

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670958

研究課題名(和文)オキサリプラチンによる末梢神経障害へのM-Testの有用性の検討

研究課題名(英文)Utility of the M-test for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

研究代表者

奥 祥子 (Oku, Shoko)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：40284921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：進行・再発の大腸がんの化学療法の一治療としてオキサリプラチン(L-OHP)を用いた療法の有害事象として末梢神経障害が発症し、日常生活への影響が報告されているが、有効な治療等は確立されていない。大腸がん患者のL-OHPによる末梢神経障害へのM-Test(Motion-induced Somatic Response Test)の有用性の検討を行った。対象者15名、平均年齢61.1歳であった。M-Test実施前後の自覚症状は、しびれのおさまりが少し早くなった、手・足先が温かい、食欲が出てきた、睡眠がとれたなどであった。血液検査データ、皮膚表面温度、有害事象のGradeに著変はなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the utility of the motion-induced somatic response test (M-test) in patients with peripheral neuropathy induced by oxaliplatin administered in the treatment of colorectal cancer. We evaluated subjective symptoms using questions set with reference to the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT; for neurotoxicity) version 4.0 and previous studies, and evaluated objective signs using thermography and the Japanese translation (JCOG version) of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Compared with NRS scores before M-Test, scores on the day after treatment were unchanged in four participants and had changed in eight participants. Before starting treatment, 15 participants reported a sensation of numbness and tingling pain in the hands or feet. Symptom diary: Participants wrote that numbness appeared to be alleviated slightly faster, that they developed an appetite. No noticeable changes were seen in blood test data, thermography and CTCAE.

研究分野：がん看護

キーワード：オキサリプラチン 末梢神経障害 大腸がん M-Test

## 1. 研究開始当初の背景

進行・再発の大腸がんの化学療法の一次治療として、FOLFOX 療法または FOLFIRI 療法が推奨されている<sup>1)</sup>。FOLFOX 療法、XELOX 療法はオキサリプラチン(oxaliplatin; L-OHP)による末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN)が、ほぼ全例に発症し、しばしば減量や休薬の原因<sup>2)</sup>となる。L-OHP による CIPN には、与薬直後から1週間以内に発症し、寒冷刺激により症状が誘発される急性症状と用量依存性の慢性症状があり、急性症状の機序は「神経細胞の細胞膜にて oxalate と細胞内 Ca がキレートを形成し、Na チャンネルの流入を阻害することによる」とされている<sup>3)</sup>。L-OHP 使用では感覚性障害が特徴的であり、CIPN に対する介入として、カルバマゼピンの内服、予防的介入としてビタミンEの内服、カルシウムとマグネシウムの静脈注射、グルタミンの内服などが行われ<sup>4)5)</sup>、そのうちデュロキセチンの内服はプラセボに比べ、疼痛性 CIPN に対して有効性を示しているとの報告<sup>6)</sup>がある。しかし、推奨される介入は報告されていない。

CIPN の症状は、寒冷刺激によって誘発または悪化し、両手足に末端のしびれ、感覚低下、冷感、疼痛などがあり、患者は箸が持ちにくい、ボタンがはめにくい、感覚が鈍い、掴んだ物を落としやすい、などの訴えがあり、生命には関わらない有害事象であるが患者の QOL に大きく影響する<sup>7)</sup>。患者はこれらの末梢神経障害を「通常の生活ができなくなる新たな脅威」と認識していたが、生きたいという強い意志を持ち、治療を継続していた<sup>8)</sup>。

末梢神経障害に対して、西洋医学的視点では有効な介入方法がない場合、東洋医学としての鍼灸による介入が試みられている<sup>9)</sup>。看護師による介入可能な方法として Motion-induced Somatic Response Test(以下 M-Test)<sup>10)</sup>がある。これは補完・代替医療の一つであり、経絡・経穴(ツボ)の異常を 30

個の基本動作から判断する身体動作テストから診断・治療までの体系化された総称であり、これまで腰痛、頭痛、膝痛、透析患者の愁訴などに対する有用性が報告されている<sup>10)</sup>。このマイクロコーン貼付による軽度の皮膚表面刺激が、痛みによる交感神経興奮を緩和することが堀田ら<sup>11)12)</sup>によりすでに報告されており、マイクロコーンは血流を増加する可能性があることから CIPN に対して M-Test を活用することにより、寒冷刺激で誘発または憎悪する患者の症状緩和が期待できる。

