

化学療法起因性末梢神経障害対策としての 冷却療法：臨床試験結果より

華井 明子

要約：化学療法起因性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy : CIPN) は、タキサン系、プラチナ系をはじめとする抗がん薬の副作用として生じる手足のしびれ症状であり、有効な予防法や治療法が確立していない。そのため一度発症すると長期にわたり症状が残存し、歩行能力 (転倒リスクの上昇) や就労といった生活活動に障害をきたす。抗がん薬の副作用対策として、副作用を起こす部位への局所冷却が用いられており、脱毛予防や口内炎予防、手足の皮膚・爪障予防の効果が報告されていた。そこで、冷却が CIPN 予防に有効であるか、パクリタキセル療法を受ける乳がん患者を対象とした臨床試験による検討を実施した。40 症例を対象に利き手側手足に抗がん薬投与 15 分前から投与終了 15 分後まで計 90 分間フローズングローブソックスを装着して、無介入の非利き手側手足と比較した。その結果、モノフィラメントテストで評価した触覚閾値の変化、質問紙により評価した自覚症状、グローブドペグボードテストで評価した手指巧緻性の変化について、臨床的・統計学的に有意な差が得られた。冷却は疼痛、炎症の予防等に広く使用されているが、凍傷のリスクも伴うため、医療者による管理を行うことが望ましい。しかしながら、がん化学療法領域における冷却介入に関しては、現在設備や人的リソースの不足により、普及と実装が実現していない状況である。今後より安全で効果的な標準冷却療法を確立し、広く本予防法を届けることが喫緊の課題である。

1. 化学療法起因性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy : CIPN)

CIPN はタキサン系、プラチナ系をはじめとする抗がん薬の副作用として生じる手足のしびれや痛み症状である (1)。アメリカ臨床腫瘍学会 (American Society

of Clinical Oncology) のガイドラインにおいては、duloxetine を除き臨床推奨される有効な治療法予防法は確立されていないとされている (2)。Duloxetine については無作為化比較試験において Brief Pain Inventory で評価した疼痛強度が有意に低下していたが、二次解析の結果 oxaliplatin 起因性症状に有効であったが taxane 起因性症状には有意な効果はなかった (3)。CIPN 発症は用量依存性で発症率が高まるため CIPN 悪化の懸念がある場合 73.4% の乳がん患者が CIPN によりタキサンの減量や休薬を希望している (4)。また CIPN 発症を容認しながら化学療法が継続された場合には難治性であり、知覚鈍麻が生じた患者の 67~80% に治療終了 1 年後にも症状が残存していたと報告されている (5)。

2. CIPN の罹患者数と症状

CIPN の発症頻度は 31 研究 4179 例のメタ解析、化学療法後の 1 ヶ月後に 68.1%、3 ヶ月後に 60.0%、6 ヶ月後に 30.0% であった (6)。ただし抗がん薬の種類、投与間隔、CIPN の評価方法によって頻度が異なる (7)。また CIPN が残存する期間の最大値は白金製剤で 25 年、タキサンで 4.75 年とされ CIPN 罹患者数は累積増加する (8)。そのため本邦における正確な罹患者数は不明であるが、平成 24 年の DPC データでは CIPN を引き起こす薬剤の年間使用は 169220 名であり DPC 登録病院を 60%、CIPN 発症率を 60% とするとほぼ同数の患者が毎年新たに CIPN を発症していると考えられる。なお全国のがん体験者 4054 名を対象に行われた 2013 年がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査報告書において CIPN はがんサバイバーの負担となる症状の 3 位であり、2003 年調査時と比較して症状の増加が顕著であることが指摘されている。

CIPN の症状には抗がん薬投与直後に生じる acute pain、抗がん薬投与後慢性に生じるしびれ感や感覚運



図1 CIPNの症状

動障害, さらにそこから生じる転倒や不器用さといった生活障害がある(図1). 慢性症状に対しては効果のない薬剤が漫然と処方され, 米国においてCIPN患者においてはSNRIが4.7倍, 局所鎮痛薬が5倍処方されている(9). 本邦でもCIPNに対するNSAIDsが医療経済圧迫につながることを示唆されている(10). 生活障害に関して, CIPNにより転倒リスクは約3倍に上昇し医療受診機会が有意に高くなる(CIPNあり25.0% vs CIPNなし7.1%; $P=0.01$)(11). 就業に関しては化学療法後1ヵ月の乳がんサバイバーにおいて仕事が困難になった者はCIPN患者に多く(CIPNなし9.1% vs CIPNあり50%), 手のしびれ感・小さい物の触知の困難さ, ボタンの操作, 足のしびれ感と痛み, 歩行のトラブル, 聴覚障害が就労の支障の要因となっている(12).

