高精度放射線治療の応用により毛根の線量低減も可能となっているが、治療対象が頭皮に近接する場合には根治的治療では、病巣の線量確保が優先事項となる。頭皮線量低減に伴う脱毛に関する満足度の評価は線量低減とは必ずしも一致しておらず⁴³⁾、SALTスコア⁴⁴⁾の応用など臨床評価が進められている。

【参考文献】

- 1) Authors on behalf of ICRP, Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, Macvittie TJ, Aleman BM, Edgar AB, Mabuchi K, Muirhead CR, Shore RE, Wallace WH. Ann ICRP. 2012 Feb;41(1-2):1-322. doi: 10.1016/j.icrp.2012.02.001. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context.
- 2) ICRP, Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP, 2000: 30(2).
- 3) Wagner, L.K., Archer, B.R.. Minimising Risks from Fluoroscopic X Rays. A Credentialing Program, second ed. R.M. Partnership, The Woodlands, TX, 1998. ←このまま
- 4) Hopewell, J.W.. Mechanisms of the actions of radiation on skin and underlying tissues. Br. J. Radiol. Suppl.1986: 19, 39-51.
- 5) Archambeau JO. Relative radiation sensitivity of the integumentary system dose response of the epidermal, microvascular, and dermal populations. In: Lett J. and Altman K. eds. Advances in radiation biology. Vol.12, San Diego, Academic Press; 1987: 147-203./Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1171-85.
- 6) Withers HR: Biological basis of radiation therapy.(in) Perez CA. Bardy LW ed: Principle and practice of radiation oncology, p64-96, Lippincott Company, Philadelphia, 1992.
- 7) Rodney Withers. Biologic basis for altered fractionation schemes. Cancer; 1985; 55: 2086-2095.
- 8) Bentzen, S.M., Joiner, M.C. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London,2009: pp. 120-134.
- 9) Joiner, M.C., Bentzen, S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London,2009: pp. 102-119.
- 10) Hopewell, J.W., Calvo, W., Reinhold, H.S. Radiation damage to late-reacting normal tissues. In: Steel, G.G., Adams, G.E., Horwich, A. (Eds.), Radiobiological Basis of Radiotherapy. Elsevier Scientific Publications, Amsterdam, 1989.

- 11) Turesson I, Notter G. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984; 10:593-8..
- 12) Turesson, I., Notter, G. Dose-response and dose-latency relationships for human skin after various fractionation schedules. *Br. J. Cancer.* 1986: Suppl. 7, 67-72.
- 13) Tibbs, M.K. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother. Oncol.* 1997: 42, 99-106.
- 14) Dormand EL, Banwell PE, Goodacre TE. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 2005; 2,112-127.
- 15) Devalia, H.L., Mansfield, L. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 2008; 5, 40-44.
- 16) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版
- 17) Sekine H, Kijima Y, Kobayashi M, Itami J, Takahashi K, Igaki H, Nakai Y, Mizutani H, Nomoto Y, Kikuchi K, Matsushita H, Nozawa K. Non-invasive quantitative measures of qualitative grading effectiveness as the indices of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2020; 27: 861-870.
- 18) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210-6.
- 19) Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg.* 2001;5:105-10.
- 20) Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:28-46.
- 21) Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82:1454-62.
- 22) Kalz F. Observations on Grenz ray reactions. I. The response of normal human skin to Grenz rays. II. The effect of overdosage. *Dermatologica.* 1959; 118: 357-71.
- 23) 長井優子, 小口正彦. がん・放射線療法 2010. 第 2 章放射線腫瘍学総論, 2-13 皮膚炎・脱毛. 116-119. 大西洋, 唐沢久美子, 唐沢克之編著. 篠原出版新社 (東京)
- 24) 北原規, 相羽恵介編著. がん・放射線療法 2010. 第 2 章放射線腫瘍学総論, 2-12 放射線治療有害事象の化学療法による修飾. 109-115. 大西洋, 唐沢久美子, 唐沢克之編著. 篠原出版新社 (東京)
- 25) Gold DG1, Miller RC, Petersen IA, Osborn TG. Radiotherapy for malignancy in patients with scleroderma: The Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:559-67.
- 26) Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: Acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997;15:2728-2735.
- 27) Wo J, Taghian A. Radiotherapy in setting of collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69: 1347-53
- 28) Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, Stock RG, Rosenstein BS. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:606-13.
- 29) Kylo RL, Anadkat MJ. Dermatologic adverse events to chemotherapeutic agents, part 1: cytotoxics, epidermal growth factor receptors, multikinase inhibitors, and proteasome inhibitors. *Semin Cutan Med Surg.* 2014; 33: 28-39..
- 30) Studer G1, Brown M, Salgueiro EB, Schmückle H, Romancuk N, Winkler G, Lee SJ, Sträuli A, Kissling B, Dummer R, Glanzmann C. Grade 3/4 dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent cetuximab and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 110-7.
- 31) Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol.* 2001; 59: 237-45.

- 32) D'Angio GJ, Faber S, Maddock CL. Potential of X-rays effect of actinomycin D. *Radiology* 1959; 73:175-177.
- 33) Burris HA, Hurtig J. Radiation Recall with Anticancer Agents. *The Oncologist* 2010;15:1227-1237.
- 34) Kodym E, Kalinska R, Ehringfeld C, Sterbik-Lamina A, Kodym R, Hohenberg G. Frequency of radiation recall dermatitis in adult cancer patients. *Onkologie*. 2005; 28:18-21.
- 35) Burris HA 3rd, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist*. 2010;15: 1227-37.
- 36) Levy A, Hollebecque A, Bourgier C, Loriot Y, Guigay J, Robert C, Delalogue S, Bahleda R, Massard C, Soria JC, Deutsch E. Targeted therapy-induced radiation recall. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1662-8.
- 37) Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TT, Truong P, Ackerman I, Paszat L. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;26:2085-92.
- 38) Price RA Jr, Koren S, Veltchev I, Hossain M, Lin MH, Galloway T, Flanagan P, Haber J, Ma CM. Planning target volume-to-skin proximity for head-and-neck intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Pract Radiat Oncol*. 2014; 4: 21-9.
- 39) Penoncello GP, Ding GX. Skin dose differences between intensity modulated radiation therapy and volumetric-modulated arc therapy and between boost and integrated treatment regimens for treating head and neck and other cancer sites in patients. *Med Dosim*. 2016; 41: 80-6.
- 40) DeCesaris CM, Rice SR, Bentzen SM, Jatzczak J, Mishra MV, Nichols EM. Quantification of acute skin toxicities in patients with breast cancer undergoing adjuvant proton versus photon radiation therapy: a single institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 104: 1084-90.
- 41) Zenda S, Ishi S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M, Hayashi R, Kishimoto S, Ichihashi T. A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study. *International journal of clinical oncology* 2013; 18: 350-355.
- 42) Phillips GS, Freret ME, Friedman DN, Trelles S, Kukoyi O, Freitas-Martinez A, Unger RH, Disa JJ, Wexler LH, Tinkle CL, Mechalakos JG, Dusza SW, Beal K, Wolden SL, Lacouture ME. Assessment and Treatment Outcomes of Persistent Radiation-Induced Alopecia in Patients With Cancer. *JAMA Dermatol*. 2020; 156:963-972.
- 43) De Puyssseleyr A, Van De Velde J, Speleers B, Vercauteren T, Goedgebeur A, Van Hoof T, Boterberg T, De Neve W, De Wagter C, Ost P. Hair-sparing whole brain radiotherapy with volumetric arc therapy in patients treated for brain metastases: dosimetric and clinical results of a phase II trial. *Radiat Oncol*. 2014 Jul 29;9:170.
- 44) Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D; National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:440-7.

