

有糸分裂の阻害により 再発膠芽腫を治療する新規電場発生装置

NovoTTF-100A システムの使用に伴う
皮膚有害事象の評価及び対策

有糸分裂の阻害により再発膠芽腫を治療する 新規電場発生装置

NovoTTF-100A システムの使用に伴う皮膚有害事象の評価及び対策

Mario E. Lacouture,^a Mary Elizabeth Davis,^a Grace Elzinga,^b Nicholas Butowski,^c David Tran,^d
John L. Villano,^e Lucianna DiMeglio,^f Angela M. Davies,^f and Eric T. Wong^b

NovoTTF-100A システム (NovoTTF™ 療法、Novocure 社) は、腫瘍細胞に交流電場 (TT フィールド) を作用させ有糸分裂を阻害する装置である。再発膠芽腫を治療する単独療法として承認されている。TT フィールドは、絶縁したトランスデューサーアレイを剃毛した頭皮に貼付し、これを電池式フィールドジェネレーターに接続して作りだされます。皮膚有害事象 (dAE) の主な原因は、(ほかの危険因子も関与するが) アレイ構成成分と頭皮が 3 ~ 4 日間連続して接触することにある。こうした dAE としては、アレルギー性皮膚炎及び刺激性皮膚炎、機械的損傷、潰瘍、皮膚感染などが挙げられる。第 III 相試験 (n = 116) の dAE 発現率は 16% であった (グレード 2 が 2%、グレード 3/4 は 0%)。市販後調査プログラム (n = 570) では 156 例 (21.8%) に dAE が確認され、一部患者では複数の有害事象が報告された。dAE の予防策としては、頭皮の適切な剃毛及び洗浄、アレイの再貼付などが挙げられる。dAE の治療方法は事象ごとに異なり、抗菌薬の外用又は内服、コルチコステロイドの外用、患部に粘着剤が触れないようにしたり圧力を加えたりしないことなどがある。NovoTTF-100A システムを使用する際にスキンケアも取り入れることで、クオリティ・オブ・ライフを維持しつつ TT フィールド療法の治療参加密度 (adherence) を最大限に高めることができると考えられ、そうしたことをすべてが再発膠芽腫に対する NovoTTF 療法の有効性につながる。

Semin Oncol 41:S1-S14 © 2014 Elsevier Inc. CC BY-NC-ND (表示-非営利-改変禁止) ライセンスによるオープンアクセス。

■序論及び背景

膠芽腫

悪性神経膠腫は、細胞多様性を有する浸潤性の強い高悪性度の原発性脳腫瘍である^{1,2}。その中でも膠芽腫 (GBM) は、世界保健機関 (WHO) による分類でグレード IV の腫瘍とされており、生存期間中央値はわずか

15 ヶ月、5 年生存率は 10% 未満である³⁻⁶。画像検査技術や集学的治療法は進歩しているものの、膠芽腫患者全体の予後は依然として不良である⁷。この膠芽腫の再発患者では、全身化学療法の奏効率は通例 10% 未満であり、6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の無増悪生存率 (PFS) は、それぞれ 15%、6% である⁸。これらの患者の全生存期間 (OS) 中央値は、増悪後に新たに化

a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

b Beth Israel Deaconess Medical Center, New York, NY.

c University of California, San Francisco, CA.

d Washington University, St Louis, MO.

e University of Kentucky, Louisville, KY.

f Novocure, Portsmouth, NH.

利益相反: Mario E. Lacouture, MD は、Novocure 社の顧問を務めている。Mary Elizabeth Davis, RN, MSN, AOCNS は、Novocure 社の諮問委員会に所属している。Grace Elzinga, RN は申告する開示事項はない。Nicholas Butowski, MD は、Novocure 社の諮問委員会に所属している。David Tran, MD, PhD は、Novocure 社の講演者あつせん組織 (speakers bureau) の一員であり、同社の諮問委員会に所属している。John L. Villano, MD, PhD は、Novocure 社の speakers bureau の一員であり、同社の諮問委員会に所属している。Eric T. Wong, MD, FANA は、Novocure 社から研究費の助成を受けている。Lucianna DiMeglio, MSN, ANP-BC, AOCN は Novocure 社の従業員である。Angela M. Davies, MD, FRCPC は Novocure 社の従業員である。

NovoTTF-100A システムは、再発多形性膠芽腫 (GBM) 患者の治療に用いることが承認されている。処方に関する詳細な情報は、取扱説明書 (IFU) を参照。Novocure 社は、本増刊号に関し Elsevier 社に資金援助を行った。

連絡先: Mario E. Lacouture, MD, Rockefeller Outpatient Pavilion, 160 E 53rd St, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10022. E-メール: LacoutuM@mskcc.org
0093-7754/ -前付を参照。

©2014 Elsevier Inc. CC BY-NC-ND (表示-非営利-改変禁止) ライセンスによるオープンアクセス。

<http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.011>

学療法を実施しても 5.8 ヶ月で、1 年生存率は 21%と低い⁸。手術摘出を行えた再発膠芽腫患者にその後の抗腫瘍治療を行わなかった場合、OS 中央値は 4.6 ヶ月に留まる⁹。また、血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害薬であるベバシズマブによる治療は、放射線学的評価による奏効率が高く無増悪生存期間が延長するものの、OS の延長を証明したランダム化試験はない^{10,11}。逆に、最近のデータでは、新たに膠芽腫と診断された患者でベバシズマブが OS を延長しないことが示されている。このような状況を見ると新規かつ革新的な再発膠芽腫治療法が必要とされている。

■ NovoTTF-100A システム

NovoTTF-100A システム (Novocure 社、Portsmouth, NH) は、交流電場 (腫瘍治療電場、TT フィールド) を発生させる新規の有糸分裂阻害装置で、再発膠芽腫治療の単独療法として米国食品医薬品局 (FDA) の認可を取得するとともに、欧州でも欧州整合規格適合マーク (CE マーク) を取得している¹²。再発膠芽腫患者を対象に NovoTTF 療法と標準化学療法を比較した第 III 相試験 (EF-11) が、これらの承認の根拠となった¹³。NovoTTF-100A システムは、米国では 2011 年から、医師の処方により使用可能となっている。NovoTTF-100A システムは、トランスデューサーアレイ 4 枚、コネクタケーブル 1 本、フィールドジェネレーター 1 台、電源 (電池又は電源アダプター) 1 個で構成される。治療パラメータはあらかじめ設定されているため (200 kHz 及び脳内の電場強度 0.7 V/cm 以上)、患者や医療提供者が電氣的な調整を行うことはない。TT フィールドの発生は、非侵襲性の絶縁したトランスデューサーアレイを剃毛した頭皮に貼付して行う (図 1)。頭皮上のアレイの配置は、頭の大きさ及び腫瘍の位置に基づき腫瘍内に発生する電場強度を最適化するシミュレーションソフトウェア (NovoTAL™、Novocure 社) を使用して計算する。感染リスクを低減するため、トランスデューサーアレイは個別の滅菌包装で患者に提供される。ただし、頭皮へのアレイ貼付に無菌手順は必要としない。アレイには、絶縁性のセラミックディスクが組み込まれている (アレイ 1 枚当たり 9 枚)。セラミックディスク (誘電率が高い) は生体適合性があり、弾力性に富む回路基板にハンダ付けされている (図 2)。セラミックディスクは導電性ハイドロゲル (心電図検査用のパッドに用いられるのと同様のもの) の層で皮膚と隔てられているため皮膚と直接接触することはない。皮膚が電気



図1-(A)



図1-(B)

図 1. NovoTTF-100A システム。(A) NovoTTF-100A システムの電池式フィールドジェネレーター、接続されるトランスデューサーアレイ (患者は 4 枚のアレイを装着する)、同梱される携帯用バッグ。(B) NovoTTF-100A システムを装着して治療が行われている様子。

