

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月21日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590779

研究課題名（和文）

化学療法による末梢神経障害に対する治療法の開発－臨床研究と動物実験による解明－

研究課題名（英文）

Development of the therapy for the peripheral neuropathy by the chemotherapies

研究代表者

福田 文彦（FUKUDA FUMIHIKO）

明治国際医療大学・鍼灸学部・准教授

研究者番号：80238485

研究成果の概要（和文）：

タキサン系の抗癌剤では末梢神経障害のため、患者のQOL低下や投薬中止を余儀なくされるが、有効な治療方法はない。我々は、その末梢神経障害に対して鍼治療の安全性と効果を臨床研究、基礎研究から明らかにすることを目的とした。

ヒストリカルコントロール（Weekly-Paclitaxel療法12週連続投与）では、投与回数（蓄積容量）に依存して、自覚症状（VAS）、感覚機能（SWMT）は増悪する傾向を示した。末梢神経障害が発症した患者（Paclitaxel療法）に対する鍼治療では、鍼治療では中等度以上の有害事象は認められず、自覚症状（VAS）は有意に軽減した。有効条件の検討では、末梢神経障害が軽度である症例において鍼治療の有効性がより高いことが示唆された。モデル動物を用いた基礎研究では、鍼通電刺激は、Paclitaxelに伴う末梢神経障害による機械的閾値の低下と血流を改善した。

これらのことから、Paclitaxel投与による末梢神経障害に対する鍼治療は、安全で有効な治療方法であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Anti-cancer agents which contain taxane often induce peripheral neuropathy, which lead to deterioration of quality of life (QOL) of the patient and/or discontinuation of the treatment. Efficacy of conventional medication on the peripheral neuropathy is limited. Aim of our study was to evaluate the safety and the effect of acupuncture on taxane-induced peripheral neuropathy through both clinical and experimental studies.

In the patients who were administered paclitaxel weekly for a total of 12 weeks, subjective symptoms (measured with a visual analogue scale) and sensory threshold (evaluated with Semmes-Weinstein Monofilament test) showed a marked deterioration depending on the administered dose. Weekly acupuncture for a total of six sessions significantly ameliorated subjective symptoms of the patients who were suffered from paclitaxel-induced peripheral neuropathy with minimal adverse events. The effect of acupuncture was found to be more significant among patients with mild or moderate neuropathy. In the experimental study using an animal model, electroacupuncture improved decrease in the threshold to the mechanical stimulation and peripheral blood flow induced by administration of paclitaxel.

These results suggest that acupuncture could be a safe and effective treatment for paclitaxel-induced peripheral neuropathy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	2,700,425	810,000	3,510,425
平成 22 年度	500,055	150,000	650,055
平成 23 年度	400,026	120,000	520,026
総計	3,600,506	1,080,000	4,680,506

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：癌・統合医療・鍼治療・化学療法・末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

女性の悪性腫瘍、中でも乳癌ならびに卵巣癌における化学療法でよく用いられているタキサン系薬剤では用量に応じておこる悪心・嘔吐・骨髄抑制・末梢神経障害・筋肉痛・関節痛といった有害事象のため、投薬中止を余儀なくされ、プロトコルから脱落することがしばしばある。とりわけ、末梢神経障害（痛みを伴うしびれ）に対しては現行の治療で有効なものはなく、患者のQOLを著しく低下させている。

我々は、糖尿病性神経障害に対する鍼灸治療の効果を臨床的、基礎的に検討しており、それらの症状を鍼刺激が軽減することを明らかにしている。その作用機序は、内因性鎮痛機構の賦活、神経血流の増加(Inoue M et al: Acupunct Med. 2005)、神経再生(Inoue M et al.: Acupunct Med. 2003)、血管新生の可能性(小田剛：全日本鍼灸学会雑誌. 2004)によるものと考えている。

タキサン系薬剤を使った化学療法に伴う末梢神経障害は、微小管を標的に作用することによりがん細胞の増殖を押さえるため、神経細胞の微小管も傷害され、神経障害を引き起こす。しかし、多くの患者では投薬を中止（終了）後には時間経過とともに症状が軽減する病態である。これらのことから上記の機序を有し、糖尿病性神経障害やHIVにより末梢神経障害を軽減させる鍼治療は、化学療法による末梢神経障害に対しても効果を示すという仮説をたてた。

