

JASCC

がん支持医療ガイドシリーズ

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

編 日本がんサポートティブケア学会

JASCC

がん支持医療ガイドシリーズ

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

編 日本がんサポートティブケア学会

金原出版株式会社

無断転載禁止@JASC

JASCC practice guideline series

Clinical Guide of Management for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

edited by

Japanese Association of Supportive Care in Cancer

©JASCC 2017

All rights reserved.

KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo, Japan

Printed and bound in Japan

序

がん薬物療法は、この40年間に殺細胞性抗がん薬(いわゆる抗がん剤)の種類の増加、併用療法の進歩、分子標的治療薬の開発により、生存率の向上、QOLを維持しながらの延命に寄与してきた。一方、それは骨髄抑制をはじめとする臓器障害、恶心・嘔吐を筆頭とする身体的な障害や精神・社会的なつらさの犠牲のもとに得られた成果である。なかでも四肢の末梢ほど強く出現する感覺鈍麻、感覺異常は、外観から知り得ない末梢神経障害によって起こる症状である。抗がん薬に伴う末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN)は、気持ち悪い異常感覺から日常生活に支障をきたし、重篤な状態では歩行、衣服の着脱ができなくなることもある。しかも、骨髄抑制のように休薬により速やかに回復する一過性のものは少なく、CIPNの多くが月あるいは年単位でしか改善せず、生涯何らかの障害が残ることが稀でない。

情報の氾濫している現在、このような持続するつらい感覺異常を少しでも軽くしようと、患者・家族、知人は、エビデンスの明確でない「良いと思う治療」を薦め、実践することが多い。これらは高額であることも多く、効果が期待できないばかりか、かえって負の結果を招くこともある。そういうなかで、第一線で治療にあたっている医療者は、強弱は別として「エビデンスのある治療」、「有効性がはっきりしないもの」、どちらかといえば、「実施すべきではない治療」を記載した実地診療に役立つ手引書の必要性を感じていた。

執筆者である平山(東札幌病院)、吉田(福岡大学病院)両氏は、CIPNに対する治療法の開発に取り組んでいるなかで、すでに provisional statement をまとめている。当初、日本がんサポートイブケア学会(JASCC)の神経障害部会の部会長・副部会長の立場からJASCCのHPで公開予定であったが、よくまとまったinformativeな内容であり、冊子体として出版することにより多くの医療者に情報が提供できるのではないかとJASCC内から声があがり、金原出版の佐々木瞳女史に相談したところ、手引書として出版が可能であるとの評価を得、体裁を整え、このたび出版の運びとなった。

第一線の病院で日常診療の忙しいなか、執筆していただいた両氏の努力に敬意を表するとともに、JASCC 神経障害部会の部会員による査読ならびに齊藤光江ガイドライン委員長をはじめとするガイドライン委員の的確な問題点の指摘と執筆者による修正を複数回繰り返した結果、本冊子が完成した。本冊子は、現時点での手引書であり、今後、新規エビデンスが創出されるはずであり、定期的に改訂することが予定されている。また、今回はCIPNに対する治療薬が中心の記載であることから、次期改訂時には、CIPN全般にわたる総論的な部分や非薬物療法についてもさらに充実したものにすることが期待される。

CIPNはエビデンスの少ない領域であり、執筆に多大の困難があったことが予想される。執筆者の多大な努力はもちろんあるが、査読、適切な評価をいただいた委員の方々、また冊子体として出版するにあたって種々の的確な助言をいただいた佐々木瞳女史に深謝し、本書の序としている。

2017年9月

日本がんサポートイブケア学会

理事長 田村和夫

■ 「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」委員一覧

【作成委員】

日本がんサポーティブケア学会 神経障害部会

部会長	平山 泰生	東札幌病院 血液腫瘍科
副部会長	吉田陽一郎	福岡大学医学部 消化器外科
委 員	宇和川 匠	東京慈恵会医科大学 肝胆臍外科
	大串祐美子	東札幌病院 看護部
	大熊 加惠	東京大学医学部附属病院 放射線科
	古川 孝広	国立がん研究センター東病院 先端医療科、乳腺・腫瘍内科
	内藤 陽一	国立がん研究センター東病院 先端医療科、乳腺・腫瘍内科
	松岡 宏	藤田保健衛生大学 総合消化器外科
	森田 達也	聖隸三方原病院 緩和支持治療科
	森 雅紀	聖隸三方原病院 緩和ケアチーム

【評価委員】

日本がんサポーティブケア学会 ガイドライン委員会

委員長	齊藤 光江	順天堂大学医学部 乳腺・内分泌外科
委 員	沖田 憲司	札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座
	小茂田昌代	東京理科大学薬学部 医療安全学研究室
	佐野 元彥	埼玉医科大学総合医療センター 薬剤部
	下川 元継	九州がんセンター 臨床研究センター 腫瘍統計学研究室
	向原 徹	国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科
	高山 智子	国立がん研究センターがん対策情報センター
	遠藤 源樹	順天堂大学医学部 公衆衛生学講座
	飯島耕太郎	順天堂大学医学部 乳腺・内分泌外科
	岡田 宏子	東京大学大学院医学系研究科 医療コミュニケーション学分野

■ 目 次

■ 本手引きについて

1. 本手引き作成の目的	7
2. 文献検索	7
3. 文献の適格基準	8
4. エビデンスレベル	8
5. エビデンスレベルを決定する際に参考とした研究デザイン	8
6. 推奨度	9
7. 作成手順	9
8. 利益相反開示事項	10
9. 末梢神経障害の Grading (CTCAE v4.0)	11
10. 本書で汎用される略語、専門用語	11

■ 診断、治療アルゴリズム

第1章 総 論

1. CIPN の頻度	17
2. CIPN の症候学的分類	17
3. 病理組織学的分類と症状	17
4. CIPN と神経障害性疼痛の関係	18
5. CIPN の患者側のリスク因子	19
6. 鑑別診断に用いられる検査項目	19
7. 各薬剤による CIPN の症状	19
8. 臨床試験における CIPN の診断・評価	21
9. ASCO ガイドラインにおける CIPN の評価法	24

第2章 クリニカルエスチョンと推奨

CQ1 : オキサリプラチンによる CIPN 症状(しびれ、疼痛)の予防にカルシウム/マグネシウム投与は効果があるか？	31
CQ2 : オキサリプラチンによる CIPN 症状(しびれ、疼痛)の予防に牛車腎気丸投与は効果があるか？	33
CQ3 : CIPN の症状(しびれ、疼痛)の緩和にビタミン B12 製剤投与は効果があるか？	35
CQ4 : CIPN の症状(しびれ、疼痛)の緩和にプレガバリン、ガバペンチン投与は効果があるか？	37
CQ5 : CIPN の症状(しびれ、疼痛)の緩和にデュロキセチン投与は効果があるか？	40

CQ6 : CIPN の疼痛に対する非ステロイド性消炎鎮痛薬投与は鎮痛効果があるか？	43
CQ7 : CIPN の疼痛に対するオピオイド投与は鎮痛効果があるか？	45

第3章 臨床における諸問題

A. CIPN における被疑薬の減量あるいは中止について	51
B. 各薬剤の投与量、有害事象、薬物相互作用	53
1. デュロキセチン	53
2. ビタミンB12	55
3. プレガバリン	55
4. 非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)	56
5. アセトアミノフェン	56
6. オピオイド	57
C. 化学療法誘発性急性神経障害について	59
1. オキサリプラチン	59
2. タキサン系製剤	60
D. コースティング	63
E. 運動療法ほか	64
F. CIPN に関する看護	66
1. 治療前オリエンテーション	66
2. アセスメント	66
3. CIPN 症状 Grade 2, 3 の具体例	66
4. 日常生活の指導	67
5. マッサージ	68
6. 症状評価のためのアセスメントスケール(苦痛・疼痛の評価スケール)	68

第4章 資 料

A. 重要文献紹介	73
1. 成人がんサバイバーにおける化学療法誘発性末梢神経障害の予防と治療： ASCO 臨床ガイドライン	73
2. がん薬物療法による末梢神経障害に対する治療薬のサーベイランス： 日本臨床腫瘍学会	73
B. クリニカルクエスチョンにおける主要文献のバイアスリスクの評価	76
■索引	78

本手引きについて

1. 本手引き作成の目的

がん薬物療法に伴う末梢神経障害あるいは化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は、極めて頻度の高い有害事象であるが、国内および国外におけるガイドラインや指針は長らく存在しなかった。これはCIPNの予防や治療に関する信頼性の高いエビデンスが乏しかったためであるが、近年になりいくつかの臨床試験の結果が公表され、2014年には米国臨床腫瘍学会(ASCO)がCIPNのマネジメントに関するガイドラインを公表した¹⁾。しかし、これを国内で応用しようとしてもCIPNに汎用される薬物が日米で異なっており、例えばビタミンB12製剤の使用に関してASCOのガイドラインではまったく言及していない。

そこでまず国内のがん薬物療法専門医がCIPNにどのような薬物を投与しているかサーベイランスを行った。その結果、国内でCIPNに投与されている薬物とその頻度が明らかとなった(☞第4章「A. 重要文献紹介」を参照)²⁾。これらの中にはASCOのガイドラインではほとんど触れられていないものもあったため、我々は国内において高頻度で投与されている薬剤を中心にクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し、推奨度を決定した。

本書の目的は、医師、看護師、薬剤師などを含む医療チームに向けて、CIPNを呈するすべてのがん患者を対象とした薬物療法の指針を示すことであり、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」を参考に作成を進めた³⁾。

将来の完成度の高いガイドラインのたたき台となるような手引きを迅速に作成することを念頭においたため、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の各過程において柔軟性をもって進めた部分もある。

当初より、この分野におけるエビデンスが少ないことが明らかとなっている点からも、今回はガイドラインではなく、治療の利益と不利益のバランスを重視した「手引き」とし、その記載にあたっては国内の現状とあまり乖離しないよう配慮した。さらにASCOのガイドラインとの相違点についても記載した。今後は、本手引きの普及とその利用促進に努めるとともに、本書を利用することによってどのくらい診療に有益性がもたらされたか、という評価をすることも重要な課題である。また、本書の改訂は医療の進歩に遅れることなく、一定期間でなされなければならない。目下のところ、2~3年後の改訂を予定している。

2. 文献検索

CQにおける文献のソースは、①PubMedを用いた系統的文献検索とその関連文献、②ASCOのガイドラインに引用されている文献、および作成委員のサーベイランスにより抽出した文献とした。これらから、担当者が適格基準(下記)を満たすものをすべて選

択した。文献検索の対象期間は、2016年5月までとした。予備調査の結果、各CQに関する日本語の論文ではメタ解析、無作為化比較試験、分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究、横断研究)は存在しないことが分かったため、原著は英語に限定した。

3. 文献の適格基準

文献の適格基準は下記の通りとした。

- ・成人を対象としている。
- ・日本語(総説)または英語(総説および原著)で記載されている。
- ・対象患者はがん患者である。
- ・国内で施行可能な方法・薬物である(保険適用の有無は問わない)。
- ・メタ解析、無作為化比較試験、または分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究、横断研究)、記述研究(症例報告、ケースシリーズ)のいずれかである。
- ・記述研究(症例報告、ケースシリーズ)、日本語総説および英語総説の内容は、解説で紹介してもいいが、推奨する根拠にはしない。

4. エビデンスレベル

エビデンスレベルは表1の通りとした。

表1 エビデンスレベル

A(高い)	今後さらなる研究が実施されても、効果推定への確信性は変わりそうにない。
B(中程度)	今後さらなる研究が実施された場合、効果推定への確信性に重要な影響を与える可能性があり、その推定が変わるかもしれない。
C(低い)	今後さらなる研究が実施された場合、効果推定への確信性に重要な影響を与える可能性が非常に高く、その推定が変わる可能性がある。
D(非常に低い)	効果推定が不確実である。

5. エビデンスレベルを決定する際に参考とした研究デザイン

エビデンスを決定する際に参考とした研究デザインは表2の通りである。一つのCQでA, B, C, Dに該当する複数の報告が存在する場合は、その中で最も高いエビデンスを採用した。

表2 文献の研究デザイン

A	質の高い複数の無作為化比較試験から得られた一貫性のある結果あるいはそのメタ解析
B	質の高い無作為化比較試験、質の高い非無作為化比較試験 ^{*1} 、一致した結果の複数のバイアスの少ない分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究、横断研究)
C	上記に該当しない分析疫学的研究、質の低い無作為化比較試験 ^{*2}
D	記述研究(症例報告、ケースシリーズ)、専門家の意見など

*¹クロスオーバー比較試験を含む。

*²症例数が少ない、あるいは非盲検などバイアスリスクが大きい。

6. 推奨度

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」では、推奨度は「1. 強い推奨」「2. 弱い推奨(提案)」の2段階で、それぞれに「行うこと」「行わないこと」との組み合わせがあり、また明確な推奨ができない場合は「なし」としても良い、と記載されている。この提示法を参考に本手引きでは推奨度を表3の通りに決定し、第2章の各CQの推奨では、推奨度とエビデンスレベル(前頁表1参照)を併記した(例:2B、投与することの弱い提案、効果があるという中等度のエビデンス、など)。なお、この分野におけるエビデンスは少なく、推奨決定にあたっては国内で多種の薬剤が汎用されている現状から乖離しないよう配慮した。

表3 推奨度

1	投与することの強い推奨	推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じ得る害や負担を明らかに上回る。「投与することを推奨する」
2	投与することの弱い推奨 (弱い提案)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じ得る害や負担と拮抗する場合がある。「投与を推奨できるだけの十分なエビデンスはないが、特定の患者に試してみても良い」
3	投与することの有効性は明らかでない	科学的根拠はないが、治療によって生じ得る利益と害・負担のバランスから考えて行うことを否定しない。「投与を推奨できるだけのエビデンスはない」
4	投与しないことの弱い推奨 (弱い提案)	効果は否定的である。あるいは治療による利益よりは不利益が大きいと考えられる。「投与は推奨しない」
5	投与しないことの強い推奨	治療によって得られる利益が、治療によって生じ得る害や負担を明らかに下回る。「投与しないことを推奨する」

7. 作成手順

① クリニカルクエスチョン(CQ)の設定

国内でCIPNに汎用されている薬剤を中心に、それらの有用性に関してCQを設定した。薬剤は国内アンケートで高頻度に投与されていることが明らかとなったビタミンB12、牛車腎気丸、ガバペンチン、プレガバリン、デュロキセチン、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、オピオイドに加え、カルシウム/マグネシウムも追加した。

② サーベイランスと原案の作成

各項目の担当者が検索式で論文を抽出するなどのサーベイランスを行い、主要論文要約を作成、さらにCQに対するエビデンスレベル、推奨レベルの原案を作成した。

③ エビデンスレベル、推奨レベルの決定

デルファイ法に準じて委員でエビデンスレベル、推奨レベルを決定した。

2016年8月、各CQのエビデンスレベルと推奨度の原案に関して、「適切(○)」「適切ではない可能性がある(●)(コメント付記)」で判定した。7項目のCQのうち6項目については全員が○、1項目については1名が●と判定した。

④会議によりコンセンサス形成

2016年9月、神経障害部会会議(東京)を開催し、上記●の項目について解説文を加筆修正したうえで、すべてのCQのエビデンスレベル、推奨度において全員の合意を得た。

⑤ガイドライン委員会による本書の評価

本手引きは、部会での原稿が完成した後、本学会ガイドライン委員会による評価を受けた。委員会の指摘に対し、可能な限り修正を行ったが、委員に薬剤師を加えること、CQの範囲をCIPN治療薬剤候補に限定せず、CIPN誘発薬剤やその他の総論的な疑問にも広げていくことについては、今回の刊行に間に合わなかったため、次の改訂に反映できるよう速やかに検討していく予定である。委員会からは、上記を次回改訂に反映することで、本手引きがより適正な支持療法の指針となるよう強い要望を受けた。さらに、本手引きの暫定完成版について、日本がんサポートブケア学会のアドバイザーとして連携している24のがん関連学会にコメントを求め、意見を収集した。

8. 利益相反開示事項

期間 2015年4月1日～2016年3月31日

- ① 報告対象企業(薬剤の販売メーカーを含む医薬関連企業)の職員、顧問である。
- ② 講演料、原稿料、報酬 50万円以上(一社で)
- ③ 受託研究費(治験)等 200万円以上(一社で)
- ④ 研究助成金(寄付金)等 200万円以上(一社で)
- ⑤ 株式等持ち分 10%以上(一社で)
- ⑥ 専門的助言等 100万円以上(一社で)
- ⑦ 株式、出資金持ち分 1,000万円以上(一社で)

平山 泰生	なし
吉田陽一郎	②中外製薬
宇和川 匠	なし
大串祐美子	なし
大熊 加恵	なし
古川 孝広	③第一三共
内藤 陽一	②ノバルティスファーマ、③メルクセローノ、③日本イーライリリー
松岡 宏	なし
森田 達也	②塩野義製薬
森 雅紀	なし

9. 末梢神経障害の Grading (CTCAE v4.0)

有害事象共通用語規準(CTCAE)v4.0では、感覚神経障害、運動神経障害とともにGrade 2と3は「日常生活動作の制限」が身の回り以外か、身の回りかで区別されているが、表現が抽象的なため判断が困難なことが多いと思われる。日本がんサポートイブケア学会神経障害部会では、日常的、具体的な日本語の質問群を用いて、このGrade 2および3の区分が可能かどうか今後検討していく予定である。