的刺激を受けることはなく、細胞内のイオン濃度が変化することも電気分解が生じることもない¹⁴。これらのセラミックディスク、ハイドロゲル、回路すべてが、アレルギー惹起性の低い医療用粘着シートに取り付けられ (全体をアレイと呼ぶ)、頭皮上の所定位置で常に頭皮と密着した状態を維持する。各アレイからはプラスチック被覆線 1 本が接続ケーブルにつながっており、このケーブルが装置のフィールドジェネレーター部分に接続される。装置の正常動作時に、患者から「温

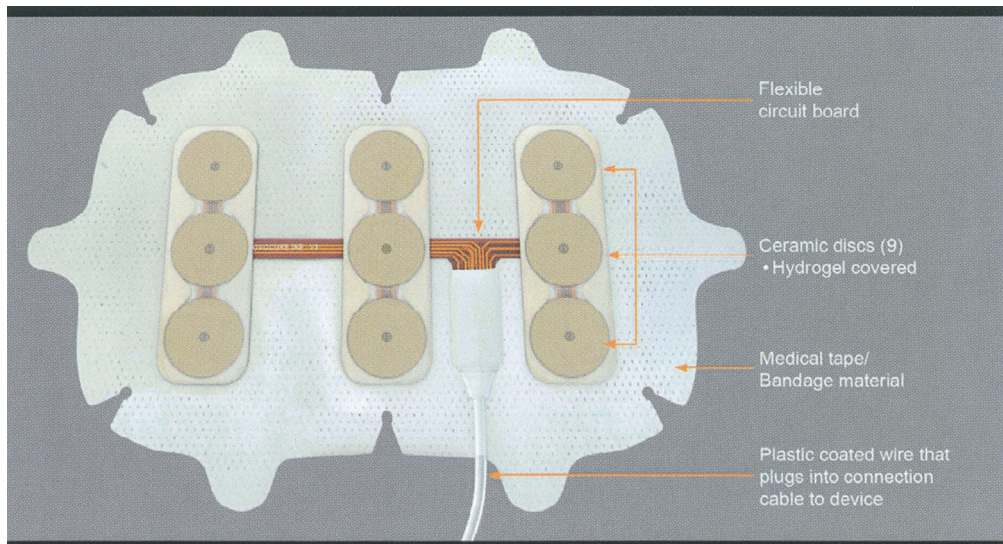


図 2. NovoTTF-100A システムのトランスデューサーアレイ

感」が報告されているが、温度を連続監視する 8 個の温度センサ（サーミスタ）が各アレイに備えられている。アレイの温度が 41℃（105.8° F）を超えると（これは熱傷を生じる閾値より低い温度であるが¹⁵⁾、装置の電源が遮断され、アラームが鳴動する。NovoTTF-100A システムは、医用電気機器及び生体適合性に関する FDA の規格すべてに適合している¹⁶⁾。

NovoTTF-100A による治療は、互いに直交する配置のトランスデューサーアレイ 2 対を剃毛した頭皮に固定して行う。アレイと皮膚の最適な接触を得るためには、十分に頭皮を剃る必要がある。3～4 日連続して装着後にアレイを外し、頭皮の衛生状態を整え、髪を剃り直し、新たなアレイのセットを貼付する。

■ NovoTTF-100A システムの作用機序

医学の領域では長年にわたり電場（さまざまな周波数や強度のもの）が診断・治療の場で使用されてきたが、中間周波数（100～300 kHz）かつ低強度（1～3 V/cm）の交流電場の生物学的作用が認識されるようになったのは、ここ 10 年ほどである。複数のがん細胞株でこれらの中間周波数の交流電場を評価したところ、特定の周波数及び強度でがん細胞に対する有糸分裂阻害作用が認められ、活発に有糸分裂しない細胞には作用を及ぼさないことが確認された^{14,17)}。TT フィールドは有糸分裂の 3 つの段階でがん細胞分裂を阻害する。具体的には、(1) 分裂中期には紡錘体微管の構築を阻害し、(2) 後期には細胞質ブレブ形成及び非対称な染色体分離を行い、(3) 終期に誘電泳動作用により不均一な電場勾配を生じ、娘細胞内で細胞小器官及

び高分子の分離を阻害する¹⁸⁻²¹⁾。TT フィールドは細胞膜の脱分極を引き起こさないため、神経や筋肉を刺激することではなく、組織を加熱することもない²²⁾。現在 FDA で承認されている NovoTTF-100A システムの周波数及び強度設定は、再発膠芽腫の治療用に最適化されたものである。

■ ピボタル第 III 相試験（EF-11 試験）

膠芽腫動物モデルで TT フィールドの作用に関する有望なエビデンスが得られ、膠芽腫の新規診断患者及び再発患者を対象としたその後のパイロット試験のデータからも、安全性、実現可能性、良好な有効性が認められたことを受け、第 III 相ランダム化試験（EF-11 試験）が実施された^{13,14)}。この試験は、再発膠芽腫患者を対象に、NovoTTF 療法を化学療法（医師が最適と選択したもの）と比較するものであった¹³⁾。被験者特性は治療群間でバランスが取れており、年齢中央値は 54 歳、19% にベバシズマブによる治療歴があり、90% が再々発以降の患者であった。被験者は NovoTTF 単独療法（n = 120）又は化学療法（n = 117）にランダム割付けされた。化学療法群の被験者には、単剤又は多剤併用療法が施された〔ベバシズマブ（31%）、イリノテカン（31%）、ニトロソウレア（25%）、カルボプラチン（13%）、テモゾロミド（11%）、その他の薬剤（5%）〕。

試験の主要評価項目は OS であった。NovoTTF 療法は化学療法と同等の OS を示し、OS 中央値は、それぞれ、6.6 カ月及び 6.0 カ月であった（ハザード比 = 0.86 [95%信頼区間 (CI) 0.66～1.12]、P =

0.27)。PFS6（6 ヶ月時点の PFS）は、NovoTTF 療法 21.4% に対して化学療法 15.1%（ハザード比 = 0.81 [95% CI, 0.60 ~ 1.09]、 $P = 0.13$ ）、全奏効率は、NovoTTF 療法 14.0% に対して化学療法 9.6%（ $P = 0.19$ ）であった。安全性の解析の結果は NovoTTF 療法の方が良好であり、重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、NovoTTF 療法が 6%、化学療法が 16% であった（ $P = 0.022$ ）¹³。

治療実施時間を記録する装置内のログファイルによれば、第 III 相試験における NovoTTF 療法の治療参加密度（adherence）中央値は 86%（範囲 41% ~ 98%）であった（ $n = 116$ ）。これは、1 日当たりの平均使用時間が 20.6 時間ということを示す。この試験において NovoTTF 療法群では、93 例（78%）が 4 週間の治療（1 サイクル）を終了し、27 例（23%）が治療参加密度不足のため又は装置を取り扱うことができず、サイクル 1 の終了以前に治療を中止した¹³。この試験において、NovoTTF 療法への治療参加密度は OS 延長の主要な予測因子であり、1 日 18 時間以上装置を使用した被験者では、使用時間が 18 時間未満の被験者と比較して生存期間に有意な延長が認められた（7.8 ヶ月 vs 4.5 ヶ月、 $P < 0.05$ ）¹²。もっとも顕著に認められた機器関連有害事象は、アレイ下の頭皮に生じたグレード 1 又は 2 の皮膚有害事象（dAE）で、18 例 16%（全グレード、グレード 2 が 2%）に発現し、グレード 3 及び 4 の dAE はなかった。1 例（1%未満）に皮膚潰瘍が認められた。dAE はすべて可逆性で、被験者の試験中止には至らなかった。その他の治療関連有害事象としては、頭痛（3%）、倦怠感（2%）、筋攣縮（1%）、転倒（1%）があった。化学療法を行った被験者の血液毒性（17%）、消化管毒性（17%）、感染症（8%）などの全身毒性（いずれもグレード 3 又は 4）は、NovoTTF 療法を行った被験者のそれぞれ 3%、4%、4% より有意に発現頻度が高かった（ $P < 0.05$ 、フィッシャー検定）¹³。