2. 研究の目的

本研究では、鍼治療の効果を臨床研究と基礎研究（動物実験）の両面から明らかにすることが特徴である。

臨床研究では、タキサン系薬剤の末梢神経障害に対する鍼治療の安全性と効果、効果を示す条件について客観的指標を用いて明らかにする。

基礎研究では、動物モデルを用いて鍼治療（鍼通電刺激）の作用機序を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

1) 臨床研究

1-1) Paclitaxel 投与による末梢神経傷害の発症状況

・対象  
大阪プレストクリニックにて Weekly Paclitaxel を 12 週連続投与する患者(術前・術後)

・評価方法  
自覚症状の評価(毎回)：VAS  
感覚機能評価(1・6・12 回目)：  
Semmes-Weinstein Monofilament Test (SWMT)  
痛みの評価(1・6・12 回目)：  
McGill Pain Questionnaire (MPQ)  
全身状態評価尺度(1・6・12 回目)  
M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)

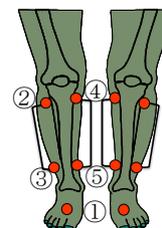
1-2) Paclitaxel 投与による末梢神経傷害発症患者に対する鍼治療の安全性と効果

・対象  
大阪大学医学部附属病院補完医療外来で実施している「がん化学療法後に出現するしびれに対する鍼治療に関する臨床試験」に参加した患者のうち、Paclitaxel により誘発された下肢末梢神経障害（しびれ）を有する患者

・鍼治療の方法

治療部位(経穴名)

- ①太衝(たいしょう)
- ②陽陵泉(ようりょうせん)
- ③懸鐘(けんしょう)
- ④陰陵泉(いんりょうせん)
- ⑤三陰交(さんいんこう)



## 治療方法

- 1 回目：すべての部位に置鍼術 10 分間
- 2 回目以降：太衝は置鍼術、陽陵泉-懸鐘、陰陵泉-三陰交は鍼通電療法 (2Hz) 10 分間

## 治療頻度

週 1 回 (計 6 回治療)

## ・評価方法

自覚症状の評価(毎回)：VAS

感覚機能評価(1・7 週目)：

Semmes-Weinstein Monofilament Test (SWMT)

痛みの評価(1・7 週目)：

McGill Pain Questionnaire (MPQ)

全身状態評価尺度(1・7 週目)：

M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)

## 2) 基礎研究(動物実験)

### 2-1) Paclitaxel 投与に伴う末梢神経障害に対する鍼治療効果の検討

#### ・モデル動物

雄性 SD 系ラット 7-8 週令(300g-320g)に Taxol(1 mg/kg)を隔日 4 回(累積 4 mg/kg)投与してモデル動物(Rosemary C. Polomano: Pain 94: 293-304)を作成した。

#### ・群分け

コントロール群(n=3)、鍼通電強刺激(2Hz 3mA)群(n=4)、鍼通電弱刺激(2Hz 0.07mA)群(n=6)の 3 つの群に分けた。

#### ・鍼通電刺激

右後肢(足三里・懸鐘相当部位)へ 2Hz 3mA もしくは 2Hz 0.07mA の刺激を 30 分間、Taxol 最終投与後 4 日目よりイソフルラン麻酔下にて 2 回/週の間隔にて行った。

#### ・評価方法

機械的閾値を Von Frey test、末梢循環を放射温度計による皮膚温にて評価した。

## 4. 研究成果

### 1) 臨床研究

#### 1-1) Paclitaxel 投与による末梢神経障害の発症状況

##### ・対象者

本調査に同意が得られた患者 21 名のうち評価対象者となったのは 18 名(脱落 3 名: 薬剤の変更 2 名/評価データの欠落 1 名)であった。

##### ・末梢神経障害に対する使用薬物

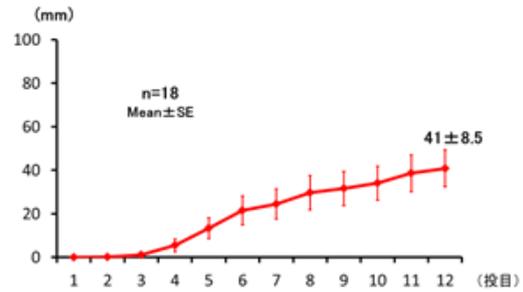
末梢神経障害に対しては、午車腎気丸 17 名、ピドキサール 18 名、モービック 2 名、リリカ 3 名が投与されていた。

