

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460230

研究課題名(和文)抗癌剤による末梢神経障害の知覚痛覚定量分析装置を用いた客観的評価方法の確立

研究課題名(英文)Objective evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using quantitative pain measurement system

研究代表者

佐藤 淳也 (Sato, Junya)

岩手医科大学・薬学部・講師

研究者番号：40616413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法による末梢神経障害(CIPN)の評価は、患者の主観的表現から判断されるため、客観性が乏しいことがある。そこで、知覚痛覚定量分析装置(Pain vision)を用いてCIPNの客観的評価を検討した。CIPN発現時の痛み度((疼痛感知感電流値-最小感知電流値)÷最小感知電流値×100)は、化学療法開始前に比べ有意な低下を認めた。Pain vision®は、医療者評価による主観的なCIPN評価を補完する非侵襲的かつ簡便な客観的CIPN検出法となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：For an evaluation of peripheral neuropathy (CIPN) with the chemotherapy, objectivity may be poor because it is determined by the subjective expression of the patients. We attempted an objective evaluation of paclitaxel-induced CIPN using quantitative pain measurement system (Pain vision®). The pain degree (pain perception current value - smallest perception current level) ÷ smallest perception current value × 100) at the CIPN development by the medical professional evaluation (CTC-AE) was significantly decreased as compared to that of before chemotherapy initiation. Pain vision might become the noninvasive and convenient objective CIPN detection tool to supplement subjective CIPN evaluation.

研究分野：臨床薬学(がん化学療法)

キーワード：がん化学療法 末梢神経障害 知覚痛覚定量分析装置 パクリタキセル 末梢神経障害質問票(PNQ)

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤による末梢神経障害(CIPN)は、タキサン系やプラチナ系抗癌剤、ビンカアルカロイド等を使用した場合に累積投与量に応じて発生する難治的な副作用である。これら CIPN の症状は、四肢末梢の手袋靴下型の軽度の感覚鈍麻 (hypesthesia) や感覚過敏 (hyperesthesia) 異常感覚 (dysesthesia) などとして発症し、投与量累積的にその範囲や程度が拡大する。CIPN は、重篤化すると長期に持続する。CIPN の重篤化は、生活の質 (QOL) のみならず、長期にわたり日常生活動作 (activities of daily living;ADL) に支障を生じる。これら CIPN に対しては、抗うつ薬 (三環系抗うつ薬; アミトリプチリンやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬; デュロキセチン)、抗てんかん薬 (カルバマゼピンやプレガバリン)、牛車腎気丸などが用いられている。しかし、これら薬剤の効果は、ないか限定的である。従って、CIPN は、早期発見と早期対処が重要である。

これまで神経障害性疼痛の評価は、NRS や VAS による痛み評価を行っている。NRS や VAS の利点は、測定が簡単で個人の痛み推移は把握しやすい。しかし、VAS や NRS による痛み評価は、怒りや社会的な孤独感など心理的影響を受けやすい。NRS の欠点として、患者の数字の好みに左右される。VAS や NRS は、小児や高齢者では理解しがたいかもしれない。また、その他の CIPN の評価方法としては、NCI-CTCAE ver4.0 が医療者評価として、FACT-GOG/Ntx や Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) が患者評価として使われている。CIPN の医療者評価は、患者の主観的表現からのみ判断されるため、客観性が乏しい可能性がある。つまり、医療者評価と患者評価の比較においては、医療者評価において症状の過小評価が指摘されている。また、質問紙による患者評価は、文書の理解不足の可能性、質問数が多いなど実臨床において利便性が悪い問題がある。従って、これら医療者および患者評価を補完する客観的な CIPN 評価が必要である。

