

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2022

課題番号：18H06188・19K21293

研究課題名（和文）プレジジョンケアを目指した抗がん薬起因性末梢神経障害予防に関する予測因子の検討

研究課題名（英文）Investigation of Predictive Factors for the Prevention of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Aimed at Precision Care

研究代表者

華井 明子（Hanai, Akiko）

国立研究開発法人理化学研究所・情報統合本部・特別研究員

研究者番号：60826220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）に対して、冷却による予防効果に関する文献レビューを行い、システマティックレビューと臨床試験でのタキサン系の抗がん薬に対する有効性を確認した。またCIPNの研究開発では、神経伝導検査では臨床的・統計学的に有意な結果を示した臨床試験がなく、患者の主観的な評価によって症状を把握することが重要であり、また患者の治療歴に加え、生活状況および運動機能も影響が大きいと考えられた。そこで、CIPNに対して全身運動を実施した場合の効果に関するシステマティックレビューおよびネットワークメタ解析を行い、CIPN評価方法と治療後の生活・就労影響に関して新たな観察研究に着手した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではCIPNに対する冷却を医療保険の枠組みの中で社会実装し、どのような設備や人的リソースを持つ病院においても等しく有効性が担保されたCIPN予防を、安全かつ医療現場に過度な負担がかかることなく実装することを目標としている。CIPNを引き起こす抗がん治療の数々は重要ながん本体治療として多く実施されているため、今後もCIPN患者は増加することが考えられ、本邦におけるCIPN患者数は43万人と予測されている。CIPNに対して有効な治療がなく、漫然と有効性が不明な対処が行われることは患者本人だけでなく社会の医療費負担の観点からも大きな損失でありその対応を確立することは喫緊の課題である。

研究成果の概要（英文）：We reviewed recent researches on cryotherapy for CIPN and found that two systematic reviews suggested the effectiveness of cooling for taxane-based anticancer drugs. It should be noted that in the development of interventions for CIPN, very few clinical trials have produced positive results with neurophysiological tests such as neuroelectric velocity testing, and it was considered important to ascertain symptoms through subjective patient assessment. In addition to the patient's treatment history, the patient's living situation and motor function were also considered to have a significant impact when objectively capturing CIPN. Therefore, we conducted a systematic review and network meta-analysis on the effects of whole-body exercise on CIPN. We also initiated a new observational study on CIPN assessment methods and post-treatment life and employment effects.

研究分野：支持療法

キーワード：末梢神経障害 支持療法 がん サバイバーシップ 臨床評価

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) は、がん治療の副作用として頻発し、障害をもたらすものである。冷却療法は、局所低体温療法であり、局所灌流を低下させることにより化学療法誘発性合併症を軽減することができる。我々は自己対照試験を実施し、Elastgel 冷凍手袋と靴下を用いた冷却療法は、パクリタキセルによる末梢神経障害の客観的および主観的症候の両方を予防する有意な効果を示した。しかし、米国食品医薬品局 (FDA) は、凍傷が 2 件発生したことを理由に、冷却療法用機器 (Elastgel frozen gloves and socks) の製品回収を発表した。がん化学療法中の冷却療法には適切な代替機器がなく、今回の回収はがん患者に大きな不利益をもたらすことになる。そのため、多くの病院が手袋や靴下の返却を拒否した現状がある。また、製造会社からは事例に関する詳細な情報が示されず、製品と凍傷リスクとの因果関係を特定することはできなかった。このような状況下において、限られた医療資源を効率的に活用し、より安全な CIPN の個別対処を開発する必要があった。

## 2. 研究の目的

本研究計画の目的は、がんサバイバーの Quality of Life (QOL) の改善を目指し、客観的指標と自覚症状のデータに焦点を当て CIPN の症状増悪や予防効果に影響を与える要因を明らかにすることで、CIPN に対する個々の患者に最適な治療法を提供するための基盤を構築することである。さらにデータ解析の結果を整理し、専門学会等を通じて成果を発表し、CIPN 対策の普及と実装について広く議論を深めることで、CIPN の改善に寄与することを目指す。本研究計画の遂行により、CIPN 治療の新たな展開が期待できる。

## 3. 研究の方法

### (1) 冷却研究のサブグループ解析

冷却の程度に関連した不快な症例が多く報告され、臨床試験における脱落の要因ともなっている。冷却療法の作用機序仮説は、冷却により末梢血流量が減少し、それによって末梢組織の抗がん薬曝露量が低下、結果として副作用の発症頻度が下がるという理論に基づいている。そこで冷却研究で得られたデータの解析を行った。