##### ・自覚症状の評価：VAS

手足とも Paclitaxel 投与 3 投目(4 投目時評価)頃よりしびれを自覚するようになり、以後は投与回数に依存して増悪する傾向を示した。12 回目投与時では、足のしびれは

41±8.8(最少 0mm、最大 100mm)、手のしびれは 40±8.5(最少 0mm、最大 100mm)となった。

### 足のしびれの自覚症状 Visual analogue scale (VAS)



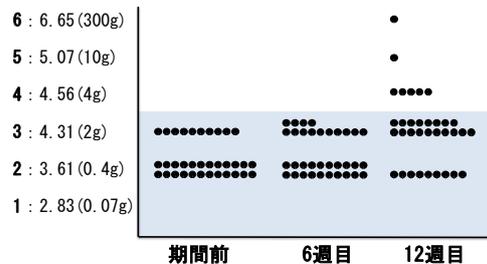
12 回投与時によるしびれの発症率は、しびれを自覚した者では、94.4% (17/18 名: 手のみ 1 名、手足両方 16 名)。VAS10mm 以上の者では 64.7%であった。

#### ・感覚機能評価：SWMT

本調査で用いた SWMT は、6 本の異なるフィラメントを患者の足底上部にフィラメントが曲がるまで押し当て、患者が認識できる最小のフィラメントを記録した。記録は各患者において両側足底で行ったため、全記録部位数は 36 部位 (18 名×両側)となった。

Paclitaxel 投与前に比べて 6 回目には、8/36 部位(患者数 5 名)、12 回目には、21/36 部位(患者数 12 名)で触覚閾値の低下が認められた。12 回目に 3 部位が 2 段階以上低下した。

### 感覚機能の評価: SWMT の変化



#### ・痛みの評価：MPQ

痛みの性質として、感覚指標群(はれたような、ちらちらするなど)が最も多く 6 回目より 12 回目が多い結果となった。12 回目の痛みの強度は、「痛みなし: 9 人」「ごく軽い痛み: 4 人」「心地悪い痛み: 3 人」「気が滅入る痛み: 1 人」「ひどい痛み: 1 人」であった。

#### ・全身状態評価尺度：MDASI

症状の強さに関する 13 項目を平均化したものを「症状スコア」、生活への支障に関する 6 項目を平均化したものを「支障スコア」として評価した。

症状スコアは、投与前 0.7 点(平均)が 6 回目 1.0 点、12 回目 1.4 点に軽度悪化した。  
支障スコアも投与前 0.7 点が 6 回目 0.8 点 12 回目 2.1 点に軽度悪化した。

1-2) Paclitaxel 投与による末梢神経傷害発症患者に対する鍼治療の安全性と効果  
・対象者

解析対象患者(n=15)は、全例女性の乳癌患者であり年齢(中央値[四分位範囲])は 53[40-57]であった。Paclitaxel 用量は全患者において 80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)で投与されており、1 回投与量(mg)は 123[118-127]、しびれ発症時総投与量(mg)は 493[339-620]、鍼治療開始時総投与量(mg)は 1025[780-1526]、しびれ発症から鍼治療開始までの持続期間(月)は 1[0.5-4]であった。対象患者のうち 11 名は、鍼治療期間中も PTX 投与を受けていた。また 9 名は、鍼治療期間前よりしびれに対して薬物療法(ビタミン剤や漢方薬など)を行われていたが、症状の変化は認められていなかった。National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 2007 年(NCI-CTCAE)の判定基準(神経障害:感覚性)による Grade 分類では、Grade 1:5 名、Grade 2:9 名、Grade 3:1 名であった。

・鍼治療の安全性

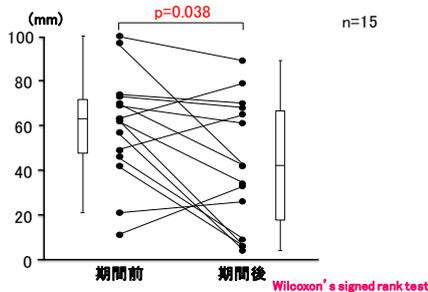
鍼治療による有害事象は、中等度以上は認められなかった。軽度なものは、軽度の倦怠感、下腿の軽度の違和感、軽度の症状悪化であった。