3 ヶ月以上治療を継続しクオリティ・オブ・ライフに関するデータが得られた被験者（ $n = 63$ 、27%）の生活の質を解析した。全般的健康及び社会生活機能には NovoTTF 療法と化学療法で差が認められなかったが、NovoTTF 療法群は、認知機能、社会生活機能、役割遂行機能、情緒機能がいずれも化学療法群より高く、身体機能ではわずかに化学療法群を下回った。NovoTTF 療法と比較して化学療法で高い重症度を被験者が報告した症状は、食欲不振、下痢、便秘、悪心／嘔吐、疼痛、疲労であった¹³。

NovoTTF 療法で観察された dAE はこの新たな腫瘍治療法に特有のものであり、より大きな効果を得るに

は治療の継続が欠かせないため、dAE の定義、予防法及び治療法を整理し、危険因子を特定する必要がある。なぜなら、現行の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE）第 4.0 版の皮膚及び皮下組織障害、傷害、中毒及び処置合併症、感染症及び寄生虫症の各器官別大分類のグレード判定基準では、NovoTTF 療法でみられる dAE を十分に記述又は評価することができないからである²³⁻²⁵。本治療の dAE 特徴が整理できれば、医療提供者間の情報共有が向上し、現在実施中の臨床試験及び今後実施される臨床試験においてこれらの dAE の記載及びグレード判定が改善されることが期待される。同様に、dAE の治療法が確立されれば、患者の生活の質及び NovoTTF 療法の治療参加密度を維持するうえで有用であると考えられる。

■皮膚及び毛髪的基本的な病態生理

皮膚の有害事象（dAE）の根底にある発症機序を理解し、効果的な治療を確立するためには、皮膚が複雑で活発に有糸分裂し、さまざまな機能を有する多種類の細胞からなる多層器官であることを認識しておく必要がある²⁶。構造的には、皮膚は、（1）表皮（透過性のある保護バリア機能を果たすとともに、免疫監視器官としても機能する）、（2）真皮（皮膚の構造を支持し、広範なリンパ及び神経血管ネットワークを有する）、（3）皮下組織及び付随する皮下脂肪（どちらも断熱材として機能し、血管及び神経を含む）の 3 層で構成される（図 3）。この 3 層すべてが協調して物理的な透過性バリアを形成し、このバリアが病原性微生物や紫外線放射から生体を保護し、体温を調節し、感覚を伝達し、創傷を修復し、ひとりひとり異なる外見や性質を示す²⁷。表皮及びその一番外側の角質層は、外界に対する最初の物理的バリアとなるが、皮膚全体の構造的完成度は、主として真皮及び皮下組織によって保たれている²⁸。

表皮は皮膚の一番外側の層であり、セラミックディスクを被覆するハイドロゲルやトランスデューサーアレイを所定位置に保つ粘着シートのテープと直接接触する唯一の層である。表皮は常に再生を続ける構造物であり、毛包脂腺系（毛嚢）、爪、汗腺などの付属器を含んでいる。表皮付属器は、表皮と同様に特別な保護機能や感覚機能を備えている。表皮の厚みは 50 μm から 1.5 mm であるのに対し、真皮の厚みは 1.5 mm から 4.0 mm の範囲である²⁹。表皮の細胞の 80% 超がケラチノサイト（角化細胞）である。ヒトでは、ケ

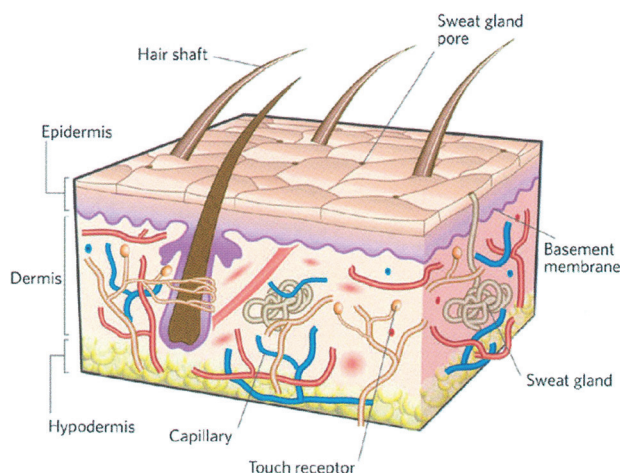


図 3. ヒトの皮膚構造及び細胞集団の概略図。皮膚は、表皮、真皮、皮下組織という3つの主要な層で構成されている。皮膚組織を構成する細胞および構造物によって、脱水に対する有効なバリアが維持され、紫外線放射 (UVR) や病原性微生物などの脅威から保護される。血管及びリンパ管により免疫細胞の皮膚への出入りが可能であるため、皮膚の細胞集団は皮膚の炎症系及び免疫系の要求に応じて、常に流動的に行動する。Macmillan Publishers Ltd.: Nature の許可を得て転載 (MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. Nature. 2007;445:874-80, copyright 2007)。

ラチノサイトの正常な倍加時間は 24 時間で、基底層のケラチノサイトが分裂し基底層から離れ表皮の一番外側の層である角質層に達するまでの時間は 14 日以上である³⁰。角質層を通過しその後垢として剥離するまでに、さらに 14 日を要する³⁰。その程度はさまざまであるが、ケラチノサイトに混じってメラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞も存在している。これ以外にリンパ球などの細胞が一時的に表皮に存在することもあるが、正常な皮膚ではまれである。抗原提示細胞と循環免疫細胞からなる皮膚の自然免疫系が、さらなる抗菌機能を担う。

NovoTTF 療法を施した皮膚では、複数の刺激が繰り返し加えられることで病的な変化が生じ、その状態が悪化したりする可能性がある。こうした変化としては、びらんを生じる反復性の機械的外傷 (アレイの貼付もしくは取外し³¹、又は剃毛³²に起因するもの)、炎症 (セラミックディスクを被覆するハイドロゲルもしくは粘着剤³³、又はエクリン腺からの発汗や周囲環境による湿気³⁴に起因するもの)、感染 (細菌性毛嚢炎又は膿痂疹など³⁵)、創傷の治療遅延 (手術瘢痕又はベバシズマブ使用による^{36,37})、萎縮や光線角化症を生じる紫外線 (UV) 放射による損傷³⁸が挙げられる。

びらは、生育可能な表皮の一部又はすべてが失われるために生じる、湿潤性、限局性かつ陥凹性の病変で、軽度の出血を生じ、疼痛や灼熱感を伴う³⁹。びらの原因としては、アレイの反復的な取り外しや剃毛によ

る外傷、発汗による湿気による炎症や離解、感染による小水疱又は水疱の破裂、アレイの圧力で血流が変化したことによる表皮壊死などである。一般に、二次感染を生じないかぎり、びらんで瘢痕が生じることはない。

皮膚炎は、浮腫と紅斑の症状を呈しその後に落屑を生じる皮膚の炎症を指す。NovoTTF 療法の使用に伴って生じる可能性のある皮膚炎には 2 つの種類がある。一つはアレルギー性接触皮膚炎 (allergic contact dermatitis, ACD) で、接触皮膚炎の新規症例の約 20% を占める。ACD は、感作が成立している特定の外因性アレルゲンとの接触によって引き起こされる皮膚の炎症反応である⁴⁰。もう一つは刺激性接触皮膚炎 (irritant contact dermatitis, ICD) で、化学物質による表皮細胞の直接的な損傷及び炎症性ケモカインの放出に対する反応として生じる。これら 2 種類の皮膚炎は、それぞれ異なる臨床的特徴及び病態生理的特徴を有する。ACD では、皮膚がアレルゲンと接触すると (3700 以上の化学物質が ACD の原因として特定されている⁴¹)、炎症反応が生じる。皮膚炎の重症度は、軽症で一過性のものから重症で持続性のものまでさまざまである。後者の場合、原因となるアレルゲンを取り除いても、治療しなければ皮膚炎が消失しない場合もある。ACD が疑われるときは、パッチテストを行ってアレルゲンを特定することでクオリティ・オブ・ライフが向上することが証明されている⁴²。これは、パッチテストによって状態が確認でき、原因となるアレルゲンを避けることが可能となるためである。必要とされる来院回数 (通常は 4 回) やパッチテストの解釈を妨げる併用薬 (コルチコステロイド、免疫抑制薬) のためにパッチテストを受けられない患者では、誘発テストで原因を特定できる場合もある⁴³。

