

平成 29 年度 課題研究成果報告書

平成 30 年 3 月 31 日現在

研究種目：研究Ⅱ

研究期間：平成 29 年 4 月 ～ 平成 30 年 3 月（1 年間）

研究課題名：化学療法誘発性末梢神経障害患者に対する手指運動プログラムの効果の検証

研究代表者

氏名： 壺岐尾 優太

所属： 日本赤十字社長崎原爆病院

会員番号：52612

研究成果の概要：

本研究の目的は、化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）を呈したがん患者に対して、自主運動を中心とした手指運動プログラムの効果を検証することである。その結果、対照群と比較して介入群において上肢機能の改善傾向を示した。また、疼痛に関しては対照群と比較して介入群で有意な改善を認め、痺れに関しては対照群のみ有意に増悪した。したがって、CIPN を呈した患者に対する手指運動プログラムは、痺れ等の神経症状を軽減させ上肢機能を改善させる可能性が示唆された。

助成金額（円）：200,000 円

キーワード： 化学療法、末梢神経障害、上肢機能

1. 研究の背景

化学療法による有害事象の一つである化学療法誘発性末梢神経障害（chemotherapy-induced peripheral neuropathy；CIPN）は、vincristine 等の vinca alkaloid 系抗がん剤、cisplatin や oxaliplatin 等の白金製剤、paclitaxel 等のタキサン系抗がん剤など多くの化学療法剤の有害事象であり、用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）となっているものもあり、神経障害の増悪によって投与量の減量や治療の中止を余儀なくされる場合がある。主な症状は、四肢末梢の痺れや疼痛などの感覚神経障害であり、筋萎縮や筋力低下、ときに運動麻痺を引き起こすこともある。また、CIPN は治療後も長期に及び症状が続く場合があり、その出現や増悪によって、ADL に支障をきたす場合¹⁻³⁾や QOL を低下させる場合がある⁴⁻⁶⁾。特に上肢に関しては、手指の症状によって、日常生活における様々な場面で巧緻性や筋力を必要とする動作が困難となる。しかし

ながら、現在のところ CIPN に対する確立された治療法や予防法はなく^{7) 8)}、通常は抗がん剤の減量や治療レジメンの変更、投与中止で対応することがほとんどであるため、治療を継続していくうえでも大きな問題となっている。

近年、CIPN に対する非薬物療法の介入効果に関する報告も徐々に増えている⁹⁻¹⁴⁾ものの、歩行能力やバランスなどの下肢機能、痺れや疼痛などの CIPN 症状に焦点を当てた内容が多くを占めている。また、Duregon らによるシステマティックレビューによると、対象論文数は少ないが、QOL やバランス評価に対する身体的運動介入は有効な手段であると結論付けられている¹⁵⁾。臨床場面では、CIPN を呈した患者に手指運動訓練などを実施することで、上肢機能や ADL の改善を認めた症例を経験することがあるが、上肢機能に関するリハ介入の報告は見られておらず、その介入効果は科学的に証明されていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、CIPNを呈した患者に対して手指運動プログラムを行うことで、上肢機能やQOLの改善を認めるかどうかを検証することである。

3. 研究の方法

研究デザインは、単一施設における単盲検無作為化比較試験である。割付けは、薬剤別に層別ランダム化を実施した。ランダム化は、2種類の同意を得るZelenのデザイン¹⁶⁾を参考にした。盲検化は、評価者に対して行った。なお、本研究は、当院の倫理委員会（審査受付番号；第463号）の承認を得て行った。また、対象者に対しては十分な説明を行い、同意書に署名を得た上で研究参加とした。

対象は2016年12月1日から2017年11月30日までに当院で化学療法を施行中の造血器腫瘍患者と消化器癌患者246名とした。選択基準として、現行または直前のレジメンで神経毒性がある薬剤を使用した患者でCIPNを呈した者とした。

除外基準は、①重篤な臓器障害を有する者（肝不全、腎不全、急性心不全など）、②病名が未告知の者、③クリーンルームで治療を行っている者、④登録時の治療予定期間が残り3クール未満の者、⑤上肢・手指に症状を呈する可能性がある疾患がある者（DM、RA、頸髄症など）、⑥質問用紙の回答に影響を及ぼす可能性がある者（認知機能の低下（Mini-Mental State Examination；MMSEで23点以下）や、うつ病や統合失調症病等の精神疾患を持つ者）とした。