① 末梢性感覚神経障害の Grading

Grade 1	症状がない；深部腱反射の低下または知覚異常
Grade 2	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する

(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用)

② 末梢性運動神経障害の Grading

Grade 1	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
Grade 2	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する

(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用)

10. 本書で汎用される略語、専門用語

本書で汎用される略語、専門用語は下記の通りである。

① 略語

ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
CIPN	chemotherapy-induced peripheral neuropathy	化学療法誘発性末梢神経障害
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
NSAIDs	non steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験

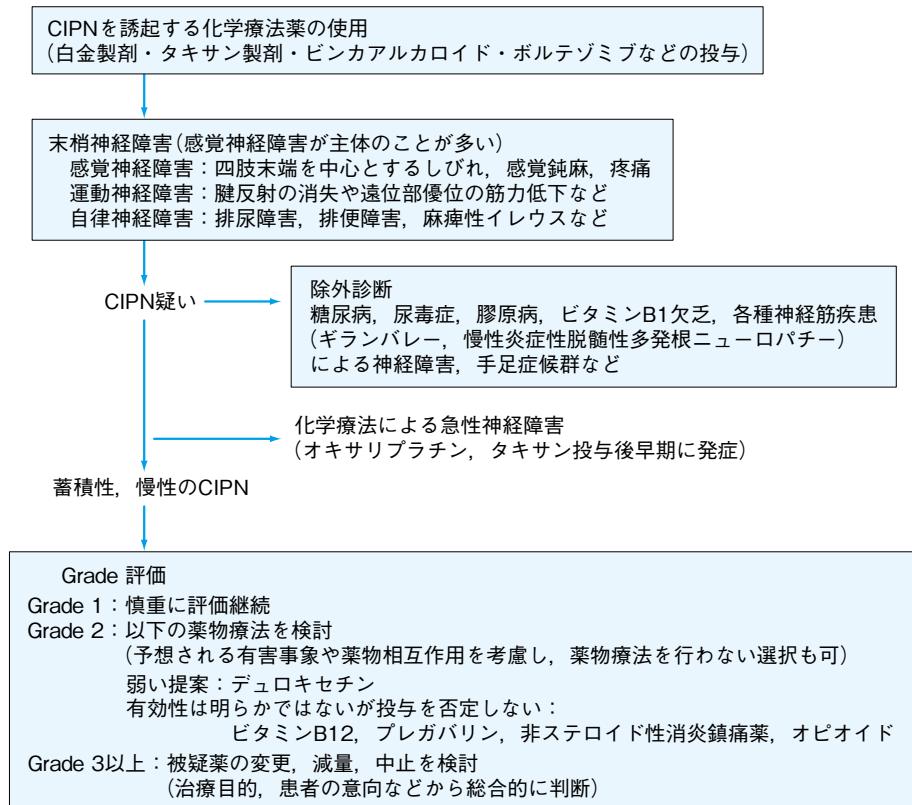
② 専門用語

NRS : Numerical Rating Scale	痛みを0~10の11段階に分け、痛みがまったくないものを0、考えられるなかで最悪の痛みを10として点数を問うもの。
VAS : Visual Analog Scale	100 mmの線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印を付けてもらうもの。左端からの距離が測定値。
侵害受容性疼痛	体性痛と内臓痛に分類される。末梢神経終末の侵害受容器が、熱や化学的・機械的刺激を受けた侵害を電気信号に変換し、脳に伝えることで自覚する痛み。
神経障害性疼痛	痛覚を伝える神経の直接的な損傷やこれらの神経の疾患に起因する痛み。
体性痛	皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織への切る、刺すなどの機械的刺激が原因で発生する痛み。体性痛はA δ およびC線維の2種類の末梢感覺神経で脊髄に伝えられる。伝導速度の速いA δ 線維は鋭い針で刺すような局在の痛みを、伝導速度の遅いC線維は不明瞭な鈍い痛みを伝える。
内臓痛	消化管の炎症や閉塞および肝臓、腎臓など臓器の炎症や腫瘍による圧迫、臓器被膜の伸展が原因で発生する痛み。内臓痛もA δ およびC線維で脊髄に伝えられるが体性組織より線維の数が少なくC線維の比率が高い。また複数の脊髄レベルに分散して入力されることから痛みが広い範囲に漠然と感じられる。
アロディニア	通常では痛みを引き起こさない刺激(触る程度など)によって引き起こされる痛み。

■引用文献■

- 1) Hershman DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014; 32: 1941–67.
- 2) Hirayama Y, et al. Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology. ESMO Open. 2016; 1: e000053.
- 3) 福井次矢, 山口直人 監. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 2014.

診断、治療アルゴリズム



無断転載禁止@JASC

第1章

総論

無断転載禁止@JASC

化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は、古くから知られている有害事象であるにもかかわらず、その詳細な機序等は不明な点も多く、有効な治療法が確立されていないのが現状である。わが国においてもさまざまな薬剤が使用されているが¹⁾、十分な効果は得られていない。CIPNは化学療法継続の妨げとなる重要な有害事象であり、その予防や治療によりがん治療の成績向上のみならず、患者のQOLの向上にも寄与すると思われるが、原因薬剤の中止がその対処法の中心となっているのが現状である。

1. CIPN の頻度

CIPNの発生頻度の報告は文献によりさまざまであり、レジメンによっても異なると考えられる。Seretnyによりメタ解析の報告がなされている²⁾。大腸がん、乳がん、婦人科がん、多発性骨髄腫などを含む31件、4,179例の追跡調査で化学療法終了後1カ月以内でのCIPNの頻度は68.1%、3カ月後では60.0%、6カ月以降では30.0%であった。

2. CIPN の症候学的分類

CIPNを症候学的に分類すると感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害に分類される。

CIPNの感覚神経障害の自覚症状は、しびれあるいは感覚鈍麻(numbness)、チクチク感(tingling)、疼痛(pain)などと表現される。また、強い痛みはshooting/burning painと表記することもある。これらの関係性については、numbness、tinglingは必ずしもshooting/burning painを呈さないが、shooting/burning painを呈した患者はほぼ全員numbness、tinglingを伴うとの報告がある³⁾。

「痛み」や「しびれ」はいずれも主観的な感覚であるため正確に伝えることや定量化が難しい。神経線維は、触覚・圧覚・関節位置覚・振動覚を伝えるA β 線維、鋭い痛み・温覚・冷覚を伝えるA δ 線維、内臓感覚や鈍い痛みを伝えるC線維からなる⁴⁾⁵⁾。A δ 線維とC線維が痛みを伝え、A β 線維がしびれを伝えるといわれるが、実際は痛みとしびれに明確な境界線を引くことは難しい。

CIPNの運動神経障害は、四肢遠位部優位の筋萎縮と筋力の低下、弛緩性麻痺を呈する。四肢の腱反射の低下や消失がみられ、それは遠位にいくほど顕著となる。感覚障害をまったく伴わない運動神経障害が出現した場合は、他の疾患を念頭においた精査が必要である⁶⁾。

CIPNの自律神経障害は、血圧や腸管運動、不随意筋に障害が発生し、排尿障害や発汗異常、起立性低血圧、便秘、麻痺性イレウスなどがみられることがある。

3. 病理組織学的分類と症状

CIPNは病理学的所見としては軸索障害(axonopathy)、神経細胞体障害(neuronopathy)、髓鞘障害(myelinopathy)に分類される。

軸索障害はCIPNの中でも最も多くみられる障害である。神経細胞体は比較的保たれるが二次的に髓鞘(Schwann細胞)が障害される場合もある。一般的には太く長い軸索から障害が発生する。臨床的には四肢末端から始まる glove and stocking 型の感覚障害を呈することが多い。代表的な薬剤としては、微小管障害作用を有するビンカアルカロイドやタキサン系抗がん薬などが挙げられる。

神経細胞体障害は病変の主座が細胞体であり、主に脊髄後根神経節細胞の細胞死によって発生し、軸索や髓鞘も二次的に障害される。軸索の短い神経細胞体も障害されるため、感覚障害は四肢末端とともに体幹や顔面にも発生する。代表的薬剤としてはオキサリプラチニンやシスプラチニンなどの白金製剤がある。

髓鞘障害はインターフェロンなどで誘発されるが、最近は抗腫瘍薬としてインターフェロンが投与されることがほとんどなくなったので詳細は省略する。

一方、薬剤中止後の回復の可能性については、軸索障害を呈する薬剤では細胞体が保たれているため、早期の薬剤中止により細胞体障害の薬剤より神経障害からの回復が期待できると推測されている。しかし、検索した限りでは、これを裏付けるエビデンスはない。そもそも、前治療、後治療の影響もあり投与量、投与期間も症例ごとに異なるため、神経障害からの回復の容易さを純粋に薬剤別に比較するのは困難と思われる。また、白金製剤は神経細胞体を障害するゆえに薬剤中止後も回復が困難とする説もあるが、実際にはオキサリプラチニンによる神経障害でも80%の患者は回復し、また40%の患者は8ヵ月後には完全に回復すると報告されており、病理学的所見と神経障害からの回復は必ずしも関連しないように思われる⁷⁾。

4. CIPN と神経障害性疼痛の関係

CIPNの自覚症状の一つに疼痛があり、CIPNの主体となる症状でもあるため、ここで疼痛の分類についても概説する。

疼痛は侵害受容性疼痛(体性痛、内臓痛)および神経障害性疼痛に分類される。神経障害性疼痛の定義は「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」(国際疼痛学会、2011)とされており、CIPNの疼痛も、その機序から主に神経障害性疼痛に分類される。

神経障害性疼痛の診断は①②に基づく。

① 必須項目

- 痛みの範囲が神経解剖学的に妥当、かつ神経障害を示唆する損傷や疾患を伴っている。
 - ② さらに以下の1つに当てはまれば神経障害性疼痛の疑い。2つで確定診断。
 - i) 感覚異常(感覚低下、感覚過敏、アロディニアなど)などの神経学的所見を呈する。
 - ii) 神経損傷を示唆する画像あるいは神経生理学的検査などの異常を呈する。
-

しかし、CIPNの診断において② ii)の画像検査(神経圧迫所見など)は当てはまらず、また実臨床において神経生理学的検査が行われることは稀であり、この国際疼痛学会の

神経障害性疼痛の定義はCIPNによる疼痛の診断にはなじまないと考える。

現状では神経障害をきたし得る化学療法を施行中に、新たにしびれや痛みを四肢末端などに感じた場合にCIPNと判断するのが一般的である。必要に応じて②の神経学的診察や後に述べる鑑別診断を行う。

神経学的診察においては、触覚(脱脂綿、毛筆あるいは指などを使用)と痛覚(つまようじ、ピン車などを使用)の評価が行われることが多いが、偽陰性を防ぐために温冷覚(試験管などを使用)、深部覚(関節覚、振動覚)についても評価することができる。アロディニアの有無に関しても触刺激、温冷刺激により評価し得る。

5. CIPNの患者側のリスク因子

一般的に糖尿病、アルコール依存症、非アルコール性肝障害、低栄養状態でCIPN発症リスクは高まる⁸⁾⁹⁾。オキサリプラチン投与例では、貧血・低アルブミン血症・低マグネシウム血症・アルコールがリスク因子として挙げられるが、性別・低カルシウム血症・糖尿病・慢性腎不全は関与しないと報告されている¹⁰⁾。放射線治療はシスプラチンによる末梢神経障害を増悪させることが示唆されている¹¹⁾。タキサン系の投与では、高齢・糖尿病・アルコール・人種・肥満・閉経がリスク因子と報告されるが、末梢神経障害の出現が予後と相関するわけではないとされる^{12)~17)}。

6. 鑑別診断に用いられる検査項目

CIPNにおいては神経伝導検査での感覚神経および運動神経伝導速度の低下、活動電位の低下、消失などが認められるが、日常臨床では、そこまでの検査を施行することは少ない。

必要があればギランバレー症候群(GBS)や慢性炎症性脱髓性多発根ニューロパシー(CIDP)との鑑別のための髄液検査を行う。一般的にGBSやCIDPでは髄液蛋白が増加し、CIPNでは髄液蛋白は正常ないし軽度増加となる。臨床症状、末梢神経伝導検査、髄液所見を参考に総合的に判断する。また、糖尿病、尿毒症、膠原病(血管炎症候群を含む)、ビタミンB1欠乏症などの末梢神経障害を併発する疾患との鑑別のため、血糖値、HbA1c、糖負荷検査、腎機能検査、CRP、血中ビタミンB1値なども参考とすることがある。

7. 各薬剤によるCIPNの症状

CIPNの原因薬剤として、白金製剤・タキサン系製剤・ビンカアルカロイド系製剤等が知られているが、薬剤により末梢神経障害が起こるメカニズムが違うため、症状にも特徴がある(表1)¹⁸⁾。

表 1. 各薬剤における CIPN 症候

	触覚、温冷覚障害	振動、関節覚障害	神経障害性疼痛	運動障害	自律神経障害	コースティング* (治療後の増悪)
シスプラチニン	++	+++	++	-	+	+++
オキサリプラチニン	++	+	+	-	-/+	++
パクリタキセル	++	+	+	++	-/+	-/+
ピンクリスチニン	++	++	++	++	+++	+
ボルテゾミブ	+++	+++	+++	+	-/+	-

(文献 18 より改変)

コースティング*：第 3 章「D. コースティング」の項目参照

(1) 白金製剤

① シスプラチニン

アキレス腱反射の低下を伴う下肢優位の振動覚の低下が出現し、運動障害は少ない¹⁹⁾。聴神経障害により高音域の感音性難聴も起こる。蓄積性があり、投与中止後も長期間症状が継続することが多いと報告されている²⁰⁾²¹⁾。

② オキサリプラチニン

投与直後から起こる急性の症状と慢性の症状がある。急性期は寒冷刺激により増悪する四肢末端や口唇周囲の知覚異常を特徴とし、一過性の嚥下困難や呼吸困難が出現することもある。急性期の症状は数日以内でほとんど消失するが、慢性期症状は投与量によるが数カ月から数年継続することもある²²⁾。

③ カルボプラチニン

通常量の使用では神経症状の発現は比較的少ない。高用量でシスプラチニンと同様の症状が出現することもある²³⁾。

(2) タキサン系製剤

① パクリタキセル

混合性多発神経障害で、四肢の知覚異常を主体とし、1回投与量と総投与量に相關する²⁴⁾。その一方で、weekly レジメンのほうが tri-weekly レジメンよりも末梢神経障害が重篤化すると報告され、投与回数や一定期間の頻度が関与する可能性も指摘されている^{25)~27)}。しかし、weekly レジメンは tri-weekly レジメンと比較して奏効率や time to progression において有意に良好なことも念頭に置いておく必要がある。

神経障害性疼痛を伴うこともあり、進行すると四肢遠位部優位の灼熱感、全感覺に及ぶ感覺障害、感覚性運動障害、徐脈性不整脈などの自律神経症状も起こす²⁸⁾。

② ドセタキセル

蓄積性の感覺障害・運動障害が出現するがパクリタキセルより頻度は少ないと報告されている²⁹⁾。

(3) ピンカルアルカロイド系製剤

① ピンクリスチニン

混合性の感覺・運動・自律神経障害をきたし、両側性が特徴である³⁰⁾。具体的には手・指感覚異常、腱反射の減弱で発症し、便秘、排尿困難、嘔吐、複視、顔面神経麻痺等も

起こす。下肢よりも上肢に早く症状が出現し、程度も強い。治療開始から数週間以内に起こり、投与中止後も長期間継続することが多いと報告されている³¹⁾。

② ピンプラスチン・ビノレルピン

ピンクリスチンと同様の症状が出現する。

8. 臨床試験における CIPN の診断・評価

ASCO の CIPN のガイドラインにおいて³²⁾、Quality Assessment の表に記載された臨床試験の一覧を表2に提示する(会議録等を一部除く)^{33)~77)}。CIPN の予防(39件)と治療(6件:表2グレー部分)に関する臨床試験であるが、方法論において CIPN の明確な診断基準を記載したものはほとんどなく、そのほとんどが臨床的に診断されていた。すなわち、CIPN の原因となり得る薬剤を使用し、患者の症状の申し出により診断されていた。評価に関しては、客観的評価法として神経学的検査および電気生理学的検査があるが、臨床試験といえどもそれらの評価法を使用しているのは半数に満たなかった。しかし、明確な閾値を記載しているものはないため、確定診断に使用されているものはないかった。

Grading は主觀に基づいた評価を中心に行われているが、これについても評価法が統一されていない。CTCAE を用いた評価法が一番多いが、評価法は多種にわたる。CTCAE v4.0 によると運動神経障害(motor neuropathy)および感覚神経障害(sensory neuropathy)は、いずれも症状の有無や程度によって Grade 分類される。Peripheral motor neuropathy の Grade 1 には、「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。」と記載されており、Grade 0との鑑別には臨床所見と検査所見が必要であるが、臨床試験においても明確な所見が記載されていないのが現状である。さらに Grade 2 「中等度の症状がある。身の回り以外の日常生活動作制限」、Grade 3 「高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限。補助具を要する。」と基準が定められているが、患者の主觀的な表現をもとに医療従事者の解釈が加わることによって分類されるため、解釈により境界は変動すると思われる。