BQ27 放射線皮膚炎の軽減に洗浄は勧められるか

【ステートメント】

放射線治療期間中の皮膚洗浄により皮膚炎は悪化しないもしくは低減する傾向を認めるため、洗浄することが勧められる。

背景・目的

以前は、放射線療法中は皮膚への刺激を避けるために照射部位に対する石鹼の使用はもちろん照射部位の洗浄すら避けるように指導されていた。このことは患者のストレスとなったり、生活の質を下げたりしうるものである。そこで照射部位の皮膚洗浄が急性放射線皮膚炎に及ぼす影響につき概説する。

解説

照射部位の皮膚洗浄が急性放射線皮膚炎に及ぼす影響を検討したランダム化比較試験は、乳房と頭部に関するものが2001年までに3件報告されており、2000年代に入ってから新たな試験は認められていない。

Royら¹⁾は、乳がん患者99人（ほとんどが部分切除術後）に対し、45～50Gyの照射期間中の照射部位の洗浄を禁止する群と温湯と低刺激性石鹼による洗浄を許可する群に分け試験を行った。湿性落屑は洗浄禁止群で33%にみられたのに対し、石鹼洗浄群ではわずか14%であった（ $p=0.03$ ）が、同時併用化学療法が洗浄禁止群に多かったこともあり、RTOG skin toxicity scores Grade 2-3の皮膚炎発生と洗浄との相関は傾向がみられる（オッズ比0.4, 95% CI 0.2-1.0, $p=0.06$ ）に留まった。一方、体重、化学療法の同時併用、過線領域の存在は有意に相関していた。

Campbellら²⁾は、乳がん患者99人に対し、乳房ないしは胸壁に対する照射期間中の皮膚洗浄を、①禁止、②温湯洗浄、③低刺激性石鹼による洗浄の3群に分け比較する試験を行った。照射線量を45～47Gyとし、46人でボーラスが用いられた。また、一部患者で9Gyまでのブースト照射を追加された。痒痒感は4～6週で最も強くなり、ボーラスの有無にかかわらず、洗浄群で有意に軽いか同じであり、洗浄群でも石鹼洗浄群でより軽い傾向があった。疼痛は31%に出現したが、3群間には差がなかった。紅斑スコアは4～6週で最高になったが、洗浄群では両群に差はなく、時期によっては洗浄群は洗浄禁止群に比べ紅斑が有意に軽かった。落屑スコアは少し遅れて6～8週でピークに達し、洗浄群は洗浄禁止群に比して有意に軽度であった。8週の時点で洗浄群では落屑は改善傾向であったのに対して、洗浄禁止群ではまだ増悪する傾向がみられた。ここでも洗浄のみと石鹼洗浄との差はわずかであった。皮膚表面近くの線量を増加させるボーラスを用いた場合には皮膚炎がより強くなったが、これは皮膚線量の増加によるものである。

Westburyら³⁾は、頭蓋照射時の頭皮洗浄について、109人を10週間の洗浄群と非洗浄群に分け、比較を行った。ただし、洗浄群でも洗髪は制限され、通常の頻度より少なくするように指導された。線量は20Gy/5回から60Gy/33回までさまざまであった。紅斑、落屑、疼痛および痒痒感について、急性期の自他覚症状が比較されたが、両群間で差はなかった。

以上より照射，期間中の皮膚洗浄については，それを禁止した場合より放射線皮膚炎が軽快する報告はあっても増悪するものはない。

そこで照射部位に対しては，温水や泡立てた低刺激性石鹸を用い，できるだけタオルやスポンジなどを用いない強い摩擦を避けた皮膚洗浄が勧められる。また，当初 CQ として設定していたが，新たな知見が無かったこと，また数週間以上洗浄を行わないことは患者のストレスとなったり，生活の質を下げたりしうる行為であり，これから先，新たな試験が行われる可能性も低いと考えられることから BQ へ変更した。

検索キーワード・参考にした二次資料

例：「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスチョンの参考文献に加え，PubMed で“radiationtherapy washing”，“Radiotherapy, Adjuvant/adverse effects”，“Radiodermatitis/*prevention & control Hygiene”，“Skin Care/*methods”，“*Soaps”，“*Skin Care”のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2015 年 1 月 1 日～2020 年 3 月 31 日までとし，168 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出するとともに，さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。

参考文献

- 1) Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol*. 2001; 58(3): 333-9. [PMID : 11230896] ランダム
- 2) Campbell IR, Illingworth MH. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1992; 4(2): 78-82. [PMID : 1554631] ランダム
- 3) Westbury C, Hines F, Hawkes E, Ashley S, Brada M. Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol*. 2000; 54(2): 109-16. [PMID : 10699472] ランダム

CQ28 放射線治療による皮膚有害反応に保湿薬は推奨されるか

CQ28a 乳がん術後照射による放射線皮膚炎の悪化予防のために保湿薬の外用は勧められるか

推奨

乳癌術後の胸部照射による放射線皮膚炎の悪化予防のために保湿薬の外用を弱く推奨する。

[推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C (弱) 合意率：100% (17/17)]

CQ28b 頭頸部領域照射による放射線皮膚炎の悪化予防のために保湿薬の外用は勧められるか

推奨

頭頸部領域照射による放射線皮膚炎の悪化予防のために保湿薬の外用を弱く推奨する。

[推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C (弱) 合意率：94% (16/17)]

背景・目的

放射線療法による放射線皮膚炎は程度の差はあれ、ほとんどの患者でみられ、乾燥、瘙痒、疼痛を伴い、時に治療を中断しなければならないこともある。照射により正常皮膚のバリア機能が傷害され、角層水分や皮脂量が減少する¹⁻³⁾ことが大きな原因の一つと考えられる。そこで保湿薬の予防的外用で放射線皮膚炎の重症度が低減し、QOL向上につながるかどうかをランダム化比較試験(RCT)を対象にシステマティックレビューを行った。一般的保湿剤の有用性を評価するためにフィルム剤型は除外し、対照は無治療群とした。ほとんどの報告が乳がんと頭頸部腫瘍に関するものであったが、背景因子などが異なるので疾患部位別に検討した。

解説

【乳がん】

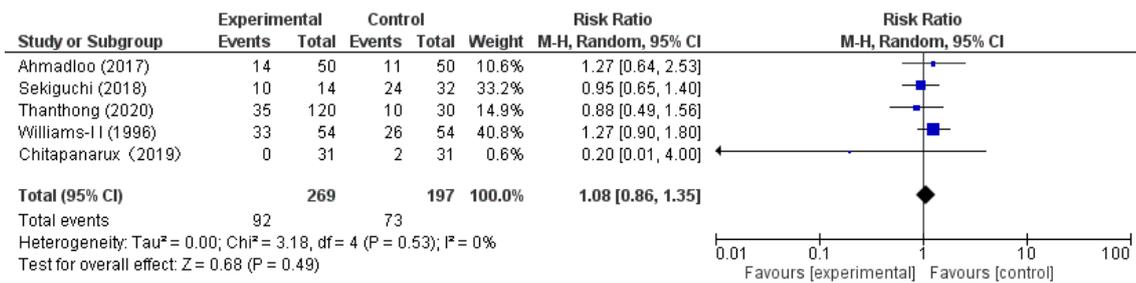
放射線皮膚炎グレード2以上の悪化予防効果

系統的文献検索を行い、RCT 5件⁴⁻⁸⁾を採用した。対照群および介入群はそれぞれ197人、269人であり、放射線皮膚炎グレード2以上の頻度は39.1%および34.2%、リスク比は1.08(0.86-1.35)で全く差はなかった(p=0.49)。しかし介入方法をみても各研究毎に異なり、5研究で7種類の外用薬が用いられており、非直接性は深刻である。またサンプルサイズも小さく不精確さや出版バイアスは非常に深刻である。

統合

照射開始時より予防的に保湿剤を積極的に使うことにより、無治療に比べてグレード2以上の放射線皮膚炎は軽減できないが、エビデンスの強さは弱い。

g 1. 乳がん胸部照射：保湿剤による放射線皮膚炎グレード2以上（対照は無治療）



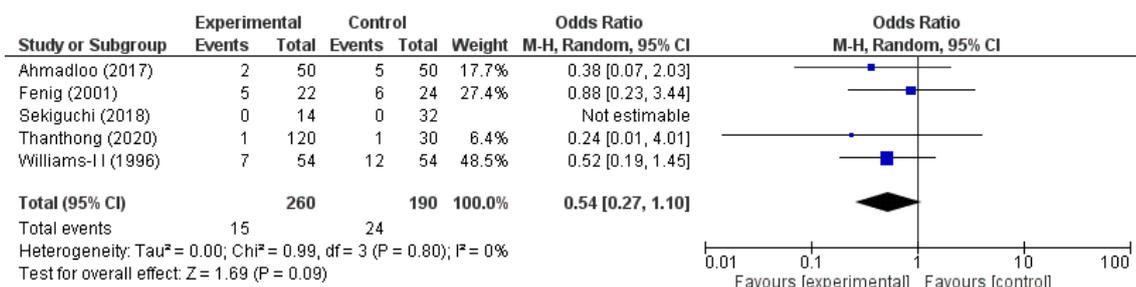
放射線皮膚炎グレード3以上の悪化予防効果

系統的文献検索を行い、RCT 5件⁵⁻⁹⁾を採用した。対照群および介入群はそれぞれ190人、260人であり、放射線皮膚炎グレード3以上の頻度は12.6%および5.8%であり、介入により頻度は下がったが、リスク比は0.54(0.27-1.10)で有意差はなかった(p=0.09)。しかし介入方法をみても研究毎に異なり、5研究で7種類の外用薬が用いられ、非直接性は深刻である。またサンプルサイズも小さく不精確さや出版バイアスも非常に深刻である。