実施手順は、除外基準を除いた適格基準を満たす患者に対して研究説明を行い、同意が得られた者を無作為に介入群と対照群に割付け、研究説明を行った次の治療クールに初回評価を実施した。評価は、治療の副作用の影響を最小限にするために、入院患者、外来患者共に各治療クールの化学療法実施日の治療開始前または前日に実施し、ベースラインから1クール毎にT1、T2、T3と計4回実施した。介入は、筋力、感覚、巧緻性に関する自主練習とした。種類や負荷量は、対象者に合わせてセラピストが選定した。1日の介入時間は30分程度とし、週に4日以上行うよう指示した。主要評価は、ミシガン手の健康調査質問票

(Michigan Hand Outcomes

Questionnaire：以下MHQ)を用いた上肢機能とし、副次評価には、握力、ピンチ力、Semmes-Weinstein Monofilaments、パーデューペグボード、Visual Analog Scale（以下VAS）、Functional Assessment of

Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)を用いた。

統計解析は、前後比較には、対応のあるt検定またはWilcoxonの順位和検定を実施し、群間比較には、対応のないt検定またはMann-Whitney検定、Fisherの正確確率検定を実施した。効果量検定は、t検定にはd、Mann-Whitney検定とWilcoxonの順位和検定にはrを使用した。有意水準は5%未満とし、10%未満を傾向ありとした。統計処理にはIBM SPSS Statistics ver.22を使用した。

4. 研究成果

適格基準を満たした246名中111名が神経毒性のある薬剤を使用していなかったため除外し、その内の69名が手指の症状がなかったため除外した。残った66名中49名が除外基準に該当したため、最終的に17名を無作為に介入群と対照群に割付けた。17名中3名が無作為化による割付けを拒否したため、他方の介入を割付けた。両群共にT1の評価を遂行することができた14名（介入群7名、対照群7名）に対して統計解析を実施した。ベースラインでの基本属性、各評価に有意差は認められなかった。前後比較においては、対照群のみVASが有意に増悪した(p=0.023, d=1.57)。また、各評価の変化量の群間比較においては、MHQの「疼痛」で、対照群と比較して介入群が有意な改善を認め(p=0.028, d=3.60)、MHQの「合計点」(p=0.090, d=2.61)、「全般的機能」(p=0.080, d=2.70)、「満足度」(p=0.099, d=2.53)で、対照群と比較して介入群が改善傾向を示した。

先行研究では、paclitaxelを投与したマウスに運動をさせることで、軸索数の減少を部分的に抑制し神経保護作用があること¹⁷⁾や、運動によって、げっ歯類の神経障害性疼痛を軽減させ¹⁸⁾、神経線維の再生を促進する^{19) 20)}ことが報告されている。臨床研究においても、下肢のレジスタンストレーニングやバランストレーニングによってCIPN症状の軽減を認めたという報告もある^{10) 12) 14)}。本研究において実施した手指運動プログラムも、先行研究と同様に痺れや疼痛などのCIPN症状に対して効果的であることが見出された。また、p値、効果量ともに考慮すると、傾向差が見られた上肢機能に関しても改善を認める可能性が考えられる。

本研究の限界としては、第一に対象者数と介入期間が挙げられる。今回、ベースラインで両群合わせて17名しか集まらず、最終評価まで到達した対象は各群3名ずつであった。T1まで到達した対象者に対して比

較検討を行い、対象群と比較して介入群が有意に改善を認めた項目や改善傾向を認めた項目があったが、当初の予定であったT3まで経過を追うことができ、かつ、対象者数が確保できていれば、より介入効果を示せた可能性がある。また、T1までの結果で有意差や傾向差が認められなかった評価に関しても、効果量を踏まえて考えると、対照群と比較して介入群で良い結果が出る可能性がある。今回は少人数かつ短期間の介入結果であったので、今後はさらに対象者数を増やし、長期的な経過も見えていく必要がある。第二に、疾患や治療レジメンの違いが挙げられる。疾患そのものの影響や治療レジメンに含まれる他の抗がん剤の影響は異なるので、治療形態を含めて統制したうえで検討も行う必要があると考える。

