

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750225

研究課題名(和文)大腸がんの術後補助化学療法による末梢神経障害の客観的評価と温熱療法介入の効果検証

研究課題名(英文) Effects of hyperthermic therapy intervention for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy

研究代表者

井平 光(Hikaru, Ihira)

国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・特任研究員

研究者番号：60516590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：進行性大腸がんの抗がん剤に使用されるオキサリプラチンは、副作用として高頻度(90%以上)で手足の異常感覚(しびれや痛み)を引き起こす。本研究では、手指の異常感覚を抑えることを目的として34名(男性22名、女性12名、平均年齢 63.5 ± 11.7 歳)の進行性大腸がん患者に対して温熱療法の効果を検証した。本研究の温熱療法は、充電式ホットインナーグローブを装着することと、普段の生活の中で手を冷たいもの(冷水や冷蔵庫など)に触れないようにする生活指導を含むものだった。平均3か月の温熱療法の結果として、異常感覚を抑制させる明確な効果は認められなかったが、握力の低下を予防する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) is manifested with the neuromyotonia-like acute transient syndrome, these symptoms have influence on the activities daily living or the quality of life in patients received outpatient chemotherapy. The purpose of this study was to examine the effect of hyperthermic therapy for OIPN in outpatient chemotherapy. Thirty four patients (22 men, 12 women, age; 63.5 ± 11.7 years) were assessed peripheral neuropathy of hands at baseline and carried out hyperthermic therapy. Hyperthermic therapy included the wearing of thermal glove and avoidance of cold exposure in daily living. As a result from this study, although hand grip were likely to protect the functional decline, no statistically significant effect was observed in assessment items.

研究分野：がん疫学

キーワード：がんリハビリテーション 外来化学療法 理学療法

1. 研究開始当初の背景

がんの治療法は、手術療法、化学療法、および放射線療法が3大療法とされ、なかでも分子標的薬などの開発により化学療法の治療成績が著しく向上している。また、近年の化学療法においては、在宅生活やQOL向上を目的として外来通院での化学療法が注目を集めており、外来化学療法の安全性と有効性は多くの研究報告によって確認されている。代表的な外来化学療法のひとつに進行性大腸がんの再発予防を目的に実施される術後補助化学療法があり、生存率の向上が認められている。そのキードラッグとして挙げられるのがオキサリプラチンである。オキサリプラチンは白金製剤に分類される抗がん剤で、がん細胞内のDNAと結合することでがん細胞の増殖を阻害すると考えられている。しかしながら、オキサリプラチンは重篤な副作用として末梢神経障害を高頻度(90%以上)で引き起こすことが明らかになっている。オキサリプラチン誘発性の末梢神経障害は冷感過敏を特徴とし、投与量に依存して症状が悪化していく。その症状は手足の異常感覚(しびれ感)、および疼痛を引き起こし、日常生活に支障をきたすほどの機能障害が出現することもある。また、末梢神経障害の重篤化がオキサリプラチンの投与量規制因子となっていることから、この症状に対する治療が急務の課題となっている。効果的な治療を実施するためには、正確な評価や診断が必須であり、現在使用されている主観的な評価指標に加えて、より詳細で客観的な評価手段が求められている。さらに、有効な治療としてCa/Mg静注や牛車腎気丸など薬物療法の効果を報告した研究はあるが、確立した治療には至っていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、外来化学療法でオキサリプラチンを使用している進行性大腸がん患者に対して、末梢神経障害の客観的評価指標の信

頼性を確認するとともに、手指のしびれ感を抑制することを目的とした温熱療法による介入効果を検証した。

3. 研究の方法

対象は、進行性大腸がんに対してオキサリプラチンを使用する外来化学療法を施行した患者34名(男性22名、女性12名、平均年齢 63.5 ± 11.7 歳)とした。当該研究を実施するに際し、がんの診断および治療は、医師が実施した。また、すべての対象者に対してヘルシンキ宣言に則り事前に実験の内容と目的を説明し、書面において同意を得た上で測定を行った。本研究は実施機関の倫理委員会の承認を得た上で行った。