鍼治療の他の効果は、食欲・便通異常の軽減、睡眠障害の改善、身体が温まる、足の冷えの軽減であった。

・自覚症状の評価:VAS

下肢末梢神経障害のしびれの主観的評価である VAS は、鍼治療期間前の 63[46-73]と比較して、鍼治療期間後は 42[9-68]と有意(p=0.038, Wilcoxon's signed rank test)に改善した。

Visual analogue scale (VAS)



・感覚機能評価:SWMT

下肢末梢神経障害の客観的評価である

SWMT は、鍼治療期間前の 3.5[2-4]と比較して、鍼治療期間後は 3[3-4.3]と有意な変化は認められなかった(p=0.234, Wilcoxon's signed rank test)。

・全身状態評価尺度:MDASI

がん患者に出現する様々な症状の重症度と日常生活への影響を評価する MDASI の症状スコアは、鍼治療期間前の 2.7[1.2-3.1]と比較して、鍼治療期間後は 1.9[1.1-3.2]と有意な変化は認められなかった(p=0.798, Wilcoxon's signed rank test)。

支障スコアは、鍼治療期間前の 3[0.5-5.2]と比較して、鍼治療期間後は 2[0.7-3.7]と有意な変化は認められなかった(p=0.532, Wilcoxon's signed rank test)。

・鍼治療の有効条件の検討

鍼治療により自覚症状の軽減が認められた患者(軽減群)と認められなかった患者(不変群)を検討した。

軽減群と不変群では、軽減群において年齢が若い傾向、NCI-CTCAE の Grade が低い傾向、1 回投与量が多い傾向が認められたものの有意な差は認められなかった。また、しびれ発症時総投与量、鍼治療開始時総投与量、しびれ発症から鍼治療開始までの持続期間、PTX 投与方法、鍼治療期間中の PTX 投与の有無、しびれに対する薬物の有無といった背景因子にも有意な差は認められなかった。

軽減群と不変群の患者背景

	軽減群 n=7	不変群 n=8	P値
年齢(才)	42 [39-48]	57 [54-60]	0.064
1回投与量(mg)	127 [120-130]	116 [111-124]	0.056
しびれ発症時:総投与量(mg)	509 [354-1170]	373 [332-614]	0.563
鍼治療開始時:総投与量(mg)	1025 [780-1526]	1058 [734-1940]	0.908
しびれ持続期間(月)	1 [0.5-4]	1.25 [0.6-18]	0.722
PTX投与方法(12週:3投1休)	6:1	6:2	0.605
鍼治療期間中PTX投与(有:無)	5:2	6:2	0.876
しびれに対する薬物(有:無)	4:3	5:3	0.833
NCI-CTCAE(Grade 1:2:3)	4:2:1	1:7:0	0.083

Mann-Whitney's U test / Chi-square test

軽減群と不変群の鍼治療期間前における VAS は、両群間(軽減群:62[46-70]、不変群:66[28-74])において有意な差は認められなかった(p=0.772, Mann-Whitney's U test)。SWMT については、軽減群の 2.5[2-4]と比較して、不変群は 4[3-4.75]と異常値が多く、両群間に有意な差(p=0.035)が認められた。

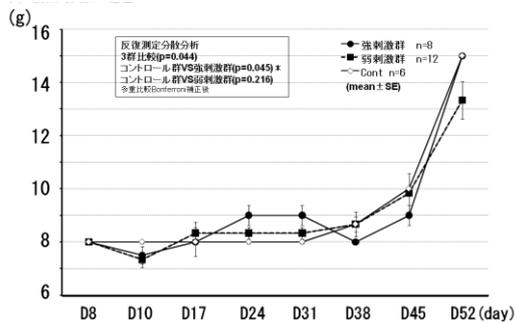
2) 基礎研究(動物実験)

2-1) Paclitaxel 投与に伴う末梢神経障害に対する鍼治療効果の検討

・機械的閾値:フォンフライテスト(Von-Frey test)