統合

照射開始時より予防的に保湿剤を積極的に使うことによりグレード3以上の放射線皮膚炎を軽減できる可能性はあるが、エビデンスの強さは弱い。

Fig 2.乳がん胸部照射：保湿剤による放射線皮膚炎グレード3以上（対照は無治療）



皮膚関連 QOL

疼痛の軽減

VAS 評価

系統的文献検索を行い、RCT 1件⁸⁾で評価された。無治療群(31例)と保湿群(14例)の平均値と信頼区間はそれぞれ15.1±21.6, 5.7±11.2で、軽減したが境界域(p=0.06)であった。

瘙癢の軽減

VAS 評価

系統的文献検索を行い、RCT 1件が選択された⁸⁾。無治療群(31例)と保湿群(14例)の平均値と信頼区間はそれぞれ14.2±22.5, 8.6±16.8となり、軽減したが有意差はなかった(p=0.35)。

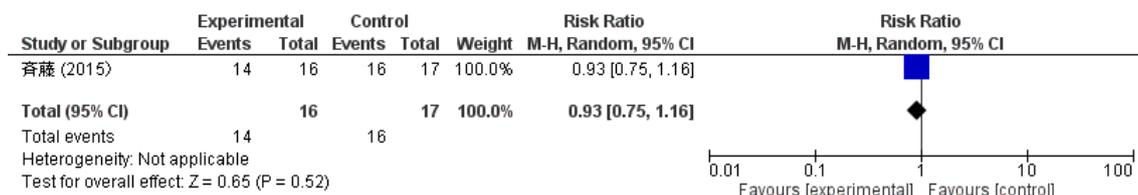
【頭頸部腫瘍】

皮膚炎グレード2以上の悪化予防効果

系統的文献検索にてRCT1件¹⁰⁾のみ採用した。対照群および介入群はそれぞれ17人、16人であり、放

放射線皮膚炎グレード2以上の頻度は94.1%および87.5%，リスク比は0.93(0.75-1.16)で差はなかった(p=0.52)。しかしサンプルサイズも小さく不精確さは非常に深刻である。

Fig 3. 頭頸部照射：保湿剤による放射線皮膚炎グレード2以上（対照は無治療）



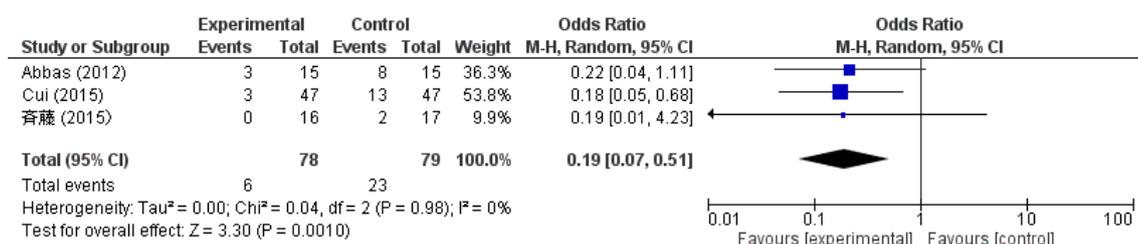
グレード3以上の放射線皮膚炎の悪化予防効果

系統的文献検索を行い，RCT 3件¹⁰⁻¹²)を採用した。対照群および介入群はそれぞれ79人，78人であり，放射線皮膚炎グレード3以上の頻度は29.1%および7.7%，リスク比は0.19(0.07-0.51)と小さく有意差がみられた(p=0.0010)。しかしサンプルサイズも小さく，効果指標の点推定値の信頼区間も広く，不精確さは非常に深刻である。

統合

照射開始時より予防的に種々の保湿剤を積極的に使うことにより，無治療に比べてグレード3以上の放射線皮膚炎は軽減できるが，エビデンスの強さは弱い。

Fig 4. 頭頸部照射：保湿剤による放射線皮膚炎グレード3以上（対照は無治療）



皮膚関連 QOL

疼痛の軽減

中等度以上

系統的文献検索を行い，対照群が無治療の RCT 1件¹⁰)を採用した。無治療群および介入群はそれぞれ17人，16人であり，疼痛の出現頻度はそれぞれ41.2%および12.5%と28.7%も減少し，リスク比も0.30(0.07-1.25)と小さかったが有意差はなかった(p=0.10)。疼痛の程度についての定義が不明で他の定性的評価も加味してエビデンスの強さは弱い。

瘙癢の軽減

中等度以上

系統的文献検索を行い，同様に RCT 1件¹⁰)を採用した。無治療群および介入群はそれぞれ17人，16人であり，瘙癢の出現頻度はそれぞれ82.4%および68.8%，リスク比は0.83(0.56-1.24)で，軽減方向に働いたが有意差はなかった(p=0.37)。

今回のシステマティックレビューにおいてエビデンスの強さが脆弱だった原因として3つ挙げられる。まず介入薬剤や対照手技が一定しない点である。保湿薬の効果を検証するには無治療との比較が望ましいが、報告数が少なかった。次に対象集団の非直接性である。乳がんでは通常分割照射による皮膚炎グレード3のリスクは2%程度と少ない¹³⁾。ただ頭頸部腫瘍では最近の化学療法や分子標的薬を併用した場合¹⁴⁾、3割程度にグレード3-4が併発するとされ、今回の対象とかけ離れていなかった。最後は皮膚炎や皮膚関連 QOL の評価法が様々な点であった。

益と害のバランス評価

以上のように保湿剤の放射線皮膚炎の悪化予防および QOL 改善に効果はあってもかなり限定的であっても、基本的に害はないので益が害を上回ると考える。

患者の価値観・希望

放射線治療により皮膚のバリア機能が障害され、痛みやかゆみというような不快な症状に悩まされ、乾燥に対しては最も治療を希望する¹⁵⁾。特に乳房はボディイメージ上、繊細な部位なので少しでも症状の改善が得られれば価値を見いだすと推測される。介入保湿剤の好みに言及する報告は22件中、5つと少ないが、すべてで介入手技を好む傾向がみられた。

コスト評価, 介入の外的妥当性評価

現在、保湿剤を放射線皮膚炎の予防に用いることは健康保険では認められていない。そこで照射による影響がみられた後に使用可能となるが、それまでは OTC 医薬品などを検討してもよい。

< 推奨決定会議の投票 >

推奨決定会議の投票では、「乳がん術後で胸部照射をする場合、行うことを弱く推奨する」は100% (17/17)、「頭頸部領域への照射では行うことを弱く推奨する」94% (16/17) であり、「行うことを強く推奨する」が6%(1/17)であった。

結論

放射線皮膚炎の悪化予防のために保湿剤を外用すれば放射線皮膚炎の程度や皮膚関連 QOL を改善するように働くが、その効果は限定的でエビデンスの確実性も低い。しかしながら照射により皮膚のバリア機能が障害され、角層水分量や皮脂量が減少する¹⁻³⁾ため、保湿剤でそれらを補い、皮膚を正常状態に近づけることで症状緩和、QOL の向上が得られる可能性がある。エビデンスの程度、益と害のバランス、患者の希望などを勘案し、放射線治療中に保湿剤塗布を行うことを弱く推奨（提案）する。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスチョンの参考文献に加え、PubMed で "neoplasms/radiotherapy", "Radiation Injuries", "dermatitis"[, "skin/radiation effects", "radiodermatitis", "radiation dermatitis", "Emollients", "Skin Cream", "gels" "Hyaluronic Acid", "humans" のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は2015年4

月から2020年3月までとし、210件がヒットした。さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。その結果、一次スクリーニングとして219編の論文が抽出され、二次スクリーニングで内容が適切でないと判断した論文を除外し、最終的に21編のRCTにより、定性的・定量的システマティックレビューを行った。ここで用いた保湿薬は保湿を主たる目的とする外用薬とし、貼付薬は除外した。