そこで、客観的評価が必要と考えられるが、神経学的検査について具体的な検査名が記載されていたものは 19 件(42.2%)であった。神経学的検査による診断基準の記載はなく、薬剤使用後の神経学的検査の経時的变化を評価する際に使用されていた。Vibration perception thresholds(VPT)による経時的变化についての評価はなされているが、それ以外の神経学的検査の詳細についてはほとんど記載されていない。

電気生理学的検査についても神経学的検査と同様であり、明確な診断基準が設定されているわけではない。全体の 16 件(35.6%)に使用されおり、経時的变化について評価されているものの、評価法もコンセンサスが得られていないため統一されていないのが現状である。CIPN の治療に関する臨床試験においては、上記いずれの客観的評価も使用されていなかった。

以上より、CIPN は、CIPN をきたし得る薬剤を使用した際に、薬剤の特徴的な症状が出現することによって診断されている。Grade 分類においては明確な境界線がないため

表2. Quality Assessment 臨床試験一覧

報告者	発表年	対象薬剤	診断	グレード・スケール
Lin ³³⁾	2006	oxaliplatin	clinical	CTCAE
Hershman ³⁴⁾	2013	taxane	clinical	CTCAE, FACT/GOG-NTX, FACT-TOI
Kemp ³⁵⁾	1996	cisplatin	clinical	CTCAE
Planting ³⁶⁾	1999	cisplatin	clinical	CTCAE
Lorusso ³⁷⁾	2003	paclitaxel carboplatin	clinical	CTCAE
Kanal ³⁸⁾	2003	paclitaxel carboplatin	clinical	CTCAE
Leong ³⁹⁾	2003	paclitaxel carboplatin	clinical	CTCAE
Hilpert ⁴⁰⁾	2005	paclitaxel carboplatin	clinical	CTCAE
Kautio ⁴¹⁾	2009	VA, platinum derivatives, taxanes	clinical	CTCAE, Verbal rating scale, VAS
Ishibashi ⁴²⁾	2010	oxaliplatin	clinical	CTCAE, DEB-NTC
Chay ⁴³⁾	2010	oxaliplatin	clinical	CTCAE, Oxaliplatin-specific scale
Grothey ⁴⁴⁾	2011	oxaliplatin	clinical	CTCAE, Oxaliplatin-specific scale, Numerical rating scale, Patient-reported outcome
Von Delius ⁴⁵⁾	2007	oxaliplatin	clinical	Neurotoxicity grading scale, Peripheral neuropathy score
Gandara ⁴⁶⁾	1995	cisplatin	clinical	CTCAE
Loven ⁴⁷⁾	2009	paclitaxel carboplatin	clinical	Severity score
Wang ⁴⁸⁾	2007	oxaliplatin	clinical	CTCAE
Bogliu ⁴⁹⁾	1996	cisplatin	clinical	NSS, NDS
Cascinu ⁵⁰⁾	1995	cisplatin	clinical	WHO grade
Cascinu ⁵¹⁾	2002	oxaliplatin	clinical	CTCAE
Milla ⁵²⁾	2009	oxaliplatin	clinical	CTCAE
Smyth ⁵³⁾	1997	cisplatin	clinical	CTCAE
Lea ⁵⁴⁾	2014	paclitaxel carboplatin	clinical	CTCAE, EORTC QLQ-CIPN20
Nishioka ⁵⁵⁾	2011	oxaliplatin	clinical	DEB-NTC
Cassidy ⁵⁶⁾	1998	cisplatin	clinical	Neurotoxicity questionnaire
Ghoreishi ⁵⁷⁾	2012	paclitaxel	clinical	Total Neuropathy Score
Van der Hoop ⁵⁸⁾	1990	cisplatin	clinical	questionnaire
Van Kooten ⁵⁹⁾	1992	VA	clinical	questionnaire
Roberts ⁶⁰⁾	1997	cisplatin	—	—
Hovestadt ⁶¹⁾	1992	cisplatin	clinical	questionnaire, Sum scores of signs and symptoms
Van Gerven ⁶²⁾	1994	cisplatin	—	questionnaire
Koeppen ⁶³⁾	2004	vincristine	clinical	NRS,
Argyriou ⁶⁴⁾	2006	oxaliplatin	clinical	NSS, NDS
Arrieta ⁶⁵⁾	2011	paclitaxel cisplatin	clinical	CTCAE
Davis ⁶⁶⁾	2005	paclitaxel carboplatin	clinical	CIPNS-32, Einstein Neurological examination score
Durand ⁶⁷⁾	2012	oxaliplatin	clinical	Neuropathic pain symptom inventory, NRS
Kottschade ⁶⁸⁾	2011	platinum derivatives, taxanes	clinical	CTCAE, Symptom Experience Diary, Neuropathy Specific Questionnaire
Argyriou ⁶⁹⁾	2006	cisplatin	clinical	NSS, NDS, Hughes' functional grading scale, Peripheral Neuropathy score
Pace ⁷⁰⁾	2003	cisplatin	clinical	NSS, Neurotoxicity score
Pace ⁷¹⁾	2010	cisplatin	clinical	Total Neuropathy Score, Neurotoxicity score
Smith ⁷²⁾	2013	platinum derivatives, taxanes	clinical	CTCAE, BPI short form, FACT/GOG-NTx
Rao ⁷³⁾	2007	VA, platinum derivatives, taxanes	clinical	ENS, NRS CTCAE, SDS score, BPI, MPRI, QOL uniscale, SGI, WHO neuropathy score
Rao ⁷⁴⁾	2008	VA, platinum derivatives, taxanes	clinical	ENS, NRS, CTCAE, SDS score, BPI, MPRI, QOL uniscale, SGI, WHO neuropathy score
Hammack ⁷⁵⁾	2002	cisplatin	clinical	VAS, verbal descriptor scale
Kautio ⁷⁶⁾	2008	VA, platinum derivatives, taxanes	clinical	CTCAE, verbal rating scale, QLQ C-30, Neuropathic Pain Symptom Inventory
Barton ⁷⁷⁾	2011	VA, platinum derivatives, taxanes, thalidomide	clinical	CTCAE, EORTC QLQ-CIPN20, Profile of Mood States, BPI

VA=vinca alkaloid

電気生理学的検査	神経学的検査
latency, sensory amplitude potentials, NCV, compound muscle action potential, F wave latency	—
—	—
—	—
—	VPT(Vibrameter)
—	—
latency, sensory and moto amplitude, NCV	TR
latency, sensory and motor amplitude, NCV, F wave latency, H reflex	—
—	TR, two-point discrimination, VPT and vibration disappearance thresholds(Vibrameter)
—	—
—	—
latency, sensory and moto amplitude, NCV	—
—	—
—	vibration, MS, TR
—	—
latency, sensory amplitude potentials, NCV	sense of pain and touch, MS, TR
sensory amplitude potentials, NCV, compound muscle action potential, F wave latency	—
latency, sensory amplitude potentials	VPT(Vibrameter)
latency, sensory amplitude potentials	TR, position and vibratory sensations
latency, sensory amplitude potentials, NCV	TR, position and vibratory sensations
—	—
—	—
—	—
—	—
—	Rombergs' test, TR, vibration
latency, compound muscle action potential, NCV	pin sensibility, TR
—	sense of pain, fine touch, vibration, TR, VPT(Vibrameter)
—	motor function, sensory function, reflex, VPT(Vibrameter), thermal discrimination threshold
—	VPT(Vibratron)
—	VPT(Vibrameter)
—	VPT(Vibrameter)
—	VPT(Vibrameter), Rombergs' test, tandem walking, TR, position sense, pin-prick sensation, MS
sensory amplitude potentials, compound muscle amplitude potentials, NCV	—
latency, sensory amplitude potentials, NCV	—
latency, sensory amplitude potentials, NCV	VPT(Vibratron), Einstein Neurological examination
—	—
—	—
sensory amplitude potentials, compound muscle amplitude potentials, NCV	—
sensory amplitude potentials, NCV	vibration, TR
sensory amplitude potentials, NCV	vibration, TR
—	—
—	—
—	—
—	—
—	—
—	—

見解の一致は難しく、客観的評価に関しても臨床試験ですら半数以上が施行されていない。現状では、CIPN の評価には患者の主觀に頼らざるを得ないが、主觀的評価は感情によって左右されるため誤差が生じる⁷⁸⁾。

また、主觀的評価と客観的評価は必ずしも強い相関を示さないため⁷⁹⁾、感情的な変化を伴わない客観的な評価が望まれる。Hausheer らは、CIPN の客観的評価に必要な項目として、①感度、②コンプライアンス、③特異度、④信頼度、⑤反応性、⑥CIPN の Grade との相関、⑦日常生活動作との相関、⑧今後の治療方針との相関を挙げている⁶⁾。これらを満たす客観的評価方法が、今後の CIPN の改善には必要と思われ、それこそがん治療の成績向上や QOL の向上につながると思われる。CIPN に対する薬剤の開発においても客観的評価法の採用が望ましく、上記 8 つの条件を満たす新たなデバイスが必要と考えられた。

9. ASCO ガイドラインにおける CIPN の評価法

ASCO ガイドラインにおける CIPN の主な評価法は下記の通りである。

BPI	Brief Pain Inventory
CIPNS-32	chemotherapy induced peripheral neuropathy survey 32
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEB-NTC	Neurotoxicity Criteria of Debiopharm
ENS	Eastern Cooperative Oncology Group neuropathy scale
EORTC QLQ-CIPN20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy 20 module
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group- Neurotoxicity
FACT-TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Trial Outcome Index
MPRI	McGill pain rating index
MS	muscle strength
NCV	nerve conduction velocity
NDS	Neurologic disability score
NRS	Numerical Rating Scale
NSS	Neurological symptom score
SDS	Symptom Distress Scale
SGI	Subjective Global Impression
TR	tendon reflex
VAS	Visual Analogue Scale
VPT	vibration perception thresholds

■ 文献 ■

- Hirayama Y, et al. Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology. ESMO Open. 2016; 1: e000053. eCollection 2016.

- 2) Seretny M, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014; 155: 2461–70.
- 3) Wolf SL, et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 625–32.
- 4) Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000; 88: 113–8.
- 5) Brooks J, et al. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*. 2005; 207: 19–33.
- 6) Hausheer FH, et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol*. 2006; 33: 15–49.
- 7) Argyriou AA, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 82: 51–77.
- 8) Smith EM, et al. The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum*. 2008; 35: 96–102.
- 9) Stubblefield MD, et al. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer*. 2012; 118: 2250–60.
- 10) Vincenzi B, et al. Identification of clinical predictive factors of oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in colorectal cancer patients treated with adjuvant Folfox IV. *Support Care Cancer*. 2013; 21: 1313–9.
- 11) Brydøy M, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1682–95.
- 12) Gogas H, et al. The impact of diabetes mellitus on the toxicity of therapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1996; 61: 22–6.
- 13) Rowinsky EK, et al. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993: 107–15.
- 14) Rowinsky EK, et al. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993; 20: 1–15.
- 15) Schneider BP, et al. Genome-wide association studies for taxane-induced peripheral neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199. *Clin Cancer Res*. 2015; 21: 5082–91.
- 16) Schneider BP, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3051–7.
- 17) Bao T, et al. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 159: 327–33.
- 18) Cavaletti G, et al. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13: 180–90.
- 19) Ongerboer de Visser BW, et al. Polyneuropathy induced by cisplatin. *Prog Exp Tumor Res*. 1985; 29: 190–6.
- 20) Mollman JE, et al. Unusual presentation of cis-platinum neuropathy. *Neurology*. 1988; 38: 488–90.
- 21) Grunberg SM, et al. Progressive paresthesias after cessation of therapy with very high-dose cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 25: 62–4.
- 22) Argyriou AA, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34: 368–77.
- 23) Heinzel O, et al. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multi-drug chemotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 667–9.
- 24) Mielke S, et al. Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 4843–50.
- 25) Lee JJ, et al. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1633–42.
- 26) Mielke S, et al. Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 24–30.
- 27) Seidman AD, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1642–9.

- 28) Postma TJ, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol*. 1995; 6: 489–94.
- 29) Hilkens PH, et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology*. 1996; 46: 104–8.
- 30) Haim N, et al. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*. 1994; 73: 2515–9.
- 31) Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol*. 1986; 1: 421–7.
- 32) Hershman DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1941–67.
- 33) Lin PC, et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 484–7.
- 34) Hershman DL, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2627–33.
- 35) Kemp G, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 2101–12.
- 36) Planting AS, et al. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. EORTC Head and Neck Cooperative Group. *Ann Oncol*. 1999; 10: 693–700.
- 37) Lorusso D, et al. Phase III multicenter randomized trial of amifostine as cytoprotectant in first-line chemotherapy in ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2003; 14: 1086–93.
- 38) Kanat O, et al. Protective effect of amifostine against toxicity of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer: a single center randomized study. *Med Oncol*. 2003; 20: 237–45.
- 39) Leong SS, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1767–74.
- 40) Hilpert F, et al. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy—a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer*. 2005; 13: 797–805.
- 41) Kautio AL, et al. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res*. 2009; 29: 2601–6.
- 42) Ishibashi K, et al. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol*. 2010; 15: 82–7.
- 43) Chay WY, et al. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010; 6: 270–7.
- 44) Grothey A, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 421–7.
- 45) von Delius S, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs*. 2007; 25: 173–80.
- 46) Gandara DR, et al. Randomized placebo-controlled multicenter evaluation of diethyldithiocarbamate for chemoprotection against cisplatin-induced toxicities. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 490–6.
- 47) Loven D, et al. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009; 18: 78–83.
- 48) Wang WS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist*. 2007; 12: 312–9.
- 49) Bogliuni G, et al. Neurotoxicity of cisplatin + / – reduced glutathione in the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1996; 6: 415–9.
- 50) Cascinu S, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 26–32.

- 51) Cascinu S, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3478-83.
- 52) Milla P, et al. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anticancer Drugs.* 2009; 20: 396-402.
- 53) Smyth JF, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol.* 1997; 8: 569-73.
- 54) Leal AD, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA—the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer.* 2014; 120: 1890-7.
- 55) Nishioka M, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol.* 2011; 16: 322-7.
- 56) Cassidy J, et al. Clinical trials of nimodipine as a potential neuroprotector in ovarian cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998; 41: 161-6.
- 57) Ghoreishi Z, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 2012; 12: 355.
- 58) van der Hoop RG, et al. Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4-9)analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1990; 322: 89-94.
- 59) van Kooten B, et al. A pilot study on the influence of a corticotropin(4-9)analogue on Vinca alkaloid-induced neuropathy. *Arch Neurol.* 1992; 49: 1027-31
- 60) Roberts JA, et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of ORG 2766 in the prevention or delay of cisplatin-induced neuropathies in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997; 67: 172-7.
- 61) Hovestadt A, et al. The course of neuropathy after cessation of cisplatin treatment, combined with Org 2766 or placebo. *J Neurol.* 1992; 239: 143-6.
- 62) van Gerven JM, et al. The effects of an ACTH(4-9)analogue on development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial. *J Neurol.* 1994; 241: 432-5.
- 63) Koeppen S, et al. Lack of neuroprotection by an ACTH(4-9)analogue. A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004; 130: 153-60.
- 64) Argyriou AA, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology.* 2006; 67: 2253-5.
- 65) Arrieta Ó, et al. Retinoic acid reduces chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with lung cancer. *Neurology.* 2011; 77: 987-95.
- 66) Davis ID, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor(rhuLIF, emflermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 1890-8.
- 67) Durand JP, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23: 200-5.
- 68) Kottschade LA, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer.* 2011; 19: 1769-77.
- 69) Argyriou AA, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer.* 2006; 14: 1134-40.
- 70) Pace A, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 927-31.
- 71) Pace A, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010; 74: 762-6.
- 72) Smith EM, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with che-

- motherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309: 1359–67.
- 73) Rao RD, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial(N00C3). Cancer. 2007; 110: 2110–8.
 - 74) Rao RD, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. Cancer. 2008; 112: 2802–8.
 - 75) Hammack JE, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platin-induced peripheral neuropathy. Pain. 2002; 98: 195–203.
 - 76) Kautio AL, et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. J Pain Symptom Manage. 2008; 35: 31–9.
 - 77) Barton DL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. Support Care Cancer. 2011; 19: 833–41.
 - 78) DeLoach LJ, et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesth Analg. 1998; 86: 102–6.
 - 79) Yoshida Y, et al. Subjective and objective assessment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. Springerplus. 2015; 4: 822.

