

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08675

研究課題名(和文) 組織所見、音叉検査、遺伝子多型からみた抗がん剤による末梢神経障害の発現予測の検討

研究課題名(英文) Relationship between the peripheral neuropathy due to anticancer drugs and vibration sense or nerve conduction velocity in cancer patients

研究代表者

白尾 國昭 (Shirao, Kuniaki)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：10467996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：各種抗がん剤による末梢神経障害(しびれ)の発生機序、発現予測因子を明らかにし、その対処法を見出すことは抗がん剤の副作用を軽減するのみならず、治療成績向上の点からも重要なことである。これまで我々は、がん患者を対象に抗がん剤の神経毒性の発現頻度、その程度、発現にいたる薬剤暴露量などについて検討を行ってきた。それらの結果を基に、現在、がん患者(大腸がん、胃がん、肺がん)における抗がん剤(オキサリプラチンおよびパクリセル)による末梢神経障害発現の程度と音叉検査値、神経伝導速度との関連性を検討する前向き試験を行っている。

研究成果の概要(英文)：From the viewpoint of reducing the side effects or improving treatment outcomes, it is important to clarify the mechanism of development of peripheral neuropathy (numbness) by various anti-cancer drugs, to clarify the predictive factors for expression and to find a coping strategy. Up to now, we have examined the frequency of occurrence of neurotoxicity of anticancer drugs, the extent of neurotoxicity, and the amount of drug exposure to neurotoxicity expression in cancer patients. On the basis of these results, we are conducting a prospective study to clarify the relation between the peripheral neuropathy in cancer patients using anticancer drugs and vibration sense or nerve conduction velocity.

研究分野：がん薬物療法

キーワード：抗がん剤 副作用 しびれ 音叉検査値 神経伝導速度

1. 研究開始当初の背景

オキサリプラチン (L-OHP) はがん薬物療法において標準治療の中に組み込まれる重要な抗癌剤である。しかし、用量制限毒性である末梢神経障害 (しびれ) が原因となって、必要とする十分な量の投与ができないという欠点も持っており、それを克服することは副作用軽減のみならず、最大の治療効果を引き出すという点からも重要なことと考えられている。

L-OHP の末梢神経障害は急性症状 (投与中～数日の間に起こり、通常症状は軽度で短期間に回復する) と慢性症状 (蓄積毒性という形で総投与量依存的に発現の頻度・重症度が増し、薬剤を中止しても症状の回復が遅い) に分けられる。臨床的に問題となるのは慢性症状によるものであり (強いしびれから、感覚性運動失調をきたす場合もある) その対策がより重要となる。

急性症状の発現機序は神経細胞の細胞膜に oxalate と Ca がキレートを形成し、Na チャンネル流入を阻害すると言われ、慢性症状の機序は後根神経節細胞に L-OHP が蓄積し、細胞の代謝や軸索原形質輸送が障害されることによるものとされている。この慢性症状は「神経細胞体障害」と呼ばれ、パクリタキセルなどによる末梢神経障害 (しびれ) の発症機序である「軸索障害」とは区別されるものである。

現在、臨床では National Cancer Institute-Common Terminology Criteria (NCI-CTC) (Grade 0～4) ですべての副作用の評価を行い、これをもとに治療の減量、休薬、中止を行っている。末梢神経障害の評価も同様に NCI-CTC で行うが、神経障害の程度は客観的に表すのが困難であるため主に患者の訴える症状によって評価することになっている。これは Grading の評価の曖昧さにつながるものであり、すでに今までにいくつかの末梢神経障害用の新しい評価方法が提

唱されているが、未だ標準的方法がない。今後、末梢神経障害の臨床研究を行うにあたっては、この点の改良 (客観的指標を見出すこと) が是非必要と思われる。

我々は L-OHP の末梢神経障害に関する以前の研究で、「Grade 2 から Grade 3 までの期間は短く、Grade 2 の時点で休薬を検討すべきである」 (現在一般的に、症状が重篤かつ不可逆になる Grade 3 になったら長期間休薬すべきであると考えられている) という結論を得た (文献)。

さらに、我々が行った別の試験では (UMIN000004305)、「音叉時間は末梢神経障害の Grade に従って短縮する」ことを見だし、さらに「音叉時間は感度 86%、特異度 79% で Grade 3 以上の末梢神経障害を客観的に診断することが可能である」ことを示した。また、興味深いことに L-OHP による末梢神経障害と伝導速度には関連がなさそうであることもこの研究で明らかにしており、L-OHP の慢性症状が「神経細胞体障害」を主体とするものであるという考えを後押しする結果となった。また、我々の研究では、音叉時間をもとに Grade 3 へ進んでしまう患者とそうでない患者の選別が治療の早い段階で可能であることを示唆する結果を得た。以上、我々が行った L-OHP による音叉を用いた末梢神経障害の検討では、音叉は客観的 grading のために有用である、音叉により重篤な末梢神経障害の出現の予測が可能である、L-OHP による特徴的な病理組織学的障害像が音叉によって推定できる可能性がある、ことを示した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、オキサリプラチンおよびパクリセルによる末梢神経障害と音叉検査値との関連から末梢神経障害の発症機序について検討を行うこと、および末梢神経障害発症予測因子を見出し、効果的な抗がん