治療開始前(ベースライン)に感覚評価を実施し末梢神経障害を観察した。また、初回の治療から6ヶ月後に再評価(事後評価)を実施した。評価者は感覚検査について十分に訓練された理学療法士が実施した。評価内容は以下の通りだった。

1. NCI-CTC (National Cancer

Institute-common toxicity criteria; 共通毒性基準): NCI-CTCは米国国立がん研究所が策定した抗がん剤の副作用を判定する国際的基準である。本研究ではこの原文を日本臨床腫瘍研究グループが翻訳した「神経障害-知覚性」領域の基準を使用した。Grade 0; 正常、Grade 1; 深部腱反射消失又は知覚異常(疼きを含む)や機能障害はない、Grade 2; 他覚的な知覚消失又は知覚異常(疼きを含む)機能障害はあるが日常生活に支障なし、Grade 3; 日常生活に支障をきたす知覚消失又は知覚異常、Grade 4; 機能を障害する恒久的な知覚消失、の5段階に分類される。

2. Visual Analog Scale (VAS): 最も広く用いられている評価法のひとつで、長さ10cmの黒い線(左端が「痺れなし」、右端が「想像できる最高の痺れ」)を患者さんに見せて、現在のしびれ感がどの程度か指し示してもらう方法。指し示された箇所を基準として

0~100 点に換算して評価した。

3. 末梢皮膚温度テスト：末梢の皮膚温を赤外線サーモグラフィー（平和テクノシステム社）によって測定した。本研究で使用した赤外線サーモグラフィーは小型携帯用カメラ（233 × 79 × 83mm、400 g、温度測定範囲 0~250、温度分解能 0.1）であり、手指末端の温度を分析対象とした。

4. 表在感覚閾値テスト：表在感覚閾値はモノフィラメント知覚テスター（酒井医療社）を使用して計測した。モノフィラメント知覚テスターは、太さの異なる 20 本のフィラメントがセットになっており、細いフィラメントから皮膚に刺激を与え、刺激を知覚できる閾値を計測した。このテストは神経障害の好発部位である指先で実施し末梢感覚障害を評価した。評価変数としては、対象者が知覚できる最小のフィラメントの重さを分析対象とした。

5. 二点識別覚テスト：ディスク・クリミネーター（酒井医療社）を使用し、複合的な体性感覚を評価した。変数としては、知覚できる最小の 2 点間距離を分析対象とした。

6. 手指巧緻性テスト：手指巧緻性はパーデューペグボード（酒井医療社）で測定した。パーデューペグボードでは一側の手指でピンをつまみホールに入れるという作業を繰り返すことで巧緻性を評価するテストである。評価変数としては、30 秒間で刺したピンの本数を分析対象とした。

7. 握力：感覚と運動の総合的な筋機能としてデジタル式握力計（酒井医療社）を使用して利き手の握力を測定した。

ベースラインの評価後に、対象者を介入群と対照群にランダムに分類し、介入群には、オキサリプラチン投与中に温熱グローブを装着させ、投与後の生活でも冷感暴露を避け

るように指導した。温熱グローブは、充電式ホットインナーグローブ【重量；手袋（片方）/50g、充電電池（片方）/70g、材質；手袋本体/フリースライクラ 95%、スパンデックス 5%、発熱繊維/ステンレス鋼繊維】を使用した。この温熱グローブは 3 段階の温度調節が可能であり、本研究では低温（約 40~45）による介入を実施した。冷感暴露に対する生活指導については、冷水に触れるときや冷蔵庫に手を入れるときには温熱グローブを装着するように指導した。また、身の回りの温度を視覚化（蛇口は何）したパンフレットを作成し配布することで、直接触れないように指導した。

統計学的分析として、ベースライン時と事後評価時に測定したそれぞれの評価指標について、反復測定による二要因の分散分析を実施し交互作用を算出した。

4. 研究成果

研究期間のなかで、対象者 34 名（介入群 17 名、対照群 17 名）のうち、26 名（介入群 14 名、対照群 12 名）が事後評価の実施を完了した。介入期間の平均日数は 89.9 (±7.9) 日だった。介入の中止理由としては、死亡、または症状悪化による治療中止および介入拒否だった。