第2章

クリニカルクエスチョンと推奨

無断転載禁止@JASC

CQ

1

オキサリプラチンによるCIPN症状(しびれ、疼痛)の予防にカルシウム/マグネシウム投与は効果があるか？

推奨

オキサリプラチンによるCIPN症状(しびれ、疼痛)の予防としてカルシウム/マグネシウムの投与は推奨しない。

4B 投与しないことの弱い提案、効果は否定的であるという中等度のエビデンス

解説

細胞外カルシウム濃度の上昇は N^+ チャネルの閉鎖を促し、オキサリプラチンに曝露されたニューロンの興奮性亢進を抑制させることが期待されることから¹⁾、オキサリプラチンによる神経障害の予防として、カルシウム/マグネシウム(CaMg)の経静脈投与の有効性を検証する臨床試験が複数実施された。そのなかで大規模な無作為化比較試験(RCT)は1件存在し、このRCTではCaMgによる神経毒性予防効果は認められなかった²⁾。一方、上記のRCTの結果が報告される前の小規模な研究のメタ解析では、オキサリプラチンによるCIPNに対するCaMgの予防効果が示されているが、本手引きでは上記RCTの結果を重視し、CaMgに関しては「投与は推奨しない」とした。

主要文献の要約

- ▶ Loprinziらは、結腸がん術後補助化学療法(オキサリプラチンを含むFOLFOX療法)患者353人を、①治療前後にCaMg(118例)、②治療前後にプラセボ(119例)、③治療前にCaMg+治療後にプラセボ(116例)の3群に無作為割り付けし(二重盲検)、CTCAE、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy 20 module(EORTC QLQ-CIPN20)などで評価した²⁾。CTCAE Grade 2以上でイベントとするKaplan-Meier法による比較では、3群間の比較で $p=0.971$ で差を認めず、またQLQ-CIPN20のAUCでは②に対し①は $p=0.73$ 、③は $p=0.29$ でいずれも有意差を認めなかった。以上より、CaMgにはオキサリプラチン誘導性の神経毒性予防効果を認めなかった。[二重盲検RCT]
- ▶ Ishibashiらは、遠隔転移を有する結腸がん化学療法(FOLFOX)患者33人を、①治療前後にCaMg(17例)、②治療前後にプラセボ(16例)の2群に割り付け(二重盲検)し、CTCAE v3.0およびNeurotoxicity Criteria of Debiopharm(DEB-NTC)にて評価した³⁾。その結果、有意差はなかったが、結論づけるにはデータが不十分であり、CaMgに神経保護効果がないとはいえないと報告した。[二重盲検RCT]
- ▶ Hochsterらは、遠隔転移を有する結腸がん化学療法(mFOLFOX7療法)患者140人を、①オキサリプラチン間欠投与と②持続投与の2群に割り付け、さらにそれぞれ

を i) CaMg 投与群と ii) プラセボ投与群に無作為割り付けした(二重盲検)⁴⁾。

その結果, Grade 3 以上の感覚性 CIPN は ① i) 9.1%, ii) 11.1%, ② i) 18.2%, ii) 24.2%で間欠投与は持続投与に比べて慢性・急性の CIPN を改善したが, CaMg と プラセボの統計学的検討は行われていない。[二重盲検 RCT]

►Ao らは、オキサリプラチニによる神経障害に対する CaMg の予防効果に関して Cochrane Library, MEDLINE, CENTRAL, Embase, CBMdisc and CNKI databases で検索を行い、メタ解析を施行した⁵⁾。4 件の小規模の研究を集計した結果、CaMg のオッズ比は Grade 2 以上の慢性神経障害に関して 0.44(0.23–0.85, $p=0.01$)、急性神経障害に関して 0.41(0.11–1.49, $p=0.18$) であった。したがって、Grade 2 を超える慢性神経障害を予防する効果が認められた。化学療法の治療効果に違いは認められなかった。[メタ解析]

■ 検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016 年 5 月 31 日

[検索式] (neuropathy OR neurotoxi*) "calcium and magnesium"

54 件

以下除外

- Review 18 件, letter 4 件, 英語以外の言語 2 件
- 内容が不一致(動物などの基礎研究ほか) 15 件
- 記述研究(症例報告など) 11 件

↓
RCT 3 件(うち大規模の盲検、検証的 RCT 1 件)

メタ解析 1 件(小規模の RCT の解析)

■ 引用文献 ■

- 1) Armstrong CM, et al. Calcium block of Na⁺ channels and its effect on closing rate. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 4154–7.
- 2) Loprinzi CL, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity(N08CB/Alliance). J Clin Oncol. 2014; 32: 997–1005.
- 3) Ishibashi K, et al. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. Int J Clin Oncol. 2010; 15: 82–7.
- 4) Hochster HS, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcepT. Ann Oncol. 2014; 25: 1172–8.
- 5) Ao R, et al. Effects of calcium and magnesium on acute and chronic neurotoxicity caused by oxaliplatin: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2012; 4: 933–937.

CQ

2

オキサリプラチンによるCIPN症状(しびれ、疼痛)の予防に牛車腎気丸投与は効果があるか？

推奨

オキサリプラチンによるCIPN症状(しびれ、疼痛)の予防として牛車腎気丸の投与は推奨しない。

4B 投与しないことの弱い提案、効果は否定的であるという中等度のエビデンス

解説

牛車腎気丸の有効性を評価した大規模なRCTが1件ある¹⁾。その研究においてオキサリプラチンによるCIPNの予防としての牛車腎気丸の有効性をCTCAEで示すことはできなかった。

他に少ない症例数のRCTが2件ある。Konoらの報告でもCTCAEで有意差を示すことができず²⁾、Nishiokaらの報告では有意差は認められたものの非盲検(オープンラベル)であった³⁾。以上より、本手引きでは「オキサリプラチンによるCIPN症状の予防として牛車腎気丸の投与は推奨しない」とした。

主要文献の要約

▶ Okiらは、大腸がん術後にFOLFOX(オキサリプラチン)療法を施行する患者を、牛車腎気丸群あるいはプラセボ群に割り付け(二重盲検)、CIPNの予防効果をCTCAEで判定した¹⁾。予定された中間解析の段階での、牛車腎気丸群(n=89)およびプラセボ群(n=93)におけるGrade 2以上の神経毒性がそれぞれ50.6%、31.2%(HR, 1.908; p=0.007)であり、効果安全性評価委員会から試験の中止を勧告された¹⁾。[二重盲検RCT]

▶ Konoらによる第II相RCT(二重盲検)では、大腸がん術後にFOLFOX(オキサリプラチンを含む)を施行した患者を牛車腎気丸群およびプラセボ群に割り付けし、その予防効果をCTCAE v3.0で比較した²⁾。その結果、牛車腎気丸群(44例)およびプラセボ群(45例)において、8サイクルまでのGrade 2以上の神経毒性は39%、51%(RR, 0.76; 95%CI 0.47-1.21)、G3の神経毒性発現率は7%，13%(RR, 0.51; 95%CI 0.14-1.92)であり有意差は得られなかつたが、牛車腎気丸の効果が期待できると報告した。[二重盲検RCT]

▶ Nishiokaらは、オキサリプラチンを含む化学療法を施行した転移あるいは再発大腸がん患者を、牛車腎気丸の投与群(22例)、非投与群(23例)に無作為(非盲検)割り付けし、CIPNをNeurotoxicity criteria of Debiopharm(DEB-NTC)で評価した³⁾。その結果、10コース施行後で牛車腎気丸0%，非投与群で12%，20コースで33%および75%であり、Grade 2/3の神経毒性は牛車腎気丸投与群で有意に少ないと示された。[非盲検RCT]

- ▶ Yoshida らは、オキサリプラチニンを投与している大腸がん患者で牛車腎気丸を投与した群(29例)と非投与群(44例)においてCIPN(CTCAE v4.0)を後方視的に比較した⁴⁾。その結果、単変量解析ではあるが牛車腎気丸の末梢神経障害に対する効果が認められた。[記述研究]
- ▶ Kono らは、オキサリプラチニンを含む化学療法を施行した大腸がん患者のCIPNを後方視的に調査した⁵⁾。Group A(牛車腎気丸単剤、11例), Group B(CaMg、14例), Group C(牛車腎気丸+CaMg、21例), Group D(介入なし、44例)で、オキサリプラチニン総投与量が500 mg/m²となった時点での神経障害発現率は50%, 100%, 78.9%, 91.7%であり、牛車腎気丸単剤が最良であった。[記述研究]

■ 検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016年5月31日

[検索式] goshajinkigan(neuropathy OR neurotoxi*) (prevent* OR management* OR effect*)
40件

以下除外

- ・他の疾患や基礎研究など内容が合致しないもの 19件
- ・オキサリプラチニン以外のCIPN 5件
- ・総説など 2件
- ・英語以外 6件(症例報告)

記述研究(症例報告やケースシリーズなど) 5件

RCT 4件(うち盲検の検証的RCT 3件)

■ 引用文献 ■

- 1) Oki E, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. Int J Clin Oncol. 2015; 20: 767-75.
- 2) Kono T, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72: 1283-90.
- 3) Nishioka M, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. Int J Clin Oncol. 2011; 16: 322-7.
- 4) Yoshida N, et al. Efficacy of goshajinkigan for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. J Oncol. 2013; 139740. doi: 10.1155/2013/139740
- 5) Kono T, et al. Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 418481. doi: 10.1093/ecam/nep200

CQ

3

CIPN の症状(しびれ, 疼痛)の緩和にビタミン B12 製剤投与は効果があるか?

推奨

CIPN の症状(しびれ, 疼痛)の緩和にビタミン B12 製剤の投与を推奨できるだけのエビデンスはない。

3D 投与することの有効性は明らかでない, 非常に低いエビデンス

解説

ビタミン B12 製剤は末梢性神経障害に対する保険適用があるため、従来から CIPN に対してしばしば使用してきた。

しかし、CIPN に対するビタミン B12 製剤投与での有効性を示す前向き試験は存在しない。よって推奨できるだけのエビデンスはないとした。ビタミン B12 はむしろ、CIPN に対するデュロキセチンや漢方(牛車腎気丸)の有効性を示す試験における対照群として用いられ、両薬剤よりも効果が上回ることは示されていない。ただし、従来から使用される中でほとんど有害事象の報告を認めず、後方視的研究・症例報告では有効性を示すものも見受けられる。

近年、がん患者におけるビタミン B12 欠乏の観点から、ビタミン B12 製剤投与と CIPN についての報告が出てきており、今後の研究の結果が待たれる。

主要文献の要約

- ▶日本人での検討として、Hirayama らは、白金、タキサン、ビンクリスチン、ボルテゾミブの投与中あるいは投与後に認められた CIPN 34 例をデュロキセチン群 17 名、ビタミン B12 群 17 名に無作為、非盲検(オープンラベル)割り付けし、しびれおよび疼痛に関して VAS で評価した¹⁾。しびれおよび疼痛とともにデュロキセチン群で有意に VAS が低下し、デュロキセチンと比較してビタミン B12 は有意に有効性が低い結果となった。〔非盲検 RCT〕
- ▶同じく日本人での検討において、牛車腎気丸の有効性を示す試験として、Kaku らは、パクリタキセル、カルボプラチナ(TC)療法を施行した卵巣がん/子宮体がん患者を、Group A(ビタミン B12, 14 例), Group B(ビタミン B12 + 牛車腎気丸, 15 例)に無作為に割り付けし、それぞれの予防効果を current perception threshold(CPT) value, CTCAE v3.0 などで評価した²⁾。その結果、6 週間での CTCAE の Grade 3 以上の神経毒性が Group A で 2 例(14.3%), Group B で 0 例であり、有意差はなかった。電気生理学的検査である CPT value では有意差をもって Group B で異常値が少なかった。以上より、牛車腎気丸は神経障害の予防に有用であることが示唆されたと報告した。〔二重盲検 RCT〕

- ▶ビタミンB12に着目した後方視的研究がある。Solomonが241人のがん症例について、後方視的に機能性ビタミンB12欠乏の有無を調査したところ、進行がんでは機能性ビタミンB12の欠乏を認めた。また、6症例にビタミンB12補充療法を行ったところ、3症例で神経障害症状が改善した³⁾。機能性ビタミンB12欠乏がCIPNのリスク因子なのか、ビタミンB12補充で予防・改善可能なのかについてはさらなる研究が待たれる。〔記述研究〕
- ▶Schlossらによる症例報告として、ドセタキセル/シクロホスファミドによる化学療法を行った乳がん患者の血中ビタミンB群の数値とCIPNの関係を記述したものがある⁴⁾。治療前と比較し、化学療法薬投与後のビタミンB12の値が顕著に低下し、CIPN症状も出現していたが、ビタミンB群の内服とB12筋注による補充を行ったところ、3ヵ月後の血中ビタミンB12値が治療前の値に戻り、CIPN症状も改善したと報告している。〔記述研究〕

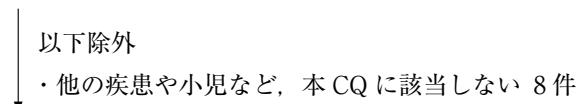
■検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016年5月31日

[検索式] Cancer peripheral(neuropathy OR neurotoxi*) vitamin B12(effect OR management OR treat* OR therapy) NOT diabet*

12件



記述研究(ケースシリーズ) 2件

RCT(対照群として) 2件

■引用文献■

- 1) Hirayama Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. Int J Clin Oncol. 2015; 20: 866-71.
- 2) Kaku H, et al. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: A multicenter collaborative study. Exp Ther Med. 2012; 3: 60-65.
- 3) Solomon LR. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain. Support Care Cancer. 2016; 24: 3489-94.
- 4) Schloss JM, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN)and vitamin B12 deficiency. Support Care Cancer. 2015; 23: 1843-50.

CQ

4

CIPNの症状(しびれ、疼痛)の緩和にプレガバリン、ガバペンチン投与は効果があるか？

① プレガバリン

推奨

CIPNの症状(しびれ、疼痛)の緩和にプレガバリンの投与を推奨できるだけのエビデンスはない。

3D 投与することの有効性は明らかでない、非常に低いエビデンス

解説

CIPNの治療としてプレガバリンの効果をみたRCTは存在せず、ケースシリーズがあるのみである。プレガバリンの有効性は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症、脊髄損傷後疼痛に対して国内ないし国際共同第Ⅲ相試験で効果が示されている。何らかの理由で投与を実施した場合は眠気、浮腫などへの注意が必要である（☞第3章「B. 各薬剤の投与量、有害事象、薬物相互作用」を参照）。

主要文献の要約

► Atreya はプレガバリンを評価した2例の症例報告を行った¹⁾。1例目はビンクリスチン、シタラビン、シクロホスファミド、ダウノルビシン、ポリエチレンギリコールダウノルビシンアスピラギナーゼの投与歴のある患者で、プレガバリン投与前の評価にCTCAE ver3.0を、投与前後の評価にEdmonton Symptom Assessment Scaleを使用した。プレガバリンの最大投与量は不明である。Edmonton Symptom Assessment Scaleで、プレガバリン投与前7/10、投与後1/10に改善した。2例目はパクリタキセル、カルボプラチント投与歴のある患者で、プレガバリン投与前後の評価にCTCAE v3.0を使用した。プレガバリンは漸増して最大375 mgの投与であった。CTCAE v3.0でGrade 3からGrade 1へ改善した。以上より、プレガバリンにより神経障害性疼痛の治療に成功したと報告した。[記述研究]

► Takenaka らはプレガバリンとデュロキセチンの併用を評価した1例の症例報告を行った²⁾。胃全摘術後に8回のパクリタキセル投与(100 mg/m²毎週投与)を受けた。プレガバリン投与前の評価を、疼痛についてはVASで、神経障害についてはCTCAE v4.0で行った。プレガバリンは150 mgで開始し、その後デュロキセチン20 mgを追加した。プレガバリン投与前は疼痛はVAS 75 mm、神経障害はCTCAE Grade 3であった。プレガバリン投与後はVASは45 mmへ改善、その後デュロキセチンを追加し、5カ月後にはVAS 5 mm、CTCAE Grade 1へ改善した。以上より、デュロキセチンおよびプレガバリンは神経障害性疼痛に有効であるかもしれないと報告した。[記述研究]

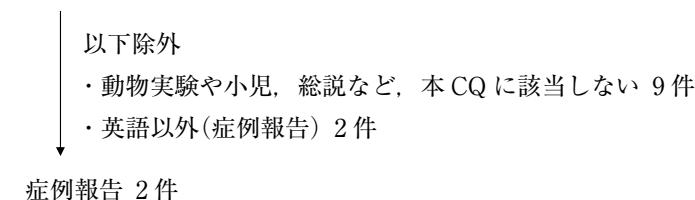
【検索方法】

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016年5月31日

[検索式] cancer peripheral(neuropathy OR neurotoxi*) (pregabalin) (effect OR management OR treat* OR therapy) NOT diabet*

13件



■文献■

- 1) Atreya S. Pregabalin in chemotherapy induced neuropathic pain. Indian J Palliat Care. 2016; 22: 101-3.
- 2) Takenaka M, et al. Successful treatment by adding duloxetine to pregabalin for peripheral neuropathy induced by paclitaxel. Am J Hosp Palliat Care. 2013; 30: 734-6.

