

がん化学療法に伴う末梢神経障害の 発生機序、診断、治療、予防等の概要

国立研究開発法人 理化学研究所

先端データサイエンスプロジェクト

特別研究員 華井明子 (Ph.D、作業療法士)

化学療法起因性末梢神経障害 Chemotherapy-induced peripheral neuropathy

がん化学療法後に出現した他の理由が考え難い
手足などのしびれ、疼痛

ASCO Guideline JCO.2020.38. 3325

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

日本がんサポーターケア学会

症状

痛み

- ・うずく
- ・むずむずする
- ・じんじんする

感覚低下

- ・感覚が弱い
- ・ものを落とす
- ・不器用

- ・末端に左右対称に出現
- ・難治性で年単位で残存

ASCO SPECIAL ARTICLES

Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update



SPECIAL ARTICLE

Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO—EONS—EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up[☆]



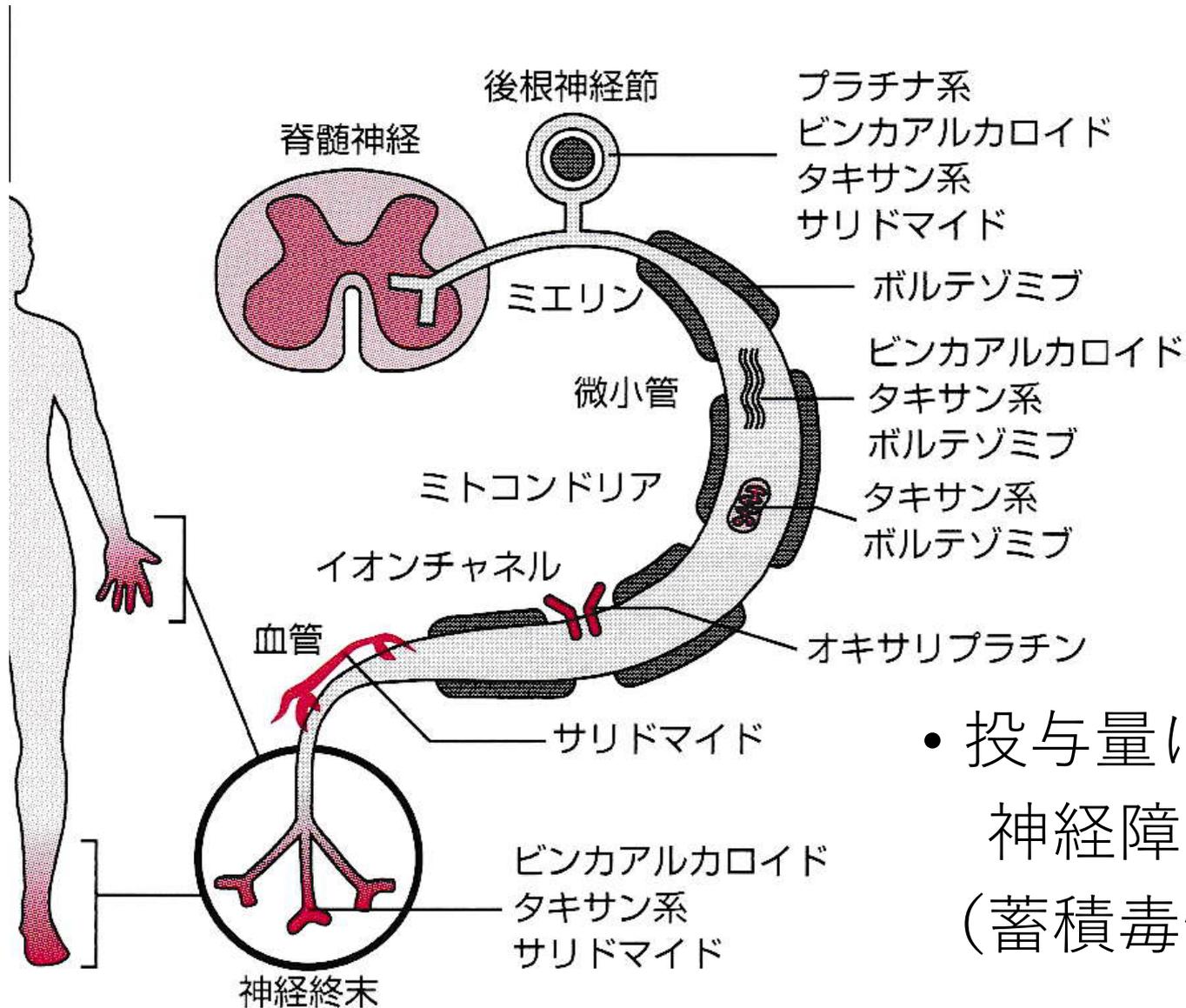
CIPNの種類：累積投与で発症

抗がん薬	閾値量 (累積投与量)	感覚障害 (しびれ感等)	運動障害 (筋萎縮等)	自律神経障害 (発汗障害等)
パクリタキセル	>300 mg/m ²	◎	△	△*
ドセタキセル	>100 mg/m ²	○	△	×
オキサリプラチン	>550 mg/m ²	◎**	○	×
シスプラチン	>350 mg/m ²	○	×	×
ビンクリスチン	>2-6 mg/m ²	○	○	○
サリドマイド	>20 g	◎	○	×
ボルテゾミブ	>16 mg/m ²	○	×	○

◎高頻度 (60%以上) ○中等度 (30-60%) △低頻度 (10-20%)

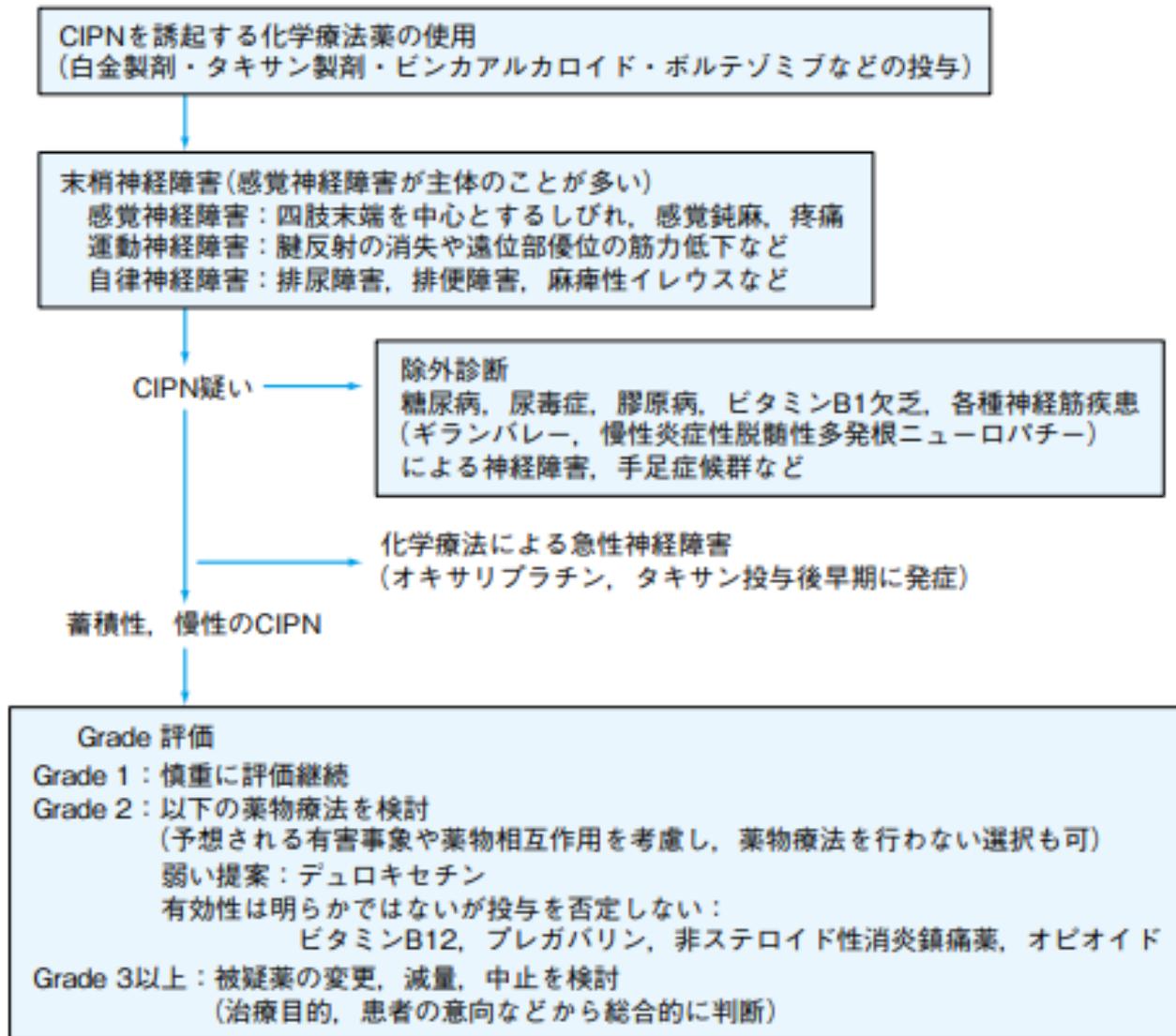
*心毒性による無症候性徐脈が29%起こる **急性・慢性に起こる

CIPNの発生機序



- 投与量に依存し
神経障害が発症
(蓄積毒性)

CIPNの診断



CIPN assessment

- What are the individual risk factors, including comorbidities?
- Are the potential neurotoxicities of an acute or chronic nature (including reversibility or not)?
- Is an increase of the symptoms expected with therapy continuation?
- Is an increase of the symptoms expected after therapy has stopped (coasting phenomenon)?