ACD は、原因物質を取り除き、接触部位をコルチコステロイド外用薬で治療しなければ症状は消失しないのに対し、ICD は原因除去後 2 ~ 3 日で消失する。前述のとおり、ICD は、紅斑、浮腫、そう痒・灼熱感、落屑を呈する非特異的な皮膚の炎症であり、化学物質による直接的な損傷への反応として生じる⁴⁴。したがって、ICD では、原因を除去する以上の治療は必要ない。より深刻な dAE は、表皮及び真皮が破壊された潰瘍である。潰瘍は通常円形で、境界は明瞭である。潰瘍の底部はきれいな場合と壊死している場合があり、肉芽組織を含むこともある。分泌物の存在は感染を示唆する。分泌物は、膿性の場合、粒状の場合、悪臭を発する場合がある。周囲の皮膚を変化させる可能性もある。潰瘍は、治癒の過程で乾燥した血清、血液又は滲出液からなる痂皮を形成する。痂皮の色が重要で、乾

乾燥した漿液分泌物では黄褐色、膿様分泌物では黄緑色、出血性分泌物では赤黒色である。潰瘍は瘢痕を生じる場合もある。

皮膚や軟組織には微生物が多数存在するため、感染は日常的にみられる⁴⁵。膿疱は、膿を含んだ表皮の限局性隆起病変である。膿は、白血球と壊死細胞片（黄色）からなり、細菌（緑黄色）を含む場合も無菌（白色）の場合もある。中央に毛が生えている場合もあり、サイズはさまざまで融合して膿瘍を形成することもある。膿疱は小水疱や水疱と混同されることがあるが、これらは液体の詰まった病変であり、必ずしも感染性ではない。表皮にせん断力が加えられた場合やウィルス感染の初期には、透明な内容物を含む摩擦性の水疱や小水疱が生じるのに対し、細菌感染やウィルス感染の後期に生じる水疱や小水疱は、黄緑色の内容物を含む。細菌感染の結果として水疱が生じた場合は「水疱性膿痂疹」の語を用いる。

瘢痕は、外傷や潰瘍形成により正常な皮膚構築が傷害されたとき、それに置き換わる形で線維組織が増殖することである。手術瘢痕は、手術後数ヵ月間、濃いピンク色又は赤色を留めることがあり、通常毛は生えない。瘢痕では、線維組織が過剰に沈着するため血流の低下が生じるため、瘢痕の真上にセラミックディスクを配置した場合、NovoTTF 療法の実施により dAE が生じやすくなる。同様に、放射線療法後は萎縮性の毛包のない皮膚瘢痕が生じるが、その部位でも dAE 発現のリスクが高まると考えられる。

NovoTTF 療法を使用する際は、トランスデューサーアレイを 1 日 18 時間以上、直接頭皮に貼付することになる。アレイは 3～4 日間貼付したのち新たなものと交換するが、その際は頭皮上のアレイの位置を変更する。こうすることで、皮膚の同じ部分との直接接触が最小限に抑えられる。長期間にわたるアレイとの接触は、本装置特有の化学的ストレス、機械的ストレス、湿気によるストレス、熱によるストレスなどが皮膚に加わり、dAE が生じる可能性がある。したがって、トランスデューサーアレイを交換せず貼付したままにすると、炎症が生じやすく、場合によってはびらん、潰瘍、二次感染を伴う明らかな dAE が頭皮に生じるおそれがある。

毛髪の成長は、アレイと頭皮の接触に悪影響を及ぼす。頭皮には約 10 万個の毛包が存在する。毛包は、毛幹形成細胞、皮脂腺、立毛筋を含む毛包脂腺系の一部である。毛髪成長の過程では、古い毛幹が新たな毛幹に押し出されて脱落する（通常、1 日に約 100 本の毛髪が頭皮から脱落する）⁴⁶。毛髪は、毎月約 5～12.5 mm、すなわち 1 日当たり 0.2～0.5 mm 成長するが、

これが接着するトランスデューサーアレイに対する外向きの圧力となり、アレイを交換すると（3～4 日ごと）に髪を剃る必要がある。さもないと、アレイと頭皮の距離が増大して空隙が形成され、空気が電場の絶縁体となり、TT フィールドの発生に影響を受ける。

■皮膚有害事象 (dAE) の特性評価

dAE の特性を評価するため、すでに終了した NovoTTF 療法の第 III 相試験 (EF-11 試験、n = 116)¹³ で NovoTTF 療法を実施した患者データ（皮膚科医が確認した頭皮の写真を含む）を、皮膚に関連する有害事象に注目して解析した。また、市販後調査プログラム (n = 570) で有害事象が報告された患者データも同様に解析した。再発膠芽腫を対象として現在進行中の第 IV 相市販後試験 (EF-19 試験、NCT01756729) では、dAE の特徴をより明らかにする十分な数の被験者は現時点で登録されていない。解析項目は皮膚有害事象の種類、dAE 発現までの期間、臨床所見、危険因子、使用した治療法である（入手できた場合）。

第 III 相試験 (EF-11 試験) では、被験者の 16% (116 例中 18 例) がグレード 1 又は 2 の dAE を発現し、1% が皮膚潰瘍を発症した (116 例中 1 例)。グレード 3 又は 4 の dAE は認められなかった。dAE 発現までの期間は 2～6 週間であった。dAE グレード判定は CTCAE 第 3.0 版に準じたが、CTCAE のこの版では、NovoTTF 療法に伴って認められた dAE を十分に特徴づけることができず、全 dAE が同一カテゴリに分類された。

市販後調査プログラムで得られた情報では詳細なグレード判定は行えないが、21.8% の患者 (570 例中 156 例) が非重篤な dAE を発現し、一部の患者では複数の事象が報告された。皮膚潰瘍の発現率は 0.7% であった (570 例中 4 例)。dAE 発現までの期間中央値は 32.5 日であった (範囲 2～520 日)。市販後調査プログラムの患者からは、dAE による NovoTTF 療法の中断又は中止が必要となった症例が報告されているが、同プログラムは「自己申告制」のプログラムであるため、その正確な割合は不明である。この後者の問題は、慎重に管理された臨床試験の環境ではない診療の現場で NovoTTF 療法を使用する際に、皮膚管理ガイドラインが必要であることを浮き彫りにするものである。

EF-11 試験に参加した患者の頭皮の写真や、市販後調査プログラムの対象となった患者の頭皮の写真（入手できた場合）を皮膚科医 (Dr. Mario E. Lacouture)

が確認したところ、NovoTTF 療法に伴う dAE の臨床像は、皮膚炎（アレルギー性又は刺激性）、びらん、感染、潰瘍の 4 種類に大別されることが明らかになった（表 1 及び図 4～7）。

表 1. 皮膚有害事象の種類及び原因	
有害事象	考えられる原因
刺激性接触皮膚炎	ハイドロゲル、湿気、アルコールの化学刺激
アレルギー性接触皮膚炎	テープ又はハイドロゲルに対するアレルギー
びらん	剃毛、アレイによる圧力又はアレイの取り外しによる機械的外傷
潰瘍	アレイの圧力による血流の減少（特に瘢痕／機器／過去の放射線照射部と重なる領域）
皮膚感染／膿疱	二次細菌感染



図4-(A)



図4-(B)

図 4. 接触皮膚炎（症候性の場合と非症候性の場合がある）。(A) 粘着テープ又はハイドロゲルに起因する頭皮刺激による紅斑。コルチコステロイド外用薬の塗布によりアレルギー性皮膚炎は消失した（60 歳男性、テモゾロミドと NovoTTF 療法の併用 7 ヶ月目）。(B) 頭部右側の皮膚に発生したトランスデューサーアレイの 3 本のストリップに対応する紅斑による刺激反応。この有害事象は夏の最も暑い時期に発現し、高い気温、高湿度、過剰な発汗、頭の右側を下にする就寝時の体位が組み合わさった結果である。治療として、1～2 週間の装置使用中断及びコルチコステロイド外用薬の使用を必要とした（65 歳女性、NovoTTF 療法実施 2 ヶ月目）。