L-OHP による末梢神経障害(CIPN)に対する M-Test の活用は、これまで推奨される介入がない CIPN に対して、看護師による非侵襲、簡便、安全な方法での介入が可能となり、患者の QOL の向上が期待できる。

## 2. 研究の目的

大腸がん患者のL-OHPによる末梢神経障害をもつ患者に、M-Testを実施し、患者の主観的症状をFunctional Assessment of Cancer Therapy(神経毒性用) V4.0(以下FACT)と先行研究を参考にした質問項目で評価し、客観的症状をサーモグラフィと有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0日本語訳: CTCAE v4.0-JCOG; 以下CTCAE)を用いて評価を行い、M-Testの有用性の検討を行う。

## 3. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン 探索型研究  
L-OHPによる末梢神経障害へのM-Testの有用性の検討

(2) 研究のアウトライン 外来または入院中の大腸がんの患者で、現在、化学療法として L-OHP を用いた FOLFOX 療法または XELOX 療法あるいは GS0X 療法を受けており、有害事象共通用語基準 v4.0 (以下 CTCAE)<sup>13)</sup>による末梢性運動ニューロパチーGrade1(症状がない:臨床所見または検査所見のみ:治療を要さない)以上、あるいは末梢性感覚ニューロパチーGrade1(症状がない:深部腱反射の

低下または知覚異常)以上を体験しておられる患者に対して、M-Test、質問紙調査 Functional Assessment of Cancer Therapy(神経毒性用) V4.0<sup>14)</sup> (以下 FACT) および先行研究を参考にした質問項目、症状日記による自覚症状の記載、診療録からの情報収集、サーモグラフィによる末梢皮膚表面温度の測定、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 日本語訳: CTCAE v4.0-JCOG; 以下 CTCAE v4.0) による評価、これらの結果を総合的に評価する。

M-Test の所見用紙を用いて、30 の基本動作によって誘発される痺れの増強、痛み、つっぱり感などの自覚症状の程度を患者に評価してもらう。障害されている面に対応する 4 経穴を指で軽く触れながら、症状が誘発・憎悪する動作を行い、有効な経穴(ツボ)を判断した後に、マイクロコーン(ソマセプト/ソマレゾン)を貼付する。

FACT および先行研究を参考にした質問項目は、患者自身に、CIPN の症状に関する 16 項目の質問を、M-Test 開始日から次回治療日まで、一週間毎に評価してもらう。

症状日記は、患者に毎日、就寝前に CIPN 以外の症状、その他気づいたこと、研究開始から次回治療日まで、一週間毎に FACT の評価をつけてもらう。

#### 診療録からの情報収集

対象者の診断名(病期分類)、年齢、性別、職業、既往歴、これまでの治療内容、オキサリプラチンの累積投与量、有害事象出現の有無と程度、検査データ(白血球数,好中球数,血小板数,C 反応性蛋白(以下 CRP)、Performance Status(全身状態の指標、以下 PS)<sup>15)</sup>

サーモグラフィによる上下肢の末梢皮膚表面温度の測定・撮影を、M-Test 開始前後と次回治療日に行う。撮影時に、室内は無風に保ち、室温 25 を保持する。冬季は室温馴化

時間を 20 分以上取り、室温、湿度、壁温を測定する。撮影前 4 時間は禁煙とする。撮影上の患者関連情報として、喫煙歴、飲酒歴、利腕、冷感、温熱感を聞き、体温を測定する。

CTCAE を用いて、末梢性運動および感覚ニューロパチーの評価を次回治療日に行う。

得られたデータをもとに、M-Test による有効な経穴を利用したマイクロコーンによる皮膚表面刺激の実施前と一週間毎の CIPN の症状自覚の変化を分析する。合わせて FACT 等による評価、サーモグラフィの測定結果、CTCAE による末梢性運動・感覚ニューロパチー評価、症状日記の記載内容とで評価する。