参考文献

- 1) Ogita M., Sekiguchi, K., Akahane, K., et al. Damage to sebaceous gland and the efficacy of moisturizer after whole breast radiotherapy: a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):125. [PMID: 30732579] ランダム
- 2) Sekine H., Kijima, Y., Kobayashi, M., et al. Non-invasive quantitative measures of qualitative grading effectiveness as the indices of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2020;27(5):861-70. [PMID: 32363524] コホート
- 3) Sekiguchi K., Ogita, M., Akahane, K., et al. Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(12):1146-53. [PMID: 26491204] ランダム
- 4) Chitapanarux I., Tovanabutra, N., Chiewchanvit, S., et al. Emulsion of Olive Oil and Calcium Hydroxide for the Prevention of Radiation Dermatitis in Hypofractionation Post-Mastectomy Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):394-400. [PMID: 31933586] ランダム
- 5) Ahmadloo N., Kadkhodaei, B., Omidvari, S., et al. Lack of Prophylactic Effects of Aloe Vera Gel on Radiation Induced Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(4):1139-43. [PMID: 28547955] ランダム
- 6) Thanthong S., Nanthong, R., Kongwattanakul, S., et al. Prophylaxis of Radiation-Induced Dermatitis in Patients With Breast Cancer Using Herbal Creams: a Prospective Randomized Controlled Trial. *Integrative cancer therapies*. 2020;19:1534735420920714. [PMID: 32406284] ランダム
- 7) Williams M.S., Burk, M., Loprinzi, C.L., et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(2):345-9. [PMID: 8892458] ランダム
- 8) Sekiguchi K., Akahane, K., Ogita, M., et al. Efficacy of heparinoid moisturizer as a prophylactic agent for radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery: a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(5):450-7. [PMID: 29635534] ランダム
- 9) Fenig E., Brenner, B., Katz, A., et al. Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. *Oncol Rep*. 2001;8(2):305-9. [PMID: 11182045] ランダム
- 10) 齊藤真江, 林克己. 放射線皮膚炎に対する保湿クリームの効果 耳鼻科領域の頭頸部照射の患者に保湿クリームを使用して. *日本がん看護学会誌*. 2015;29(1):14-23. [PMID: ランダム]
- 11) Abbas H., Bensadoun, R.J. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Support Care Cancer*. 2012;20(1):185-90. [PMID: 21340657] ランダム
- 12) Cui Z., Xin, M., Yin, H., et al. Topical use of olive oil preparation to prevent radiodermatitis: results of a

prospective study in nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11000-6. [PMID: 26379896] ランダム

13) Osako T, Oguchi, M., Kumada, M., et al. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(5):334-8. [PMID: 18417501] コホート

14) Bonomo P, Loi, M., Desideri, I., et al. Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:98-110. [PMID: 29198343] SR

15) Lee J., Park, W., Choi, D.H., et al. Patient-reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study. *Qual Life Res*. 2017;26(7):1713-9. [PMID: 28238091] コホート

CQ29 放射線皮膚炎の軽減/予防のために照射部位への副腎皮質ステロイド外用塗

布は勧められるか

CQ29a 乳がん術後胸部照射の場合

推奨

放射線皮膚炎の軽減/予防のために照射部位へ副腎皮質ステロイド外用を塗布することを弱く推奨する
〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C（弱），合意率：100%（18/18）〕

CQ29b 頭頸部がん根治照射の場合

推奨

放射線皮膚炎の軽減/予防のために照射部位へ副腎皮質ステロイド外用を塗布することを弱く推奨する
〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C（弱），合意率：94%（17/18）〕

背景・目的

放射線治療における外照射では皮膚を通過して放射線が標的に照射されるため，多くの場合照射野に一致した放射線皮膚炎が生じる。軽症まで合わせると放射線治療を受けた患者の9割以上で観察される有害事象である¹。放射線皮膚炎は患者のQOLを低下させることに加え，重症化すると放射線治療の休止/中止を余儀なくされる。放射線治療は総治療期間が延長すると治療成績に影響することが知られており²，放射線皮膚炎のコントロールは重要な課題である。MASCC（Multinational Association for Supportive Care in Cancer）のガイドラインでは，放射線皮膚炎における不快感・熱感・搔痒を軽減する目的で副腎皮質ステロイド外用（以下，ステロイド外用）を使用することが推奨されており³，本邦の実臨床でもしばしば用いられている。

そこで，本CQでは放射線皮膚炎の軽減/予防を目的とした照射部位へのステロイド外用塗布が推奨されるか検討した。

解説

推奨を決定するにあたり，皮膚に近いあるいは皮膚を含む標的への照射線量が70Gy相当と高く皮膚炎が重症化しやすい頭頸部がん根治照射の場合と，照射線量が60Gy以下で皮膚炎が比較的軽症のことが多い頭頸部がん根治照射以外の場合とに分けて検討した。

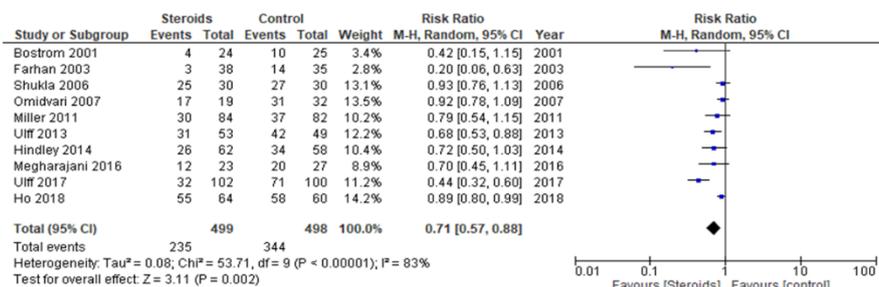
頭頸部がん根治照射以外について，現在までに蓄積されているエビデンスは乳がん術後胸部照射例を対象としたものが大部分である。本ガイドライン作成にあたって抽出，採用された10編のランダム化比較試験⁴⁻¹³も全て乳がん術後胸部照射が対象であった。そのため，CQ29aを「乳がん術後胸部照射の場合」とした。これら10編⁴⁻¹³を用いてメタアナリシスを行ったところ，Grade 2以上の放射線皮膚炎（RR，0.71；95%CI，0.57-0.88）（図1a），Grade 3以上の放射線皮膚炎（RR，0.45；95%CI，0.32-0.63）（図1b）はいずれもステロイド外用塗布群で有意な減少を認めた。すべての試験においてステロ

イド外用は照射開始時から使用され、10 編中 8 編^{4,5,7-10,12,13}が very strong に分類されるステロイド外用を採用していた。QOL については評価指標の不均一性、元データの不備などにより定量化が困難であったが、QOL 評価を報告している 8 編^{4,5,8-13}ではいずれもステロイド外用群にて良好あるいは有意差無しで、ステロイド外用群で不良とする報告はなかった。一般にステロイド外用は感染・毛細血管拡張・皮膚萎縮が懸念される^{14,15}が、害について言及しているのは 2 編^{8,11}のみで、重篤な有害事象の報告はなかった。

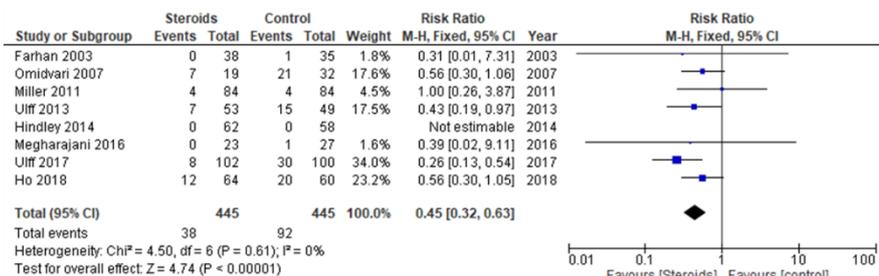
今回レビューした文献において注意すべきは非直接性の点である。メタアナリシスの結果では Grade 3 以上の皮膚炎のベースラインリスクが 20%であったが、近年の日米の報告¹⁶⁻¹⁸からは通常分割照射でも 1-16%程度と報告されており、対象集団の違いが示唆される。解析を行った報告の半数近く^{5-7,11}がコバルト照射装置を用いた治療であることなどが影響した可能性がある。本邦では寡分割照射^{16,17}や強度変調放射線治療¹⁹が適用される機会が多くなってきており、皮膚炎のベースラインリスクはさらに低下する傾向にある。この非直接性の問題に加えて、ランダム化・コンシールメント・ITT 解析で不十分な点があること、非一貫性や報告バイアスが存在する可能性も高いことから本 CQ に対するエビデンスの強さは「弱」とした。

以上より、害についてのデータは乏しいものの、60Gy 以下の照射が主体の乳がん術後胸部照射においてはステロイド外用塗布による放射線皮膚炎軽減が期待され、QOL の観点からも好ましい傾向にあると考えられる。

推奨決定会議の投票では「行うことを弱く推奨」が 18/18 (100%) であった。よって、「乳がん術後胸部照射の場合、放射線皮膚炎の軽減/予防のために照射部位へステロイド外用を塗布することを弱く推奨する」とした。



a. Grade 2 以上の放射線皮膚炎



b. Grade 3 以上の放射線皮膚炎

図1 メタアナリシス：ステロイド外用 vs プラセボ/無治療/通常の保湿剤

CQ29b を「頭頸部がん根治照射の場合」とした。こちらは報告に乏しく、今回のスクリーニングにて抽出・採用された文献は Liao らのランダム化比較試験 1 編²⁰のみであった。同試験の対象は両側頸部に同線量の照射が計画された頭頸部がん患者 41 名で、同一患者の左右頸部 (82 target) をランダム化割付し、片側には照射開始時よりモメタゾンフランカルボン酸エステル (very strong に分類されるステロイド外用) 塗布、対側は対照群として外用塗布を禁止・洗浄のみとされた。結果として Grade 2 以上の皮膚炎 (RR, 0.57; 95%CI, 0.37-0.88) は介入群で有意な減少が認められた。Grade 3 以上の皮膚炎 (RR, 1.2; 95%CI, 0.4-3.62) は 2 群間で有意差を認めなかった。対象の 7 割が上咽頭がんであり、皮膚線量は 7 割以上で 60Gy 未満であった。60Gy 未満と 60Gy 以上に層別化して副次解析も行われており、その結果 60Gy 未満では介入群で有意な皮膚炎軽減が見られたものの、60Gy 以上では 2 群間に有意差はなかった。QOL については患者の疼痛および掻痒が評価され、いずれも介入群で有意に軽減された。害については言及がなかった。