図 5. テモゾロミドと NovoTTF 療法の併用 3 ヶ月目であった 60 歳男性に生じた皮膚のびらん及び感染（毛包炎）。



図6-(A)



図6-(B)

図 6. 皮膚感染／毛包炎。(A) 毛包炎（62 歳男性、NovoTTF 療法実施 4 週目）。(B) 皮膚感染（41 歳女性、NovoTTF 療法実施 3.5 週目）。

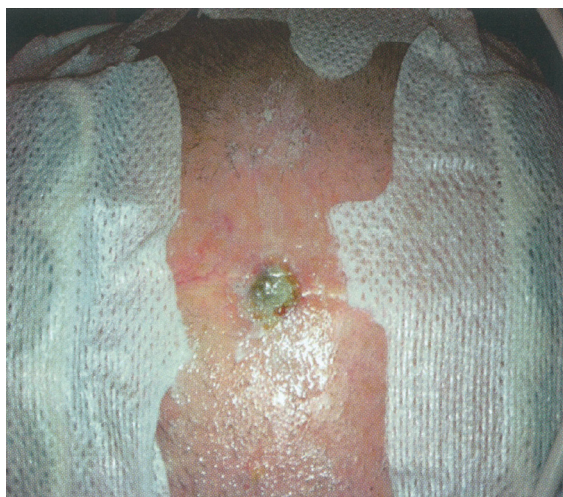


図 7. 皮膚潰瘍。潰瘍周囲のアレイの配置に注目 (61 歳男性、NovoTTF 療法実施 2 週目)。

上述の結果に加え、NovoTTF 療法に伴う dAE の危険因子として、(1) 瘢痕や開頭部補修用留置器具の上にトランスデューサーアレイのセラミックディスクを配置、(2) アレイの皮膚接触部材料に使用されている物質（テープの粘着剤又はハイドロゲル）への接触皮膚炎の既往、(3) 高温多湿の気候、発熱又は密着性のカッパによる発汗過多、(4) 紫外線又は電離放射線への

皮膚曝露の既往、(5) 直近の高用量のコルチコステロイドの全身投与、(6) 並行して抗がん剤の全身投与（化学療法薬、生物製剤、標的治療薬など）が挙げられている。

■皮膚有害事象の対策

NovoTTF 療法に伴う dAE の対策は、予防的介入と治療介入に分かれる。

■予防的介入

現在までに実施された NovoTTF 療法の臨床試験及び市販後調査の結果より、dAE 発現リスクを低減する予防的介入を、(1) 患者及び介護者の教育、(2) 頭皮の準備、(3) 感染予防、(4) 瘢痕及び開頭部補修用留置器具の回避、(5) アレイの配置変更の 5 つのカテゴリに分類した。患者又は介護者向けに、これらの実施内容を表 2 にまとめる。

表 2. 皮膚有害事象の予防策	
カテゴリ	患者／介護者のための説明
剃毛及び頭皮の準備	<ul style="list-style-type: none"> ●アレイ貼付のために頭皮の準備を始める前にしっかりと手を洗う。 ●ゆっくりかつしっかりと、円を描くように時間をかけて頭皮の髪を剃る。 ●アレイを貼付する前に十分に剃毛できていることを確認する。 ●皮膚感染リスクを低減するため、剃毛後に、毎回電気カミソリの洗浄を行うこと。 ●刺激の少ない無香料シャンプー（ベビーシャンプーなど）で頭皮を洗う。脂漏性皮膚炎用シャンプーも抗菌作用があるため使用できる（ジंकピリチオン 2%、シクロピロックス 1%、ケトコナゾール 2% など）。 ●頭皮が完全に乾いていることを確認してから、新しいアレイセットを貼付する。
イソプロピルアルコール（70%）の使用	<ul style="list-style-type: none"> ●剃毛後かつアレイの配置前に、応急処置用消毒用アルコール（70%イソプロピルアルコール）で湿したガーゼ又は綿球で頭皮を拭く。頭皮の皮脂を除去するために必要な手順であり、アレイと皮膚の密着度が高まる。 ●その際、応急処置用消毒用アルコール（70%イソプロピルアルコール）は皮膚を刺激するおそれがあるため、皮膚刺激が生じている部位に触れないように注意する。
トランスデューサーアレイの交換	<ul style="list-style-type: none"> ●定期的にアレイを交換する（少なくとも 3～4 日ごと）。 ●アレイを取り外す際は、皮膚を「引っ張らず」、アレイ 1 枚を約 60 秒かけて外す。 ●アレイ端部にミネラルオイル（ベビーオイル）を塗ると、粘着テープが剥がしやすくなり、皮膚刺激も抑えられる。 ●残ったアレイの接着剤を除去するには、ミネラルオイル（ベビーオイル）で湿したガーゼや綿球を使用するか、オイルを手取るかして、頭皮の接着剤が残った部分をゆっくりとこする。 ●アレイ交換時には常に頭皮に注意を払い、皮膚刺激の徴候やその他の異常が認められた場合は医師／看護師に連絡し、患部の処置に関する説明を得る。頭皮の患部を写真に撮り、医師／看護師と共有することが推奨される。

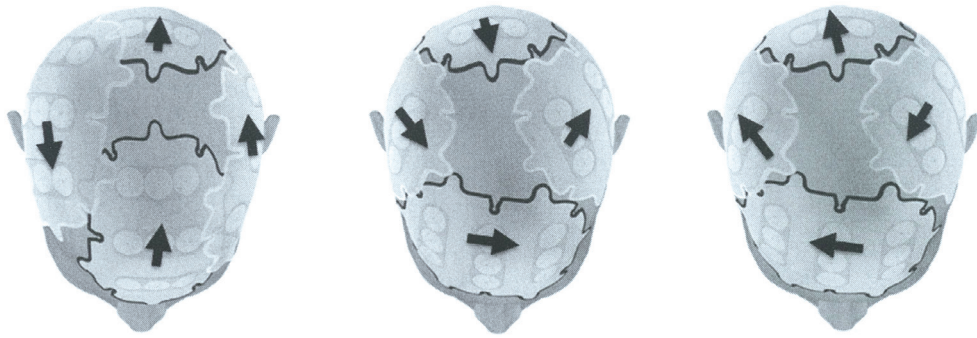


図 8. 予防措置。アレイ交換ごとのトランスデューサーアレイの移動。

■患者及び介護者の教育 頭皮の準備

アレイと頭皮の接触を良好に保つうえで、この基本的な手順を欠かすことはできない。良好な接触が保たれることで、皮膚刺激が低減しTTフィールドの最適な発生が可能となる。アレイと頭皮の接触に影響を及ぼす既知の要因として、毛髪の長さ（適時かつ適切に髪を剃ることに左右される要因）、発汗による湿気（頭皮のエクリン汗に左右される要因）、皮脂の存在、すなわち頭皮の「油っぽさ」（個々の患者の皮膚の特性及びアレイ貼付前の除去の程度によって左右される要因）、同じアレイセットと皮膚を接触させる期間が挙げられる。

頭皮の剃毛には、直刃カミソリに比べて切創を生じる危険が小さい電気カミソリの使用が望ましい。しかし、一部の患者では、電気カミソリを使用すると剃毛時に引っ張られる毛髪に張力が生じ、かえって毛包炎の発症が増加する。そのような場合は、皮膚に切創を生じないよう細心の注意を払いつつ直刃カミソリを使用してもよい。70%イソプロピルアルコールで湿したガーゼ又は綿球で剃毛した頭皮をなでることで、十分に剃れているかどうかを確認することができる。摩擦や抵抗が感じられた場合は、さらに深く剃る必要がある。剃毛後、刺激の少ない無香料シャンプー（ベビーシャンプーなど）で頭皮を洗うと、アレイと皮膚の接触の妨げとなる皮脂をある程度除去することができる。フケ取りシャンプー（ジンクピリチオンを含有するもの）を使用してもよく、抗菌作用があるため無香料シャンプー以上の利点が期待できる。また、70%イソプロピルアルコールで頭皮を拭くと自然に生じる頭皮の皮脂が除去でき、その結果、アレイと皮膚をさらに良好に接触させることができる。アルコールを使用する際は皮膚を強く刺激する可能性があるため、皮膚炎、びらん、潰瘍部分に触れないようにする。