#### 4 . 研究成果

対象者 15 名のうち、2 名が入院や持病のために研究を中断し、1 名が症状日記の記載がなかった。協力者の平均年齢 61.1 歳、男性 12 名、女性 3 名。部位別に直腸癌 7 名、S 状結腸癌 4 名、上行結腸癌 2 名、その他 2 名であった。治療は mFOLFOX6+Bev 療法 6 名、mFOLFOX6 療法 4 名、mFOLFOX6+Pmab 療法 1 名、XELOX 療法 1 名、FOLFOX 療法 1 名、FOLFOX+PV 療法 1 名、G-SOX 療法 1 名であり、次回治療までの期間が 2 週間 11 名、3 週間 4 名であった。M-Test 前のオキサリプラチンの累積投与量は 420 ~ 3676 mg であった。

( 1 ) 治療前の M-Test では、開始前に痛み、つっぱり感、違和感などのある面は、下半身後面に 8 名、下半身前面 3 名、上半身側面 2 名、上半身前面 1 名、下半身側面 1 名であった。テープ貼付 2 週間あるいは 3 週間後は、痛み、つっぱり感や違和感が緩和された方 8 名、変化なし 4 名であった。(表 1 参照)

表 1 M-Test 開始前後の痛み・違和感などの比較 n=12

	症状緩和	変化なし	症状増強
2 週間後 / 3 週間後	8 名	4 名	0

( 2 ) FACTV4.0 等の得点は、中断のなかった 12 名の結果から、開始前: 平均 10.17 点、

2週間後：平均 8.33 点であった。症状別では、「NTX1 手の感覚が麻痺したり、ぴりぴり痛む」が軽快した方が6名(50%)、「NTX12 体全体が弱っていると感じる」が軽快した方は5名(41.7%)であった。「NTX4 足に不快感がある」は、6名(50%)の方が悪化したと答えた。悪化がない症状は、「NTX5 関節に痛みを感じたり、筋肉がけいれんする」「NTX7 耳鳴りがする」「NTX9 手で小さいものを握った時、その形がはっきり分りにくい」「4 下あごを触って、感覚が鈍い」「NTX6 耳が聞こえにくくなった」と答えた方が80%以上いた。(表2参照)

表2 M-Test 開始前後 FACT 等変化 n=12, (%)

	緩和	変化無	増強
NTX1 手の感覚が麻痺したり、ぴりぴり痛む	6 (50)	4 (33.3)	2 (16.7)
NTX2 足の感覚が麻痺したり、ぴりぴり痛む	4 (33.3)	6 (50)	2 (16.7)
NTX3 上記以外に手に不快感がある	3 (25)	5 (41.7)	4 (33.3)
NTX4 上記以外に足に不快感がある	3 (25)	3 (25)	6 (50)
NTX5 関節に痛みを感じたり、筋肉がけいれんする	1 (8.3)	11 (91.7)	0
NTX12 体全体が弱っていると感じる	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25)
NTX6 耳が聞こえにくくなった	1 (8.3)	10 (83.3)	1 (8.3)
NTX7 耳鳴りがする	1 (8.3)	11 (91.7)	0
NTX8 ボタンを掛けるのに苦労している	2 (16.7)	7 (58.3)	3 (25)
NTX9 手で小さいものを握った時、その形がはっきり分りにくい	1 (8.3)	10 (83.3)	1 (8.3)
An6 歩くことが困難である	2 (16.7)	9 (75)	1 (8.3)
1 寒冷刺激によって、のどに違和感がある	4 (33.3)	7 (58.3)	1 (8.3)
2 声がかすれる	4 (33.3)	8 (66.7)	0
3 寒冷刺激によって、顔に痛みがある	3 (25)	8 (66.7)	1 (8.3)
4 下あごを触って、感覚が鈍い	1 (8.3)	11 (91.7)	0
5 寒冷刺激によって、口の中に痛みがある	4 (33.3)	5 (41.7)	3 (25)

(3) 症状日記の記載では、「しびれのおさまりが少し早くなった気がする」、「手・足先が温かい」、「食欲が出てきた」、「睡眠がとれた」、「夜間の覚醒回数が減少した」、「気分的に楽になった」、「冷たいものを飲む時、口の中の喉を刺す痛みが減った、突然2週目からなくなった、おかげでアイスクリームを食べることができた」と答えた。また「(テープ)はずしたら痛みが、付けてた時より増す(手)。はずしたらピーとくる痛みがある(足)」と記載していた。