Sensory^a

Plus symptoms:

- **Signature question:** for tingling, pins and needles, permanent burning, jabbing pain in fingers and toes (hands and feet)
- If a blanket causes discomfort on feet at night
- For unusual temperature sensation on hands and feet while having a shower

Minus symptoms:

- **Signature question:** numbness in hand and feet, clumsiness while doing manual work/using cutlery
- Foot pain in shoes including unobserved wounds
- Difficulty walking in the dark or with eyes closed

Plus symptoms:

- Tooth pick (pin-prick hyperalgesia), cotton applicator moving on skin causing discomfort (allodynia)

Minus symptoms:

- Vibration sense with tuning fork at the base of the toe (impaired if <8/8; in patients >60 years, impaired if <6/8); proprioception (recognising direction of moving fingers and toes)
- Sensation on hands and feet with cotton applicator (decrease in symmetrical stocking glove pattern)
- Romberg test for approximately 20 seconds (standing stable with eyes closed), walking with eyes closed

Motor^a

Plus symptoms:

- For having muscle cramps

Minus symptoms:

- Walking on heels and toes, climbing one flight of stairs

Minus symptoms:

- Ankle jerk, ask to walk on heels and toes

Autonomic^b

For constipation, feeling dizzy and blurred vision after changing to vertical position (postural hypotension, reduced heart rate variability), bladder disturbances, skin changes, delayed gastric emptying

Ask

Test

日本人DBでの発症頻度

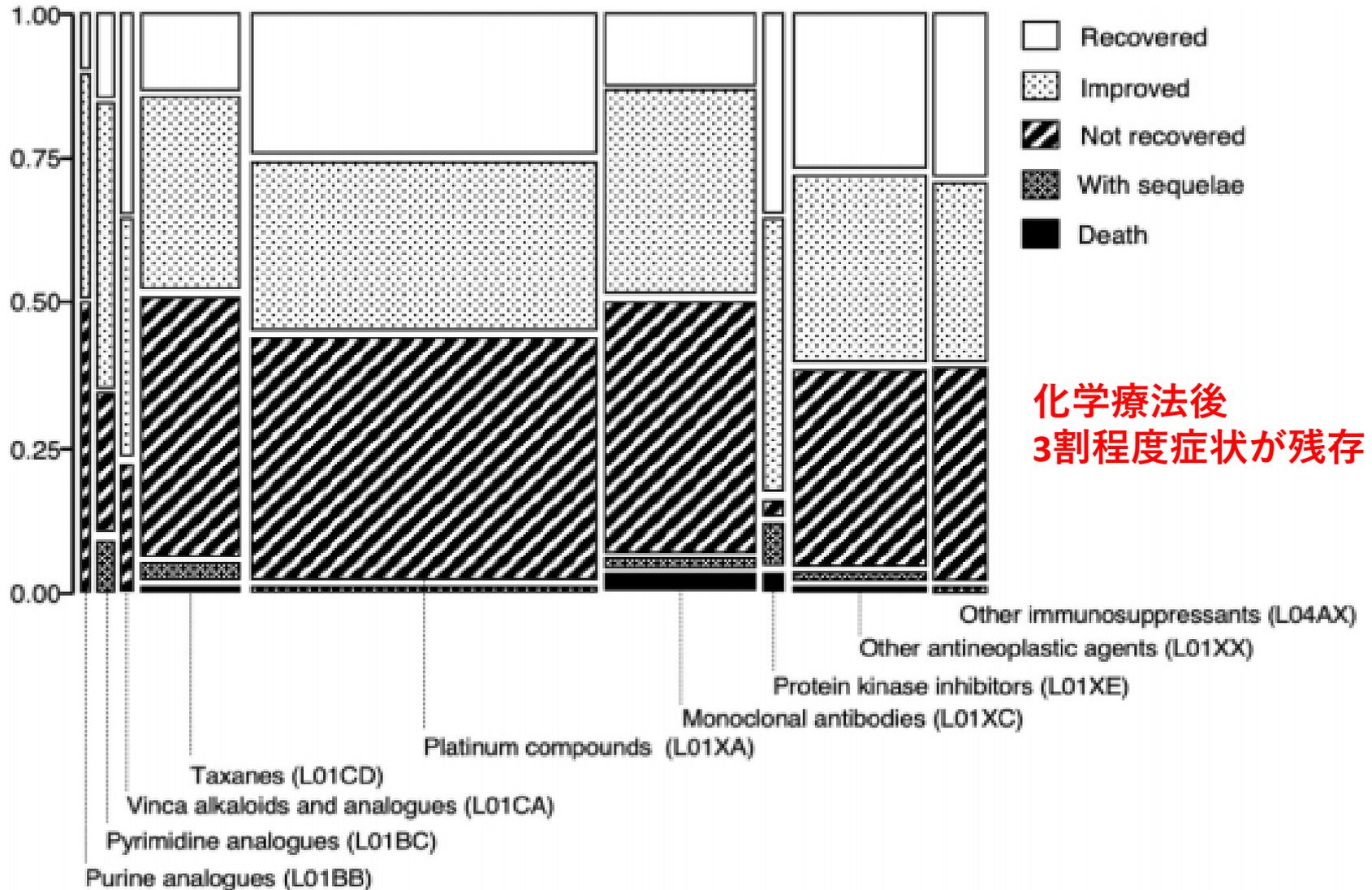


Figure 4. Mosaic plot of outcomes of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The plot is divided into rectangles where each vertical length represents the proportion of each level of the Y variable within each level of the X variable.

同じパクリタキセルでも異なる頻度

Table 1
Overview of included studies.

First author (year)	Study type and quality (CONSORT/STROBE score)	Incidence (95% CI)	Main cancer class (chemotherapy)	Dose (mg/m ²) (mean or cumulative)
Antonacopoulou (2009) [†]	Prospective cohort	58.8% (42.2–75.3)	Colorectal (oxaliplatin)	–
Argyriou (2006)	Prospective cohort (18/22)	61.5% (35.1–87.9)	Breast (paclitaxel)	1980
Argyriou (2007) [8]	Prospective cohort (19/22)	64% (45.2–82.8)	Colorectal (oxaliplatin)	1740
Argyriou (2007)	Prospective cohort (19/22)	69.2% (44.1–94.3)	Multiple solid (cisplatin and paclitaxel)	126.7
Argyriou (2012)	Prospective cohort (19/22)	83.3% (77.3–89.3)	Colorectal (oxaliplatin)	1646
Argyriou (2013)	Prospective cohort (20/22)	84.5% (79.4–89.5)	Colorectal (oxaliplatin)	1651
Attal (2009)	Prospective cohort (19/22)	66.6% (44.8–88.4)	Colorectal (oxaliplatin)	1278
Baldwin (2012)	Prospective cohort (20/22)	67.2% (64.1–70.3)	Breast (paclitaxel)	–
Cascinu (1995)	RCT (18/25)	64% (45.2–82.8)	Gastrointestinal (cisplatin)	–
Cascinu (2002)	RCT (16/25)	78.9% (60.6–97.3)	Colorectal (oxaliplatin)	783
Chaudhary (2008) [†]	Prospective cohort (13/22)	96.2% (89.2–103)	Multiple myeloma (bortezomib and thalidomide)	36
Dimopoulos (2011)	RCT (21/25)	46.7% (41.4–52.1)	Multiple myeloma (bortezomib)	38.4
Gandara (1995) [†]	RCT (18/25)	12.1% (5.6–18.5)	Ovarian and lung (cisplatin)	379
Ghoreishi (2012)	RCT (19/25)	59.2% (40.7–77.8)	Breast (paclitaxel)	–
Glendenning (2010) [†]	Cross sectional cohort (21/22)	20.1% (15.5–24.7)	Testicular (cisplatin and vincristine)	400
Gobran (2013)	RCT (13/25)	70% (53.6–86.4)	Colorectal (oxaliplatin)	763
Ishibashi (2010)	RCT (20/25)	93.7% (81.9–105)	Colorectal (oxaliplatin)	72.8
Johnson (2011)	RCT (23/25)	32.1% (29.1–34.9)	Multiple myeloma (thalidomide)	–
Kawakami (2012) [†]	Prospective cohort (14/22)	19.6% (16.3–22.9)	(Vincristine)	–
Kemp (1996)	RCT (19/25)	76% (64.1–87.8)	Lung (cisplatin and paclitaxel)	–
Krishnan (2005)	RCT (19/25)	67.5% (59.2–75.8)	Gynecological (cisplatin)	–
Krishnan (2005)	Prospective cohort (16/22)	50% (25.5–74.5)	Colorectal (oxaliplatin)	1200
Lin (2006)	Randomised trial (15/24)	90% (71.4–108)	Colorectal (oxaliplatin)	1200
Milla (2009)	Randomised trial (11/24)	92.8% (79.3–106)	Colorectal (oxaliplatin)	772
Pace (2003)	Randomised trial (11/24)	85.7% (67.4–104)	Multiple solid (cisplatin)	420
Pace (2007)	Prospective cohort (14/22)	92.8% (79.4–106)	Breast (paclitaxel)	1744
Pace (2010)	RCT (19/25)	41.6% (21.9–61.4)	Multiple solid (cisplatin)	450
Planting (1999)	Randomised trial (13/24)	13.5% (2.5–24.5)	Multiple solid (cisplatin)	401
Plasmati (2002)	Prospective cohort (15/22)	96% (88.3–103)	Multiple myeloma (thalidomide)	18
Van der Hoop (1999)	RCT (12/25)	41.6% (13.7–69.5)	Gynecological (cisplatin)	416
Von Schlippe (2001)	Prospective cohort (9/22)	17.2% (3.4–30.9)	Testicular (cisplatin)	–
Won (2012)	Prospective cohort (16/22)	40.6% (30.8–50.4)	Colorectal (oxaliplatin)	935

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial (note that randomised trials, as opposed to RCTs, did not have blinding or placebo).