剃毛後のアレイ貼付時には、髪を剃る前にミネラルオイルを使用することを推奨する。これは、オイルによって、それまで使用していたアレイセットから残留した接着剤を除去できるためである。そうすることで、頭皮の十分な洗浄が可能となり、細菌の集積や皮膚の鱗状化を予防することができる。

■感染予防

感染リスクを最低限に抑えるため、アレイは個別滅菌包装で提供される。患者や介護者には、以下のことを指導している。トランスデューサーアレイの脱着を行う前に手を洗うこと、アレイ交換時にはシャンプーで頭皮を洗うこと、電気カミソリも定期的に洗浄し（洗浄に関する製造者の指示に従って）他人と共用しないこと。

■トランスデューサーアレイの貼付

トランスデューサーアレイのレイアウトマップに従って、頭皮にアレイを貼付する。このレイアウトマップは、頭の大きさの測定値、腫瘍の大きさ、腫瘍の位置に基づいている。開頭部補修用留置器具や手術瘢痕の真上に、アレイのセラミックディスクを配置しないことが重要で、スクリューやプレートの上にディスクを置くと、結果として皮膚損傷、びらん、潰瘍を生じる可能性がある。

アレイセットを交換するごとに（約3～4日に1回）、前回の貼付位置から約0.75インチ、アレイの位置をずらし、前回接触していた部位と部位の間にハイドロゲル層を配置するように気をつける。セラミックディスクは頭皮の表面にわずかな圧痕を残すため、患者や介護者は新たなアレイセットを配置すべき位置を容易

に識別することができる。次のトランスデューサーアレイ交換時には、アレイをもとの位置に戻してさしつかえない。交換のたびにアレイを移動させることで、頭皮の同じ部位が連続してハイドロゲルに曝露され、dAE の原因となる可能性が最小限に抑えられる (図 8)。

■トランスデューサーアレイの取外し

アレイセットは少なくとも 3～4 日ごとに交換する。患者によってはより頻繁なアレイ交換が必要となる。慎重にアレイを取り外す (アレイ 1 枚を約 60 秒かけて外す) ことで、皮膚への刺激が低減される。頭皮からアレイを外す際は、過剰な力をかけないように注意する。また、アレイ端部にミネラルオイルを塗ると取外しが容易になり、皮膚刺激も低減する。ミネラルオイルを (オイルで湿したガーゼ又は綿球を用いて、あるいは手で直接頭皮に塗布して) 使用するとアレイの接着剤を完全に除去することができ、皮膚の損傷を最小限に抑えられる。アレイの粘着剤を除去しようとして力を入れて頭皮をこすらないことも大切である。アレイの各交換時に患者又は介護者の少なくともどちらか一方が頭皮を点検すると、無症候性の dAE を発見し、医療提供者が早期介入することが可能となる。次の診察時に (又はより至急の診察あるいは相談時) 医師又は看護師とともに確認できるよう、頭皮の患部を写真に撮ることを推奨する。

■その他の考慮事項

アレイのハイドロゲルは親水性のため、気温の高い日や激しい運動をしたあとはハイドロゲルが汗を吸収して半ば液化化する (ねばねばした状態になる) ことがある。このような場合はより頻繁なアレイ交換 (1～2 日ごとなど) が必要となる。コルチコステロイド (長期間使用時)、全身化学療法薬、特定の標的治療薬 [ベバシズマブなどの血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害薬] など一部の薬剤は、皮膚反応リスクを増大させたり創傷治癒に影響を及ぼしたりすることがある。ほかの治療法と併用時の NovoTTF 療法の安全性については、ほかの全身療法との併用で NovoTTF 療法を評価する進行中の臨床試験によってより明らかになると期待されている。最近発表された NovoTTF 療法とベバシズマブの併用による治療を受けた患者 20 例のコホートのデータからは、有害事象全般及び dAE に関する関連性は示唆されていない⁴⁷

■治療介入—薬物治療及び治療の中断

前臨床試験に基づく NovoTTF-100A システムの治療パラメータ (周波数及び強度) は、あらかじめ機器に設定されている。したがって、有害事象の対策として「用量調節」を行うことはできない。このため、予防的介入以外では、dAE 治療の主たる選択肢は dAE ごとに異なり、外用療法、アレイの配置変更、可能な限り皮膚患部を避けての装着などが挙げられる。頭皮上でのアレイの配置変更は推奨される予防措置であるが、すでに dAE が生じた部位があっても、既存の傷害部位周囲でアレイ移動を行うことができる (図 7 及び図 8)。アレイの位置を変更できないような皮膚刺激が部分的に生じている場合は、滅菌済みの非粘着性ドレッシングパッド (図 9) でその部を保護し、セラミックディスクを直接この領域に当てないようにする。頻繁ではないものの、耐えられないようなグレード 2 又は 3 の dAE が生じ、治療を中断して抗菌薬の内服が必要となることもある。

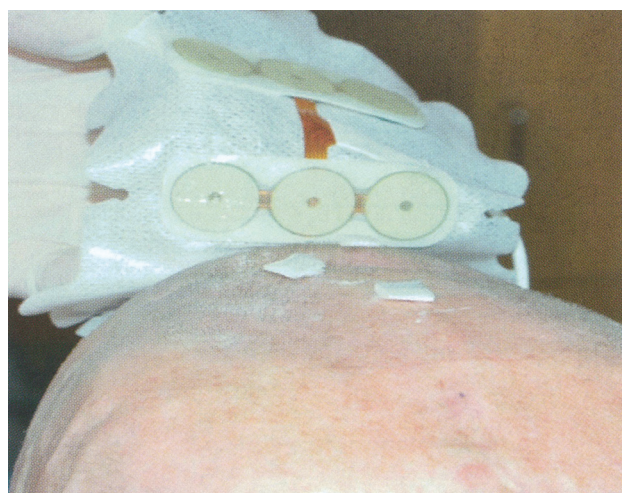


図 9. 滅菌済みの小さな非粘着性ガーゼバリアを用いて皮膚有害事象発現部位を保護した例 (注: ガーゼはアレイのセラミックディスクの真下に配置しないこと)。

■薬物治療

NovoTTF 療法に関連する dAE の第一選択治療は、コルチコステロイド外用薬及び外用抗菌薬である (図 10)。皮膚炎の徴候がある場合は (表 1)、コルチコステロイド外用薬を推奨する。しかし、表皮バリアが損なわれている場合 (びらん)、又は感染の徴候が認められる場合は (表 3) 外用抗菌薬を推奨する。抗菌薬による治療を開始する前に皮膚細菌培養検査の結果が入手できれば、原因となる微生物を特定し適切な抗菌薬を処方できる。

表 3. 病因に応じた皮膚事象の徴候			
皮膚炎	皮膚感染	機械的	虚血
紅斑	紅斑	びらん	潰瘍
落屑	分泌	擦過傷	疼痛
びらん	膿疱	裂傷	
浮腫	疼痛	疼痛／灼熱感	
そう痒	黄色／緑色の痂皮形成		

重症度	皮膚有害事象（dAE）の種類と推奨される対策			
	皮膚炎	びらん	感染	潰瘍

予防処置	<p>治療の原則：重症度（グレード）に関わらずアレイを交換するときは、患部にアレイディスクを置かないように患者に助言する。</p> <p>患者がアレイ交換を行っている頻度を確認する。</p> <p>そして2週間後に再確認する（担当医療従事者または患者の自己申告による。）</p> <p>dAEが悪化するか改善しない場合は、次のグレードのガイダンスに進む。</p>
------	---