2. 研究の目的

知覚痛覚定量分析装置(ニプロ Pain Vision[®])は、被験者の指先等に装着した電極から微弱な電流を流し、最小感知電流および疼痛感知電流を測定することによって疼痛の程度を定量化する装置である。痛みは、その種類により、3種の神経線維によって伝わる。つまり、触覚、圧迫感覚は A 繊維、機械的刺激、温度、瞬間的な痛み; A 繊維、遅い焼け付く痛みは C 繊維が伝搬する。Pain vision[®]は、Aβ および Aδ 繊維を刺激し、その神経機能の評価する。これまで、糖尿病性神経障害や帯状疱疹後神経障害、がん性疼痛については、Pain vision[®]を用いた重症度および治療効果の判定の有効性が報告されている。これら、Pain vision[®]を用いた測定は、

保険診療のもとで行われている。しかし、CIPN の客観的評価に Pain vision[®]を使用した報告はない。そこで、本研究は、タキサンおよびプラチナ系抗がん剤投与患者における CIPN の発症を Pain vision[®]にて検出可能か予備的に検証した。

3. 研究の方法

【対象患者】

対象は、2014年7月から2015年11月までに、岩手医科大学附属病院において、3週毎に175mg/m²のパクリタキセルと白金製剤(カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン)およびペバシズマブの投与を受けた婦人科がん患者とした。このうち、Performance scale 2 以下、糖尿病やリンパ浮腫、リウマチ等の既往がない初発患者のうち、試験への同意の得られた患者に対して調査した。また、CIPN の解析は、4サイクル以上治療が継続され、かつ自施設内で症状を追跡できた患者に行った。

【評価項目】

CIPN は、末梢感覚性神経障害を評価した。医療者 (主治医あるいは薬剤師) による評価は、有害事象共通用語規準 (CTC-AEv4.0-JCOG) を用いた。また、患者による評価は、末梢神経障害質問票 (Patient Neurotoxicity Questionnaire: PNQ) を使用した。PNQ は、スケール A(no neuropathy) からスケール E(severe neuropathy) まで、5段階に評価する方法である (表 1)。

Table 1. Grading of peripheral sensory neuropathy by the CTCAE ver. 4.0 and PNQ

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
CTC-AE ver 4.0	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
	Scale A	Scale B	Scale C	Scale D	Scale E
PNQ	I have no numbness, pain or tingling in my hand	I have mild tingling, pain or numbness in my hand. This does not interfere with my ADL.	I have moderate tingling, pain or numbness in my hand. This does not interfere with my ADL.	I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hand. This interferes with my ADL.	I have severe tingling, pain or numbness in my hand. It completely prevents me from doing most ADL.

【Pain vision[®]による評価】

Pain vision[®] (PS-2000N;ニプロ(株))による CIPN の評価は、専用プローブ(ディスク電極 EL-PATCH)を指先に貼付して行った (図 1)。刺激条件としては、電圧リミット 200V、電流リミット 256μA とした。プローブから流れる電流値を経時的に増加させた。電流が最大リミットになるまでの時間を 30 秒として設定した。被験者が初めて電流を感知した電流値 (最小感知電流値) 時に、被験者はハンドスイッチを押すことにより測定した。また、同様に初めて電流を疼痛として感知した電流値 (疼痛感知電流値) を測定した。測定は、2 回行い、両電流値の平均数値を用いた。得られた数値より痛み度 (Pain

degree)は、(疼痛感知感電流値－最小感知電流値)÷最小感知電流値×100を算出した。

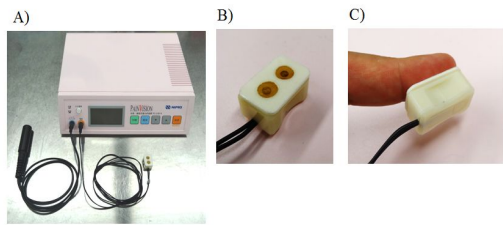


Figure 1. The device for quantitative analyses of perception and painful sensations and its probe.