(4) 検査データに、特に変化は認められなかった。

(5) サーモグラフィーでは、測定条件を一定に保つことが困難であり、皮膚表面温度に差は認められなかった。

(6) CTCAEの評価では、末梢性運動および感覚ニューロパチーともに有害事象の評価は、M-Test 前後で変化はなかった。

(7) 客観的症狀に変化はなかったが、L-OHPの累積投与量が増加するにもかかわらず、症状が悪化しないと答える方が多く、主観的症狀として、しびれのおさまりが少し早くなった気がする、手・足先が温かい、食欲が出てきた、睡眠がとれた、夜間の覚醒回数が減少した、気分的に楽になった、冷たいものを飲む時、口の中の喉を刺す痛みが減った、などの記載が見られた。

本研究は調査対象者が15名と少なく、調査期間も次回治療日までの2週間あるいは3週間であったために、M-Testの効果を評価するには不十分であった。今後は、対象者の調査協力への負担を考慮し、調査項目および調査期間を検討する必要がある。

<引用文献>

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014年版、28-35、金原出版、2014.
- 2) 日本臨床腫瘍学会監修：入門腫瘍内科学、151-152、篠原出版新社、2010.
- 3) 厚生労働省：重篤有害事象疾患別対応マニ

ユアル末梢神経障害、2009  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c13.pdf> (2013.9.17 確認)

4) がん看護 PEP リソース患者アウトカムを高めるケアのエビデンス、241-257、医学書院、2013.

5) Jennifer P, Jill M K: Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, Am J Health-Syst Pharm,71,19-25,2014.

6) Yang Y, Lin J, Chen W et al.: Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study, Support Cancer Care, 20,1491-1497,2012.

7) Tofthagen C: Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences, Journal of palliative medicine,13(11),1389-1391.,2010.

8) 三木幸代、雄西智恵美：オキサリプラチンによる末梢神経障害をもつ進行再発大腸がん患者の体験、日本がん看護学会誌、28(1)、21-29、2014.

9) Schroeder S, Meyer-H G, Eppla S: Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN): a pilot study using neurography, Acupuncture in Medicine 30(1),4-7,2012.

10) 向野義人、松本美由季、山下なぎさ：M-Test 経絡と動きでつかむ症候へのアプローチ、医学書院、2012.

11) Hotta H, R.F.Schmidt, Uchida S, Watanabe N: Gentle mechanical skin stimulation inhibits the somatocardiac sympathetic C-reflex elicited by excitation of unmyelinated C-afferent fibers, European Journal of Pain,14(8), 806-813,2010.

12) Watanabe N, Miyazaki S, Mukaino Y, Hotta H: Effect of gentle cutaneous stimu-

lation on heat-induced autonomic response and subjective pain intensity in healthy humans, J Physiol Sci,62,343-350,2012.

13) 有害事象共通用語基準v4.0日本語訳JCO版,2014.9.20.<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html> (2014.11.11 確認)

14) 下妻晃二郎・江口成美：日医総研ワーキングペーパーNo.56 付録 1 EORTC,FACT 日本語版,2001.

15) 国立がん研究センター内科レジデント編集：がん診療レジデントマニュアル第6版、医学書院、20、2013.

## 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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

奥祥子、荒川環、河潟富士枝、米丸順子、久保田優子、矢野朋実、野末明希、新坂ともみ、緒方昭子：オキサリプラチンによる末梢神経障害への M-Test の試み、第 30 回日本がん看護学会学術集会、2016. 2. 21、「幕張メッセ(千葉県・千葉市)」

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

奥 祥子 (Oku Shoko)  
宮崎大学・医学部・教授  
研究者番号：4 0 2 8 4 9 2 1

### (2) 研究分担者

緒方 昭子 (Ogata Shoko)  
森ノ宮医療大学・保健医療学部・准教授  
研究者番号：5 0 5 1 0 7 3 1

矢野 朋実 (Yano Tomomi)  
宮崎大学・医学部・講師  
研究者番号：9 0 3 6 3 5 8 0

### (3) 連携研究者

下田 和哉 (Shimoda kazuya)  
宮崎大学・医学部・教授  
研究者番号：9 0 3 1 1 8 4 4

### (4) 研究協力者

向野 義人 (Mukaino Yoshito)  
久保田 優子 (Kubota Yuko)  
米丸 順子 (Yonemaru Junko)