タキソール投与による機械的閾値の低下が正常値(タキソール投与前の値)に戻るまでの日数は、コントロール群では 52 日 3 匹、

59日0匹、強刺激群では52日4匹、59日0匹、弱刺激群では52日4匹、59日2匹であり、3群間での有意な差(p=1.000)は認められなかった。



機械的閾値は、D8(鍼通電刺激直前)では強刺激群 8.0±0.0g、弱刺激群 8.0±0.0g、コントロール群 8.0±0.0g が、D52 では強刺激群 15.0±0.0g、弱刺激群 13.3±0.7g、コントロール群 15.0±0.0g へと変化した。各群単独での経過では、強刺激群、弱刺激群、コントロール群とも有意に変化(全て p<0.01)したが、3群共に、D8を基準とした多重比較では有意な変化(全て p>0.05)は認められなかった。

D8(鍼通電刺激開始直前)からの経過における3群間の比較では、経過において有意な差(p=0.044)が認められた。

#### ・皮膚温度

足背の皮膚温度変化は、D8(鍼通電刺激直前)では強刺激群 92.7±3.4%、弱刺激群 92.3±2.0%、コントロール群 101.2±2.6%が、D52では強刺激群 100.4±1.8%、弱刺激群 99.5±1.8%、コントロール群 88.7±4.1%へと変化した。各群単独では、強刺激群、弱刺激群は経過において有意に上昇(p=0.040、p=0.025)し、コントロール群は有意な差(p=0.230)を認めなかった。足底の皮膚温度変化は、D8では強刺激群 92.8±3.5%、弱刺激群 92.8±2.0%、コントロール群 100.0±3.0%が、D52では強刺激群 100.1±1.94%、弱刺激群 99.3±1.6%、コントロール群 90.8±3.7%へと変化した。各群単独では、強刺激群、弱刺激群は経過において有意に上昇(p=0.048、p=0.016)し、コントロール群は有意な差(p=0.132)を認めなかった。

D8(鍼通電刺激開始直前)からの経過における3群間の比較では、経過において足背・足底ともに有意な差(足背：p=0.009、足底：p=0.033)が認められた。

各群間での比較では、強刺激群とコントロール群間において、足背に有意な差(p=0.048、Bonferroni 補正後)が認められたが、足底では有意な差(p=0.117、Bonferroni 補正後)は認められなかった。弱刺激群とコントロール

群間では、足背・足底ともに有意な差(足背：p=0.015、足底：p=0.033、Bonferroni 補正後)が認められた。強刺激群と弱刺激群間には有意な差(足背：p=1.00、足底：p=1.00、Bonferroni 補正後)は認められなかった。鍼通電刺激群では、皮膚温度が上昇する傾向を示した。

これらのことから、Paclitaxelによる末梢神経障害に対する鍼治療は、安全で有効な治療方法であることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計17件)

- ①生活習慣病に対する統合医療的アプローチ：伊藤壽記、福田文彦、他(8名中7番目)、日本統合医療学会誌(査読無)4(1)：14-23、2011.
- ②肺癌の化学療法に伴う急性嘔気の変延に対する鍼灸治療の2症例：山崎 翼、福田文彦、他(6名中2番目)、全日本鍼灸学会雑誌(査読有)61(1)：68-76、2011.
- ③Central sensitization of nociceptive neurons in rat medullary dorsal horn involves purinergic P2X7 receptors：Itoh K et al. (6名中1番目)、Neuroscience(査読有)192：721-31、2011.
- ④Effect of acupuncture depth on muscle pain：Itoh K et al. (3名中1番目)、Chinese Med. (査読有)6：24、2011.
- ⑤がん化学療法による末梢神経障害に対する鍼治療の安全性と有効性について：福田文彦、他(10名中1番目)、全日本鍼灸学会雑誌(査読無)60(4)：694-696、2010.
- ⑥ストレスマネジメントを鍼灸師は治療にどう活かすか：福田文彦(1名中1番目)、鍼灸Osaka(査読無)26(1)：49-54、2010.
- ⑦慢性疲労に対する鍼治療の臨床的有効性の検討：山崎 翼、福田文彦、他(5名中2番目)、日本末病システム学会雑誌(査読有)15(2)：186-196、2010.
- ⑧肺炎による咳嗽とそれに伴う身体疼痛に対する鍼治療の1症例：小西未来、福田文彦、他(8名中4番目)、全日本鍼灸学会雑誌(査読有)60(1)：84-90、2010.
- ⑨Effects of acupuncture to treat fibromyalgia: A preliminary randomized controlled trial：Itoh K et al. (2名中1番目)、Chinese Med (査読有)5：11、2010.
- ⑩Carrageenanの筋注により引き起こされた筋痛モデルに対する鍼通電の効果：皆川陽一、伊藤和憲、他(4名中2番目)、Pain Res(査読有)25：211-221、2010.
- ⑪脳報酬系に対する鍼灸治療の影響：福田文

彦、他(4名中1番目)、鍼灸 Osaka(査読無)25(3):257-263、2009.