本試験は非盲検などの比較的深刻なバイアスリスクがあることなどから、エビデンスの強さは「弱」とした。大部分で皮膚線量が 60Gy 未満であることも本 CQ に対するエビデンスの強さを下げる要因となっている。中下咽頭・喉頭がん症例や頸部リンパ節転移例などでは皮膚線量が 60~70Gy 相当になることが多く、その場合はより高頻度に深刻な皮膚炎が発症する可能性があり、ステロイド外用の副作用 (特に創傷治癒遅延や感染^{14,15}) について慎重に評価する必要がある。

以上より、害についての報告が不十分で今後のデータの蓄積が待たれるものの、頭頸部がん根治照射を受ける患者に対してステロイド外用塗布を行うことは皮膚炎の軽減や QOL の改善をもたらす可能性が示されている。

推奨決定会議の投票では「行うことを弱く推奨」が 17/18 (94%)、「行わないことを弱く推奨」が 1/18 (6%) であった。よって、「頭頸部がん根治照射の場合、放射線皮膚炎の軽減/予防のために照射部位へステロイド外用を塗布することを弱く推奨する」とした。

本ガイドライン作成のスクリーニング対象期間外であるが、2021 年 1 月に Indian Journal of Cancer に Sunku らの報告が掲載された²¹。同試験は頭頸部がん根治照射患者に対するステロイド外用塗布の効果を調査した非盲検ランダム化比較試験である。Liao らの報告²⁰と同様に介入群での Grade 2 皮膚炎減少を認め、かつ創傷治癒遅延などの副作用も見られなかったと報告されている。現在本邦でも、根治的あるいは術後補助の化学放射線療法が予定される頭頸部がん患者を対象としたプラセボ対照多施設共同ランダム化比較試験が進行中であり、結果の報告が待たれる²²。

総括すると、本ガイドラインの結論としては「乳がん術後胸部照射」、「頭頸部がん根治照射」いずれの場合も「照射部位へのステロイド外用塗布を弱く推奨する」である。ただし、現時点での本邦の保険診療ではステロイド外用を放射線皮膚炎の予防に用いることが認められておらず、照射による影響が出現した後に使用を検討することが望まれる。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed で “Neoplasms/radiotherapy”, “Radiation Injuries”, “Dermatitis”, “Skin/radiation effects”,

"radiodermatitis", "radiation dermatitis", "Adrenal Cortex Hormones", "Steroids", "Steroid*", "corticosteroid*", "Humans"のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahlでも同等のキーワードで検索した。検索期間は2020年3月までとし、184件がヒットした。一次スクリーニングとして7編の論文が抽出され、二次スクリーニングで内容が適切でないと判断した論文を除外し、メタアナリシス1編(8試験含む)²³、前向き比較第Ⅲ相試験4編^{11-13,20}となった。メタアナリシス構成文献のうち1編²⁴は統計学的に問題ありと判断し、最終的に計11編⁴⁻¹³により定性的・定量的システムティックレビューを行った。

参考文献

- 1) McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27: e1-e17. [PMID: 21514477] ガイドライン
- 2) Yao J-J, Zhang F, Gao T-S *et al.* Survival impact of radiotherapy interruption in nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: A big-data intelligence platform-based analysis. *Radiother Oncol* 2019; 132: 178-187. [PMID: 30448002] コホート
- 3) Wong RKS, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support. Care Cancer*. 2013; 21(10): 2933-2948. [PMID: 23942595] ガイドライン
- 4) Boström Å, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 59(3): 257-265. [PMID: 11369066] ランダム
- 5) Farhan F, Kazemian A, Alagheband H. Topical betamethasone for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Iran J Radiat Res* 2003; 1(2): 105-111. ランダム
- 6) Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: A prospective randomized study. *Indian J Cancer* 2006; 43(4): 180-184. [PMID: 17192690] ランダム
- 7) Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M *et al.* Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73(3): 209. [PMID: 17561562] ランダム
- 8) Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA *et al.* Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: A phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1460-1466. [PMID: 20800381] ランダム
- 9) Ulf E, Maroti M, Serup J, Falkmer U. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol* 2013; 108(2): 287-292. [PMID: 23827771] ランダム
- 10) Hindley A, Zain Z, Wood L *et al.* Mometasone Furoate Cream Reduces Acute Radiation Dermatitis in Patients Receiving Breast Radiation Therapy: Results of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol* 2014; 90(4): 748-755. [PMID: 25752410] ランダム

- 11) Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maano CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(3): 483–491. [PMID: 26619355] ランダム
- 12) Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. *Radiother Oncol* 2017; 122(1): 50–53. [PMID: 27913066] ランダム
- 13) Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z *et al.* A Randomized Trial of Mometasone Furoate 0.1% to Reduce High-Grade Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Postmastectomy Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101(2): 325–333. [PMID: 29726361] ランダム
- 14) Koffer P, Yu E, Balboni TA. Section: skin injury: acute dermatitis and chronic skin changes. (Section IV, chapter 100) palliative and supportive care. In: *Principles and practice of radiation oncology, 7th edition.* 2018, p p 2185.
- 15) Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6(2): 185–206. [PMID: 27250839] レビュー
- 16) Arsenault J, Parpia S, Goldberg M *et al.* Acute Toxicity and Quality of Life of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107(5): 943–948. [PMID: 32334033] ランダム
- 17) Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I *et al.* Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation : A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(7): 931–941. [PMID: 26247543] ランダム
- 18) Osako T, Oguchi M, Kumada M, Nemoto K, Iwase T, Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(5): 334–338. [PMID: 18417501] コホート
- 19) Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E *et al.* A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2085–2092. [PMID: 18285602] ランダム
- 20) Liao Y, Feng G, Dai T *et al.* Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Med* 2019; 98(52): e18230. [PMID: 31876704] ランダム
- 21) Sunku R, Kalita AK, Bhattacharyya M *et al.* Effect of corticosteroid ointment on radiation induced dermatitis in head and neck cancer patients: A prospective study. *Indian J Cancer* 2021. [PMID: 33402575] ランダム
- 22) Zenda S, Yamaguchi T, Yokota T *et al.* Topical steroid versus placebo for the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy: the study protocol of J-SUPPORT 1602 (TOPICS study), a randomized double-blinded phase 3 trial. *BMC Cancer* 2018; 18(1). [PMID: 30189840]
- 23) Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical Management of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer

Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anticancer Res* 2017; 37(10): 5343–5353. [PMID: 28982842] SR (メタ)

- 24) Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S *et al.* Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: A prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 983–991. [PMID: 12072066]
ランダム

CQ30 放射線治療中にデオドラントの使用を継続してもよいか

推奨

放射線治療中のデオドラント使用の継続を弱く推奨する。

[推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C (弱), 合意率 94% (16/17)]

背景・目的

デオドラントは日本女性の 50%近くが使用しており¹⁾, また, デオドラントの使用が QOL を改善するという研究報告も複数ある²⁾⁻⁴⁾。これまで放射線療法中は皮膚への刺激を避けるために照射部位に対するデオドラントの使用は控えるように指導されてきた。しかし, 放射線治療のデオドラントの使用禁止は, 普段から使用している患者にとって大きなストレスとなることが考えられる。

そこで, 本 CQ では, それまで使用していたデオドラントを放射線治療期間中に使用継続した場合に, 放射線皮膚炎に及ぼす影響を検討した。その際, 放射線皮膚炎との関係では, アルミニウム/金属含有のものの方が散乱線のため皮膚炎を強く生じさせる可能性があり⁶⁾, 金属含有の区別は重要であると考え, 金属の有無に分けて考察した。なお, 本 CQ のデオドラント (deodorant) は, 制汗剤・デオドラント剤と呼ばれる制汗消臭作用を有する製品の総称とする。