オキサリプラチン由来の末梢神経障害に対する客観的評価の測定信頼性を確認するために、測定した評価指標について 2 回測定における Cronbach の係数を算出したところ、末梢皮膚温度テスト =0.958、表在感覚閾値テスト =0.930、二点識別覚テスト =0.916、手指巧緻性テスト =0.939、握力 =0.979 であり、それぞれの評価指標で高い信頼性が確認された。

また、介入効果を検証するため各変数について二元配置分散分析を実施した結果【介入群（ベースライン時平均値 ± 標準偏差 - 事後評価時平均値 ± 標準偏差）vs. 対照群（ベースライン時平均値 ± 標準偏差 - 事後評価時

平均値 ± 標準偏差), 交互作用 p-value】、NCI-CTC【(0.3 ± 0.8 - 0.7 ± 0.8) vs. (0 ± 0 - 0.8 ± 1.2), p=0.52】、VAS【(13.1 ± 25.8 - 20.6 ± 28.9) vs. (0.8 ± 2.6 - 21.3 ± 27.4), p=0.29】、末梢皮膚温度テスト【(33.8 ± 2.6 - 34.6 ± 1.5) vs. (34.9 ± 1.9 - 35.6 ± 0.9), p=0.87】、表在感覚閾値テスト【(0.7 ± 1.5 - 0.5 ± 0.5) vs. (0.3 ± 0.3 - 0.5 ± 0.5), p=0.42】、二点識別覚テスト【(5.7 ± 1.6 - 5.6 ± 1.5) vs. (6.4 ± 2.3 - 5.5 ± 1.2), p=0.09】、手指巧緻性テスト【(13.3 ± 1.8 - 13.2 ± 2.7) vs. (13.3 ± 1.8 - 13.7 ± 2.5), p=0.54】、握力【(31.4 ± 11.1 - 32.6 ± 9.9) vs. (30.9 ± 7.0 - 28.2 ± 7.8), p=0.06】であった。

オキサリプラチンは、高頻度で手指の末梢神経障害を誘発することが知られている。この末梢神経障害に対する具体的な治療を選択するためには、単に障害の有無だけでなく、障害の評価をより詳細に行う必要がある。本研究で調査したいくつかの評価は、いずれも高い信頼性を有していることが確認され、客観的な評価手法として有用である可能性を示唆するものであった。

一方、本研究の結果から、温熱グローブによる介入には、オキサリプラチン由来の末梢神経障害を抑制させる明確な効果は認められなかった。しかしながら、握力は介入群で予防的に作用したことから、感覚と運動の統合的な機能（握力）に関しては、何らかの介入効果が期待できる可能性があり、今後も継続して検証する価値があるものと考えられた。また、オキサリプラチンの特徴である冷感過敏について、これまでの研究では実際の表在温度を計測してこなかった。通常、患者は主観的に手指の冷たさを訴えることが多いが、本研究の結果ではどちらの群も治療経過に伴って手指の表在温度が低下しなかった。これは、患者の訴える主観的な冷感、実際の表在温度の低下ではなく、温度受容チャネルの亢進による異常知覚であることを

裏付けるエビデンスのひとつになったと考えられる。

今後は、オキサリプラチン以外の投与薬剤を考慮すること、過去の治療歴を考慮したうえで介入効果を検証すること、などが課題としてあげられる。

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)

[学会発表](計2件)

1. Ihira H, Takimoto R, Matsuda Y, Sato Y, Ono M, Sato M, Osuga T, Arihara Y, Ishiai S, Kato J, Furuna T: Hyperthermic therapy for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in outpatient chemotherapy center. The 53rd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology Sep, 2015, Kyoto
2. 井平光、瀧本理修、松田夕香、牧野圭太郎、小野道洋、岡川泰、石合純夫、加藤淳二、古名丈人：温熱介入によってオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の発症抑制と改善を経験した2症例.第13回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2015年, 札幌

6. 研究組織

(1)研究代表者

井平 光 (IHIRA, Hikaru)

国立がん研究センター・社会と健康研究センター・予防研究グループ・特任研究員

研究者番号：60516590