3. 冷却療法

冷却は炎症や疼痛の予防として一般的に使用されるモダリティである(13). 5~15度の水で10~20分程度冷やす介入であるcold water immersionは遅発性筋肉痛等の予防に有効である(14). また-140°Cの冷却層の中に3~5分入る全身冷却療法が開発され本邦でも実施されているが, 効果安全性の検証研究は乏しい(15). 一方-10度のアプリケーションで60分間の冷却を行い選択的に脂肪のアポトーシスを起こすcryolipolysisは, 効果と安全性が報告され本邦でも痩身目的で実施されている(16). さらに侵襲の高い冷却として組織凍結により壊死を起こし除去する凍結療法があり, 本邦では尋常性疣贅や小径腎がんに対し健康保険適応がある. 標的細胞を-50度で凍結し, 凍結域より数mm内に毛細血管梗塞による間接的な虚血性壊死が生じるが, 重篤な有害事象は少ない(17).

抗がん薬副作用予防としての冷却は, 曝露する抗がん薬の量が少ないほど, 副作用は起きにくいことから, 薬剤血中濃度が最も高まる時間に副作用症状を起こす部位を冷却し, 血管収縮を起こして血流循環量および抗がん薬到達量を低下させ, 局所的に抗がん薬の曝露量を減少させて副作用を予防するという治療戦略である(18). 口内炎予防に関しては5FU bolus 静注と高用

量メルファランの投与患者に対して30分間口腔に氷を入れておくことがガイドラインにおいて推奨されている(19). また脱毛予防に関して頭皮冷却の予防効果があり, 2017年に頭皮持続冷却装置がFDAに承認されている(20). Taxane起因性皮膚爪障害予防に対しても冷却が有効であることが示され(21, 22) 低温であるほど長期的な効果が大きいことが示唆されていた(23). さらに観察研究にてdocetaxel・3時間投与paclitaxel使用者のうち冷却を実施した患者でCIPN発症者数が有意に少なかった(24, 25). 手足を圧迫することでも1~2°Cの表皮温低下がありアブラキサン起因性のCIPNを予防することが示された(介入側21.4% vs. 比較側76.1%, ただし本データには鎮痛薬使用者も含む)(26).

4. 冷却によるCIPN予防の臨床試験

我々は手足冷却によりCIPNが予防可能か介入試験を実施した(27). 対象者は毎週パクリタキセル療法(60分・80 mg/m²)を累積960 mg/m²以上施行予定の患者とし, 神経障害, 浮腫, 冷却禁忌疾患の既往患者は除外した. 本試験ではアウトカムとなるCIPNの症状ががん本体治療である化学療法スケジュールの変更や個人の感覚機能の影響を受ける可能性を鑑み, 個人内比較デザインを用いて背景因子を統一した. 40名に対しパクリタキセル投与の15分前から15分後まで計90分間, -30度下で冷却したグローブ・ソックスを利き側手足に装着し, 非利き側手足を無介入コントロールとして比較を行った. 冷却を理由とした脱落者はなかった. 介入側手足ではCIPNによる触覚閾値, 温覚, 手指巧緻性の悪化, 自覚症状の重症度が臨床的・統計学的に有意に低かった(図2). さらに日常生活しびれを自覚するまでの時間が有意に延長した(図3). 本研究により手足の局所冷却はCIPNの諸症状およびそれに伴う日常生活の制限の予防に有用であることが複数の評価項目について一貫した結果として示された.