②ガバペンチン

推奨

CIPNの症状(しびれ、疼痛)の緩和にガバペンチンの投与は推奨しない。

4B 投与しないことの弱い提案、効果は否定的であるという中等度のエビデンス

解説

CIPNの治療に関するガバペンチンのRCT(盲検)は1件あり、有効性は示されなかった。したがって、本手引きではガバペンチンに関して「投与は推奨しない」とした。

主要文献の要約

►Raoらは、タキサン、白金製剤、ビンカアルカロイドなどによるCIPN症状が1ヵ月を超えた患者を対象とした二重盲検RCTを実施した¹⁾。NRS、Eastern Cooperative Oncology Group neuropathy scale(ENS)で評価。NRS 4以上、ENS 1以上を対象とした。ガバペンチン/プラセボを6週投与、2週のwash out後にクロスオーバーとした。ガバペンチンは300 mgから開始し、3週以上かけて2,700 mgまで增量した。Studentのt検定を用いて、患者内のpain scoreで標準偏差0.63の違いを検出するために、Bonferroni補正を行い、80%の検出力、片側 $\alpha = 2.5\%$ として各群50例を設定した。115例が登録され、57例がガバペンチン→プラセボ、58例がプラセボ→ガバペンチンに割り付けられた。平均 pain score(NRS)はクロスオーバー前の時点(first

phase)で3.3対3.1($p=0.8$)、クロスオーバー後(second phase)で3.1対2.5($p=0.2$)。ENSではfirst phaseで1.7対1.8($p=0.3$)、second phaseで1.5対1.5($p=0.7$)であり、ガバペンチンのCIPNに対する有益性は示すことができなかった。[二重盲検RCT]

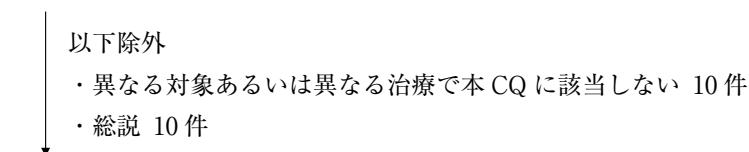
■検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016年5月31日

[検索式] cancer peripheral(neuropathy OR neurotoxi*) (gabapentin) (effect OR management OR treat* OR therapy) NOT diabet*

23件



■引用文献 ■

- Rao RD, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial(N00C3). Cancer. 2007; 110: 2110-8.

CQ

5

CIPN の症状(しびれ、疼痛)の緩和にデュロキセチン投与は効果があるか？

推奨

CIPN の症状(しびれ、疼痛)の緩和に、デュロキセチンの投与を推奨できるだけの十分なエビデンスはないが、特定の患者に試してみてもよい。

2B 投与することの弱い提案、効果があるという中等度のエビデンス

解説

「がんサバイバーの CIPN の治療にデュロキセチンは有効」とする大規模盲検 RCT が 1 件存在する¹⁾が、有害事象による不利益も予想されるため、弱い推奨とした。

エビデンスが確立されているわけではないことやコスト、有害事象に関して、十分に説明し同意が得られた患者への投与は弱く推奨される（☞第 3 章「B. 各薬剤の投与量、有害事象、薬物相互作用」を参照）。

Smith らは、白金やタキサン系の製剤投与終了後に CIPN が認められた患者を無作為、二重盲検割り付けし、両者の症状の程度を NRS で比較した¹⁾。結果はデュロキセチン群でプラセボ群より有意に症状が改善した。

Hirayama らは日本人においてもデュロキセチンは CIPN への効果が期待できると報告した²⁾。

Smith らの論文ではがんサバイバーを対象としている。一方、Hirayama らの報告ではがん治療中の患者へも投与されているが、がん治療中の患者へ投与する場合は特に有害事象や薬物相互作用などに十分注意されたい。頻度の高い有害事象として眠気、倦怠感、悪心があり、またワルファリンカリウムや非ステロイド性消炎鎮痛薬と併用する時は出血傾向の増強に注意を要する。なお、デュロキセチンは末梢神経障害に対しては保険適用外使用であることに注意を要する。

主要文献の要約

► Smith らは、白金やタキサン系の製剤投与終了後に CIPN が認められたがんサバイバー 231 名をデュロキセチン群 (30 mg を 1 週間のち 60 mg を 4 週間) 115 名とプラセボ群 116 名に無作為、二重盲検割り付けし、両者の症状の程度を毎週 NRS で比較した¹⁾。結果は、5 週後においてデュロキセチン群で NRS の低下が 1.06 (95% CI, 0.72–1.40) みられたのに対し、プラセボ群では NRS の低下が 0.34 (95% CI 0.01–0.66) であり、デュロキセチン群で有意に症状が改善した ($p=0.003$)。有害事象では、眠気 8%，不眠 7%，倦怠感 5% がデュロキセチン群でみられた。

探索的検討では、デュロキセチンはタキサン系よりも白金系薬剤誘発性の患者に、より有効性が認められた。〔二重盲検 RCT〕

- ▶ Hirayama らは、日本人での検討としてパクリタキセル、オキサリプラチン、ビンクリスチン、ボルテゾミブの投与中あるいは投与後に CIPN が認められた 34 例を、デュロキセチン群(20 mg を 1 週間のち 40 mg を 3 週間)17 名、ビタミン B12 群 17 名に無作為、非盲検(オープンラベル)割り付けし、しびれおよび疼痛に関して VAS で評価した²⁾。4 週後のしびれの軽減はデュロキセチン群で 2.7、ビタミン B12 群で 0.8 であり、有意($p=0.03$)にデュロキセチン群で改善した。同様に 4 週後の痛みの軽減はデュロキセチン群で 2.1、ビタミン B12 群で 0.2 であり、有意($p=0.04$)にデュロキセチン群で改善した。デュロキセチン群で倦怠感 17.6%、恶心 8.8%、眠気 5.9%、不眠 5.9% がみられたが、いずれも CTCAE v4.0 で Grade 1 であり Grade 2 以上はみられず、日本人の CIPN にもデュロキセチンは許容されると報告した。〔非盲検 RCT〕
- ▶ Smith らの研究の探索的検討も報告されている³⁾。オキサリプラチン投与群に対するデュロキセチン投与の効果予測因子として high emotional functioning 群が抽出された。high emotional functioning とは、悩み、いらだち、抑うつなどが低い状態を意味し、これらが低いとデュロキセチンの投与に反応しやすい傾向があった。〔二重盲検 RCT〕
- ▶ Otake らは、婦人科がんにおけるパクリタキセルを含む治療で、デュロキセチン投与患者の CIPN を後方視的に調査した⁴⁾。評価方法は CTCAE v4.0 で行い、25 名中 14 名(56%)でデュロキセチン投与後 CIPN の Grade が改善した。年齢、発生部位、レジメン、投与量などについてはデュロキセチンによる効果との関係は認められなかった。以上より、デュロキセチンは婦人科がんにおけるパクリタキセルを含む治療において CIPN に有効であった。〔記述研究〕

■ 検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016 年 5 月 31 日

[検索式] Cancer peripheral(neuropathy OR neurotoxi*) duloxetine(effect OR management OR treat* OR therapy) NOT diabet*

18 件

- ↓ 以下除外
 - ・動物実験など本 CQ に該当せず 2 件
 - ・総説 10 件
 - ・英語以外 2 件(症例報告、総説)

記述研究(後方視的研究) 1 件

RCT 3 件(うち 2 件は 1 つの RCT の解析)

■ 引用文献 ■

- 1) Smith EM, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309:

- 1359–67.
- 2) Hirayama Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol*. 2015; 20: 866–71.
 - 3) Smith EM, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial- CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017; 26.
 - 4) Otake A, et al. Usefulness of duloxetine for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients. *Anticancer Res*. 2015; 35: 359–63.

CQ

6

CIPNの疼痛に対する非ステロイド性消炎鎮痛薬投与は鎮痛効果があるか？

推奨

CIPNの疼痛に非ステロイド性消炎鎮痛薬の投与を推奨できるだけのエビデンスはない。

3D 投与することの有効性は明らかでない、非常に低いエビデンス

解説

CIPNの治療あるいは予防に関する非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)のRCTは存在せず、またケースシリーズも存在しない。国内の多くのがん治療医は、疼痛を伴ったCIPNにNSAIDsを処方しているが¹⁾、NSAIDsの神経障害性疼痛への効果はいまだ明らかでない。

Voらの論文では「NSAIDsは、合併する骨格、筋系に対する効果を介する、などの機序で神経障害性疼痛にも有効な可能性を否定できない」として限定的に投与を許容している²⁾。国内の「神経障害性疼痛ガイドライン」(日本神経治療学会)では、NSAIDsは第三選択薬に入っている³⁾。また、Grondらの報告によると、NSAIDsやオピオイドによるWHO方式がん疼痛治療法は、がん患者での侵害受容性疼痛*、混合性疼痛、神経障害性疼痛**いずれに対しても同程度の鎮痛効果がみられたと報告しており、神経障害性疼痛にもWHO step 1(本論文ではNSAIDsを投与)で25%の患者は疼痛がコントロールされており、NSAIDsは有効である可能性があると考察した⁴⁾。このようにNSAIDsは緩和医療領域では疼痛一般に有効と考えられている⁵⁾⁶⁾。CIPNの疼痛緩和に使用する際には腎障害、胃粘膜障害などへの注意が必要である。

*侵害受容性疼痛：体性痛と内臓痛に分類される。末梢神経終末の侵害受容器が、熱や化学的・機械的刺激を受けた侵害を電気信号に変換し、脳に伝えることで自覚する痛み。

**神経障害性疼痛：痛覚を伝える神経の直接的な損傷やこれらの神経の疾患に起因する痛み。

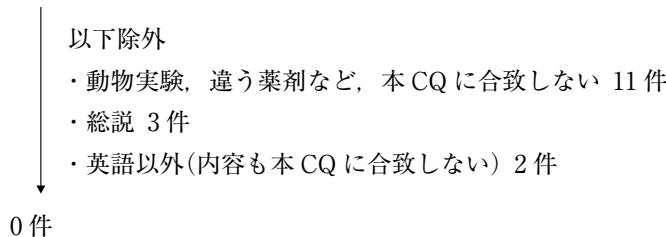
■ 検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016年5月31日

[検索式] Cancer peripheral(neuropathy OR neurotoxi*) (“non steroidal anti inflammatory drugs” OR NSAIDs) (effect OR management OR treat* OR therapy) NOT diabet*

16件



■引用文献■

- 1) Hirayama Y, et al. Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology. ESMO Open. 2016; 1: e000053
- 2) Vo T, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? Pain. 2009; 143: 169–71.
- 3) 日本神経治療学会監修, 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: 慢性疼痛. 2010
<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/mansei.html>
- 4) Grond S, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain. 1999; 79: 15–20.
- 5) NCCN guidelines: adult cancer pain. version 2. 2016, https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
- 6) 特定の病態による痛みに対する治療 神経障害性疼痛. 日本緩和医療学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版, 2014. p220.

CQ

7

CIPN の疼痛に対するオピオイド投与は鎮痛効果があるか？

推奨

CIPN の疼痛にオピオイドの投与を推奨できるだけのエビデンスはない。

3C 投与することの有効性は明らかでない、低いエビデンス

解説

CIPN の治療としてオピオイド投与の効果をみた RCT は存在せず、観察研究が 3 件（オピオイド全般 1 件、オキシコドン 1 件、トラマドール／アセトアミノフェン合剤 1 件）、後方視的研究が 1 件（オキシコドン）あるのみである。疼痛の強い CIPN などに対してオピオイドを使用した際には、恶心、便秘、眠気などへの注意が特に必要であり（☞第3章「B. 各薬剤の投与量、有害事象、薬物相互作用」を参照）、忍容できない有害事象が持続する場合や鎮痛効果が得られない場合は減量中止を検討すること。

主要文献の要約

- ▶ Nagashima らは、FOLFOX 療法を実施した結腸直腸がん患者 64 例を対象に後方視的研究を行い、オキシコドン徐放薬を投与された 29 例と同剤を投与されなかった 35 例における CIPN の出現率と重症度、FOLFOX のサイクル数を比較した¹⁾。感覚神経障害を有した患者は、オキシコドン群で Grade 1 あるいは 2 が 29 例、Grade 3 が 0 例であったのに対し、非オキシコドン群ではそれぞれ 33 例、2 例だった。CIPN のために治療を中断した患者は、オキシコドン群では 0 例、非オキシコドン群では 10 例だった。オキサリプラチニンの投与サイクル数の中央値は、オキシコドン群では 13 回、非オキシコドン群では 7 回だった。オキシコドン群では計 15 例の患者でオピオイドによる有害事象を認めたが（便秘 27.6%、眠気 6.7%、恶心 6.7%、幻覚 3.4%、食思不振 3.4%）、すべて Grade 1 と軽度であった。以上より、オキシコドン徐放薬は CIPN の重症度を減弱させ、FOLFOX 療法の中止を回避させる可能性がある。〔記述研究〕
- ▶ Cartoni らは、ボルテゾミブ誘発性末梢神経障害を有する多発性骨髄腫あるいは非ホジキン病の患者計 46 例を対象に前方視的な多施設観察研究を行い、オキシコドン徐放薬投与の前、day 3, 7, 14 に、持続痛と brief pain の NRS を評価した²⁾。オキシコドンの投与量は 20 mg/day から開始し、必要に応じて day 3, 7, 14 に 40, 60, 80 mg/day と增量した。疼痛の NRS は開始前の 7.6 から、day 3 には 3.9、day 7 には 1.7、day 14 には 1.3 ($p < 0.002$) に減少した。開始前は 61% の患者が brief pain を有していたが（NRS 平均 7.45）、day 14 には 48% に減少した（NRS 平均 3.65）。有害事象を有する患者は day 7 に 56%、day 14 に 39% に減少した。便秘、嘔気、傾眠が多かったが、すべては軽度から中等度であり、1 例が重度の混乱のため脱落した。以上より、ボルテゾ

ミブによるCIPNの疼痛に対して、キシコドン徐放薬は有用で安全であることが示唆された。〔分析疫学的研究〕

▶ Liuらは、オキサリプラチンを含む化学療法を投与され、軽度から中等度の神経障害性疼痛を有する結腸直腸がん、胃がん患者96例を対象に観察研究を行い、トラマドール/アセトアミノフェン合剤(Ultracet)の効果と、mu-opioid receptor gene(OPRM1)のA118G polymorphismが鎮痛効果に及ぼす影響を調べた³⁾。Ultracet 1錠を6時間毎に投与し、開始前と24時間後の疼痛をVASにより評価したところ、VASの平均値は3.1から2.1に減少した($p<0.001$)。AA genotypeの患者はG allele variants(AGまたはGG genotypes)の患者に比べて良好な鎮痛効果を呈した。前者ではUltracet投与前後のVAS平均値が3.0から0.9に変化したが($p<0.001$)、後者では3.1から2.6の変化にとどまった。以上より、オキサリプラチンによるCIPNに対してUltracetは有効であり、OPRM1のA118G polymorphismはUltracetの効果減弱を予測する因子であることが示唆された。〔記述研究〕

▶ Boyette-Davisらは、single-frontline agentとしてボルテゾミブ治療を受け、ボルテゾミブ誘発性疼痛を有する多発性骨髄腫の患者11例と健常者26例を対象に観察研究を行った⁴⁾。精神物理学的な検査を平均13.3カ月を空けて施行し、疼痛はVASを用いて毎日評価した。日々の疼痛のVAS最大値は、初回検査時に8.5、再検査時に7.9と安定していた。日々の疼痛のVAS最小値は、初回検査時に4.3、再検査時に3.7と安定していた。鎮痛薬の投与量も基本的に安定しており、1日モルヒネ換算量は初回検査時に47.5mg、再検査時44.2mgであった(オピオイドの種類は報告なし)。以上より、ボルテゾミブ治療を受けている患者では、有痛性の末梢神経障害が持続することが示唆された。〔記述研究〕

■ 検索方法

〔検索データベース〕 PubMed

〔検索期間〕 ~2016年5月31日

〔検索式〕 Cancer peripheral(neuropathy OR neurotoxi*) (oxycodone OR morphine OR fentanyl OR methadone OR tapentadol OR codeine OR tramadol OR opioid) (effect OR management OR treat* OR therapy) NOT diabet*
39件

以下除外

- ・動物実験や異なる治療など本CQに該当しない 20件
- ・総説 11件
- ・英語以外 4件(RCTは含まれない)

記述研究 4件

(うち観察研究 3件、後方視的研究 1件)

■引用文献■

- 1) Nagashima M, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 1579–84.
- 2) Cartoni C, et al. Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer.* 2012; 20: 2621–6.
- 3) Liu YC, et al. Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets(ultrace)in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer.* 2012; 118: 1718–25.
- 4) Boyette-Davis JA, et al. Follow-up psychophysical studies in bortezomib-related chemoneuropathy patients. *J Pain.* 2011; 12: 1017–24.