解説

デオドラントが放射線皮膚炎に与える影響を検討したランダム化比較試験は乳がんを対象とした 5 件がこれまでに報告されている。

デオドラント (金属非含有) とデオドラント禁止の比較試験

古くは 2000 年の英国の研究があり, 放射線療法を受ける乳がん患者をデオドラント (金属非含有) の使用の有無によりランダム化した比較試験である⁶⁾。評価可能な 36 例のうち腋窩も照射野に含まれていたのは 53%のみであった。喫煙, 化学療法, 体型など皮膚炎のリスク因子について群間で調整されていない研究だが, 照射野全体の急性皮膚炎では 2 群間に差はみられなかった。しかし, 腋窩の皮膚炎はデオドラント使用群でのみ認められた (25%)。腋窩の皮膚炎に関して, 症例数が少ないためか, 有意にデオドラントが多いという結果にはならなかった (RR, 13.59; 95%CI, 0.81-228)。次回, 同様の放射線治療を行う場合のデオドラントの使用の是非を問う質問には 65%の患者が使用を希望すると回答した。

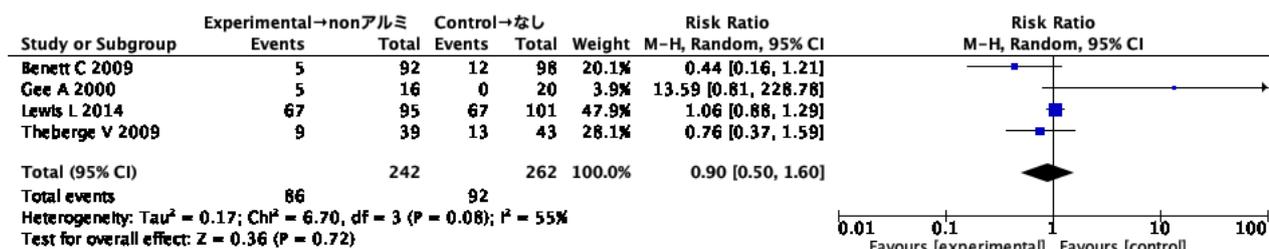
2009 年には 2 件の報告があった。

英国の研究も、放射線療法を受ける乳がん患者をデオドラント（金属非含有）の使用の有無によりランダム化した比較試験である⁷⁾。評価可能症例は190例であった。喫煙、化学療法、体型、照射線量など皮膚炎のリスク因子について群間で調整されていないが、研究の性質上盲検化も困難、さらに、デオドラントの使用法、頻度なども定められていない研究だが、デオドラント使用の有無で、grade 2以上の皮膚炎 (RR, 0.44; 95%CI, 0.16-1.21), grade 3の皮膚炎 (RR, 0.18; 95%CI, 0.02-1.45) の発生頻度に差を認めなかった。

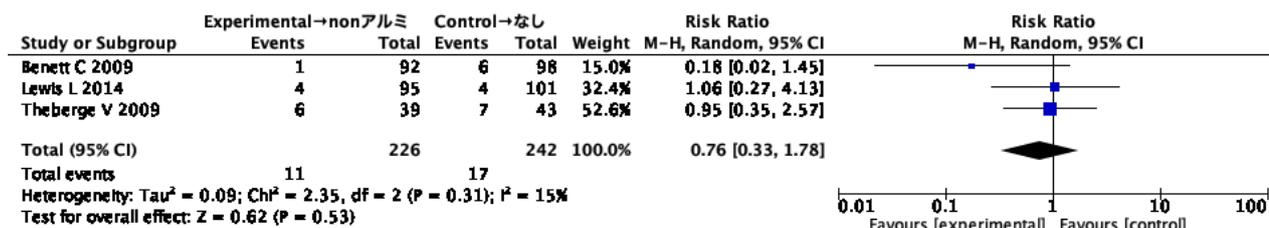
ケベックの研究も、放射線療法を受ける乳がん患者をデオドラント（金属非含有）の使用の有無によりランダム化した非劣性試験である⁸⁾。評価可能症例は84例であった。喫煙について群間で調整されていない研究だが、他のリスク因子は、2群間で偏りはなかった。ただし、腋窩への照射を行った症例が2例だけであり、その2例がどちらの群に含まれているかは、記載がなかった。研究の性質上盲検化も困難、さらに、デオドラントの使用法、頻度なども定められていない研究だが、デオドラント使用の有無で、grade 2以上の皮膚炎 (RR, 0.76; 95%CI, 0.37-1.59), grade 3の皮膚炎 (RR, 0.95; 95%CI, 0.35-2.57) の発生頻度に差を認めず、比劣性の基準を満たしていた (p=0.019)。治療期間中の不快感と汗についてのアンケート（アンケート内容の具体的な記載なし）、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 scale¹¹⁾も評価したが、2群間で有意差があったのは汗のみ（禁止群 38.6%, 使用群 17.5%）のみであった。

皮膚炎(grade 2以上とgrade 3)をアウトカムとして、金属非含有のデオドラントの使用の有無でメタアナリシスを行なった。Grade 2以上 [RR 0.9 (95%CI 0.5-1.6)], Grade 3 [RR 0.76 (95%CI 0.33-1.78)], いずれも有意差はなく、金属非含有のデオドラントの使用で皮膚炎が確実に悪化するデータはみられなかった。

いずれもランダム化比較試験に基づく検討であるが、それぞれの研究にバイアスがあり、エビデンスの強さは「弱」とした。



a. Grade 2以上の放射線皮膚炎



b. Grade 3以上の放射線皮膚炎

図1 メタアナリシス：金属非含有のデオドラント使用群 vs. デオドラント禁止群

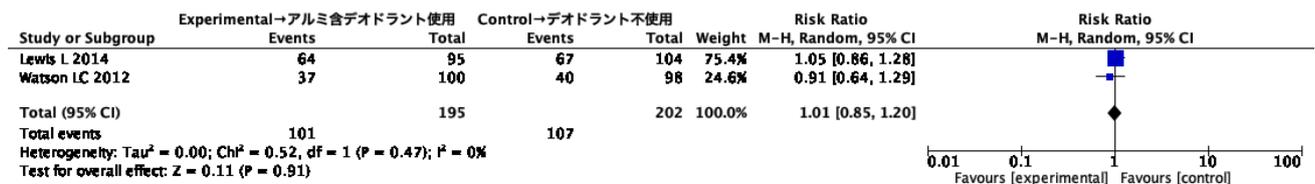
デオドラント（アルミニウム含有）とデオドラント禁止の比較試験

このように金属，特にアルミニウムを含まないデオドラントの報告が多い中，2012年にカナダから，アルミニウムを含むデオドラントについての臨床試験に結果が報告された。放射線療法を受ける乳がん患者をデオドラント（アルミニウム21%含有）の使用の有無によりランダム化した比較試験である⁹⁾。評価可能症例は198例であった。喫煙，化学療法，腋窩の照射範囲など皮膚炎のリスク因子について群間で調整されていないが，研究の性質上盲検化も困難，さらに，デオドラントの使用法，頻度なども定められていない研究だが，デオドラント使用の有無で，grade 2以上の皮膚炎（RR, 0.91; 95%CI, 0.64-1.29），grade 3の皮膚炎（RR, 0.2; 95%CI, 0.01-4.03）の発生頻度に差を認めなかった。腋窩の皮膚炎に限った比較はされていないが，使用群における腋窩の湿性落屑は1例もなかったとの記載があった。Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -B¹²⁾を用いたQOL調査では両群に差はなかった。

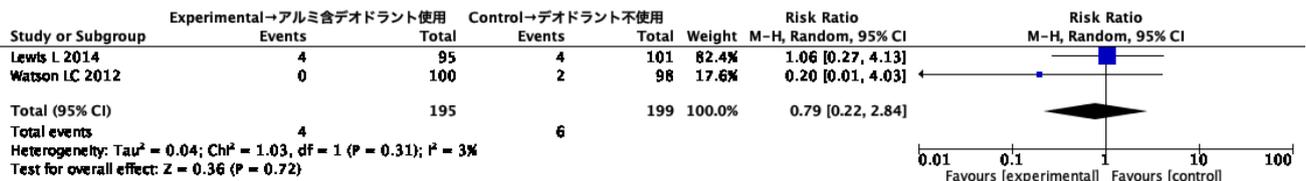
デオドラントのうち，アルミニウム含有とアルミニウム非含有の比較試験

2014年には，アルミニウム含有デオドラント（35%程度含有），アルミニウム非含有デオドラント，デオドラント不使用の3アームでランダム化した比較試験の結果が，オーストラリアから報告されている¹⁰⁾。放射線療法前の化学療法の有無について群間で調整されていない研究であったが，デオドラントのアルミニウムの有無に関しては，盲検化がなされており，さらに，デオドラントの使用頻度，使用方法まで，細かく規定されており，今までの研究の中では，もっとも信頼性の高い研究計画が示されているように思われた。しかし，アルミニウム非含有のデオドラントを使用している群で有意に喫煙者が多く，これにより，この群での皮膚炎が喫煙により増悪しているリスクのある研究となってしまった¹³⁻¹⁵⁾。評価可能症例は302例であったが，アルミニウムの含有の有無では，grade 2以上の皮膚炎（RR, 0.96; 95%CI, 0.79-1.16），grade 3の皮膚炎（RR, 1.25; 95%CI, 0.35-4.51）の発生頻度に差を認めず，アルミニウム含有と使用禁止群を比較してもgrade 2以上の皮膚炎（RR, 1.05; 95%CI, 0.86-1.28），grade 3の皮膚炎（RR, 1.06; 95%CI, 0.27-4.13）の発生頻度に差を認めず，アルミニウム非含有と使用禁止群を比較したものでもgrade 2以上の皮膚炎（RR, 1.06; 95%CI, 0.88-1.29），grade 3の皮膚炎（RR, 1.06; 95%CI, 0.27-4.13）の発生頻度に差を認めなかった。しかし，前述の喫煙者によるバイアスのため，このデータの信頼性はかなり低いと思われる。