5. 冷却の安全性

冷却によるCIPN予防のエビデンスの発表後, 手足冷却に使用するElastgel冷却パック(一般的名称)が米国での適応外使用における2例の凍傷(ドライアイスでグローブを冷却したことによる)を理由にFDAより勧告を受け全世界リコールとなり, 現在多くの患者が冷却療法の恩恵を受けられない状況がある. 凍傷は, 人を対象とした実験データをもとに金属への皮膚接触温度が15°Cで疼痛発症, 7°Cでしびれ発症, 0°C以下で凍傷のリスク, -15°C以下で短時間の接触で凍

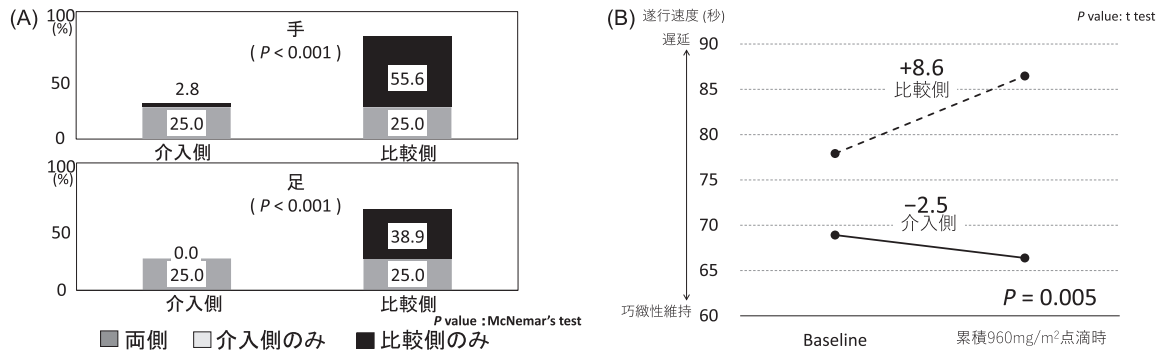


図2 触覚閾値悪化者の割合 (A) および手指機能の変化 (B) (文献 27 より)

(A) 触覚閾値. 960 mg/m² 投与時点での触覚閾値低下について、ベースライン時点の触覚刺激を感知できなかった場合を「悪化」としてカウントし、マクネマー検定により有意な差が見られた。(B) 手指巧緻性. Grooved Pegboard Test を用いた手指巧緻性検査においては、累積960 mg/m² 点滴時での動作遂行スピードが冷却した手ではベースラインから短縮したが、対側の手では遅延し、*t* 検定により統計学的にも有意差が認められた。

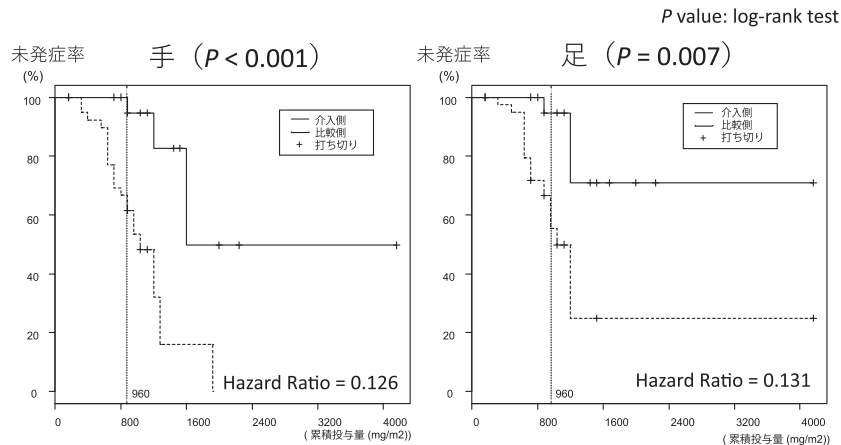


図3 CIPN 発症までの累積投与量 (文献 27 より)

発症時期を生存時間曲線で示した。縦軸は未発症率、横軸は累積投与量を示し、発症までの時間は比較側の手足に比べ介入側手足で有意に延長された。

傷のリスクという閾値が算出されており、労働環境の指針の一つとなっている(28)。がん化学療法領域における冷却については、管理下での冷却は安全で重篤な副作用がないとされているが(18)、自己管理で頭皮を冷却し凍傷を起こしたケースが1例報告されている(29)。凍傷発症はいずれも管理が不十分な事例であり、最高血中濃度時点での十分な冷却を目指す場合、装着時の急激な温度低下を起こすゲルパックや氷水よりも一定温度で温度が管理できる冷却システムが望ましいと考えられる(30)。

冷刺激により痛みが惹起される oxaliplatin において冷却を適応した研究は少ないが、oxaliplatin 起因性の口腔内感覚障害予防として口腔冷却の有効性がランダム比較試験により報告されており(31) 予防的な使用であれば oxaliplatin 起因性障害に対しても安全に冷却が適応できる可能性がある。しかし保険償還がなく医療者のボランティアで冷却が提供されている現状を