無断転載禁止@JASC

第3章

臨床における諸問題

無断転載禁止@JASC

A

CIPN における被疑薬の減量あるいは中止について

化学療法施行中にCIPNが増悪した場合、被疑薬(白金製剤、タキサン、ビンクリスチン、ボルテゾミブなど)を継続するより、減量あるいは中止したほうがCIPNの症状が軽度にとどまることは容易に予想される。CIPNの程度が容量依存性であることやOPTIMOX1試験結果(後述: stop & go strategy)もこれを支持する^{1)~3)}。

大腸がん以外では、効果を落とさずに被疑薬を中断できたとする報告はない。したがって、その他の固形がん患者においてCIPN症状が強い場合、適切な代替薬が存在するのならば、変更するほうが良い。そのような代替薬が存在しない場合は被疑薬の減量や中止を考慮することになるが、抗腫瘍効果も減弱するので、メリット、デメリットに関する熟慮とインフォームドコンセントが必要となる。

一般的にはCTCAE Grade 3以上となりそうな時点では被疑薬の減量や中止を考慮することが多い。この際、単純にCTCAEのGradeだけではなく治療の目的(緩和的なのか根治を目指しているのか)や、患者の価値観に耳を傾け、何を重視しているか、例えば書道など手を使う趣味を大切にしているのか、あるいは多少QOLを落としても病気と闘うことを見重視しているかなど患者ごとに判断する必要がある。

治療回数が決まっている術後補助療法や治癒目的の血液腫瘍治療では、被疑薬の減量や中止はやや慎重に検討するべきである。これらは治癒を目指すことができるため治療を完遂することによりQOLの低下を上回るメリットが得られる可能性がある。被疑薬の中止後はCIPNの症状はゆっくりと回復することが多いが、一部の患者では継続する^{4)~6)}。

■ 主要文献の要約

- ▶進行大腸がん患者620例を対象とし、A群311例〔FOLFOX4を増悪(PD)まで継続投与〕とB群309例(オキサリプラチニンを含むFOLFOX7療法6コース後に維持療法としてロイコポリン+5FUレジメンを12サイクルあるいは腫瘍増大まで、その後FOLFOX7療法を6サイクル投与～stop & go strategy)に無作為化した(OPTIMOX1試験)³⁾。予後のPFSはA、B群でそれぞれ9.0カ月、8.7カ月で、OSはそれぞれ19.3カ月、21.2カ月であった。B群ではオキサリプラチニン休薬によりGrade 3以上の有害毒性発現リスクが低下した。したがって、stop & go strategyで効果を落とさず神経障害を有意に軽減できることが示された。
- ▶Stage II、III大腸がん術後療法として5FU/ロイコポリン(FULV療法)とFULV+オキサリプラチニン(FLOX)療法を無作為化比較した結果、FLOX療法の無病生存率が高かった⁴⁾。同時に18カ月間の神経障害のアンケートと医療者による評価を行ったところ、有意にFLOX療法の神経障害が悪化しており、治療終了2年後においても10%以上の患者で神経障害が残存した。
- ▶798例のStage II B-IVの進行卵巣がんに対して、パクリタキセル+シスプラチニ療法

(PT)とパクリタキセル+カルボプラチニ療法(TC)を無作為化後、6コース投与し、2年後の無増悪生存率を比較、副次的評価項目として有害事象を比較した⁵⁾。2年後の無増悪生存率は両者で有意差はなかった。有害事象では血液毒性はPT療法に多かったが、神経障害や胃腸障害はPT療法のほうが少なかった。また、継続的にもTC療法の神経障害の残存が多かった。

- ▶ 結腸がん術後補助化学療法としてFOLFOX療法を受けた1,508例の報告では、オキサリプラチニの累積投与量が850 mg/m²の場合のCIPN発現割合は、Grade 1以上が86.6%，Grade 2以上が45.4%，Grade 3以上が6.6%だった⁶⁾。累積投与量1,020 mg/m²では、それぞれ89.7%，57.8%，11.4%だった。また、Grade 3発現の最悪発現日からの回復の50%点推定値は610日(95%CI:365~679日)だった。
- ▶ ASCOの学会報告において、Stage III大腸がん術後補助療法を3カ月行った群と6カ月行った群の3年非再発率は、それぞれ74.6%，75.5%であり、また再発リスクが低い患者においては、それぞれ83.1%，83.3%であった。CIPNは6カ月の群において頻度が高かった。以上より、低リスク患者では治療期間を3カ月に短縮できる可能性が示唆された⁷⁾。

■引用文献■

- 1) Jones SE, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5542-51.
- 2) Alberts DS, et al. Cisplatin-associated neurotoxicity: can it be prevented? *Anticancer Drugs*. 1995; 6: 369-83.
- 3) Tournigand C, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 394-400.
- 4) Land SR, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2205-11.
- 5) du Bois A, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1320-9.
- 6) エルプラット[®]特定使用成績調査(結腸癌における術後補助化学療法)の最終集計報告. 株式会社ヤクルト本社
- 7) Shi Q, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy(3 vs 6 months)for patients with stage III colon cancer: The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2017; 35: suppl; abstr LBA1

B

各薬剤の投与量、有害事象、薬物相互作用

CIPN の症状緩和を目的とした投与における有害事象は、臨床試験における報告や国内薬物添付文書を参考とした。効能・効果は 2017 年 6 月の時点のものを記載する。

1. デュロキセチン

添付文書による効能・効果

うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛

投与量

糖尿病性神経障害には 1 日 1 回朝食後 40 mg を投与する。1 日 20 mg から開始し、1 週間以上の間隔を空けて增量する。効果不十分な場合は 60 mg まで增量可能である。

CIPN への確立された投与量はないが、Hirayama らの臨床試験では上記と同様にデュロキセチン 20 mg 朝食後 1 回投与を 1 週間、その後 40 mg 朝食後 1 回に增量している¹⁾。また、Smith らは 30 mg を 1 週間投与した後、60 mg に增量して 4 週間投与している²⁾。

作用機序

デュロキセチンは、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、下行性疼痛抑制系神経を賦活することで疼痛を抑制する(図 1)。

神経細胞と神経細胞の間のシナプス間隙においてセロトニンやノルアドレナリンなどが情報を介在する。これらがシナプス末端から再取り込まれることにより、シナプス間隙のセロトニンやノルアドレナリン量は調整されている。シナプス間隙にセロトニンやノルアドレナリンが少ない状態だとシナプス後神経に刺激が伝わりにくい。デュロキセチンは、セロトニンやノルアドレナリンの再取り込み部分に蓋をする形で再取り込みを抑制し、シナプス間隙のセロトニンやノルアドレナリン濃度を高める。

抗うつ作用：デュロキセチンは脳内の神経のシナプス間隙のセロトニン、ノルアドレ

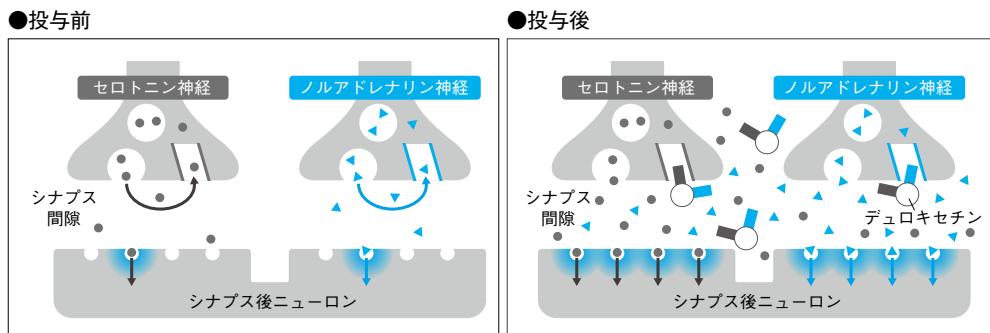


図 1. デュロキセチンの作用機序(文献 3 より)

表1. デュロキセチンおよびプラセボ投与におけるGrade 2, 3の有害事象

有害事象, %	デュロキセチン		プラセボ	
	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 3
めまい	2	1	1	0
食欲不振	3	0	1	0
悪心	4	1	3	0
眠気	3	0	8	0
倦怠感	6	1	5	0
不眠	4	1	5	2

(文献2より)

ナリン濃度を高め、脳神経細胞を活性化することにより抗うつ効果を発揮する。

鎮痛作用：侵害受容器からの痛み刺激を中枢に伝えるのが $A\beta$ 線維、 $A\delta$ 線維、C線維であり、神經障害性疼痛でもこれらの神經障害が関与する。脊髄後角で一回神經を乗り換え脳に向かう(上行性疼痛伝導系)。一方、脳からは下行性疼痛抑制系神經が走っており、この神經が活性化することで疼痛が軽減する。デュロキセチンはこの下行性疼痛抑制系神經の刺激を強めることで疼痛を抑制する。

有害事象

330例への投与を行ったSmithらの報告における、デュロキセチン30mgを1週間投与後に60mgを4週間投与した群およびプラセボ群における有害事象を表1に示す²⁾。彼らの報告によると両群で有害事象に明らかな相違はない。

国内添付文書によると、禁忌は高度の肝障害、高度の腎障害、コントロール不良の閉塞隅角緑内障などである。注意事項は24歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスク増加などである。糖尿病性神經障害に投与した場合の有害事象は頻度の高いものから、傾眠20.9%、悪心16.8%、高血糖9.9%、便秘9.7%、めまい8.3%、倦怠感6.7%などであった。眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させる。また、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転などをしないよう患者に指導する。

注意すべき併用薬

禁忌はモノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬(作用増強)、併用注意はピモジド(不整脈)、アルコール(中枢神經抑制)、中枢神經抑制薬(中枢神經抑制)、フルボキサミンマレイン酸塩(デュロキセチン濃度上昇)、シプロフロキサシン(デュロキセチン濃度上昇)、エノキサシン(デュロキセチン濃度上昇)、抗うつ剤(抗うつ剤濃度上昇)、抗不整脈剤(抗不整脈剤濃度上昇)、セロトニン作用薬(セロトニン症候群*)、ワルファリンカリウム(ワルファリン濃度上昇)、NSAIDs(出血傾向)などである。

*セロトニン症候群：脳内のセロトニン過剰による症状。自律神経症状として体温上昇、異常発汗、心拍数増加、悪心、下痢など、神經筋肉症状としてミオクロースス、筋強剛、振戦など、精神症状として混乱、興奮などが挙げられる。

2. ビタミンB12

添付文書による効能・効果

末梢性神経障害

投与量

CIPNに対する臨床試験において試験薬の対照群としてビタミンB12が投与されている試験がいくつもあり、国内添付文書の用量と同じく一日あたり1,500 µgが投与されている¹⁾⁴⁾。

作用機序

ビタミンB12欠乏による神経障害を改善させる目的での補充。

有害事象

5%未満の頻度で食欲不振、恶心・嘔吐、下痢が報告されている。

注意すべき併用薬

明らかなものはない。

3. プレガバリン

添付文書による効能・効果

神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛

投与量

CIPNに対するRCTの報告は存在しない。添付文書における神経障害性疼痛への用量を以下に示す。高齢者ではさらに少量から開始することもある。

「初期投与量としてプレガバリン1日150 mgを2回に分けて投与し、その後1週間かけて1日用量として300 mgまで漸増する。」

作用機序

脊髄後角の電位依存性Caチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合し、グルタミン酸やノルアドレナリン、サブスタンスPといった神経伝達物質の遊離に必要なカルシウム流入を抑制する。

有害事象

添付文書によると、めまい(20%以上)、傾眠(20%以上)が多く、自動車運転等には従事させないようにする。また、高齢者では転倒骨折のリスクがある。頻度不明なものとして、横紋筋融解症、血管浮腫、間質性肺炎などがある。腎排泄のため腎機能障害のある患者では有害事象が生じやすい。

注意すべき併用薬

中枢神経抑制薬(呼吸不全、昏睡)、オキシコドン、ロラゼパム、アルコール(異常認知、運動機能障害)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬等(浮腫増強)などがある。

4. 非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)

作用機序

NSAIDs はステロイド構造以外の抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用を有する薬物の総称である。

組織が損傷されるとアラキドン酸が遊離され、シクロオキシゲナーゼ(COX)などの作用により各種プロスタグランдин(PG)が合成される。その結果、血流増加、血小板凝集、血管透過性亢進などの炎症が誘導される。PG 自体に発痛作用はないが、ブラジキニンなどの発痛物質の痛覚閾値を低下させる。NSAIDs は COX の働きを阻害することで、抗炎症、鎮痛作用を発揮する。

有害事象

禁忌状態としては、消化性潰瘍、重篤な血液の異常、重篤な肝疾患、重篤な腎疾患、重篤な心機能障害、アスピリン喘息などである。

代表的有害事象として以下が挙げられる。

- ・胃腸障害：胃粘膜上皮での COX の阻害による粘膜保護の破綻による。経口投与時は NSAIDs が胃粘膜に直接接触することでの局所刺激も関与する。高齢者、ヘルコバクターピロリ感染、ステロイド併用などでリスクが高い。NSAIDs による胃潰瘍の予防薬として、PG 製剤、プロトンポンプ阻害薬、2 倍量の H₂受容体拮抗薬が有効であるが、胃粘膜保護薬の有効性は不明である。
- ・腎機能障害：腎における COX の阻害による血流量の減少による。心不全、腹水を伴う肝硬変、循環血流量が減少している患者などでは急性腎不全を起こすことがある。
- ・出血傾向：血小板の COX 阻害による凝集能の低下などによる。

注意すべき併用薬

ワルファリンカリウム(出血傾向)、スルホニル尿素系血糖降下薬(作用増強)、ニューキノロン系抗菌薬(痙攣)、メトトレキサート(メトトレキサート濃度上昇)、リチウム製剤(リチウム濃度上昇)、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬等(降圧作用減弱、腎機能悪化)

5. アセトアミノフェン

第 2 章の CQ では扱っていないが、国内の CIPN への対応を調査した報告ではアセトアミノフェンを投与するという回答もみられたため概説する⁵⁾。

添付文書における効能・効果

- ・下記の疾患ならびに症状の鎮痛：頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症
- ・下記疾患の解熱・鎮痛：急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
- ・小児科領域における解熱・鎮痛

作用機序

中枢神経系で NSAIDs とは異なる機序で効果を発揮するといわれているが、正確な作用機序は不明である。解熱、鎮痛作用はあるが末梢での抗炎症作用は小さい。

有害事象

禁忌状態は、消化性潰瘍、重篤な血液の異常、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心機能不全、アスピリン喘息である。実際には胃腸障害、腎機能障害、出血傾向などは少ない。したがって、上記にて NSAIDs が使用しにくい患者にも投与可能である。

肝細胞壊死は、150～250 mg/kg 以上の経口投与で生じるといわれ、アルコール摂取常習者はリスクが高まる。

6. オピオイド

オピオイド製剤は各種あるが、オキシコドンによる研究が多いため、ここではオキシコドンに関して概説する。

添付文書による効能・効果

中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛

投与量

Nagashima らの後方視的報告によると、オキシコドン徐放薬の初回投与量は 1 日あたり 10～40 mg で開始し、適宜增量した。62% の患者では 10 mg のままであったが最大量では 160 mg の投与を行った患者も存在した⁶⁾。

作用機序

オキシコドンの薬理作用は主に μ オピオイド受容体を介して発現する。 μ オピオイド受容体を介した鎮痛作用は、脊髄における感覚神経による痛覚伝達の抑制や視床や大脳皮質知覚領域などの脳内痛覚情報伝導経路の興奮抑制といった上行性痛覚情報伝達の抑制に加え、中脳水道周囲灰白質、延髄網様体細胞および大縫線核に作用し、延髄-脊髄下行性ノルアドレナリンおよびセロトニン神経からなる下行性抑制系の賦活化などによる⁷⁾。

オキシコドンは肝臓で主に CYP3A4 によりノルオキシコドン(非活性代謝物)に、CYP2D6 により 10% がオキシモルフォン(活性代謝物)に代謝される。

有害事象

禁忌状態としては、重篤な呼吸抑制のある患者、気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態、麻痺性イレウスなどがある。

肝代謝で主に変換されるノルオキシコドンは非活性代謝物であり、オキシモルフィンは活性を有するが、ごく少量しか生成されない。したがって、モルヒネ(腎障害時は活性代謝物が蓄積)と異なり腎障害時にも比較的安全に使用できる。

Nagashima らの CIPNへの投与経験によると、頻度の高い有害事象として眠気 6.7%、悪心 6.7%、幻覚 3.4%、食欲低下 3.4% がみられた⁶⁾。

添付文書では眼気(53.0%)、悪心(38.4%)・嘔吐(18.5%)、便秘(38.4%)がよくみられる。眠気、悪心は 1 週間以内に軽減するが、便秘は継続する。制吐薬や下剤をすみやか

に服用できるようにしておくことが必要である。自動車運転等に従事させないようにする。

注意すべき併用薬

中枢神経抑制薬、三環系抗うつ薬、 β 遮断薬、アルコール、抗ヒスタミン薬(以上、相加的に中枢神経抑制作用を増強)、抗コリン作用を有する薬剤(麻痺性イレウス)、ワルファリン(ワルファリンの作用が増強)、CYP3A4 阻害作用を有する薬物(アゾール系抗真菌薬、リトナビル、クラリスロマイシン等によりオキシコドン濃度上昇)、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤(リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等によりオキシコドン濃度低下)。

■引用文献■

- 1) Hirayama Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. Int J Clin Oncol. 2015; 20: 866-71.
- 2) Smith EM, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309: 1359-67.
- 3) 平山泰生. がん薬物療法に伴う末梢神経障害. 月刊ナーシング. 2016; 36: 20-2.
- 4) Kaku H, et al. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: A multicenter collaborative study. Exp Ther Med. 2012; 3: 60-65.
- 5) Hirayama Y, et al. Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology. ESMO Open. 2016; 1: e000053.
- 6) Nagashima M, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. Support Care Cancer. 2014; 22: 1579-84.
- 7) 日本緩和医療学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版, 2014.

