

研究報告書
一般課題：B
(平成27年度)

平成29年4月29日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 神戸大学医学部附属病院

住 所 神戸市中央区楠町7-5-2

研究者氏名 井上 順一朗



(研究課題)

化学療法誘発性末梢神経障害における運動機能とQOLに関する研究

平成28年3月4日付助成金交付のあった標記一般課題：Bについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究課題】

化学療法誘発性末梢神経障害における運動機能と QOL に関する研究

【背景・目的】

近年、がんの診断技術や治療法の発展によりがん患者の生命予後は延長している。一方で、化学療法で使用される薬剤の副作用に苦しむがん患者も増加している。なかでも、化学療法誘発性末梢神経障害 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN) は、疼痛や痺れなどの異常感覚が重度化することにより薬剤の減量や治療の中止・中止を検討する必要があり、治療完遂や生命予後にも影響を及ぼす重要な副作用である。

CIPN による異常感覚は治療計画に影響を与えるだけでなく、がん患者の身体機能や生活の質 (quality of life; QOL) などの surrogate outcomes にも影響を及ぼす可能性が高い。実際に CIPN と QOL の関連を示した先行研究は散見され始めている。しかし、その研究の多くは CIPN を主観的にしか評価しておらず、また、CIPN と身体機能との関連を検討している論文はほとんど見られない。

そのため、本研究では、CIPN が運動機能や QOL に与える影響を明らかにすることを目的に、CIPN を主観的な評価法である Visual Analog Scale (VAS) および客観的な評価法である Quantitative Sensory Test (QST) を用いて評価し、身体機能と QOL との関連を検討した。

【方法】

1. 対象

本研究の対象は、神戸大学医学部附属病院 通院治療室にて、CIPN の出現頻度が高率である化学療法レジメンを施行予定であるがん患者 22 名とした。がん腫は乳がん、頭頸部がん、大腸がん、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫であり、各々 weekly PTX, XELOX, FOLFOX, R-CHOP, BD などのレジメンで化学療法が施行された。

なお、本研究実施の際には、すべての対象に本研究の主旨と内容について書面および口頭で説明し、研究への参加に同意を得た。また、本研究は神戸大学大学院保健学研究科保健学倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 研究デザイン・評価項目

本研究の研究デザインは観察横断研究であり、任意の治療サイクルにおいて、薬剤の投与直前に以下の通り、VAS および QST による CIPN、身体機能、QOL、身体活動量の評価実施し、カルテ・アンケート調査より患者属性を抽出した。

① CIPN の評価

(主観的評価)

・ Visual Analog Scale (VAS)

上肢を指尖、掌部、前腕内側の 3 カ所に分類し、各々における痺れの程度を評価

足部を足尖、足底、足首の 3 カ所に分類し、各々における痺れの程度を評価

(客観的評価 : QST)

・ Semmes Weinstein Monofilament

上肢を示指、母指球、前腕内側の 3 カ所に分類し、各々における触圧覚を測定

足部を母趾、母趾球、踵、足首の 4 カ所に分類し、各々における触圧覚を測定

・ Tuning Fork

上肢は尺骨茎状突起、下肢は内顆における振動覚を測定

② 身体機能の評価

握力 (握力計)、通常歩行速度 (10 メートル歩行テスト) を測定

③ QOL の評価

EORTC QLQ C-30 を使用し、general QOL、functional QOL、symptom QOL の点数を算出

④ 身体活動量の評価

任意の治療サイクルの薬剤投与終了後に患者に歩数計を装着し、直後 2 週間の身体活動量を測定し、1 日の平均歩数を算出

⑤ 患者属性

カルテおよびアンケート調査より Body Mass Index (BMI) 、がん腫、化学療法レジメン、喫煙歴、飲酒歴などを抽出

3. 統計解析

統計解析は、CIPN の各項目と握力、歩行速度、平均歩数、general QOL、functional QOL、symptom QOL における Spearman の順位相関係数を求め、有意水準は 5%未満とした。

【結果】

患者属性を表 1 に示す。年齢は中央値 63 歳であり、やや高齢者が多かった。がん腫は固形がんが多く、化学療法レジメンはパクリタキセルやシスプラチニンを使用したもののが多かった。

運動機能や QOL、CIPN の各測定項目の結果を表 2 に示す。VAS における異常感覚の症状は末梢の部位ほど強かった。QST による測定では全体的に感覚鈍磨を示しているが、末梢ほど症状が強く出現しているわけではなかった。

CIPN と運動機能および QOL との相関係数を表 3 に示す。指先領域の VAS が握力と、示指、踵における monofilament および内頸における tuning fork の測定結果が general QOL と高い相関を示した ($\rho=-0.65, -0.60, -0.49, -0.62$)。

その他にも中等度の相関がみられる項目が認められたが、いずれも統計学的有意差は認められなかった。

表 1. 患者属性 (n=24)

年齢、歳	63 (38 - 80)
性別、名 (%)	
男性	11 (45.83)
女性	13 (54.17)
BMI	20.74 ± 2.86
がん腫、名 (%)	
固形がん	15 (62.5)
血液がん	9 (37.5)
化学療法レジメン、名 (%)	
WeeklyPTX	8 (33.3)
XELOX or FOLFOX	8 (33.3)
R-CHOP	5 (20.8)
BD	3 (15.6)
喫煙歴、名 (%) *	
あり	12 (54.5)
なし	10 (45.5)
飲酒歴、名 (%) *	
あり	14 (63.6)
なし	8 (36.4)