皮膚炎(grade 2以上 と grade 3)をアウトカムとして，アルミニウム含有のデオドラントの使用の有無でメタアナリシスを行なった。Grade 2以上 [RR 1.01 (95%CI 0.85-1.20)]，grade 3 [RR 0.79 (95%CI 0.22-2.84)]，いずれも有意差はみられなかった。先の，金属非含有のデオドラントの解析同様に，金属含有のデオドラントの使用で皮膚炎が確実に悪化するというエビデンスはなかった。いずれもランダム化比較試験に基づく検討であるが，研究が2個しかなく，しかも双方の研究が類似したバイアスを有しており，エビデンスの強さは「非常に弱」とした。



a. Grade 2 以上の放射線皮膚炎



b. Grade 3 以上の放射線皮膚炎

図2 メタアナリシス：金属含有のデオドラント使用群 vs. デオドラント禁止群

まとめた研究の評価

本CQで検討されたRCTのどの研究においても、いずれかの皮膚炎のリスク因子が考慮されておらず、これがそれぞれの研究では、バイアスとなっている。金属非含有のデオドラントと使用禁止群の比較においては、システマティックレビューの段階で研究数は4件となり、症例数も504例となり、ある程度は、バイアスの影響が緩和できていると思われるが、アルミニウム含有デオドラントと使用禁止群の比較に関しては、2個の研究しかなく、しかも、双方の研究が同様のリスク因子を考慮されていない研究のため、バイアスの影響が強いと思われる。さらに、アルミニウム含有とアルミニウム非含有のデオドラントの比較に関しては、非含有の群には有意に喫煙者が多く、この群の皮膚炎が喫煙のため通常より増強されている可能性があり、非含有に比べて皮膚炎は増強されないというこの研究の結論もバイアスの影響を強く受けている可能性がある。

アルミニウム含有のデオドラントに限った場合は、エビデンスの強さは非常に弱いとなるが、アルミニウム非含有に限れば、上記から、エビデンスの強さは弱いとした。アルミニウム非含有のデオドラントは、一般的な薬局などでは販売されていないが、「アルミニウムフリー」としてインターネット等では注文可能である。

益と害のバランスからの総合評価

患者の好みが多量に反映されていると思われるQOLの評価は2個の研究で行われた、いずれの研究でも、デオドラント使用群（介入群）で汗の量は有意に少なかったが、QOLに関しては介入群と対照群との間に有意差なしであった。すなわち、デオドラントの使用を禁止されても、QOLには与える影響は小さいと判断される結果となった。しかし、414例の乳がん放射線療法を受けた患者にアンケート調査を行ったオーストラリアの研究⁴⁾では、習慣的にデオドラントを使用していた患者のうち64%は、デオドラントを使用できないことで体臭が気になったと回答している。QOL調査を行った2研究では、患者のデオ

ドラント使用習慣は考慮されておらず、これにより QOL への影響が過小評価されていた可能性もある。

アルミニウムを含めないデオドラントの使用による放射線皮膚炎の増悪はメタアナリシスでは grade 2 以上, grade 3 以上いずれも変化がなかった。エビデンスの確実度は弱～非常に弱。アルミニウムを含めたデオドラントと含めないデオドラントを比較した研究でも, grade 2 以上, grade 3 以上いずれも変化がなかったが, 1 個の研究のみのデータであり, さらに, この研究では, アルミニウムを含めないデオドラントを使用した群の方が喫煙者が有意に多く (皮膚炎増悪のリスク), アルミニウムを含むデオドラントがアルミニウムを含めないデオドラントと比較して, 皮膚炎増悪のリスクがないと結論づけるのには, 限界がある結果となった。

推奨決定会議の投票

推奨決定会議の投票では, 「放射線治療中に制汗剤などのデオドラントの使用を継続してもよいか」を「行うことを弱く推奨する」は, 94% (16/17) で, 「行わないことを弱く推奨する」が, 6% (1/17) であった。

結論

以上より, エビデンスの程度, 益と害のバランス, 患者の希望などを勘案し, 推奨は「放射線治療中のデオドラント使用の継続を弱く推奨する」とした。ただし, アルミニウム含有のデオドラントに関しては, 現時点では, 皮膚炎への評価をした研究のエビデンスレベルが非常に低く, 注意しながら使用を継続するのが良いと思われる。

なお, 日本において制汗・デオドラント作用のある製品は, 薬機法上では医薬部外品の腋臭防止剤のカテゴリーに分類される。医薬部外品では, その製品の医薬部外品として標榜する効果・効能に対する「有効成分」を配合する必要がある。腋臭防止剤の中でも特に制汗剤と称される製品では, 塩化アルミニウムやクロルヒドロキシアルミニウム, 焼きミョウバン (硫酸アルミニウムカリウム) などの金属成分を主とした制汗成分が用いられ, デオドラント剤と称される製品では殺菌剤などが用いられることが多い。ただし, 有効成分についてはデオドラント剤にも金属成分が配合されることもある。アルミニウム非含有の製品を選択したい場合は, 製品に記載されている成分表示を確認するか, 各製品のメーカーに問い合わせる必要がある。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え, PubMed で “radiodermatitis”, “radiation dermatitis”, “radiotherapy”, “deodorant*”, “aluminum compounds”, “Antiperspirants”, “aluminum”, “antiperspirant*”, “sweat*”, “humans”のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2020 年 3 月までとし, 184 件がヒットした。さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。その結果, 一次スクリーニングとして 3 編の論文が抽出され, 二次スクリーニングで内容が適切でない判断した論文を除外し, 最終的に, 前向き比較第Ⅱ相試験 5 編^{5)-7), 9), 11)}, アンケート調査 1 編⁴⁾ の計 6 編となり, アンケート調査の論文を除外した計 5 編により, 定性的・定量的システマティック・レビューを行った。

参考文献

- 1) 汗とニオイ対策調査 2019. インテージの自主企画調査. [updated 2019 July 4; cited 2021 March 8]. Available from: <https://www.intage.co.jp/gallery/ase-nioi-2019/> 横断
- 2) Callewaert C, Hutapea P, Van de Wiele T, and Boon N. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. Arch Dermatol Res. 2014; 306(8): 701-10 [PMID: 25077920] ケースシリーズ
- 3) Pierard GE, Elsner P, Marks R, Masson P and Paye M. Group E EEMCO guidance for the efficacy assessment of antiperspirants and deodorants. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2003; 16(5): 324-42 [PMID: 12907837] レビュー
- 4) Graham PH, Graham JL. Use of deodorants during adjuvant breast radiotherapy: a survey of compliance with standard advice, impact on patients and a literature review on safety. J Med Imaging Radiat Oncol. 2009;53(6):569-73. [PMID: 20002290]横断
- 5) 腋臭防止剤. 化粧品用語集. 日本化粧品技術会. [updated 2021 February 17; cited 2021 March 9]. Available from: https://www.sccj-ifsc.com/library/glossary_detail/160
- 6) Gee A, Moffitt D, Churn M, Errington RD. A randomised controlled trial to test a non-metallic deodorant used during a course of radiotherapy. J Radiother Pract. 2000; 1(4): 205-12.ランダム
- 7) Bennett C. An investigation into the use of a non-metallic deodorant during radiotherapy treatment: a randomised controlled trial. J Radiother Pract. 2009; 8(1): 3-9. ランダム
- 8) Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 75(4): 1048-52. [PMID: 19327906] ランダム
- 9) Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B. Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(1): e29-34. [PMID: 22516385] ランダム
- 10) Lewis L, Carson S, Bydder S, Athifa M, Williams AM, Bremner A. Evaluating the effects of aluminum-containing and non-aluminum containing deodorants on axillary skin toxicity during radiation therapy for breast cancer: a 3-armed randomized controlled trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90(4):765-71. [PMID: 25194668]ランダム
- 11) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQC30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76. [PMID: 8433390] 横断
- 12) Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79. [PMID: 14678568] レビュー
- 13) Kraus-Tiefenbacher U, Sfantizky A, Welzel G, et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). Radiat Oncol. 2012; 7: 217. [PMID: 23249653] コホート