考えると CIPN リスク患者全員を管理下で冷却することは極めて困難であると考えられる。

6. おわりに

CIPN 予防に対し手足冷却の有効性を示した臨床試験について、本邦における CIPN と冷却の状況を含めて報告した。がん化学療法領域における冷却介入に関しては、現在設備や人的リソースの不足により、普及と実装が実現していない。今後予防メカニズムと冷却条件の標準化についてさらなる検討を行うことで、効率的な CIPN 予防の普及と円滑ながん治療およびがんサバイバーシップケアの実現が期待される。

著者の利益相反：報告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Park SB, et al. CA Cancer J Clin. 2013;63:419-437.
- 2) Hershman DL, et al. J Clin Oncol. 2014;32:1941-1967.

- 3) Smith EML, et al. JAMA. 2013;309:1359-1367.
- 4) Bhatnagar B, et al. Springerplus. 2014;3:366.
- 5) Hershman DL, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;125:767-774.
- 6) Seretny M, et al. Pain. 2014;155:2461-2470.
- 7) Molassiotis A, et al. BMC Cancer. 2019;19:132.
- 8) Kerckhove N, et al. Front Pharmacol. 2017;8:86.
- 9) Shah A, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89:636-641.
- 10) 清水久範, 他. 医療薬学. 2015;41:153-162.
- 11) Kolb NA, et al. JAMA Neurol. 2016;73:860.
- 12) Zanzville NR, et al. Support Care Cancer. 2016;24:4779-4789.
- 13) Swenson C, et al. Scand J Med Sci Sports. 2007;6:193-200.
- 14) Leeder J, et al. Br J Sports Med. 2012;46:233-240.
- 15) Banfi G, et al. Sport Med. 2010;40:509-517.
- 16) Klein KB, et al. Lasers Surg Med. 2017;49:640-644.
- 17) Gage AA, et al. Cryobiology. 1998;37:171-186.
- 18) Kadakia KC, et al. J Pain Symptom Manage. 2014;47:1100-1115.
- 19) Lalla RV, et al. Cancer. 2014;120:1453-1461.
- 20) Marks DH, et al. JAMA Dermatology. 2018;154:1465.
- 21) Scotté F, et al. Cancer. 2008;112:1625-1631.
- 22) Scotté F, et al. J Clin Oncol. 2005;23:4424-4429.
- 23) Ishiguro H, et al. Support Care Cancer. 2012;20:2017-2024.
- 24) Eckhoff L, et al. Breast Cancer Res Treat. 2013;142:109-118.
- 25) Sato J, et al. J Pharm Heal Care Sci. 2016;2:33.
- 26) Tsuyuki S, et al. Breast Cancer Res Treat. 2016;160:61-67.
- 27) Hanai A, et al. JNCI J Natl Cancer Inst. 2018;110:141-148.
- 28) Geng Q, et al. Ann Occup Hyg. 2006;50:851-862.
- 29) Belum VR, et al. Breast Cancer Res Treat. 2016;157:395-400.
- 30) 坂本雅昭, 他. 理学療法科学. 1999;14:25-28.
- 31) Bauman B, et al. J Natl Compr Cancer Netw. 2019;17:358-364.

Effects of cryotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: self-controlled clinical trial

Akiko Hanai

National Cancer Center Japan

Abstract. Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) is a numbness or tingling of the hands and feet that occur as a side effect of anticancer drugs including taxanes and platinum drugs. The effective treatments or preventive strategy are not established. Once it develops, symptoms persist for a long time and cause impairment in activity of daily living. Topical cooling is a preventive strategy for side effects of chemotherapy such as hair loss, oral microsites, and skin and nail disorder of the hands and feet. We conducted a clinical trial in breast cancer patients who received paclitaxel treatment to assess the effectiveness of cooling for CIPN prevention. In this study, the individual background factor was standardized using an intra-individual comparison design. In 40 subjects, frozen gloves and socks were applied on the dominant hand and foot from 15 minutes before the anti-cancer drug administration to 15 minutes after the end of administration (total 90 minutes) and compared with non-dominant hand and foot. As a result, clinically and statistically significant differences were observed for changes in tactile threshold evaluated by the monofilament test, subjective symptoms, and changes in dexterity evaluated by functional test. The current cooling system has not been well implemented in oncology field due to the lack of facility and human resources. To deliver this therapy broadly, it will be urgent to develop a medical cooling device that can provide safe and effective cryotherapy.