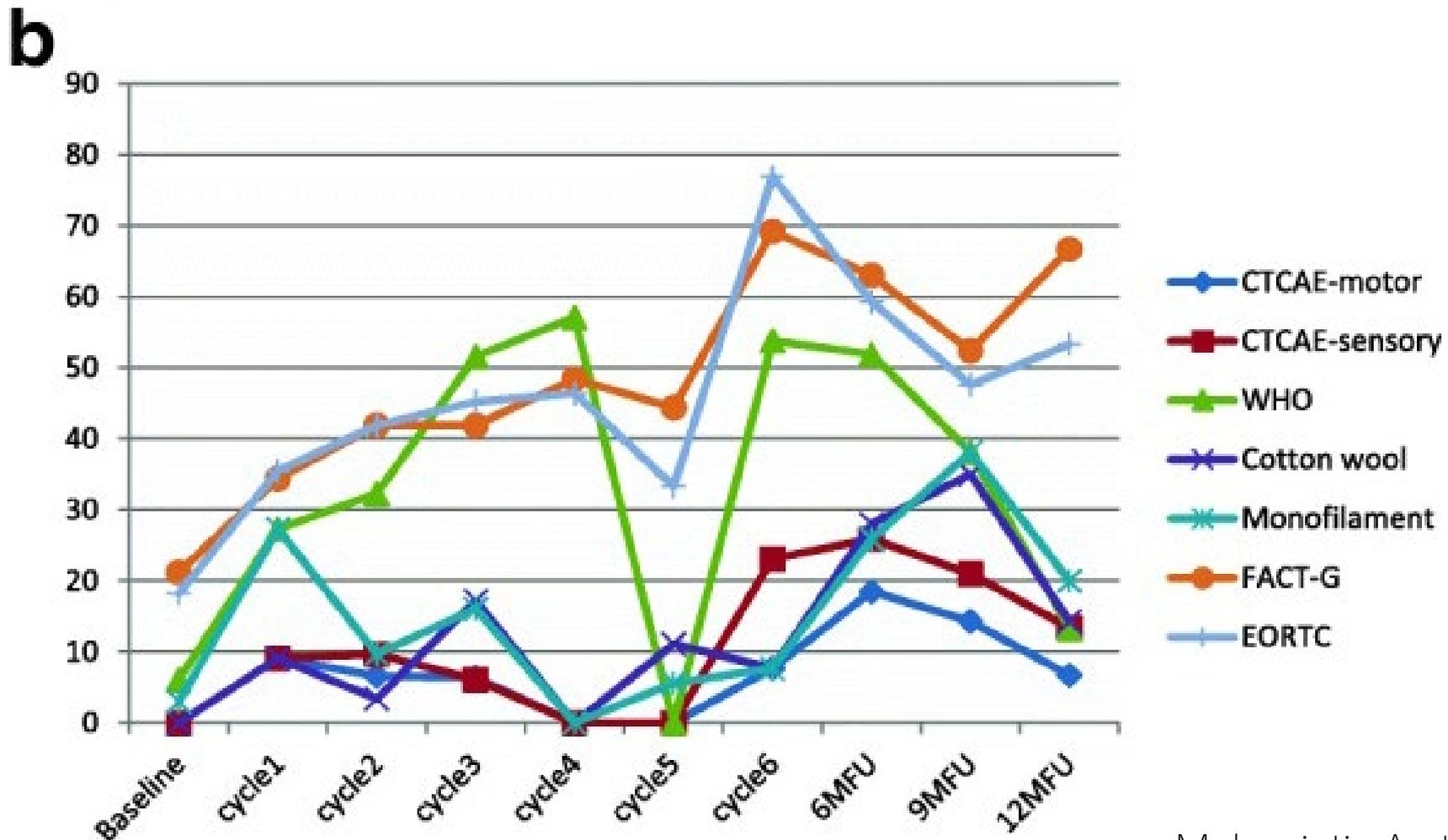
– Cumulative or average dose not reported. Reported cumulative dose refers to actual dose received.

[†] Abstract only available; STROBE assessment not possible. Where upper 95% confidence intervals exceeded 100, only 100% were recorded, as this is clinically interpretable.

[‡] Study pooled incidence across chemotherapy types included.

[§] Study pooled incidence and dose across studies.

評価方法次第で 症状頻度は異なる



パクリタキセル使用者のCIPN推移 (%)

*MFU = month follow up

Molassiotis A et al.
BMC cancer, 2019

www.icrweb.jp

CIPNの予防・軽減

予防

症状対処

生活改善

曝露量の軽減

鎮痛薬（SNRI）

運動・機能訓練

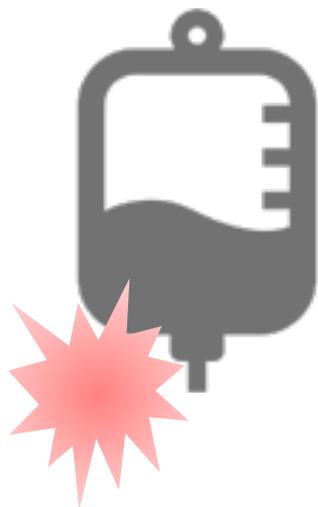


Table 1. CIPN prevention: studied interventions

Intervention	Comments	LoE/GoR	References
Pharmacological intervention (none of these can be recommended)			
ALC	ALC therapy resulted in significantly worse CIPN over 2 years	I, E	71
Acetylcysteine	Oxaliplatin-based ChT	II, D	72
Alpha-lipoic acid	Platinum-based ChT	II, D	73
Amifostine	Platinum- and taxane-based ChT	I, D	74
Amitriptyline	Vinca alkaloids, platinum-based or taxanes	II, E	75
Calcium/magnesium	Exclusively oxaliplatin-based ChT	I, E	76
Calmingafodipir ^a	So far only positive randomised phase II study, phase III study (POLAR programme) is ongoing	No recommendation possible	77
Carbamazepine	Oxaliplatin-based ChT	II, E	78
DDTC	Cisplatin-based ChT	I, E	74,79
GSH	Platinum- and taxane-based ChT	I, E	74,80
Goshajinkigan	Platinum- and taxane-based ChT	I, D	81
Minocycline	Taxane-based ChT	II, D	82
MR309, selective sigma-1 receptor antagonist	So far only a positive randomised phase II study (potential neuroprotective)	No recommendation possible	83
Nimodipine	Cisplatin-based ChT	II, E	72
Omega-3 fatty acids	Taxane-based, positive outcome but small sample size ($n = 57$), not enough evidence to support the use	II, D	84
Vitamin B	Taxane-, oxaliplatin- or vincristine-based ChT	II, D	85
Vitamin E	Platinum- and taxane-based ChT	II, D	74
Multivitamin use	DELCaP study. Patients were asked for multivitamin use. Those who used multivitamins had a reduced risk of CIPN, but this was probably a surrogate for other related behaviours, which might be the actual drivers of the association with reduced CIPN	III, D	86
Non-pharmacological intervention			
Acupuncture	($n = 48$), outcome of electroacupuncture was worse than with sham acupuncture	II, E	87
Exercise	Many early reports suggest a possible protective effect of exercise on CIPN	II, C	20
Compression therapy using surgical gloves	In one study, additional drugs such as duloxetine were allowed	III, C	18,19
Cryotherapy with, for example, frozen socks and gloves	Most evidence available for taxane therapy	II, C	15–17,88

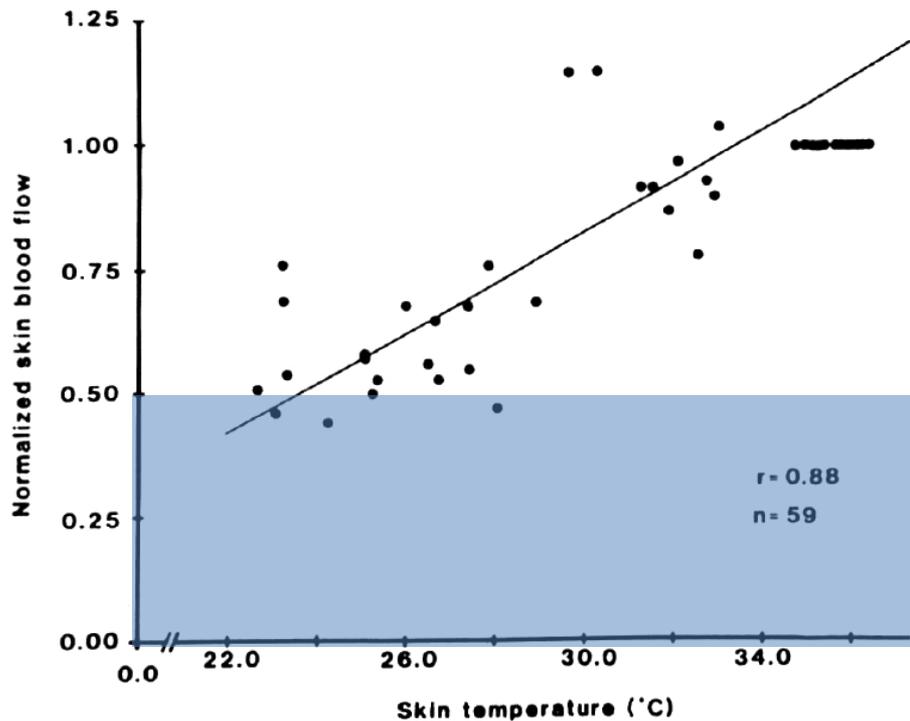
ALC, acetyl-L-carnitine; ChT, chemotherapy; CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy; DDTC, diethyldithiocarbamate; GoR, grade of recommendation; GSH, glutathione; LoE, level of evidence.

^a Antioxidant agent, mimicking the mitochondrial enzyme manganese superoxide dismutase, thereby protecting cells from oxidative stress.

予防介入としての冷却療法

末梢循環血流量を低下させ副作用を予防する方法

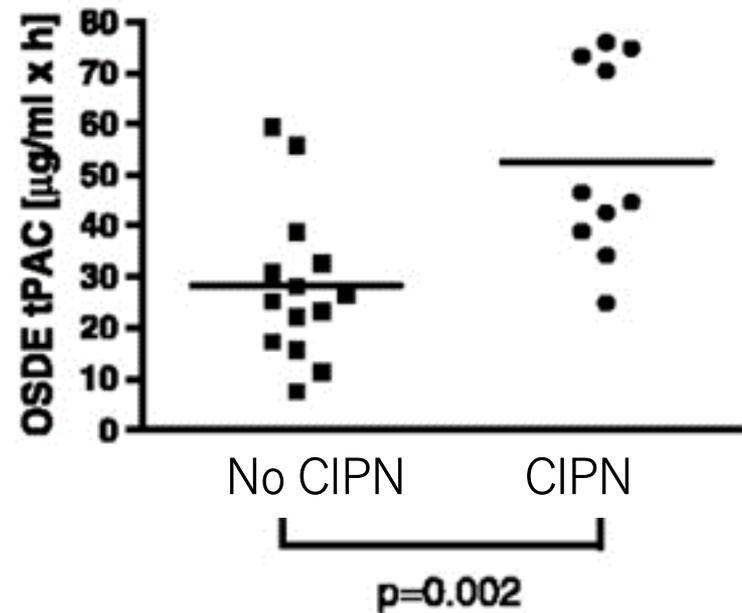
Hanai et al. JNCI 2018



冷却を行うと
表皮温に比例して血流量が低下
(表皮温約20°Cで血流半減)

Nilson, et al J Invest Dermatol. 88:586-593(1987)

営利目的でのご利用はご遠慮ください



CIPN発症群においては
薬剤曝露量が高い

OSDE = 薬剤曝露量 (血中濃度 × 投与回数)
Mielke, et al Clin Cancer Res 11:4843-50 (2005)

【冷却の効果機序：局所血流減少と炎症軽減】

- ・ 薬剤血中濃度が高まる時間に副作用症状を起こす部位を冷却し、**血管収縮を起こして血流循環量および抗がん薬到達量を低下させ**局所的に抗がん薬の**曝露量を減少**させるとともに、局所的な**炎症反応を抑制**し、副作用を軽減するという治療戦略
(Kadokia et al. J Pain Symptom Manage.2014;47(6))

【口内炎軽減】ガイドラインで推奨(Lalla R V et al. Cancer. 2014;120(10))