C

化学療法誘発性急性神経障害について

化学療法誘発性急性神経障害をきたす代表的な薬剤として、オキサリプラチンとパクリタキセルが挙げられる。オキサリプラチンによる末梢神経障害は治療継続中に発現し、ゆっくりと増悪する慢性神経障害のほかに毎回の投与直後から数日以内にみられる急性神経障害が存在する。また、パクリタキセルなどのタキサン系製剤投与後数日で発症する疼痛は taxane acute pain syndrome(TAPS)などと呼ばれ、筋肉痛と推定されていたが、近年この疼痛が神経障害性疼痛の可能性があると報告されている。これら2剤の急性症状については、共通する点もあるが相違点も存在する。パクリタキセルをオキサリプラチンと比較すると、各サイクルでの急性症状の程度は変わらず、治療中止後に比較的早期に症状が改善することが特徴として挙げられる¹⁾。本項ではこれら急性症状に関して概説する。

1. オキサリプラチン

他の白金製剤には認められないオキサリプラチン特有の急性副作用として、投与直後から1, 2日以内にほとんど(85~95%)の症例に手、足や口唇周囲部の異常感覚が現れる。また、1, 2%の症例では、呼吸困難感や嚥下障害感を伴う咽頭喉頭の絞扼感が現れることがある。いずれも投与後数時間から数日で回復する。客観的には気管支攣縮や嚥下、呼吸機能の異常は認められないが、自覚的に重症感を伴うので患者がパニックとなることもある。

オキサリプラチンの急性神経障害の詳細な発症機序は解明されていないが、オキサリプラチンが後根神経節細胞に蓄積することによって起こる慢性期のものとは異なると考えられている。オキサリプラチンから脱離したオキサレート基が、電位依存性 Na^+ チャネルに作用し、神経細胞の興奮性を増加させることによって起こると推測されている²⁾³⁾。

患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温への曝露により誘発または悪化すること、本剤の投与ごとに現れるが多くは自然に回復することを十分説明するとともに、投薬後1週間程度は冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導する^{4)~6)}。

予防や治療として有効性が確かな薬剤は知られていないが、Durand らや Kus らはオキサリプラチンやパクリタキセルによる急性神経障害に対し、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるベンラファキシン投与が期待できると報告した⁷⁾⁸⁾。この研究は評価が定まっていなかったため ASCO のガイドラインでも推奨はしていないが、今後の検証が期待される。

オキサレート基をキレートする目的で Ca や Mg の投与が試みられたが、十分な神経毒性の抑制効果は認められなかった。抗癌攣縮薬であるカルバマゼピンは神経細胞膜の興奮を抑制する電位依存性 Na^+ チャネル阻害薬であり、Wilson らはカルバマゼピンがオキ

サリプラチンによる神経膜電位の異常興奮を抑制することで神経障害を予防すると報告した⁹⁾。しかし、少數での検討であり、また否定的な報告もあり、大規模試験には至っていない¹⁰⁾。

■ 主要文献の要約

- ▶ Durand らは、二重盲検によりオキサリプラチンによる急性神経障害を呈する患者に対するベンラファキシンの治療効果を報告した⁷⁾。ベンラファキシン 50 mg をオキサリプラチン投与 1 時間前に投与し、その後 37.5 mg 一日 2 回を day 2 から 11 に、プラセボ群も同様のスケジュールで投与した。評価は NRS などで行った。48 名（ベンラファキシン群 24 名、プラセボ群 24 名）が登録され、症状の完全消失はベンラファキシン群で 31.3%，プラセボ群で 5.3% ($p=0.03$) であった。ベンラファキシン群の有害事象は Grade 1, 2 の悪心が 43.1%，無気力が 39.2% であったが、Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。以上より、ベンラファキシンはオキサリプラチンによる急性神経障害に有効であると結論した。
- ▶ Kus らは後方視的症例対照研究の結果を報告した⁸⁾。対象はオキサリプラチンやパクリタキセルによる急性神経障害患者であり、ベンラファキシンによる改善効果を調べた。評価は NRS にて行った。206 名が登録された。91 名がベンラファキシンの投与を受け、115 名が対照群となった。3 週毎の評価で NRS が 75% 以上の症状改善を認めたのはベンラファキシン投与群で経時に 53.5%, 58.3%, 45.2% であり、対照群では 0%, 0%, 0% であった。ベンラファキシンの有害事象としては Grade 1, 2 の悪心・嘔吐 3.2%，無気力・眠気 3.2% であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。以上より、ベンラファキシンはオキサリプラチンおよびパクリタキセルによる急性神経障害に有効である可能性があることを示した。

2. タキサン系製剤

タキサン系製剤投与後 2, 3 日で体幹、下肢、上肢などの筋肉や関節と思われる部位に疼痛を認め、5, 6 日以内に回復する現象が知られている。タキサン急性疼痛症候群(taxane acute pain syndrome; TAPS)などと呼ばれ、筋肉痛と推定されていたが、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)など筋肉に関連する酵素は上昇せず、その発現機序は不明であった。

近年、疫学的検討でこの疼痛が神経障害性疼痛の可能性があると報告されたが、神経学的所見や電気生理学的検査などのさらなる検討が待たれる。TAPS の予防や治療として、芍薬甘草湯¹¹⁾・抗ヒスタミン薬¹²⁾・ステロイド¹³⁾などを使用した報告があるものの有効性を示すエビデンスとしては不十分であり、プラセボを用いたグルタミンの検討では有効性を示せなかった¹⁴⁾。

■ 主要文献の要約

- ▶ Fernandes らは TAPS の治療に関するシステムティックレビューを行った¹⁵⁾。2 件の

盲検のRCTおよび2件の非盲検(オープンラベル)のRCTがあり、これらではグルタミン、グルタチオン、アミフォスチンの効果を検討したが、いずれも有効性は認められなかった。また、同じ著者らは各種タキサン系薬剤のTAPSの発症頻度を報告した¹⁶⁾。パクリタキセル13.1%，ドセタキセル10.5%，パクリタキセル(アルブミン懸濁型)26%であった。

► Loprinziらはパクリタキセルを投与した94人の患者をコホート追跡し、この薬剤による急性神経障害の経過を明らかにした¹⁷⁾。

毎週のパクリタキセル投与(70～90 mg/m²)において、毎日の質問用紙記載と週1回のEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy-20 module(EORTC QLQ-CIPN20)での評価を全治療期間において行った。TAPSの症状は化学療法後3日目がピークであった。18名(20%)の患者は1コース目からNRS(0-10)で5以上を示した。感覚神経障害は運動神経障害や自律神経障害より高頻度であった。感覚神経障害では、しびれあるいは感覚鈍麻(numbness)やチクチク感(tingling)は、ビーンと走るような痛みや灼熱感(shooting or burning pain)より顕著であった。疼痛の部位は下腿(17%)、大腿(16%)、足首より先(15%)、臀部(13%)、腰背部(11%)、頸部(11%)、肩(9%)、頭部(7%)、腹部(8%)、上腕(6%)、前腕(6%)などであった。経過中、12～20%の患者にオピオイドが処方された。初回投与で強い疼痛を呈した患者は慢性の神経障害(CIPN)に移行する率が高かった。

このデータはTAPSが筋肉痛や関節痛というよりは神経障害と関連することを示唆した。

■引用文献■

- 1) Pachman DR, et al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer.* 2016; 24: 5059-68.
- 2) Adelsberger H, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol.* 2000; 406: 25-32.
- 3) Grolleau F, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol.* 2001; 85: 2293-7.
- 4) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害. 2009.
- 5) Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer.* 2005; 5 Suppl 1: S38-46.
- 6) Avan A, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist.* 2015; 20: 411-32.
- 7) Durand JP, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23: 200-5.
- 8) Kus T, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 2085-91.
- 9) Wilson RH, et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1767-74.
- 10) von Delius S, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II

- study. Invest New Drugs. 2007; 25: 173–80.
- 11) Fujiwara H, et al. Prevention of arthralgia and myalgia from paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy with Shakuyaku-kanzo-to. Gan To Kagaku Ryoho. 2000; 27: 1061–4.
 - 12) Martoni A, et al. Antihistamines in the treatment of taxol-induced paroxysmic pain syndrome. J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 676.
 - 13) Markman M, et al. Use of low-dose oral prednisone to prevent paclitaxel-induced arthralgias and myalgias. Gynecol Oncol. 1999; 72: 100–1.
 - 14) Jacobson SD, et al. Glutamine does not prevent paclitaxel-associated myalgias and arthralgias. J Support Oncol. 2003; 1: 274–8.
 - 15) Fernandes R et al. Treatment of taxane acute pain syndrome (TAPS) in cancer patients receiving taxane-based chemotherapy—a systematic review. Support Care Cancer. 2016; 24: 1583–94.
 - 16) Fernandes R, et al. Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer—a systematic review. Support Care Cancer. 2016; 24: 3633–50.
 - 17) Loprinzi CL, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. J Clin Oncol. 2011; 29: 1472–8.

D コースティング

オキサリプラチンやシスプラチンなどの白金製剤の投与を終了した後も2~6カ月にわたりCIPNが増悪する症例が存在するとの報告があり，“coasting”と呼ばれている^{1)~4)}。CoastingによるCIPNはその後、比較的容易に改善しやすいとの報告がある⁴⁾。Coastingの発症機序やリスク因子は明らかではない。

■引用文献■

- 1) Choi J, et al. Delayed oxaliplatin-associated neurotoxicity following adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Anticancer Drugs*. 2006; 17: 103~5.
- 2) Mollman JE, et al. Unusual presentation of cis-platinum neuropathy. *Neurology*. 1988; 38: 488~90.
- 3) Hansen SW. Late-effects after treatment for germ-cell cancer with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Dan Med Bull*. 1992; 39: 391~9.
- 4) Grunberg SM, et al. Progressive paresthesias after cessation of therapy with very high-dose cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 25: 62~4.

E

運動療法ほか

CIPNに対する運動の効果を示した報告は少ない。ASCOの学会報告であるが、Klecknerらは運動がCIPNに良好な改善効果を示すことを示した¹⁾。Courneyaらによる報告はCIPNの検討を主目的としておらず、非運動群という対照群も設定されていないが、年齢、体重などにより、運動の強度によってはCIPNの症状が変化していたことを示した²⁾。

CIPNに限定しなければ、がん患者における運動療法の有用性を示した報告は多い。運動療法は痛みの改善、倦怠感の改善、睡眠障害の改善、抑うつの改善などに有効とする報告がみられる³⁾。以上より、化学療法を受けているがん患者に対し、CIPNの改善効果への期待も含め運動療法は考慮してよいと思われる。

運動量の目安として一般に成人患者(18~64歳)に対して、中等度の身体活動を週150分、高強度の有酸素運動を週75分、さらに中~高強度の抵抗運動を週2回以上行なうことが推奨されている。65歳以上の高齢者においても上記と同等の運動が推奨されているが、個々の体力に応じて軽減してよいと思われる⁴⁾⁵⁾。

また最近、タキサン系製剤によるCIPNに対する圧迫療法⁶⁾や冷却療法⁷⁾の効果が報告され、今後の検証が期待される。

■ 主要文献の要約

► Klecknerらは、白金製剤、ビンカアルカロイド、タキサンを受けている314人のがん患者(年齢中央値56歳、女性92%、乳がん78%)を、標準治療群(対照群)と標準治療+EXCAP運動群(運動群)に無作為化割り付けした。EXCAPは、自宅でできる、強度が中等度の6週間の歩行と抵抗バンド装着による運動プログラムである。

検討の結果、運動群では対照群と比べてCIPNが軽減した($p=0.04$)。このCIPN軽減効果は若年層(60歳未満)に比較して高齢者(60歳以上)で高い傾向が示された($p=0.06$)¹⁾。

► Courtneyaらによるカナダで行われた多施設比較試験では、乳がん化学療法中の患者301例を、25~30分の有酸素運動 standard dose(STAN)群、50~60分の有酸素運動 high dose(HIGH)群、50~60分の有酸素運動&抵抗運動(COMB)群の3群に割り付けた。primary endpointは身体機能、secondary endpointはタキサンによる神経障害を含む各種症状の検討とし、神経障害の評価は自己申告、感覚運動神経機能検査、筋力およびバランステストにて行った。

神経障害に関しての結果は、適正体重あるいは閉経前あるいは50歳未満の患者においてHIGH群は他群より神経障害が有意に軽度であったが、肥満患者、閉経後、50歳以上の患者では3群に差はみられなかった²⁾。

■引用文献■

- 1) Kleckner I, et al. A URCC NCORP nationwide randomized controlled trial investigating the effect of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in 314 cancer patients. *J Clin Oncol* 34, 2016(suppl: abstr 10000)
- 2) Courneya KS, et al. Subgroup effects in a randomised trial of different types and doses of exercise during breast cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1718–25.
- 3) 日本緩和医療学会編. がんの補完代替療法クリニカル・エビデンス 2016 年版. 金原出版, 2016.
- 4) Schmitz KH, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42: 1409–26.
- 5) Rock CL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62: 243–74.
- 6) Tsuyuki S, et al. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 160(1): 61–7.
- 7) Hanai A, et al. The effects of frozen gloves and socks on paclitaxel-induced peripheral neuropathy among patients with breast cancer: A self-controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 34, 2016(suppl: abstr 10022)

F

CIPN に関する看護

ここでは蓄積性、慢性のCIPNに関して述べる。急性神経障害に関しては本章「C. 化学療法誘発性急性神経障害」を参照のこと。

1. 治療前オリエンテーション

治療の目的および治療内容を確認し、薬物を投与する方法、日数、予想される有害事象および安楽に過ごすための工夫などを患者と共有する¹⁾。CIPNに関する説明の1例を挙げる。

「最初の1、2コース程度では症状を呈さないことも多いですが、治療を繰り返して行くと、ゆっくりと症状が出現してきます。最初は手足のしびれ感で始まることが多いです。現在の病気の状態に一番有効な薬物を用いており、その治療効果というメリットを受けるためには多少の症状はやむを得ないと考えられています。しびれなどに著効する予防薬や治療薬は存在しませんが、症状軽減を期待して何らかの薬物が処方されることもあります。日常生活に支障をきたすようであれば、被疑薬を変更、減量、中止することがあります。どの程度までCIPN症状を許容するかは患者さんの価値観などにもよるので、その都度話し合いで決まっていきます。治療を終了した場合はゆっくりと改善することが多いですが、人によっては何年経ってもまったく良くならないという方もいます。」

2. アセスメント

一般には、がんの診断後、手術後あるいは再発後という不安が強い時期に薬物療法を開始することになるので、最初に一度説明しただけでは理解できないことが多い。各種有害事象の好発現時期にもその都度、具体例を挙げて説明し、評価することが望ましい。

患者との会話のなかで症状を確認することが多いが、後出6の図1のようなアセスメントスケールを用いて評価することもある。このスケールはCIPN以外にも使用可能である。第1章5(19頁)で示されているリスク因子についてもアセスメントする。

3. CIPN 症状 Grade 2, 3 の具体例

CTCAEの表現では、患者には分かりにくいため、Grade 2, 3に該当すると思われる具体的な症状を以下に挙げる。運動性および感覚性を厳密に区別するのは困難な場合もあり、ここでは区別していない。

- ・服のボタンが留めにくい。
- ・物をよく落とす。

- ・歩行がうまくできない。
- ・つまずくことが多い。
- ・階段が上がれない。
- ・文字がうまく書けない。
- ・飲み込みにくい。

CIPNによる症状があっても、我慢や遠慮をしている、あるいはそれが薬物による有害事象だと認識していない場合もあり、医療者側からも定期的に症状について確認することが必要である²⁾。しかし繰り返して有害事象を確認しようとする医療者の行為が、実際に自覚的な有害事象の頻度を高める可能性が報告(ノセボ効果)されているので³⁾、チームとして毎回の化学療法のときなどに1回だけ確認するに留めたほうが良いのかもしれない。

4. 日常生活の指導

ここで記載している内容はエビデンスに基づくものではないが、比較的よく行われている指導を掲載した。これらが有効かどうかの検証は今後の課題である。

●血液循環を良くする。

血流循環を良くすることで、CIPNの悪化を防ぐことを期待して行う。

- ・入浴時などに患部のマッサージを行う。
(ただし、抗腫瘍薬で皮膚が弱くなっている場合があるので強いマッサージは避ける)
- ・手のひらや足の指の開閉、患部の手足の屈曲運動を行う。
- ・運動や散歩をする(☞本章「E. 運動療法ほか」を参照)。
- ・厚手の手袋や靴下で手足を暖める。(きついものは血流循環を妨げるので避ける)