### (2) 運動介入のネットワークメタ解析

全身運動はその効果が多岐にわたる介入である、CIPN だけでなくがん治療中から治療後の QOL に影響を与えることが指摘され、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドラインでは、積極的ながん治療を受ける患者に対して支持的または緩和的ケアとして定期的な運動が推奨されている。そこで CIPN の改善を目的とした全身運動の QOL への影響を評価したランダム化比較試験 (RCT) を対象に、系統的レビューとネットワークメタ解析 (NMA) を行った。対象となる RCT は、2019 年の系統的レビューと、2023 年までに公表された新たな RCT から選ばれた。各 RCT のバイアスのリスクを評価し、運動が患者の報告した QOL に対する比較的な効果を NMA により評価した。さらに、運動が QOL スコア、患者が報告した CIPN 症状、痛みに及ぼす効果をメタ解析で評価した。

### (3) 評価方法検討と Web 調査の実施

CIPN の評価として何が妥当であるか検討を行った。また CIPN が QOL に与える影響として対象者がどのような就労環境・就労状態にあるのかも重要であることが示唆された。そこで、Web アンケートを用いてがんサバイバーの身体的及び精神心理的な課題と就労状況を評価した。評価項目には労働能力指数 (Work Ability Index)、苦痛症状の発現状況と日常生活への影響の程度を含めた。

## 4. 研究成果

### (1) サブグループ解析

我々の冷却介入研究では、週 1 時間のパクリタキセル投与が予定されている乳がん女性 40 名のみを対象とし、末梢神経障害、神経痛、浮腫 (CTCAE グレード 2 以上)、レイノー症状、末梢動脈虚血、手足症候群など凍傷のリスクが高い患者を除外したため、凍傷のリスクは低いセッティングであった。さらに、患者が冷痛を訴えた際に不織布製のインナーカバーを装着し、冷感不快感の軽減と凍傷の回避を図った。また、冷却手袋・冷却靴下装着後 15 分間は、最も耐え難い時間帯とされており (図 1)、冷却療法を受ける際の急激な皮膚温度の低下を緩和することができた。パクリタキセルの血中濃度がパクリタキセル点滴終了時に最も高くなるという薬物動態のデータから、局所灌流を低下させる冷却療法は点滴終了時の血流量を低下させる必要があると考えられた (図 1)。点滴終了時の皮膚温度は、カバーリングの有無による差はなかったが (図 1)、皮膚温度の低下速度や冷却療法の効果に支障をきたす可能性がある。そこで、