剤治療に結び付けることである。

3. 研究の方法

オキサリプラチンまたはパクリタキセルを投与予定のがん患者における末梢神経障害発症（時期、程度、経過）と音叉検査値の関連性を検討する。L-OHP は主に大腸がんにおいて、パクリタキセルは主に胃がんにおいて使用する。薬剤の用量、投与方法はそれぞれの標準治療に準ずるものとする。

【患者選択基準】

組織学的に確定されたがんであること。
切除不能または再発がんであり、化学療法が適応となる患者であること。

L-OHP またはパクリタキセルが含まれる治療が予定されていること。

末梢神経障害（しびれ）がないこと。

糖尿病、全身性エリトマトーシス、全身性アミロイドーシスなど潜在的に感覚障害をきたす可能性がある疾患を有していない症例であること。

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) の Performance Status(PS)が0~2であること。

主要臓器機能が保たれていること（白血球数、好中球数、下痢、腎機能(CCr)、血清アルブミン値を指標とする）。

本試験の参加に関して、同意が患者本人より文書で得られていること。

【NCI-CTC による評価法および音叉検査法】

治療開始前および開始後2週毎に NCI-CTC に基づいた末梢神経障害の評価を行う。

音叉検査法

治療開始前および開始後2週毎に音叉検査を行う（投与日にあたる場合は投与前に行う）。音叉の測定は患者下肢の内果で行い、計3回の平均値を採用する。

以上、平成28年から試験開始の予定であ

ったが、計画書作成中に神経伝導速度簡易測定器が臨床応用されたため、これを本研究に導入することの可否を検討した。がん患者に対して使用しても問題がないことを確認したのち、試験計画書を全面変更し、平成30年より試験開始とした。

新計画書には下記の神経伝導速度測定に関する規定を追加し、研究期間を下記のように変更した。

【神経伝導速度測定に関する規定】

治療開始前および開始後2週毎に神経伝導速度測定を行う（投与日にあたる場合は投与前に行う）。

【予定症例数と研究期間】

計30例（L-OHP 投与例：15例、パクリタキセル投与例：15例）の登録を目標とする。登録期間1年、観察・解析期間1年、総研究期間2年とする。

4. 研究成果

当初の計画が上記理由により遅れたため、現在前向き試験の症例を集積中である。登録終了は平成30年の予定である。新しい計画書に追加した伝導速度測定は以前より重要項目と認識しており検討を行うべき項目であったが、臨床試験に導入するには検査時間、検査侵襲などの点から困難な点が多く断念していた。上述したように今回、短時間に（簡便に）侵襲なく信頼度が高い検査が可能となったため、今回導入することとした。これにより、L-OHP とパクリタキセルの違いをより鮮明にし、その発症機序にまで言及できる成果が期待される。

< 引用文献 >

Neurological Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Modified FOLFOX6 Plus Bevacizumab. [Otsu S, Nishikawa K, Shirao K, et al.: Japanese Clin Med.5:19-23.2014](#)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407). Nishina T, Boku N, Gotoh M, Shimada Y, Hamamoto Y, Yasui H, Yamaguchi K, Kawai H, Nakayama N, Amagai K, Mizusawa J, Nakamura K, Shirao K, Ohtsu A; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Gastric Cancer. 2015 査読有

A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. Yamazaki K1, Kuwano H, Ojima H, Otsuji T, Kato T, Shimada K, Hyodo I, Nishina T, Shirao K, Esaki T, Ohishi T, Denda T, Takeuchi M, Boku N. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 査読有

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.oita-u.ac.jp/syuyou/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

白尾 国昭 (SHIRAO, Kuniaki)

大分大学・医学部・教授

研究者番号: 10467996

(2)研究分担者

佐藤 雄己 (SATO, Yuki)

大分大学・医学部・副薬剤部長

研究者番号: 00570087

緒方 正男 (OGATA, Masao)

大分大学・医学部・講師

研究者番号: 10332892

大津 智 (OTSU, Satoshi)

大分大学・医学部・講師

研究者番号: 80437920

西川 和男 (NISHIKAWA, Kazuo)

大分大学・医学部・病院特任助教

研究者番号: 70636399

小森 梓 (KOMORI, Azusa)

大分大学・医学部・病院特任助教

研究者番号: 60799295

(3)連携研究者: なし

(4)研究協力者: なし