- ・ 5FU bolus静注と高用量メルファランの投与患者に対して30分間口腔に氷を入れる

【タキサン起因性皮膚関連障害】

タキサン起因性の皮膚関連有害事象に対する軽減介入のシステマティックレビューは、局所冷却が脱毛、爪障害、手足症候群、CIPNの軽減に有効であるとした。

(Marks DH et al. JAMA dermatology. 2018)

【冷却に関する代表論文】

- 氷片での口腔冷却→口内炎予防 ・ Mahood, et al. *Journal of Clinical Oncology* (1991)
- 頭皮冷却→脱毛予防 ・ Nangia, et al. *JAMA*(2017) ; Rugo, et al. *JAMA*(2017)
- Eyepackによる目の冷却→眼障害予防 ・ Loprinzi, et al. *Cancer* (1994)
- 手足の冷却→爪障害・皮膚障害予防 ・ Scotté, et al. *JCO*(2005) *Cancer* (2008)

【方法】 Study design



Self-control



同一患者内

対照と完全に一致できる

少人数で可能

Randomized control



ランダムに割り付けた別患者

偏りを軽減できる

大人数必要

比較対象

背景因子

サンプルサイズ

【方法】 評価項目

冷却介入 = 盲検化困難 → Placebo効果が生じる可能性

【客観評価】

触覚閾値 ★Primary Endpoint

(Semmes-Weinstein monofilament test)

温冷覚

(3°C、48°Cの刺激)

手指巧緻性

(Grooved pegboard test)

振動覚

(128Hz Tuning fork)

電気生理学的検査

(電流知覚閾値, 神経伝導速度検査)

【主観評価】

自覚症状

(Patient neurotoxicity questionnaire (PNQ))