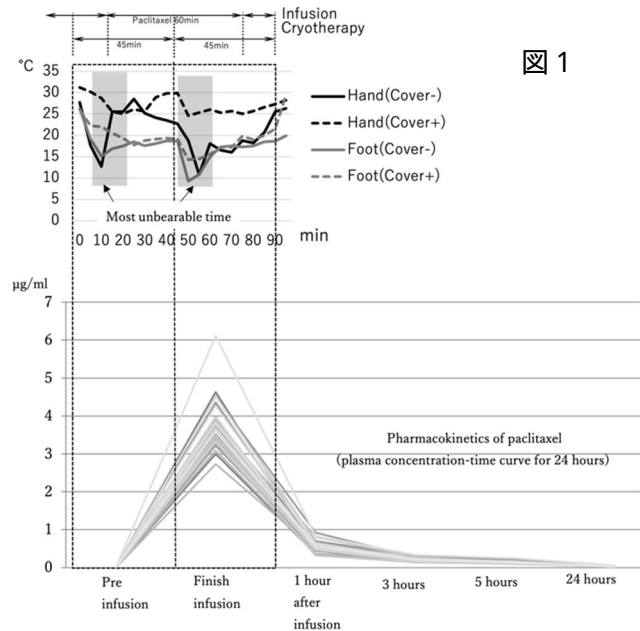


図 1

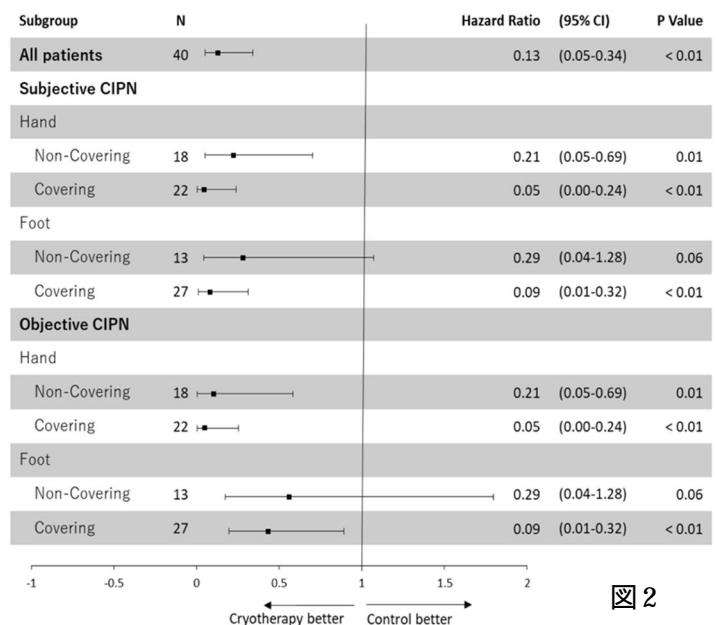


図 2

カバーリングの有無によるサブグループ解析を行い、ハザード比を比較した。化学療法 6 サイクル以上で被覆を使用した患者を「被覆あり」とした (手 n = 22、足 n = 27)。解析の結果、Semmes - Weinstein モノフィラメントテストで評価した客観的 CIPN、患者の神経毒性アンケートで評価した主観的 CIPN においても、被覆を伴い急激な温度変化を避けた冷

却療法は CIPN の予防に十分であった( 図 2 )。非薬物療法の実装には人的コストがかかる。今回の被覆冷却のように効果的で安全な温度設定を個々の患者に臨床実装するためには、新しい冷却療法用機器の開発が必要であると考えられた。そこで別研究予算枠にて医療機器開発に着手し、現在治験フェーズに移行している。

## (2) ネットワークメタ解析

8 つの運動介入を比較する 12 の研究( 運動群 540 人、対照群 527 人 ) が含まれ、全ての研究で高いバイアスリスクが確認された。メタ解析では、運動が QOL を有意に改善し、重篤な有害事象は報告されなかった。CIPN の症状と痛みも運動により改善傾向にあった。NMA からは、筋力とバランストレーニングの組み合わせが QOL スコアと CIPN の症状の改善に最も効果的であると示された。結果として、運動介入は安全であり、QOL の改善に効果的であることが確認された。

## (3) 評価方法検討と Web 調査の実施

評価方法に関しては、既報で測定方法により妥当性と信頼性が大きく異なること、客観的評価でなく患者報告型アウトカム( PRO ) が最も一般的であることが指摘されている。米国がんセンターでは EORTC QLQ-CIPN20 が臨床試験においては推奨されるという結論が出されていた。本邦における CIPN ガイドライン策定時にも採用論文の多くは PRO を採用していることが明らかとなった。また Web 調査の結果、本研究では就労障害のあるがん患者・サバイバーはしびれや認知機能障害を有意に報告していた。今後、QOL 指標および適切な評価方法を検討していく。

## 引用文献

Hanai, Akiko, et al. "Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective self-controlled trial." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 110.2 (2018): 141-148.

Chan, Alexandre, et al. "A global survey on the utilization of cryotherapy and compression therapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Supportive Care in Cancer* 30.12 (2022): 10001-10007.

Ligibel, Jennifer A., et al. "Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline." *Journal of Clinical Oncology* 40.22 (2022): 2491-2507.

Park, Susanna B., et al. "Overview and critical revision of clinical assessment tools in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity." *Journal of the Peripheral Nervous System* 24 (2019): S13-S25.

Dorsey, Susan G., et al. "The national cancer institute clinical trials planning meeting for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 111.6 (2019): 531-537.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Nakagawa
2. 発表標題 Exercise intervention for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and network meta-analysis
3. 学会等名 MASCC/JASCC/ISOO 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 華井明子
2. 発表標題 多職種で行うしびれのマネジメント2021 昨今のエビデンスとリハビリテーションからみたしびれの対策
3. 学会等名 日本緩和医療学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Natsuki Nakagawa, Sena Yamamoto, Akiko Hanai, Ayano Oiwa, Harue Arao
2. 発表標題 Exercise intervention for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and network meta-analysis
3. 学会等名 MASCC/JASCC/ISOO 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 華井明子
2. 発表標題 しびれのマネジメント2020：しびれに対する非薬物介入の昨今の動向：予防から生活障害軽減まで
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア 合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 華井明子
2. 発表標題 支持療法の温故知新：歴史から学ぶCIPNに対する支持療法と今後の展望
3. 学会等名 日本サポーターブケア学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hanai .A
2. 発表標題 Effects of Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Self-Controlled Clinical Trial.
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacology Society. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------