●やけどに気をつける。

CIPNにより温度感覚が低下し、熱いものに気がつかず、やけどをすることがある。

- ・熱い調理器具をつかむときには鍋つかみを使用する。
- ・湯たんぽは低温で短時間とする。

●転倒、けがに気をつける。

CIPNにより運動神経、感覚神経が障害を受け、また筋力が低下し、転倒やけがが起こりやすくなる。

- ・階段や段差に気をつける。
- ・滑りやすい敷物に気をつける。
- ・脱げやすい履物に気をつける。
- ・つまずきやすいものを床に置かない。

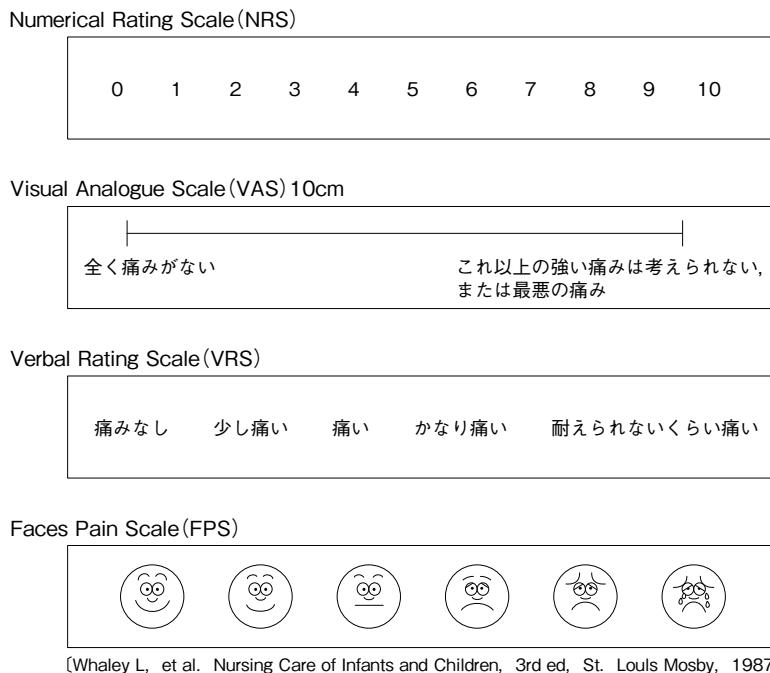


図 1. 症状評価のためのアセスメントスケール

5. マッサージ

CIPNに対するマッサージの有効性は不明であるが、マッサージは静脈、リンパ系の還流の促進、局所血流の増加などにより代謝産物の蓄積を抑え、痛みの悪循環を断ち切るといわれている。また、患者のベッドサイドに座りマッサージすることで、患者は誰かが側にいるという安心感と心地良さを感じることができる。

がん患者の疼痛に対するマッサージの効果を示した論文を紹介する。Khiewkhernらは、化学療法を受けている大腸がん患者66例を無作為にタイ式アロマセラピー・マッサージ施行群(マッサージ群)と通常の支持療法群に割り付け、それぞれを1週間実施した結果、マッサージ群で化学療法中の痛みの有意な改善($p=0.001$)を認めた⁴⁾。この痛みがCIPNかどうかについては触れられていない。また、盲検にできないためプラセボ効果もあると思われるが、CIPNへの効果も期待できるかもしれない。

6. 症状評価のためのアセスメントスケール(苦痛・疼痛の評価スケール)(図1)

Numerical Rating Scale(NRS)は苦痛がない状態を0、想像し得る最悪な苦痛を10として、当てはまる数値を患者に答えてもらうことで評価する。Visual Analogue Scale(VAS)やVerbal Rating Scale(VRS)は評価用紙や筆記用具などが必要である。Faces Pain Scale(FPS)は現在の痛みに一番合う顔を選んでもらうことで痛みを評価する尺度

であり、3歳以上的小児やNRSによる自己評価が困難な場合などに使用できる⁵⁾。

■引用文献■

- 1) 大串祐美子. がん化学療法看護の特徴と看護師の役割の重要性. 石谷邦彦監. 東札幌病院編. チームがん医療実践テキスト. 先端医学社, 2011. pp118-25.
- 2) 小川美喜, 麓泰子, 高井祥子. がん化学療法による副作用対策とケアの工夫. 石谷邦彦監. 東札幌病院編. チームがん医療実践テキスト. 先端医学社, 2011. pp153-73.
- 3) de la Cruz M, et al. Placebo and nocebo effects in randomized double-blind clinical trials of agents for the therapy for fatigue in patients with advanced cancer. Cancer. 2010; 116: 766-74.
- 4) Khiewkhern S, et al. Effectiveness of aromatherapy with light thai massage for cellular immunity improvement in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14: 3903-7.
- 5) 日本緩和医療学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版, 2014.

無断転載禁止@JASC

第4章

資料

無断転載禁止@JASC

A

重要文献紹介

1. 成人がんサバイバーにおける化学療法誘発性末梢神経障害の予防と治療：ASCO 臨床ガイドライン

米国臨床腫瘍学会(ASCO)専門委員会は関連する医学文献の正式なシステムティックレビューを行った¹⁾。無作為化された第Ⅱ相および第Ⅲ相論文を検討した。また、システムティックレビュー、第Ⅰ相、非比較試験、ケースレポート、18歳以下を含む検討、動物モデル、英語以外の言語での報告、放射線や移植関連の報告は検討から除外された。その結果、CIPNへの対処に関する48の無作為化臨床試験が抽出された。

予防：神経障害性薬剤を用いて化学療法を行う際に、末梢神経障害の発症予防のための薬剤の使用は推奨されない。とりわけ、次のような物質は末梢神経障害の予防には用いてはいけない。アセチル-L-カルニチン、アミフォスチン、アミトリップチリン、CaMg、ジエチルジチオカルバミン酸、グルタチオン、ニモジピン、Org 2766、オールトランス型レチノイン酸、rhuLIF、ビタミンE。

また、ベンラファキシンに関するデータは期待できるが、さらなるデータの蓄積がみられるまではルーチンには推奨しない。

治療：末梢神経障害が生じた患者へのデュロキセチンの投与は中等度に推奨される。三環系抗うつ薬、ガバペンチン(あるいはプレガバリン)および局所ゲル(バクロフェン、アミトリップチリン、ケタミン含有)などの効果については確固たる根拠は得られていないが、これらの薬剤を特定の患者に試してみてもよい。その際、エビデンスが不十分なことや毒性、コストについての十分な説明を要する。

医師は、どの患者が末梢神経障害を発症するか、症状がどれくらい重いのか、どのぐらい症状が続くのか、を予測することはできない。末梢神経障害が早いうちに診断されれば、神経障害のない治療を選択することにより、末梢神経障害の症状や永久に神経障害が残る危険性を減らすことができる。医師は、治療開始前に末梢神経障害が生じる可能性について患者に話し、そして治療中は末梢神経障害症状の発症や程度を観察することが求められる。

補足：これらの治療薬に関しては、現在化学療法を受けている患者ではなく、治療終了後のサバイバーを対象としている。また、このASCOのガイドラインではビタミンB12、牛車腎気丸、オピオイド、非ステロイド性消炎鎮痛薬についてはほとんど検討されていない。また、しひれと痛みは包括的に取り扱われている。

2. がん薬物療法による末梢神経障害に対する治療薬のサーベイランス：日本臨床腫瘍学会

日本ではCIPNの治療にさまざまな薬物が投与されているが、実際にどのような薬物

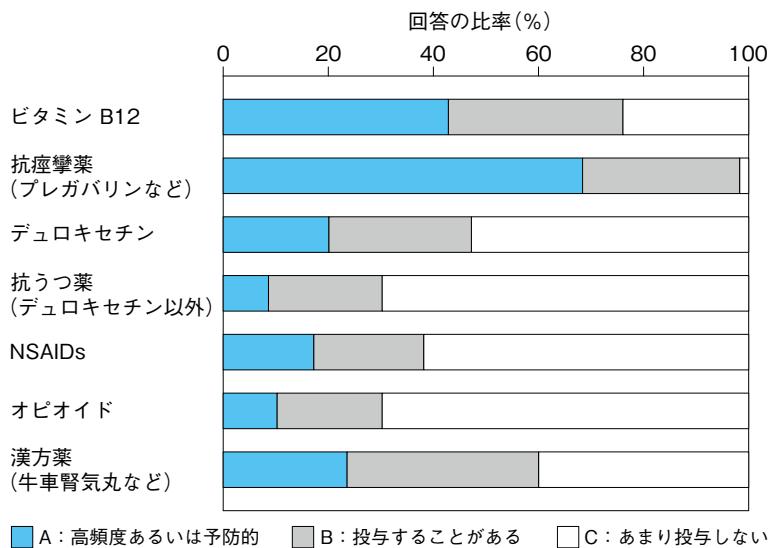


図 1. CIPN のしづれに対する投薬

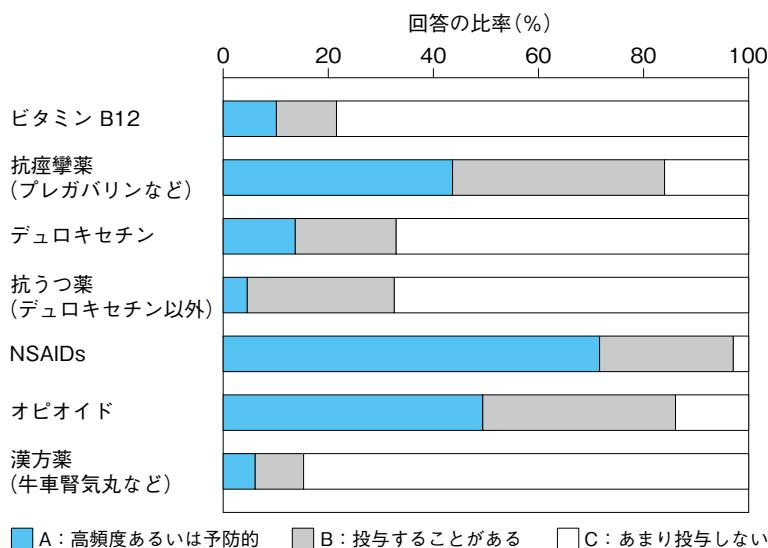


図 2. CIPN の疼痛に対する投薬

が投与されているかの実態調査はなかった。

Hirayama らは、CIPN に対して日本でどのような薬物が投与されているか実態を把握すべく、2015 年 3 月、日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医 971 名を対象にアンケートを実施した²⁾。300 名から回答が得られ、回収率は 30.9% であった。ビタミン B12、抗痙攣薬(プレガバリンなど)、デュロキセチン、デュロキセチン以外の抗うつ薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、オピオイド、漢方薬(牛車腎気丸など)について、A: 高頻度あるいは予防的に投与する、B: 投与がある、C: あまり投与しない、の 3

段階で調査した。A+B の割合が多い順に記載すると、しびれに対しては、プレガバリンなどの抗痙攣薬(A+B=98.7%), ビタミンB12(74.7%), 漢方薬(58.7%), デュロキセチン(46.8%)であった(図1)。疼痛に対しては、非ステロイド性消炎鎮痛薬(97.7%), オピオイド(83.1%), 抗痙攣薬(82.1%)などがよく投与されていた(図2)。また、自由回答ではアセトアミノフェンを投与するという意見もみられた。

以上より、わが国では、CIPNに多種の薬物が高頻度に投与されていることがわかった。また、しびれへの投薬と疼痛への投薬は薬剤ごとにその頻度が大きく異なることもわかった。わが国での診療指針を作成する場合、ASCOのガイドラインではほとんど言及されていないビタミンB12、非ステロイド性消炎鎮痛薬、オピオイド、漢方薬に関しても検討することが必要と思われた。

■引用文献■

- 1) Hershman DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1941-67.
- 2) Hirayama Y, et al. Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology. *ESMO Open.* 2016; 13; 1: e000053

B**クリニカルクエスチョンにおける主要文献のバイアスリスクの評価**

個々の論文の質を評価する方法としてバイアスリスクがある。

ここでは各 CQ における主要文献のバイアスリスクを評価した(表 1)。

① 選択バイアス

無作為化割り付けおよび割り付けの隠蔽(コンシールメント)。研究対象の割り付けの偏りにより生じるバイアス。特に比較される群の研究対象が介入やリスク因子への曝露以外の点で異なることによってアウトカムが影響を受けるバイアス。

② 実行バイアス

参加者と医療提供者の盲検化。比較される群で介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じるバイアス。

③ 検出バイアス

アウトカム測定者の盲検化。比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアス。

④ 症例減少バイアス

比較される群で解析対象となる症例の減少に系統的な差がある場合に生じるバイアス。ITT(intention-to-treat)解析は RCT の統計解析において、脱落例やプロトコル非合致例を無効例として、割り付けどおりに解析することで、症例減少バイアスを減らす方法。

表 1. CQ における RCT 文献のバイアスリスクの評価

	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	ITT 解析か
	適切な無作為化 割り付け	割り付け の隠蔽	参加者+医療提 供者の盲検化	アウトカム測定 者の盲検化	
<u>CaMg</u>					
Loprinzi ¹⁾ 2014	✓	✓	✓	✓	?
Ishibashi ²⁾ 2010	✓	✓	✓	✓	?
Hochster ³⁾ 2014	✓	✓	✓	✓	✓
<u>Goshajinkigan</u>					
Oki ⁴⁾ 2015	✓	✓	✓	✓	✓
Kaku ⁵⁾ 2012	✓	✓	✓	—	?
Nishioka ⁶⁾ 2011	✓	—	—	—	?
Kono ⁷⁾ 2013	✓	✓	✓	✓	?
<u>Gabapentin</u>					
Rao ⁸⁾ 2007	✓	?	✓	✓	?
<u>Duloxetine</u>					
Smith ⁹⁾ 2013	✓	?	✓	✓	?
Hirayama ¹⁰⁾ 2015	✓	—	—	—	✓

✓ : 行われている, — : 行われていない, ? : 行われていない可能性がある

■引用文献■

- 1) Loprinzi CL, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol.* 2014; 32: 997-1005.
- 2) Ishibashi K, et al. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol.* 2010; 15: 82-7.
- 3) Hochster HS, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1172-8.
- 4) Oki E, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20: 767-75.
- 5) Kaku H, et al. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: A multicenter collaborative study. *Exp Ther Med.* 2012; 3: 60-65.
- 6) Nishioka M, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol.* 2011; 16: 322-7.
- 7) Kono T, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation(GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72: 1283-90.
- 8) Rao RD, et al. North Central Cancer Treatment Group. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial(N00C3). *Cancer.* 2007; 110: 2110-8.
- 9) Smith EM, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 1359-67.
- 10) Hirayama Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20: 866-71.

和文索引

あ

アセスメント 66
アセスメントスケール 68
アセトアミノフェン 56
圧迫療法 64
アロディニア 12
アンケート 74
運動神経障害 17
運動療法 64
エビデンスレベル 8
オキサリプラチニン 20, 31, 33, 59
オピオイド 45, 57
オリエンテーション 66

か

化学療法誘発性末梢神経障害 17, 59
カバペンチン 38
カルシウム/マグネシウム 31
カルボプラチニン 20
感覺神経障害 17
感覺鈍麻 17
看護 66
鑑別診断 19
けが 67
血液循環 67
原因薬剤 19
研究デザイン 8
コースティング 63
牛車腎気丸 33

さ

サーベイランス 73
軸索障害 18
シスプラチニン 20
実態調査 74
しひれ 17, 31, 33, 35, 37, 40
症状 19
症状緩和 35, 37, 40
症状の具体例 66
自律神経障害 17

侵害受容性疼痛 12, 18
神經細胞体障害 18
神經障害性疼痛 12, 18
診断 18, 21
診断アルゴリズム 13
髓鞘障害 18
推奨度 9

た

体性痛 12
タキサン急性疼痛症候群 60
タキサン系製剤 20, 60, 64
チクチク感 17
治療アルゴリズム 13
鎮痛効果 43, 45
デュロキセチン 40, 53
転倒 67
疼痛 17, 31, 33, 35, 37, 40, 43, 45
投与量 53
ドセタキセル 20

な

内臓痛 12
日本臨床腫瘍学会 73

は

バイアスリスク 76
パクリタキセル 20
白金製剤 20
被疑薬の減量 51
被疑薬の中止 51
非ステロイド性消炎鎮痛薬 43, 56
ビタミンB12 35, 55
評価 21, 68
評価スケール 68
評価法 24
ピンカアルカロイド系製剤 20
ピンクリスチン 20
頻度 17
ピンプラスチン・ビノレルビン 21
プレガバリン 37, 55

ま

マッサージ 68

や

薬物相互作用 53
やけど 67
有害事象 53
予防 31, 33

ら

利益相反 10
リスク因子 19
臨床試験 21
冷却療法 64

欧文索引

A

ASCO ガイドライン 21, 24, 73
axonopathy 17

B

BPI 24

C

CIPN 17
CIPNS-32 24
coasting 63
CTCAE 11, 21, 24

D

DEB-NTC 24

E

ENS 24
EORTC QLQ-CIPN20 24

F

Faces Pain Scale 68
FACT/GOG-Ntx 24

FACT-TOI 24

FPS 68

G

Grading 11

M

MPRI 24

MS 24

myelinopathy 17

N

NCV 24

NDS 24

neuronopathy 17

NRS 12, 24, 68

NSAIDs 43, 56

NSS 24

numbness 17

Numerical Rating Scale 12, 24, 68

P

pain 17

S

SDS 24

SGI 24

shooting/burning pain 17

T

TAPS 60

taxane acute pain syndrome 60

tingling 17

TR 24

V

VAS 12, 24, 68

Verbal Rating Scale 68

Visual Analogue Scale 12, 24, 68

VPT 24

VRS 68

JASCC がん支持医療ガイドシリーズ
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 定価(本体 2,000 円+税)

2017年10月20日 第1版（2017年版）第1刷発行

編 集 一般社団法人 日本がんサポーティブケア学会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

營業 (03)3811-7184

FAX (03) 3813-0288

©IASCC 2017

振替口座 00120-4-151494

检印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 078-4-307-20277-7

印刷・製本／三報社印刷(株)

©(社)出版者著作権管理機構委託出版物

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979 e-mail : info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。

無断転載禁止@JASC

ISBN978-4-307-20377-7
C3047 ¥2000E

定価(本体2,000円+税)



9784307203777



1923047020000

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