Semmes-Weinstein monofilament test

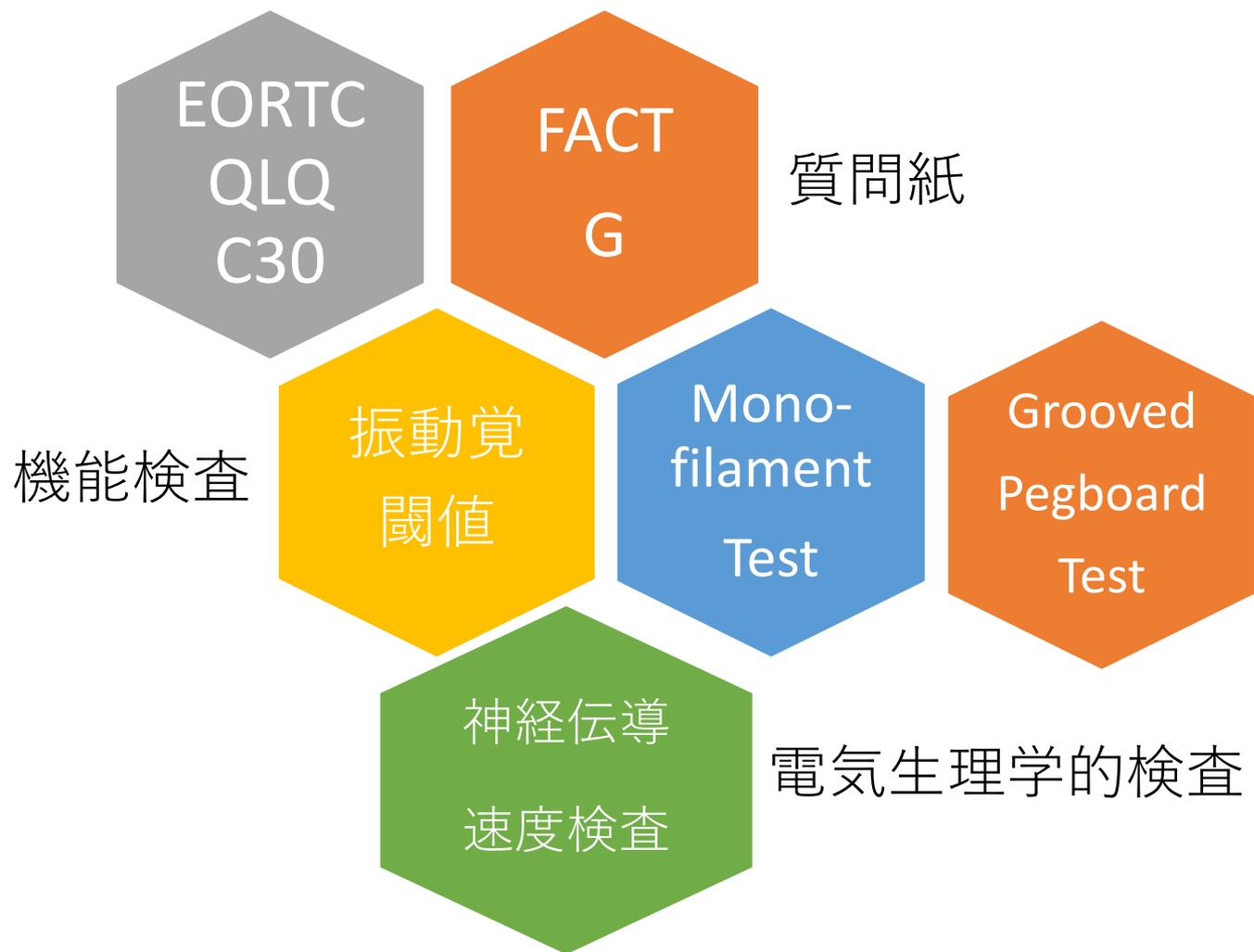


温冷覚計

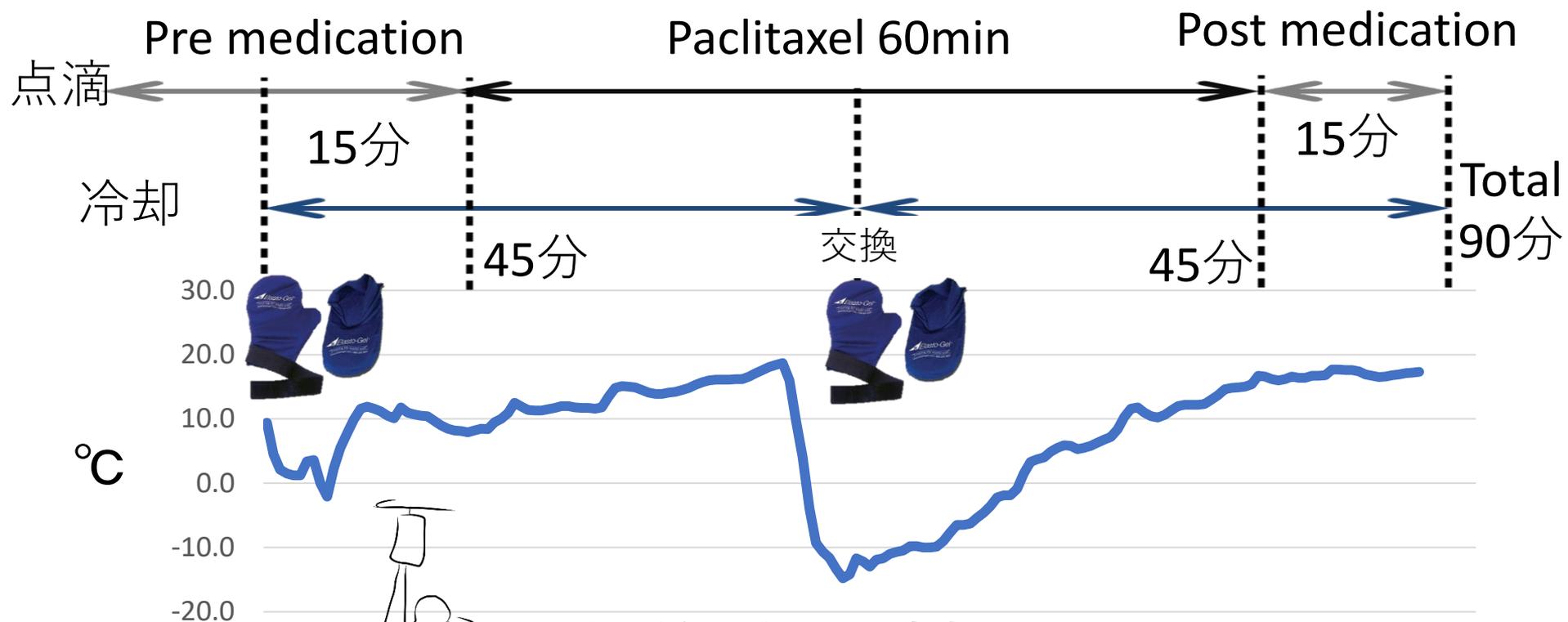


grooved pegboard test

【方法】 評価項目の選定



【方法】 介入

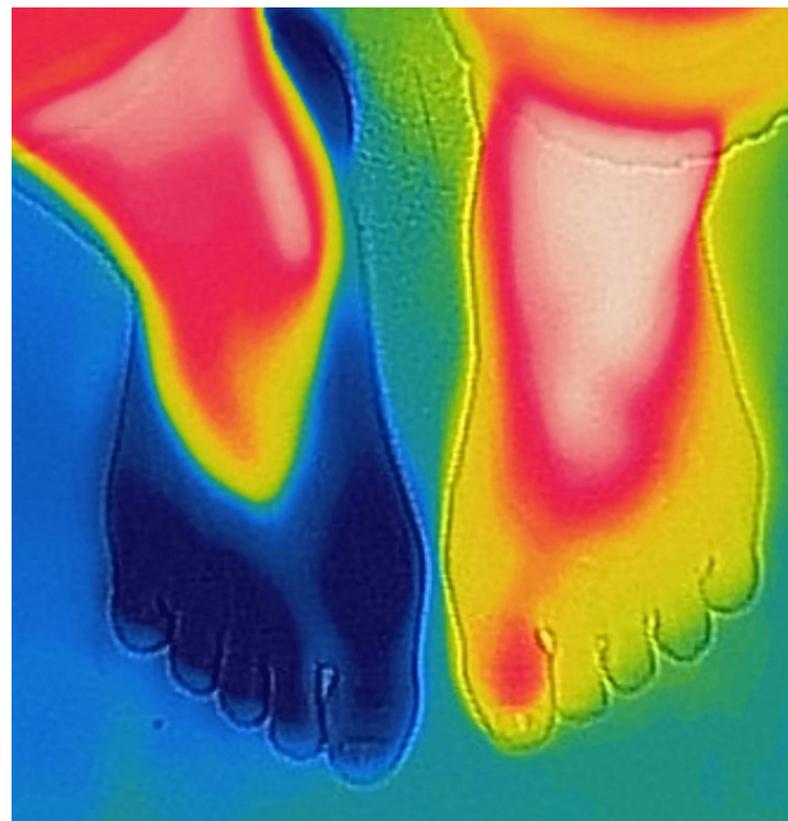


利き手側手足を冷却

= 利き手が守られる

※有害事象の左右差が顕著な場合は
本人希望と担当医の判断に沿って両側を冷却した

実際の介入の様子

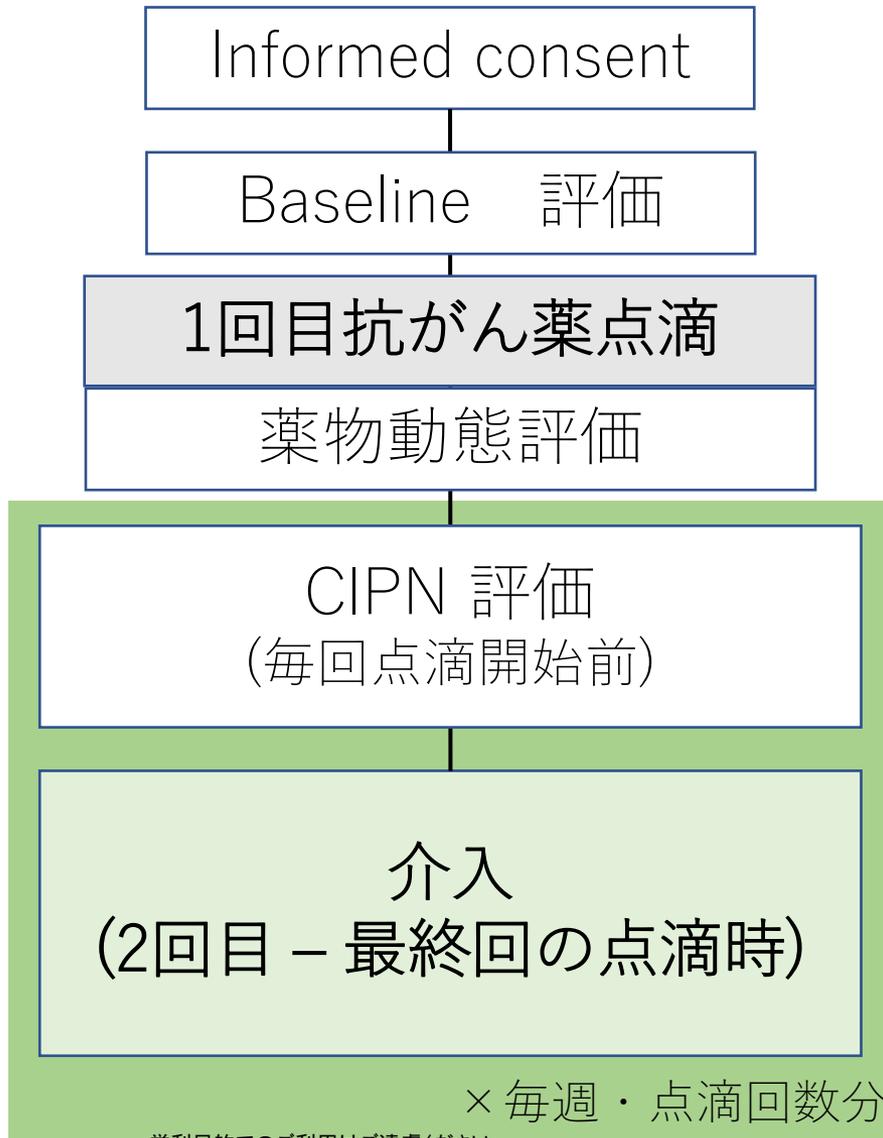


↑表皮温17°C

↑表皮温23°C

冷却開始から15分後の足の様子

【方法】 研究の流れと対象者



■ Key criteria

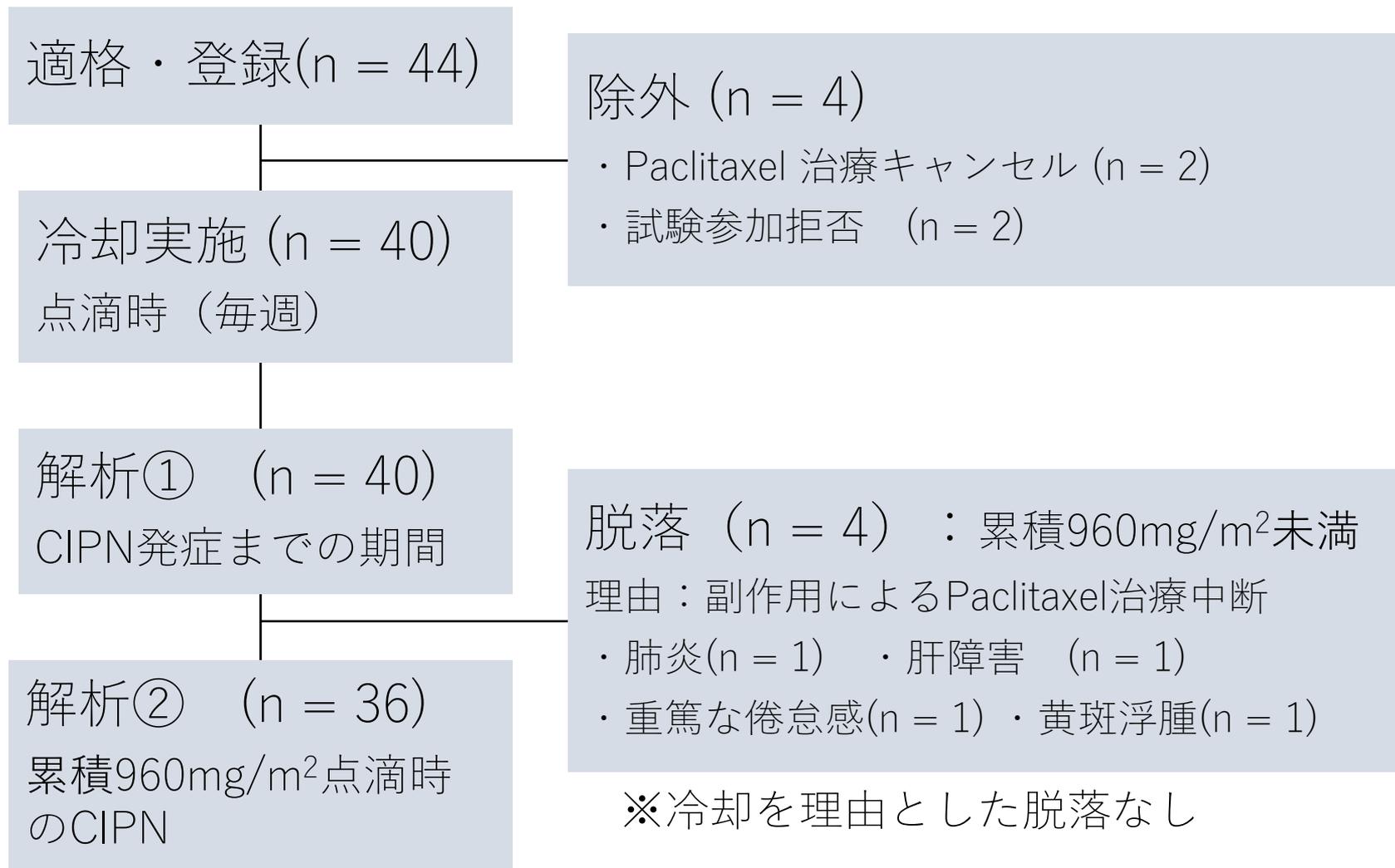
適格基準

- Paclitaxelを $80\text{mg}/\text{m}^2 \times 12$ 回 (= $960\text{mg}/\text{m}^2$)以上投与予定の患者

除外基準

- 神経障害 or 浮腫 >Grade2 (CTCAE v 4)
- 冷却禁忌の患者

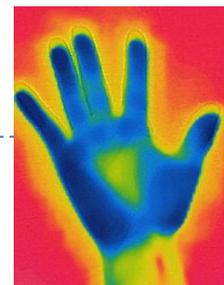
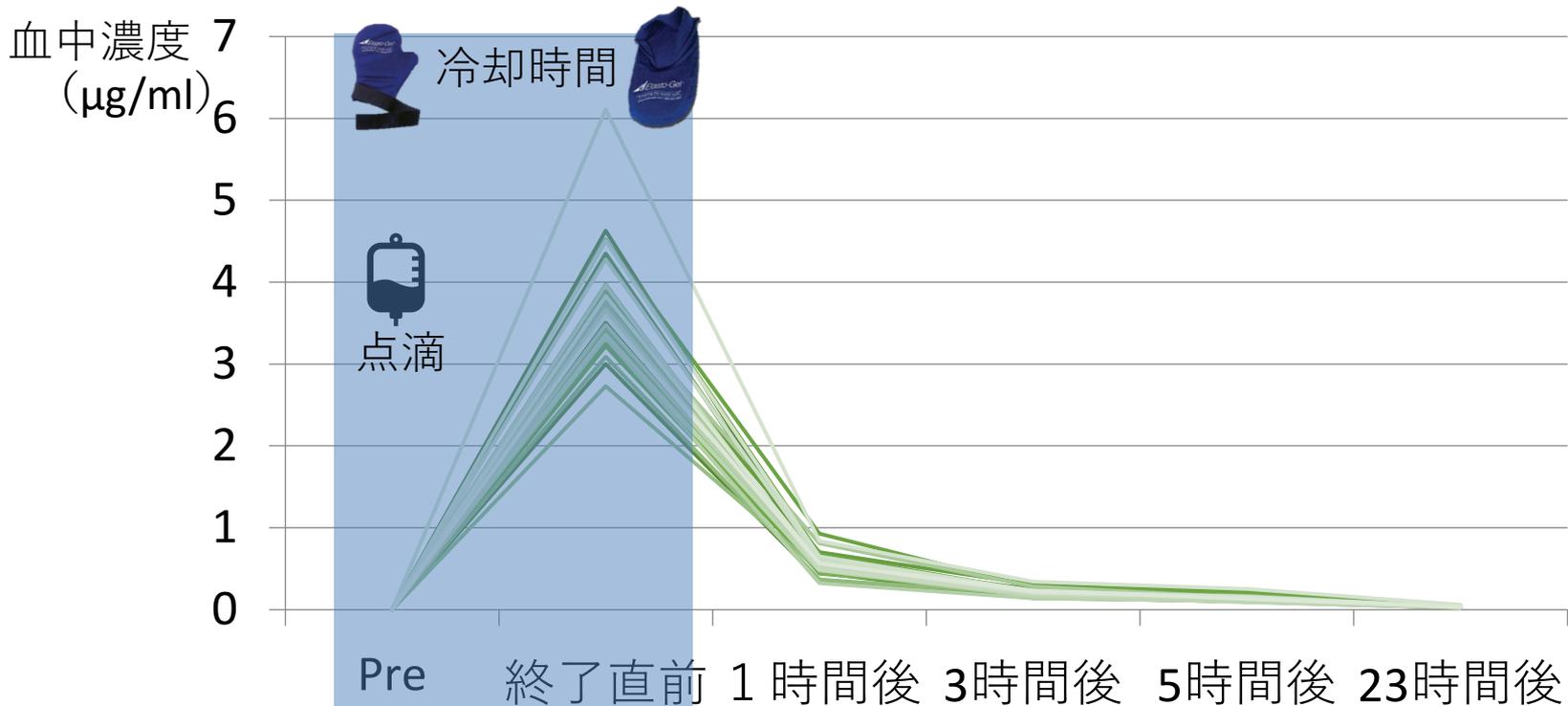
【結果】 Study Flow