A) The PainVision® PS-2100N main device, B) fingertip probe, and C) attached fingertip probe

【評価時期および解析】

いずれの評価も各サイクルの化学療法開始直前に、最大6サイクルまで行った。主要解析は、それぞれ医療者評価および患者評価によるCIPNを生じた患者について、化学療法開始前および症状発生後の痛み度の変化を比較した。また、CIPNを生じなかった患者における痛み度の変化も経時的に観察した。

4. 研究成果

【患者集積結果】

研究期間中、3週毎にパクリタキセルと白金製剤を使用した化学療法の施行患者は、98名であった。このうち、再発治療(29名)およびそれぞれ糖尿病(6名)、リウマチ(2名)、リンパ浮腫(1名)の既往、同意なし(3名)にて41名が対象外とした。試験への同意の得られた57名についてCIPNのモニタリングを行った。解析は、病勢悪化による中止(10名)および途中転院によるフォローアップ不良(6名)を除き、41名について行った。患者の背景と選択について図2および表2に示した。

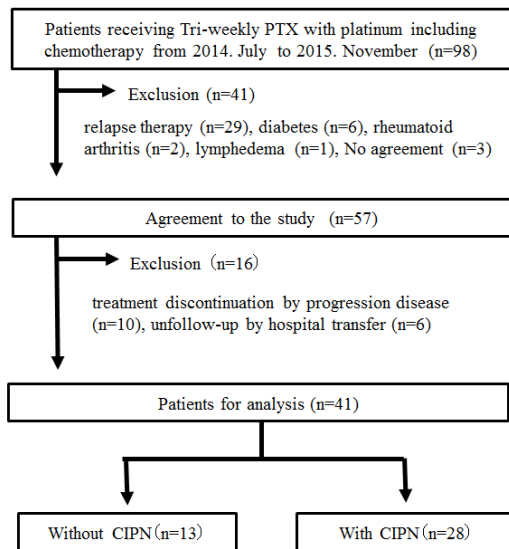


Figure 2. The CONSORT diagram of the study patients

Table 2. Backgrounds of the patients for analysis

	All patient (n=41)	With CIPN (n=28)	Without CIPN (n=13)
Age	55.8 ± 11.0	57.0 ± 10.7	53.2 ± 11.6
Cancer type			
Ovarian	22	16	6
Cervical	11	5	6
Endometrial	8	7	1
Regimen			
TC ± BV	34	27	7
TP	5	1	4
PTX + NED	2	0	2
Cycle	5.9 ± 0.4	5.9 ± 0.3	5.7 ± 0.7
Body-surface area (m ²)	1.484 ± 0.126	1.472 ± 0.121	1.509 ± 0.137
Cumulative PTX dose (mg/m ²)	1000.6 ± 101.3	1028.5 ± 38.6	940.8 ± 158.6
Cumulative Platinum dose			
CBDCA	2328.9 ± 305.5	2340.7 ± 294.5	2283.6 ± 366.7
CDDP	514.8 ± 112.4	296	331.8 ± 35.1
NED	604.0 ± 5.7	-	400

Values are indicated as means ± standard deviations. PTX: paclitaxel, CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, NED: nedaplatin, TC ± BV: bevacizumab (15 mg/kg) ± paclitaxel (175 mg/m²) + carboplatin (AUC = 6), TP: paclitaxel (175 mg/m²) + cisplatin (75 mg/m²), PTX-NED: paclitaxel (175 mg/m²) + nedaplatin (80 mg/m²).

【CIPN症状と痛み度】

医療者による評価(CTC-AE)で、28名(68.3%)の患者において2.5±1.1(平均±標準偏差)コース目からCIPNが生じた。これら患者において、重篤なCIPN(CTC-AE; grade≥3またはPNQ; scale E)は、発生しなかった。これら28名患者においてグレード1以上のCIPNを認めた68サイクルにおいて、化学療法前と症状発生時の痛み度は、全グレードおよびグレード1、グレード2以上のいずれにおいても有意に減少していた(図3)。

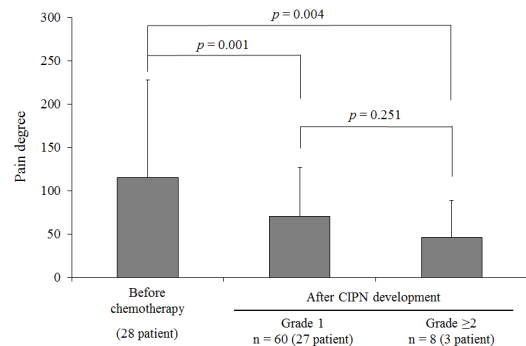


Figure 3. Changes in the pain degree by Pain Vision® at CIPN development as evaluated by a medical professional (CTCAE ver. 4.0). Values are indicated as means ± standard deviations. *p*-values were assessed with multiple comparison (Fisher's LSD test).