平均値±標準偏差、年齢のみ中央値(範囲)、*missing n=2、BMI: Body Mass Index

表 2. 身体機能、QOL および各 CIPN 測定結果

握力 (kg)	25.75 ± 9.26
歩行速度 (m/sec)	1.11 ± 0.29
平均歩数 (歩) *	4476.80 ± 2710.01
General QOL (点)	66.67 ± 14.95
Functional QOL (点) *	80.19 ± 12.66
Symptom QOL (点)	21.58 ± 11.98
VAS 指先	20.58 ± 29.44
VAS 掌部	6.58 ± 17.06
VAS 前腕内側	0.0 ± 0.0
VAS 足尖	29.42 ± 32.65
VAS 足底	16.38 ± 24.64
VAS 足首	1.75 ± 8.57
Monofilament 示指	0.56 ± 0.57
Monofilament 母指球	0.61 ± 0.65
Monofilament 前腕内側	1.09 ± 0.86
Monofilament 母趾	28.13 ± 83.79
Monofilament 母趾球	28.06 ± 83.81
Monofilament 跖	79.25 ± 130.23
Monofilament 足首	15.35 ± 60.66
Tuning Fork 尺骨茎状突起	9.69 ± 0.38
Tuning Fork 内顆	4.65 ± 4.76

平均値±標準偏差, *missing n=1, QOL: quality of life, VAS: visual analog scale

表3. CIPN各項目と運動機能、QOLとの相関係数(ρ)

	握力	歩行速度	平均歩数	General QOL	Functional QOL	Symptom QOL
VAS 指先	-0.65**	-0.22	-0.15	-0.38	-0.38	-0.31
VAS 掌部	-0.35	-0.13	-0.25	-0.21	-0.21	-0.17
VAS 前腕内側	-	-	-	-	-	-
VAS 足尖	-0.24	-0.09	-0.10	-0.24	-0.03	-0.17
VAS 足底	-0.25	-0.30	-0.25	-0.31	-0.29	0.15
VAS 足首	0.28	-0.29	0.19	-0.14	-0.21	0.17
Monofilament 示指	-0.19	-0.16	0.02	-0.60**	-0.18	0.16
Monofilament 母指球	-0.01	0.13	0.07	-0.15	0.19	-0.11
Monofilament 前腕内側	-0.36	-0.01	-0.26	-0.38	-0.15	0.04
Monofilament 母趾	-0.07	-0.10	0.09	-0.40	0.30	-0.39
Monofilament 母趾球	-0.07	-0.06	0.09	-0.34	0.32	-0.38
Monofilament 踵	0.09	-0.24	-0.07	-0.49*	0.14	-0.18
Monofilament 足首	0.19	-0.16	-0.33	-0.07	0.08	-0.09
Tuning Fork 尺骨茎状突起	0.13	-0.31	-0.03	0.23	-0.00	0.07
Tuning Fork 内顆	0.03	0.22	0.37	0.62**	-0.03	0.09

*p<0.05, **p<0.01

【考察】

本研究において、主観的な異常感覚は末梢ほど症状が強く、先行研究と同様の結果であった。身体機能、QOLとの関連については、指先のみ握力との関連が認められたが、その他の項目には関連が認められなかった。客観的な神経障害については、中枢において感覚鈍磨が認められやすい項目もあり、障害様式は先行研究とは異なっていた。身体機能、QOLとの関連については、monofilament、tuning forkともにgeneral QOLとの有意な相関が認められた項目があったが、身体機能との関連は認めなかった。

主観的な異常感覚はQOLよりも運動機能に関連がみられた。因果関係の考察は困難であるが、異常感覚により何らかの感覚-運動連関の破綻が影響している可能性が考えられる。今後は下肢筋力や足趾筋力など下肢運動機能との関連の検討も必要である。

一方で、触圧覚や振動覚といった感覚障害は、運動障害とは直接的な関連が認められなかったが、QOLとの関連はいくつかの項目で認められた。これは感覚障害が、例えばボタンの着脱などの巧緻動作や歩行時のつまずき、転倒といったCIPNにおいて患者からよく訴えがある症状を惹起している可能性が考えられ、こうした日常生活の障害がQOLの低下を招いていると推察される。今後はQSTで測定したCIPNと巧緻動作やバランス機能など、感覚機能に影響を受けやすく、かつ日常生活動作に関与しやすい項目との関連の検討が必要である。

我々はCIPNに関してQSTを用いて評価し、運動機能やQOLとの関連を示した。今後、症例の蓄積による研究の質の向上はもちろんのことだが、巧緻動作やバランス機能など、よ

り日常生活に影響しやすい項目との関連も検討していく予定である。CIPNに関しては薬物療法や運動介入などで症状改善を図る研究が散見されるが、異常感覚や感覚障害がどのような機能に関連するかを明らかにすることで、今後の介入研究の発展に大きく寄与するものと考える。

以上