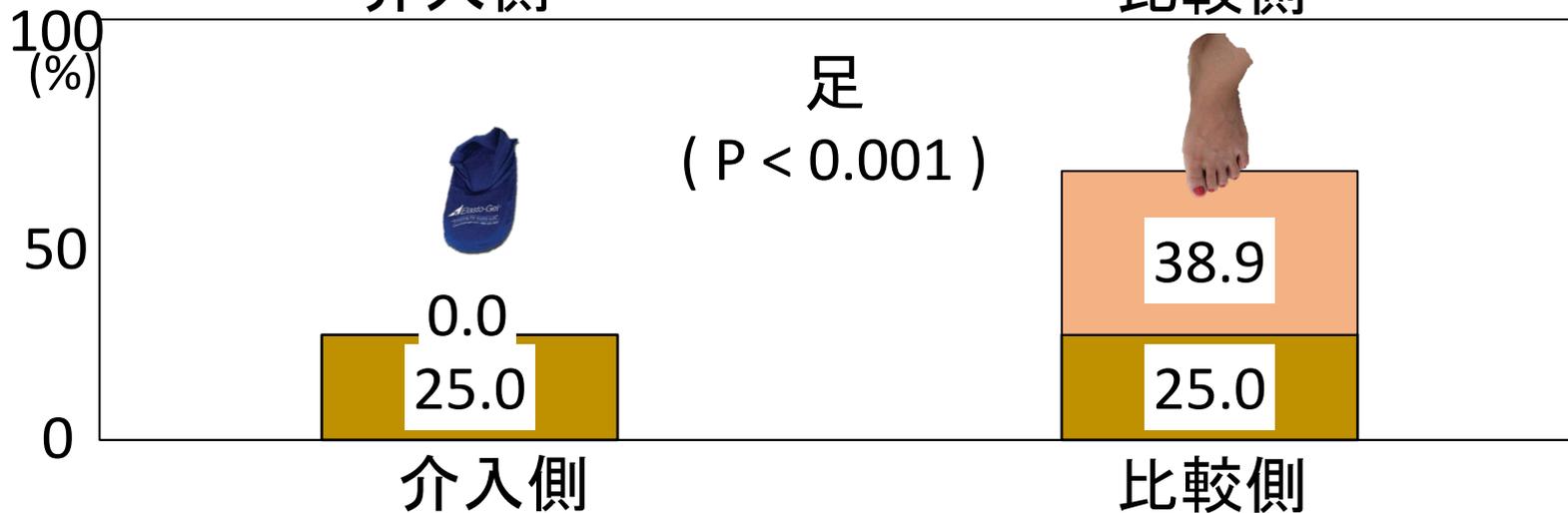
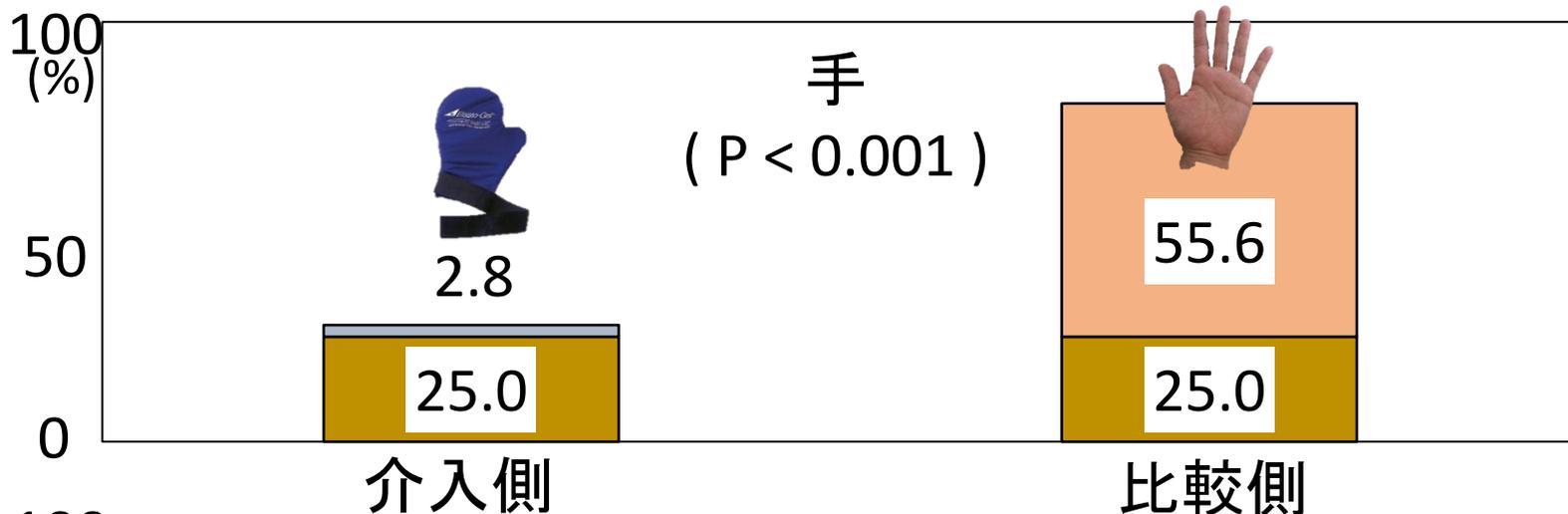
【結果】 対象者

	対象者 (n = 40)	
年齢 (歳) Mean(SD)	56.0	(13.8)
体重 (kg) Mean (SD)	55.6	(7.5)
BMI (kg/m ²) Mean (SD)	22.4	(4.3)
左利き n(%)	3	(7.5%)
がん種・部位 n(%)		
左乳がん	19	(47.5%)
右乳がん	18	(45.0%)
両側乳がん	3	(7.5%)
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) Mean (SD)	7.5	(1.4)

【結果】 薬物血中濃度



【結果】 CIPN頻度（触覚低下）



P value : McNemar's test

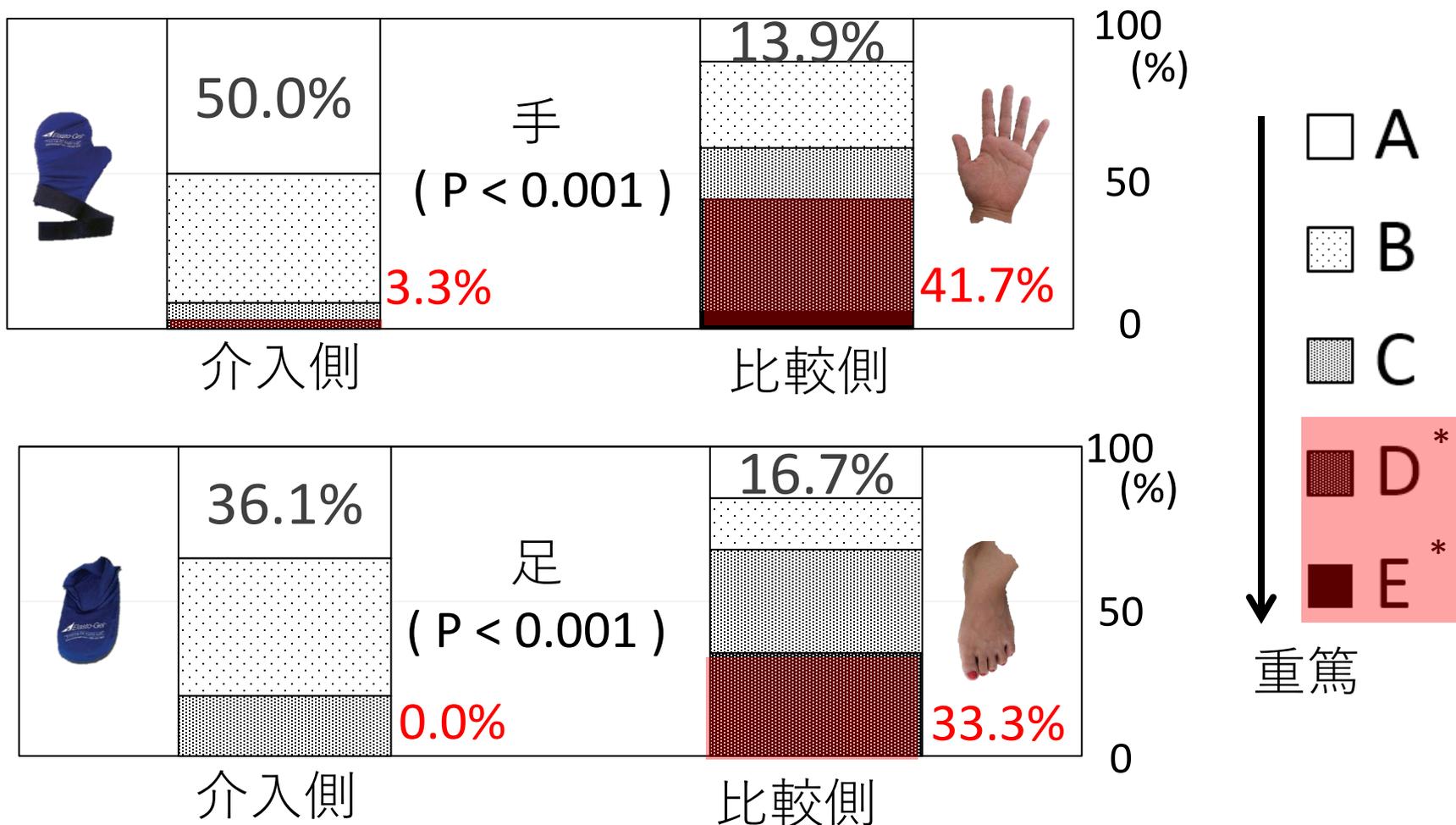
■ 両側 ■ 介入側のみ ■ 比較側のみ

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)

- A** 手や足にしびれや痛み, 知覚鈍麻を**感じない**
- B** 手や足に**軽い**しびれや痛み, 知覚鈍麻を感じるが, 日常生活に**支障なし**
- C** 手や足に**中等度**のしびれや痛み, 知覚鈍麻を感じるが, 日常生活に**支障なし**
- D** 手や足に**やや強め**のしびれや痛み, 知覚鈍麻を感じ, 日常生活に**支障あり**
- E** 手や足に**強い**しびれや痛み, 知覚鈍麻を感じ, ほとんどの日常生活の**妨げになる**

Support Care Cancer. 2009 Dec;17(12):1483-91.