同様に患者による評価(PNQ)では、同様に28名の患者においてスケールB以上のCIPNを訴えた73サイクルにおいて、化学療法前と症状発生時の痛み度は、全スケールおよびスケールB、スケールCにおいて有意に減少した(図4)。

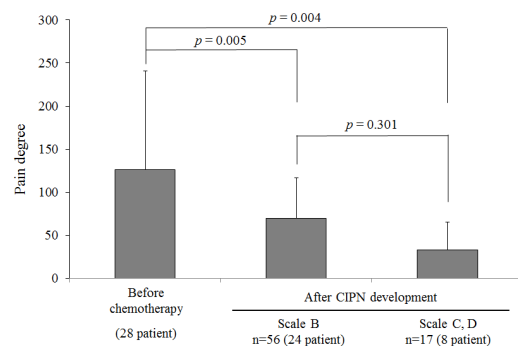


Figure 4. Changes in the pain degree by Pain Vision® at CIPN development as evaluated by the patient (PNQ). Values are indicated as means ± standard deviations. *p*-values were assessed with multiple comparison (Fisher's LSD test).

一方、CIPN を認めなかった 11 名における化学療法開始前の痛み度は、治療サイクルの経過によっても、有意な減少を認めなかった ($P=0.764$)。Pain vision[®]測定時の電流による痛みなどの有害事象を理由とした中止はなかった。

以上の結果より、Pain vision[®]による痛み度および痛み指数の低下は、症状発現と関連していた。特に解析対象の CIPN の殆どがグレード 1 の軽度な CIPN であるにも関わらず Pain vision[®]による検出が可能であった。Pain vision[®]は、医療者評価による主観的な CIPN 評価を補完する非侵襲的かつ簡便な客観的 CIPN 検出法となる可能性が示唆された。

【本研究の位置づけと今後の展開】

研究者らの知る限り本研究は、CIPN の客観的評価に対する Pain vision[®]の可能性を検討した初めてのパイロット研究である。しかし、次のような課題をさらに検証する必要がある。まず、Pain vision[®]による CIPN の検出が、PTX 以外の抗がん剤（オキサリプラチンやピンカアルカロイドなど）においても、再現されるのかについて、今後検討されるべきである。また、今回の被験者では、CIPN を発生した 28 名中、10 名、CIPN を発生しなかった 13 名 5 名が牛車腎気丸 ($n=8$)、メコバロミン ($n=3$)、オキシコドン ($n=3$)、デュロキセチン ($n=1$)、プレガバリン ($n=1$)、トラマドール ($n=1$) を使用していた。これら CIPN 対処薬が使用前あるいは症状が緩和された場合の痛み度の変化についても検証が必要である。さらに、どの程度痛み度が変動したら CIPN 発症を疑うのかについて、変動のカットオフ値があるのかについて検討が必要である。

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 1 件)

Junya Sato, Megumi Mori, Satoru Nihei1, Satoshi Takeuchi, Masahiro Kashiwaba, Kenzo Kudo, Objective evaluation of chemotherapy -induced peripheral neuropathy using quantitative pain measurement system (Pain Vision[®]), a pilot study. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences (掲載予定)

〔学会発表〕(計 1 件)

佐藤淳也、森恵、二瓶哲、竹内聡、柏葉匡寛、工藤賢三；知覚痛覚定量分析装置 (Pain vision[®]) を用いた化学療法誘発末梢神経障害の客観的評価. 第 54 回日本癌治療学会、平成 28 年 10 月 20 日 (横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者 佐藤淳也 (SATO, Jyunya)