- 14) Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013; 22(5):634-8. [PMID: 23953136] [コホート](#)
- 15) De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014; 14:711. [PMID: 25252713] [コホート](#)

FQ31 軟膏等外用薬を塗布したまま放射線治療を受けても良いか

【ステートメント】

照射部位に付着している軟膏等外用薬は、その厚みによっては表面線量を増加させる可能性があるが、人におけるデータはない。また、油膜程度の厚さであれば、拭き取る必要があるとする十分な根拠はない。

背景・目的

放射線治療により放射線皮膚炎を合併すると、その治療や症状緩和のために軟膏等外用薬が処方されるケースは多い。しかしながら、塗布した外用薬の厚みがボーラス作用として皮膚表面線量を高める可能性や、含まれる金属成分が放射線照射時の散乱線を発生させ線量変化が起こる可能性を懸念し、患者には放射線照射数時間前には外用薬の使用を避けるか、もしくは照射前に軟膏を拭き取るよう指導される傾向にある¹⁾。

背景として、2007年時点でNCI（アメリカ国立がん研究所）が作成した患者向けハンドブックにおいて、外用薬の塗布は放射線治療の4時間前までにするよう推奨されていたことから、多くの施設が準拠してきた。しかし、そのエビデンスについてBieckらが、NCI関係者に問い合わせたところ明確な根拠となるような研究報告はないとの回答であり、包括的文献レビューにおいても該当する研究はなかったと報告している²⁾。

拭き取りは皮膚への機械的刺激となり、皮膚症状を悪化させることも懸念されることから、軟膏を塗布したまま放射線治療を受けることに問題なければ、その方が望ましい。そこで、放射線治療時の軟膏塗布による皮膚への影響について検討を行った。

解説

これまでのところ、患者の皮膚に軟膏を塗布したまま放射線治療を行うことによって、皮膚炎など皮膚毒性に影響するかどうか臨床試験で検討した報告は見当たらず、エビデンスは非常に乏しい。一方で、ファントム上に直接軟膏を塗布し、そこに放射線照射を行った際の表面線量への影響については、いくつか報告されている。

Iyamaら³⁾は、20%酸化亜鉛軟膏、1%スルファジアジン銀クリーム、及び8種類の金属非含有外用剤について、0.1mm（油膜程度の厚さ）、1mm、又は5mmの厚さでポリエチレンシート上に塗布し、100cmの距離から4、6、又は10MVのX線を照射した時の表面線量増加率を検討した。油膜の厚さ（0.1mm）ではいずれの軟膏、いずれのX線量でも、101.6-105.0%の表面線量増加率にとどまり、有意な変化を認めなかった。一方、厚さ1mmでは非金属含有外用剤で平均215.7%、酸化亜鉛軟膏で229.3%、スルファジアジン銀クリームで201.4%、とボーラス効果による表面線量の増加を認め、厚さ5mmでは、それぞれ平均357.9%、357.1%、352.6%の増加を認めた。

また、Baumannらの研究¹⁾では、石油系軟膏又は1%スルファジアジン銀クリームを、1-2mm、又は3mm以上の厚さでファントム上に塗布し、100cmの距離から6又は15MVのX線を様々なビーム角（0°、15°、30°、45°、60°）で照射した際の表面線量への影響が検討された。なお、1-2mmの厚さに設定したのは、

実際に CTCAE グレード 2 以上の皮膚炎を示す 20 人の乳癌又は頭頸癌患者が使用している石油系軟膏の厚さの計測結果に基づいた。その結果、1-2 mm の塗布の厚さでは表面線量に有意な変化はみられず、ビーム角による影響もほとんどみられなかった (60° で僅かに 6% 増加)。一方、3 mm 以上の厚さに塗布した場合は、ボーラス効果を認めた。

以上より、両報告で表面線量に影響を与えない軟膏の厚みに違いがあり、非一貫性が認められたものの、少なくとも油膜の厚さ程度に塗布した状態で放射線治療を受けることによって、ボーラス効果による線量増加が起こる可能性は低い。また、酸化亜鉛やスルファジアジン銀といった金属が含有されている外用剤を避ける必要もないと考えられる。

皮膚への直接的な影響をみた臨床試験はないが、Baumann ら¹⁾はマウスの皮膚に軟膏を 2 種の厚さで塗り、放射線照射した後の皮膚の DNA 損傷 (γ -H2AX)、及びアポトーシス誘導 (TUNEL) を免疫組織学的に検証している。皮膚 0.5x0.5 インチ角あたり石油系軟膏を 50 mg、又は 200 mg 塗布し、2Gy の放射線照射を行ったところ、照射 24 時間後までいずれの塗布条件によっても DNA 損傷やアポトーシス誘導に影響は認められなかった。実臨床での反復照射を考慮して 15Gy の高エネルギー条件で照射しても影響はみられなかった。

なお、塗布量の参考として、Finlay らにより提唱されたステロイド軟膏塗布量の目安 “Finger Tip Unit (FTU)” が、現在皮膚科領域で推奨されている⁴⁾。1FTU とは、口径 0.5 cm の 100g チューブに入った成人男性の人差し指の先端から第一関節部までの平均 2.5 cm の長さに取り出すことを示し、0.025% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏では約 0.5g に相当し、この量が手のひら 2 枚分の塗布に適すると報告された⁵⁾。これにより、取り出す量の目安が患者にもわかりやすくなった。

しかしながら、軟膏の種類によって比重が異なるため 1FTU 当たりの重量に違いが出てくる点や、日本では軟膏チューブの規格が小さく口径も統一されていない点に注意する必要がある。日本で使われている軟膏の中でも比較的チューブ口径が大きい “リンデロン V 軟膏 0.12%” は、口径 0.44 cm であり⁶⁾、2.5 cm 取り出した分の体積は 0.37cm³ となる。日本人成人女性の手のひらの平均値の報告から⁷⁾、手のひら 2 枚分 (約 240 cm²) に塗布すると仮定すると、塗布の厚さは約 0.015 mm となり、油膜の厚さ 0.1 mm より薄い。このことから通常臨床用量では表面線量に影響を与える可能性は低いと思われる。ただし 1% スルファジアジン銀クリームのように薬剤によっては約 2-3mm の塗布厚を勧めるものもあり、外用剤により適量が異なることにも注意が必要である。明らかに厚く塗布している場合には、照射直前に機械的刺激を避け、優しく拭き取るなどの対処が必要となることもある。

以上、臨床試験のエビデンスはないものの、軟膏塗布による表面線量変化の報告を鑑み、放射線治療を受ける際、照射部位に付着している軟膏等外用薬は、その厚みによっては表面線量を増加させる可能性があり、油膜程度の厚さであれば拭き取る必要はないと考えられる。

今後の課題として、実際に臨床試験として、患者が軟膏塗布したまま放射線治療を受けた際の皮膚毒性への影響については、検証されるべきだろう。

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed で “radiodermatitis”, “radiation dermatitis”, “radiotherapy”, “administration, topical”, “ointments”, “humans” のキーワードで検索した。医中誌・Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2015 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日までとし、805 がヒッ

トした。さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。その結果、一次スクリーニングとして6編の論文が抽出され、二次スクリーニングで内容が適切でないと判断した論文を除外したところ採択された文献はなかった。そこで、2件の参考となる文献について定性的システマティックレビューを行った。

参考文献

- 1) Baumann B.C., Verginadis, I.I., Zeng, C., Bell, B., Koduri, S., Vachani, C., et al. Assessing the Validity of Clinician Advice That Patients Avoid Use of Topical Agents Before Daily Radiotherapy Treatments. *JAMA Oncology*. 2018;4(12):1742-8. [PMID: 133564035] (非臨床試験)
- 2) Bieck T., Phillips, S. Appraising the evidence for avoiding lotions or topical agents prior to radiation therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(1):103-5. [PMID: 20118034] (非臨床試験)
- 3) Iyama A., Matsuyama, T., Matsumoto, E., Araki, T., Inokuchi, S., Yamashita, M., et al. Effect of metal-containing topical agents on surface doses received during external irradiation. *J Radiat Res*. 2018;59(6):794-9. [PMID: 30247674] (非臨床試験)
- 4) Finlay A.Y., Edwards, P.H., Harding, K.G. "Fingertip unit" in dermatology. *Lancet*. 1989;2(8655):155. [PMID: 2567912] ケースシリーズ
- 5) Long C.C., Finlay, A.Y., Averill, R.W. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch Dermatol*. 1992;128(8):1129-30. ケースシリーズ
- 6) 地寄悠吾, 中村暢彦, 松村千佳子, 矢野義孝. ステロイド軟膏製剤の塗布量に関する新規基準の提案. *医療薬学*. 2011;37(11):637-42. ケースシリーズ
- 7) 服部恒明, 大槻文夫. 成人の手部平面積の非対称性について. *体育学研究*. 1974;19(3):133-6. ケースシリーズ