【結果】 自覚症状（PNQ）



*ADLが障害される程度の症状

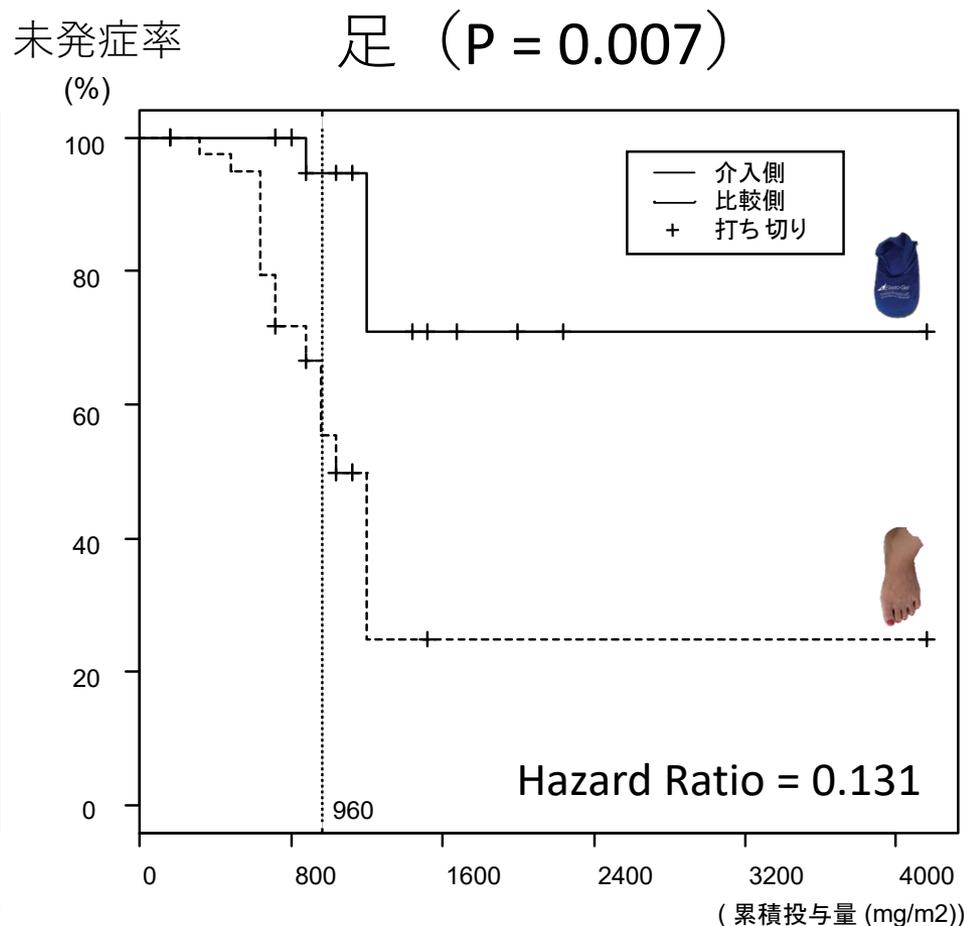
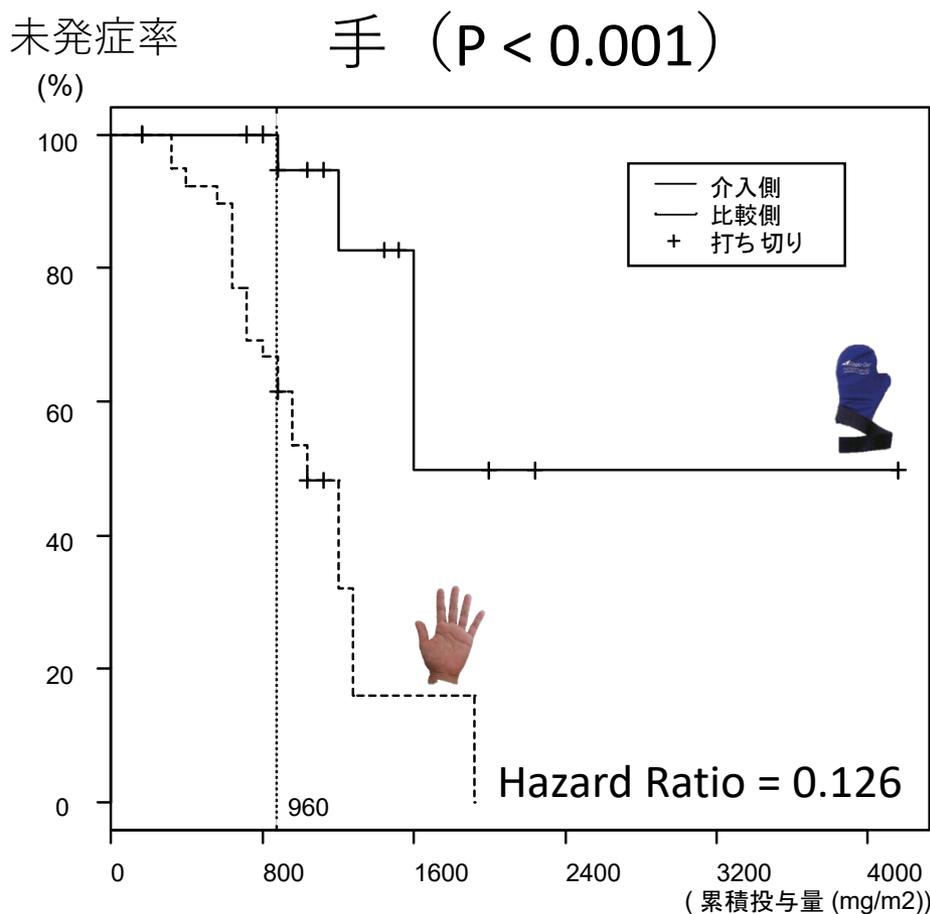
【結果】 自覚症状の詳細

触覚障害	言語表現	要約	ADL障害
軽度	ぼわんとしている 足のうらがかたい感じ しゅわしゅわした感じ	膨張感 違和感 (しゅわしゅわ)	
中～重度	靴下が土ふまずにたまって いる感じ ボンドが乾いた感じ 足袋をはいている感じ 足の裏がザラザラする	付着感 (布) 違和感 (ざらざら)	ものを落とす 瓶・小袋・薬を開 けられない 階段が怖い よくつまづく
脱失	点字ブロックの上を歩いて いる様で痛い 足が宙にういている ダンボール板をはっている 感覚	付着感 (板) 違和感 (ごっごっ) 浮遊感	食器を落とす スリッパをはき忘 れる プリンやパックが 開かない