5. 文献

- 1) Marie A. Bakitas : Background Noise The Experience of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, *Nursing Research*, 56(5), 323-331, 2007
- 2) Cindy Tofthagen : Patient Perceptions Associated With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(3), E22-E28, 2010
- 3) Rebecca M. Speck, et al. : Scope of symptoms and self-management strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients, *Support Care Cancer*, 20, 2433-2439, 2012
- 4) Cindy Tofthagen, Kristine A. Donovan, Mary Ann Morgan, David Shibata, Yating Yeh : Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors, *Support Care Cancer*, 21, 3307-3313, 2013
- 5) Nicole P.M. Ezendam, et al. : Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry, *Gynecologic Oncology*, 135, 510-517, 2014
- 6) L. Eckhoff, AS. Knoop, MB. Jensen, M. Ewertz : Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors, *European Journal of Cancer*, 51, 292-300, 2015
- 7) Dawn L. Hershman, et al. : Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *Journal of clinical oncology*, 32(18), 1941-1967, 2014
- 8) 日本がんサポーターティブケア学会 : がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版, 一般社団法人日本がんサポーターティブケア学会, 金原出版株式会社, 東京, 2017
- 9) Sharon CAMMISULI, Enrico CAVAZZI, Eleonora BALDISSARRO, Massimo LEANDRI : Rehabilitation of balance disturbances due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *European Journal and Rehabilitation Medicine*, 52(4), 479-488, 2016
- 10) Jorida Fernandes, Sanjiv Kumar : Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study, *International Journal of Rehabilitation Research*, 39(4), 2016
- 11) Michael Schwenk, et al. : Interactive Sensor-Based Balance Training in Older Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial, *Gerontology*, 62(5), 553-563, 2016
- 12) F. Streckmann, et al. : Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy, *Annals of Oncology*, 25(2), 493-499, 2014
- 13) Stefan S. Schönsteiner, et al. : A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises, *Experimental Hematology & Oncology*, 2017, doi: 10.1186/s40164-017-0065-6
- 14) Karen Y. Wonders, et al. : Ten weeks of home-Based exercise attenuates symptoms of chemotherapy-Induced peripheral neuropathy in Breast cancer patients, *Health Psychology Research*, 1(e28), 149-152, 2013
- 15) Federica Duregon, et al. : Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 121, 90-100, 2018
- 16) Olschewski M, Scheurlen H : Comprehensive cohort study: An alternative to randomized consent design in a breast preservation trial, *Methods*

Inform Med, 24(3), 131-134, 1985

17) Jae Sung Park, Sangri Kim, Ahmet Höke : An exercise regimen prevents development paclitaxel induced peripheral neuropathy in a mouse model, Journal of the Peripheral Nervous System, 20, 7-14, 2015

18) Karen E. Kuphal, Eugene E. Fibuch, Bradley K. Taylor : Extended Swimming Exercise Reduces Inflammatory and Peripheral Neuropathic Pain in Rodents, The Journal of Pain, 8(12), 989-997, 2007

19) Arthur W. English, Delia Cucoranu, Amanda Mulligan, Manning Sabatier : Treadmill training enhances axon regeneration in injured mouse peripheral nerves without increased loss of topographic specificity , Journal of Comparative Neurology, 517(2), 245-255, 2009

20) Jae-Sung Park, Ahmet Höke : Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors, PLoS One , 2014 , doi: 10.1371/journal.pone.0090245. eCollection 2014.

6. 論文掲載情報

なし

7. 研究組織

(1)研究代表者

氏名：壺岐尾優太

所属：日本赤十字社長崎原爆病院

会員番号：52612

(2)共同研究者

氏名：坂井瞳子

所属：日本赤十字社長崎原爆病院

会員番号：61562

(3)共同研究者

氏名：佐賀里昭

所属：信州大学医学部保健学科

会員番号：18695

(4)共同研究者

氏名：東登志夫

所属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

会員番号：3118