患者と介護者にトランスデューサアレイの貼付に関して以下のことを教育する。トランスデューサアレイの定期的な交換（3～4日ごと）、アレイ交換時の皮膚の状態に細心の注意を払い、あらゆる紅斑または刺激に関連するヘルスケアチーム内の情報共有、感染のリスクを最小限に抑えるためにアレイ交換の前に手洗いを、ネジ、ワイヤーまたは傷跡の上にセラミックディスクを置かない、アレイを装着した頭をカツラ、帽子、スカーフなどで覆う際は密着しないようにする（空気層を作る）。

グレード1	<p>高効力の局所用 コルチコステロイド 外用薬 (例、クロベタゾール)</p>	<p>外用抗菌薬 (例、ムピロシンまたは ポリミキシンB／パシ トラシン[ポリスポリン] 合剤)</p>	<p>細菌培養を行い 感受性のある外用抗菌薬 で治療する</p>	<p>外用抗菌薬が必要</p>
-------	--	--	--	-----------------



2週間後に再評価する（担当医療従事者または患者の自己申告による）：dAEが悪化するか改善しない場合は、次のグレードガイダンスに進む。

グレード2	<p>高効力の局所用 コルチコステロイド軟膏、 および粘着テープと患部 との直接接触の回避</p>	<p>局所用および経口用の 抗菌薬および患部との ディスク／粘着テープの 直接接触の回避</p>	<p>細菌培養を行い 感受性のある外用抗菌薬 で治療する、粘着テープ と患部との直接接触を 回避する</p>	<p>局所用および経口用の 抗菌薬および患部との ディスク／粘着テープの 直接接触の回避</p>
-------	---	--	--	--



2週間後に再評価する。症状がグレード1に回復したら、TTF療法の再開を検討する。

グレード3	<p>治療中断 皮膚科への相談を検討</p>	<p>治療中断 皮膚科への相談を検討</p>	<p>皮膚細菌培養検査の結果 に伴い経口抗菌薬の投与 グレード1までの治療中 断を検討皮膚科への相談 を検討</p>	<p>治療中断 皮膚科への相談を検討</p>
-------	----------------------------	----------------------------	--	----------------------------

図 10. NovoTTF 療法に伴う皮膚有害事象（dAE）の治療アルゴリズム

外用療法が行えるのはトランスデューサアレイ交換時のみ（約3～4日に1回）であるため、皮膚の吸収及び薬理作用を最大限に高めるため、強力なステロイド軟

膏（クロベタゾール 0.05%、ベタメタゾン 0.05%など）を推奨する。クリーム及び軟膏には脂質成分が含まれるため、アレイ供給前には頭皮の洗浄又は70%イソプ

ロピルアルコールで、皮膚に残った外用薬をすべて除去することが重要である。これは、残留物がアレイと頭皮の接着を阻害し、そのために TT フィールドの発生に影響を及ぼす可能性があるためである。外用抗菌薬又は経口抗菌薬は、頭皮の皮膚微生物叢に対する作用のスペクトルに基づいて選択する（外用剤としてはムピロシン又はポリミキシン B・バシトラシン合剤など）。ネオマイシンを含有する外用抗菌薬の使用は推奨できない。理由は、この薬剤は接触性皮膚炎の発症率が比較的高いためである。アレイ交換時の外用療法は、外用薬を頭皮に塗布しその効果を得るために 15～30 分以上おいてから、70%イソプロピルアルコールで残ったクリーム／軟膏を除去するか再度頭皮を洗浄する、あるいはアレイを再貼付して位置を変更することを推奨する。

■治療の中断

中等度以上のグレード 2 又は 3 の dAE が生じた場合、外用療法を行うとともに治療を中断することを推奨する。グレード 2 又は 3 の事象によって治療を中断した場合でも、多くの場合、事例データからは 2～7 日程度で dAE が消失することが示唆されているので、アレイの再貼付及び配置変更が可能である。これは、既述の表皮の細胞回転率とも一致する。dAE の既往がある患者は、アレイの再貼付により事象が再発する割合が高いため、患者教育及び再貼付時の予防措置実施が推奨される。

治療参加密度（adherence）と NovoTTF 療法の有効性は相関しているため、治療中断期間は最低限におさえることが大切である。第 III 相試験（EF-11 試験）の事後に行ったサブセット解析では、治療が行われていた時間の割合が 75%以上の患者（1 ヶ月間の平均で 1 日当たり約 18 時間）では、この割合が 75%未満であった患者より OS が長いことが示されている（それぞれ OS = 7.8 ヶ月、4.5 ヶ月、 $P = 0.04$ ）¹²。

■考察及び結論

NovoTTF 療法は、交流電場（TT フィールド）を利用して細胞周期の複数の段階に影響を及ぼす再発膠芽腫の治療法である。第 III 相試験で全身化学療法と臨床比較が行われ、NovoTTF 療法延命効果は化学療法と同等であったが、認知、社会生活、役割遂行、情緒の各尺度で患者の機能が向上し、食欲不振、疲労、悪心、嘔吐などの全身有害事象は減少することが確認され

た¹³。治療が行われていた時間の割合が 75%以上の患者（1 ヶ月間の平均で 1 日当たり約 18 時間）では、OS が延長することも示された¹²。本治療法のユニークな作用機序に加え、トランスデューサーアレイを頭皮に貼付する皮膚装着型の治療システムであることから、もっとも一般的な有害事象は dAE である。ほかの有害事象と同じく、dAE も患者の生活の質、治療参加密度、医療費に影響を与える。

dAE への適切な介入法を確立するには、医療提供者間の適正なコミュニケーションを行い NovoTTF 療法に伴う dAE の臨床的記述及びグレード判定の標準化された体系が必須である。NovoTTF 療法時の dAE の特性評価によって、臨床的に異なり、それぞれ別個の予防法及び積極的管理法を必要とする 4 種類の事象が存在することが明らかになった。すなわち、(1) 汗、ハイドロゲル、アルコールの化学刺激による刺激性接触皮膚炎、(2) テープ又はハイドロゲルへの遅延型過敏症によるアレルギー性（免疫性）接触皮膚炎、(3) 剃毛時に生じた切創又はアレイ取外し時の剥離による機械的なびらん、(4) セラミックディスクから皮膚に圧力が加えられる位置（特に瘢痕や留置機器上）での血流減少による潰瘍、(5) 細菌が原因の皮膚感染、である。全体として、NovoTTF 療法での dAE の基本的発症機序は、発生した TT フィールドではなく、粘着シートの粘着テープやハイドロゲルに被覆されるセラミックディスクの閉鎖的な性質に関連しているものと思われる。ストーマや回腸導管用の腹部装具など皮膚に直接貼付するほかの機器でも、同様の dAE（アレルギー性及び刺激性皮膚炎、潰瘍、皮膚感染など）が報告されている^{48,49}。これまでのところ、腹部装具の使用による dAE の予防及び管理に関するランダム化比較試験は行われていないが、事例や経験によるデータは豊富に存在する。実際、結腸導管造設術施行患者の 30%超、尿路ストーマ造設術及び回腸導管造設術施行患者の 70%超が、dAE を発現している。ただし、この異常に高い発現率には、尿や便中の細菌による酵素活性も関連していると考えられる。ストーマ看護師への相談の約 30%が皮膚合併症に関するもので、皮膚装着型機器にとっての dAE の重大性を裏づけている⁵⁰。結果的に、本稿でも NovoTTF 療法に伴う dAE 治療の重要性が強調されている。

有害事象が正確に特定されれば、治療及び再発防止に向けた具体的な対策を決定することができる。ほとんどの dAE は外用薬による介入及びアレイの配置変更で制御できると思われるが、再発や別の dAE の発現を最低限に抑えるには、予防法も欠かすことができない。細菌感染では、外用抗菌薬又は経口抗菌薬とともに