- ⑫肩こりと肩上部の硬さとの関係:奥野浩史、福田文彦、他(8名中4番目)、全日本鍼灸学会雑誌(査読有)59(1):30-37、2009.
- ⑬肩こりの自覚度の改善と鍼灸施術箇所数との関係:竹田太郎、福田文彦、他(8名中4番目)、全日本鍼灸学会雑誌(査読有)59(5):503-504、2009.
- ⑭A pilot study on using acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation to treat chronic non-specific low back pain: Itoh K et al. (4名中1番目)、Comple Therap Clin Practice(査読有)15(1), 22-25, 2009.

[学会発表] (計13件)

- ①パクリタキセルによる末梢神経障害に対する鍼治療:久保春子、福田文彦(13名中2番目)、石崎直人、伊藤和憲、伊藤壽記 他:第48回日本癌治療学会学術集会、2011.
- ②肺癌に対する化学療法に伴う急性嘔気の一遷延に対する鍼灸治療の2症例:山崎 翼、福田文彦(7名中2番目)、石崎直人 他:第51回日本呼吸器学会学術講演会、2011.
- ③鍼灸を導入した統合医療の実践例—大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座における鍼灸を導入した補完医療:福田文彦(10名中1番目)、石崎直人、伊藤和憲、伊藤壽記 他:第59回全日本鍼灸学会学術大会、2010.
- ④癌骨転移による病的骨折に伴う疼痛に対する通電療法の1症例:小西未来、福田文彦(8名中6番目)、石崎直人 他:第59回全日本鍼灸学会学術大会、2010.
- ⑤がん化学療法による末梢神経障害に対する鍼通電療法の効果:久保春子、福田文彦(8名中2番目)、伊藤和憲、石崎直人、伊藤壽記:第59回全日本鍼灸学会学術大会、2010.
- ⑥がん化学療法による末梢神経障害に対する鍼通電療法の効果:福田文彦(8名中1番目)、伊藤和憲、石崎直人、伊藤壽記 他:第59回全日本鍼灸学会学術大会、2010.
- ⑦パクリタキセルに伴う末梢神経障害に対する鍼刺激効果の検討:波多野朝香、福田文彦(11名中2番目)、伊藤和憲、石崎直人、伊藤壽記 他:第59回全日本鍼灸学会学術大会、2010.
- ⑧肺癌の化学療法による副作用に対する鍼灸治療の1症例:小西未来、福田文彦(9名中4番目)、石崎直人 他:第58回全日本鍼灸学会学術大会、2009.
- ⑨がん化学療法による末梢神経障害に対する鍼通電療法の効果:福田文彦(7名中1番目)、伊藤和憲、石崎直人、伊藤壽記:第58回全日本鍼灸学会学術大会、2009.

[図書] (計1件)

- ①「Integrative Oncology」D. Abrams & A. Weil 編 監訳; 伊藤壽記、上島悦子、「がんの統合医療」分担執筆; 福田文彦、石崎直人、伊藤和憲 他 メディカルサイエンス・インターナショナル社 (2010)

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

福田 文彦 (FUKUDA FUMIHIKO)  
明治国際医療大学・鍼灸学部・准教授  
研究者番号:80238485

### (2)研究分担者

伊藤 和憲 (ITHO KAZUNORI)  
明治国際医療大学・鍼灸学部・准教授  
研究者番号:90351353

### (3)連携研究者

石崎 直人 (ISHIZAKI NAOTO)  
明治国際医療大学・鍼灸学部・教授  
研究者番号:90212878

伊藤 壽記 (ITHO TOSHINORI)  
大阪大学大学院・医学系研究科・教授  
研究者番号:20231152