に、感染部浸出液の細菌培養も必要である。びらんや擦過傷の場合は、機械的外傷を避け、病変を孤立させてさらなる損傷を防ぐよう注意する。潰瘍の場合は、潰瘍部位からアレイを取り除かなければ血流を減少させ適切な創傷ケアを妨げるおそれがある。皮膚組織の増殖や創傷治癒は比較的時間のかかるプロセスであるため、dAE の状態改善及び消失には通常 7～14 日以上を要する。このため、少なくともこの期間は dAE の治療を継続しなければならない。注意しなければならないのは潰瘍形成が生じた場合である。潰瘍は真皮にも及び、場合によっては外科的処置が必要となるため、適切な創傷ケアを行っても治癒に時間がかかる可能性がある。

治療の内容は有害事象の種類及び重症度によって決

まる。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所の CTCAE によって定義される。NovoTTF 療法の第 III 相試験では CTCAE 第 3.0 版を使用して dAE を記述した。しかし、CTCAE の最新版及びその前の版（第 3.0 版及び第 4.0 版）は、NovoTTF 療法による dAE の特徴及び対策を捉えきれていない¹³。本稿では、CTCAE に基づくグレード分類体系を提案する（表 4）。この分類体系では、装置貼付の中断又は配置変更、皮膚患部へのドレッシングの適用、外用又は全身療法の必要性など、NovoTTF 療法に伴う dAE への対策を具体的に記している。この分類体系により、NovoTTF 療法の有効性、支援療法及び日々の臨床でのケアを検討する今後の臨床試験では、より一貫したグレード判定が可能となると考えられる。

表 4. 機器関連の皮膚有害事象のグレード分類（案）

グレード	説明 *
1	無症候性又は軽度の症状がある。外用療法が必要（適用、コルチコステロイドなど）。
2	中等度の症状があり、外用療法又は全身療法が必要（抗菌薬、コルチコステロイドなど）。装置貼付の中断、皮膚患部領域を避けるため一時的に装置を再配置、又は患部にドレッシングを当てたうえで孤立化、などの処置が必要。
3	重度又は医学的に重大であるが即座に生命に関わることはない。外用療法又は全身療法（抗菌薬、コルチコステロイドなど）。外科処置、あるいは入院又は現在の入院の延長、装置貼付中断、などの対処が必要。
4	生命に関わる結果が生じる。緊急介入、あるいは装置の使用中止が必要。

* 皮膚装着型機器に関連する皮膚事象は、医療機器の非侵襲的な使用に伴って生じる、皮膚炎、皮膚感染、びらん又は潰瘍によって特徴づけられる疾患と定義する。

dAE の多くは、本稿に規定する皮膚のケアに関する推奨事項によって予防し制御することができる。再発腫瘍に対する NovoTTF 療法症例が増加している現在、患者の生活の質を維持し、装置の安定使用を確実にし、

NovoTTF 療法の臨床的有効性を最大限に高めるためには、dAE を適切に予防し制御することが極めて重要である。

参考文献

- Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. JAMA. 2013; 310:1842-50.
- Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments. Semin Oncol. 2011;38 (Suppl 4):S2-10.
- Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. Discov Med. 2013;15:221-30.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide

- versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459-66.
5. Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, Howard A, Mahmood U, Chmura SJ, et al. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neurooncol.* 2012;107:207-12.
 6. Darefsky AS, King JT Jr, Dubrow R. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. *Cancer.* 2012;118:2163-72.
 7. Thon N, Kreth S, Kreth FW. Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *Onco Targets Ther.* 2013;6:1363-72.
 8. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999;17:2572-8.
 9. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet.* 1995;345:1008-12.
 10. Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology.* 2009;73:1200-6.
 11. Quant EC, Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, Doherty L, LaFrankie L, et al. Role of a second chemotherapy in recurrent malignant glioma patients who progress on bevacizumab. *Neuro Oncol.* 2009;11: 550-5.
 12. Instructions for Use. NovoTTF-100A System. March 3, 2012.
 13. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physicians' choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer.* 2012;48:2192 -202.
 14. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *PNAS.* 2007;104:10152-7.
 15. Moritz AR, Henriques FC Jr. Studies of thermal injury. *Am J Pathol.* 1947;23:695-720.
 16. NovoTTF-100A System – P100034. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm254480.htm>.
 17. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res.* 2004;64:3288-95.
 18. Pless M, Weinberg U. Tumor treating fields: concept, evidence and future. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20:1099-106.
 19. Davies AM, Weinberg U, Palti Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1291:86-95.
 20. Lee SX, Tunkyi A, Wong ET, Swanson KD. Mitosis interference of cancer cells by NovoTTF-100A causes decreased cellular viability [abstract]. *Neuro-Oncology (Meeting Abstracts).* 2012;14(Suppl 6):iv9.
 21. Lee SX, Wong ET, Swanson KD. Mitotic interference of cancer cells during anaphase by electric field from NovoTTF-100A [abstract]. *Neuro-Oncology (Meeting Abstracts).* 2011;13(Suppl 3):iii13-iii14.
 22. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Itzhaki A, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys.* 2009;9:1.
 23. Edgerly M, Fojo T. Is there room for improvement in adverse event reporting in the era of targeted therapies? *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:240-2.
 24. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1025-39.

25. NCI CTC Version 4 .03, 2010 available at http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
26. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008;17:1063-72.
27. Nemes Z, Steinert PM. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med*. 1999;31:5-19.
28. Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003;121:231-41.
29. Moens E, Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology*. 2012;135:1-8.
30. Rheinwald JG, Green H. Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes. *Nature*. 1977;265:421-4.
31. Cruickshank CN. The microanatomy of the epidermis in relation to trauma. *J Tissue Viability*. 2006;16:16-9.
32. Cowley K, Vanoosthuyze K. Insights into shaving and its impact on skin. *Br J Dermatol*. 2012;166(Suppl. 1): 6-12.
33. Wolf R, Orion E, Ruocco E, Baroni A, Ruocco V. Contact dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31:467-78.
34. Voegeli D. Moisture-associated skin damage: an overview for community nurses. *Br J Community Nurs*. 2013;18:6,8,10-12.
35. Vlassova N, Han A, Zenilman JM, James G, Lazarus GS. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease. *Br J Dermatol*. 2011;165:751-9.
36. Hardy MA. The biology of scar formation. *Phys Ther*. 1989;69:1014-24.
37. Chen HX, Cleek JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:465-77.
38. Raab WP. Photodamaged skin: a medical or a cosmetic concern? *J Int Med Res*. 1990;18(Suppl 3):2C-7C.
39. Malak JA, Kibbi AG. Revised terminology in dermatology: a call for the new millennium. *Arch Dermatol*. 2001;137:93-4.
40. Mark BJ, Slavin RG. Allergic contact dermatitis. *Med Clin North Am*. 2006;90:169-85.
41. Cohen DE, Moore MM. Occupational skin disease. In: Rom WN, Markowitz SB, editors. *Environmental and occupational medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins; 2007. p.617.
42. Rajagopalan R, Anderson R. Impact of patch testing on dermatology-specific quality of life in patients with allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 1997;8:215-21.
43. Nakada T, Hostynek JJ, Maibach HI. Use tests: ROAT (repeated open application test)/PUT (provocative use test): an overview. *Contact Dermat*. 2000;43:1-3.
44. Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2009;19:325-32.
45. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244-53.
46. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*. 2001;81:449-94.
47. Elzinga G, Chung A, Wong ET. Safety Analysis of Bevacizumab Plus NovoTTF-100A in Patients with Recurrent Malignant Gliomas. [abstract]. *Neuro-Oncology (Meeting Abstracts)*. 2013;15(Suppl 3): iii134.
48. Lyon CC, Smith AJ, Griffiths CE, Beck MH. The spectrum of skin disorders in abdominal stoma patients. *Br J Dermatol*. 2000;143:1248-60.
49. Szymanski KM, St-Cyr D, Alam T, Kassouf W. External stoma and peristomal complications following radical cystectomy and ileal conduit diversion: a systematic review. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56:28-35.
50. Agarwal S, Ehrlich A. Stoma dermatitis: prevalent but often overlooked. *Dermatitis*. 2010;21:138-47.