【結果】 CIPN 発症*時期

*PNQ \geq D 日常生活に支障が出る程度のCIPN

P value: log-rank test

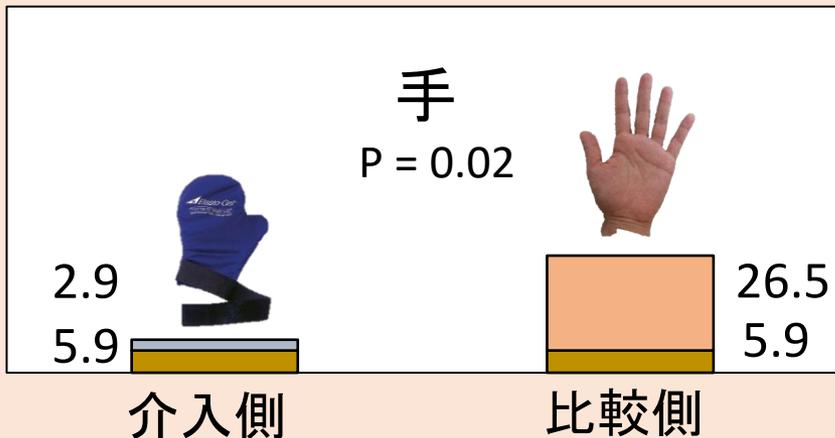


CIPN発症までの期間は比較側の手足に比べ介入側手足で有意に延長された

営利目的でのご利用はご遠慮ください

www.icrweb.jp

【結果】 温冷覚障害



温覚障害
48°C



冷覚障害
3°C

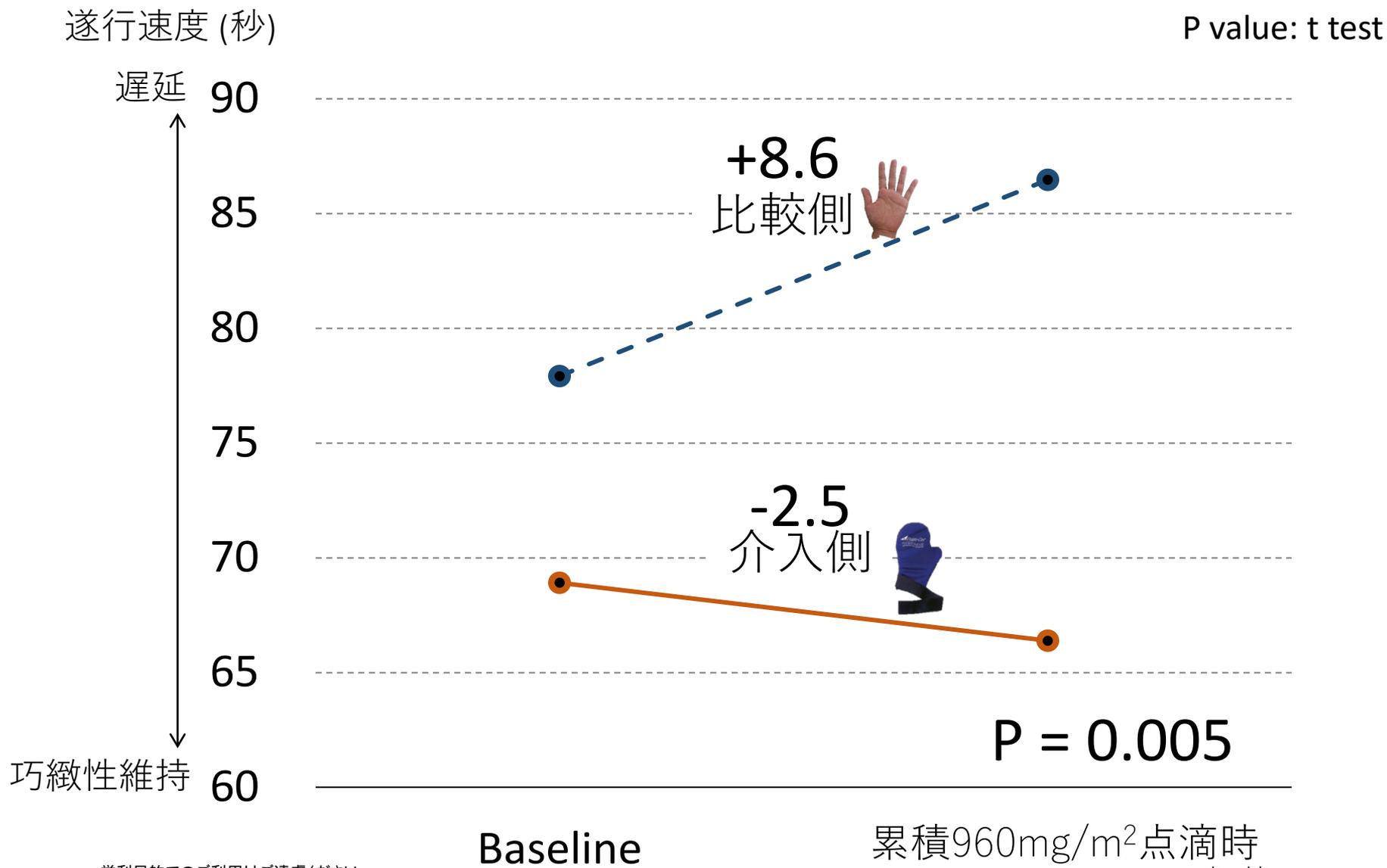


■ 両側

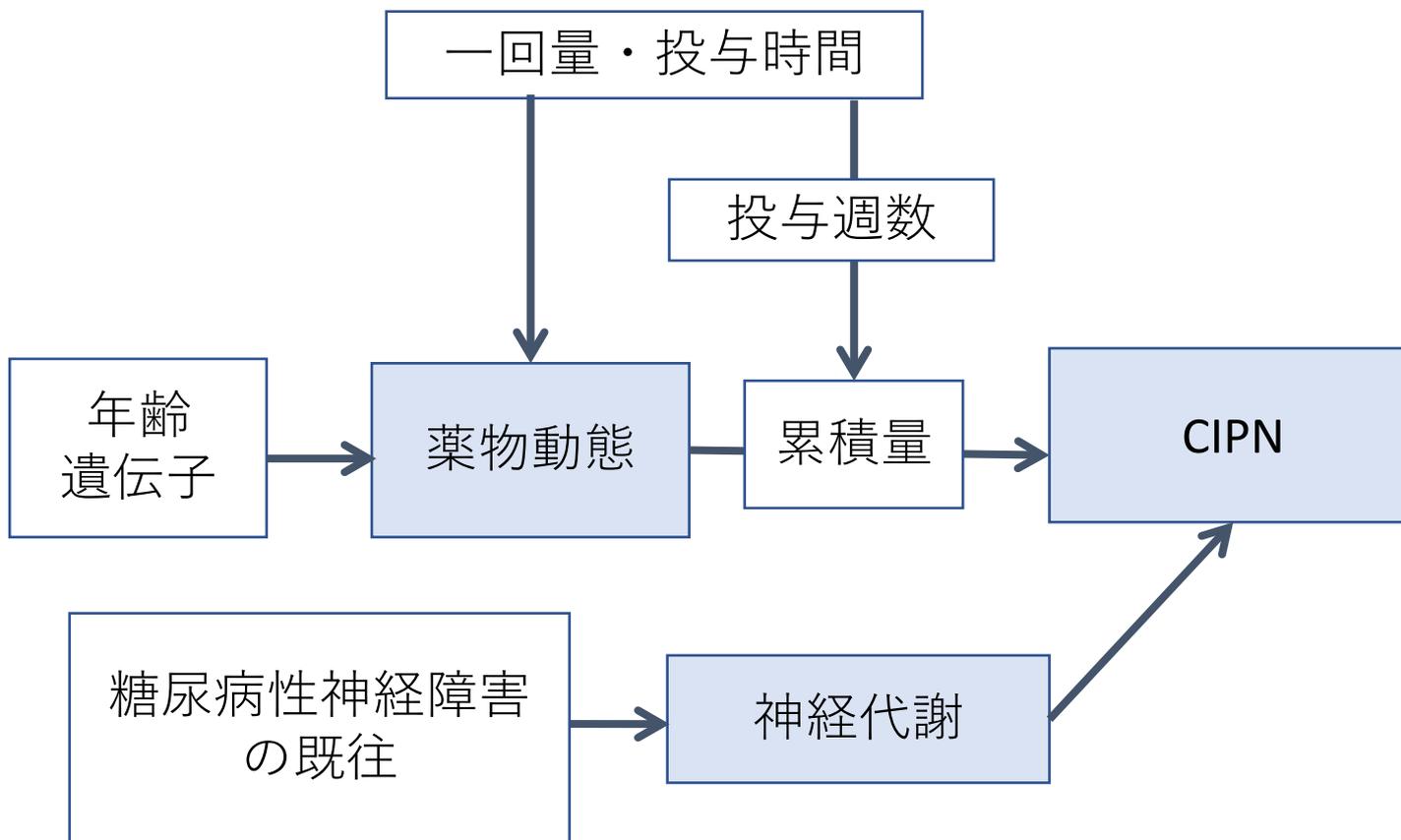
■ 介入側のみ

■ 比較側のみ

【結果】 手指巧緻性（ペグボード速度）



CIPNリスク因子の探索と適応患者の検討



目的：優先的に冷却を実施すべき対象者の選定

【結果】

CIPN発症の有無と背景要因

	手（無介入側）		P†	足（無介入側）		P†
	CIPN* (N = 21)	CIPNなし (N = 15)		CIPN* (N = 21)	CIPNなし (N = 15)	
平均年齢 (SD)	54.9 (14.5)	57.0 (13.4)	0.68	54.9 (14.5)	57.0 (13.4)	0.67
平均BMI(SD)	24.0 (3.3)	23.1 (2.5)	0.39	24.0 (3.3)	23.1 (2.5)	0.39
喫煙者数(%)	0 (0.0)	3 (20.0)	0.06	0 (0.0)	3 (20.0)	0.06
糖尿病既往数(%)	2 (9.5)	1 (6.6)	1.00	2(9.5)	1 (6.6)	1.00
最大血中濃度(SD)	3814.8 (760.4)	3759.7 (484.2)	0.81	3814.8 (760.4)	3759.7 (484.2)	0.81
平均触覚閾値, Fmg (SD)	3.1 (0.5)	3.2 (0.4)	0.43	3.7 (0.49)	3.7 (0.3)	0.67
平均振動覚閾値 (SD)	19.3 (6.4)	20.3 (10.1)	0.71	14.2 (7.1)	17.5 (9.1)	0.24
平均ペグボード速度(SD)	78.7 (16.0)	77.1 (26.1)	0.83	--	--	-

*CIPN発症 = 日常生活に支障がでる程度の自覚症状

† P values = t-test or Fisher's exact test

営利目的でのご利用はご遠慮ください

www.icrweb.jp

【結果】 薬物動態*と発症時期

*AUC (Area Under the blood concentration-time Curve 血中濃度-時間曲線下面積)

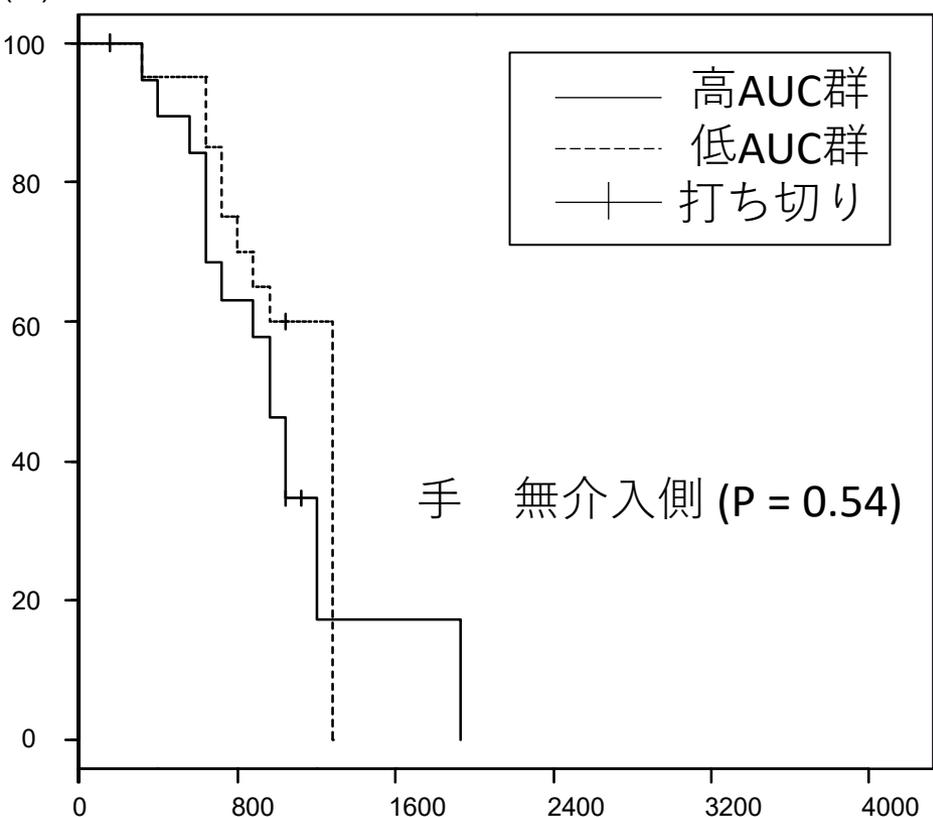
低AUC

高AUC

cut off=7.232(median)

0 2 4 6 8 10 12 14 ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)

(%) 未発症率

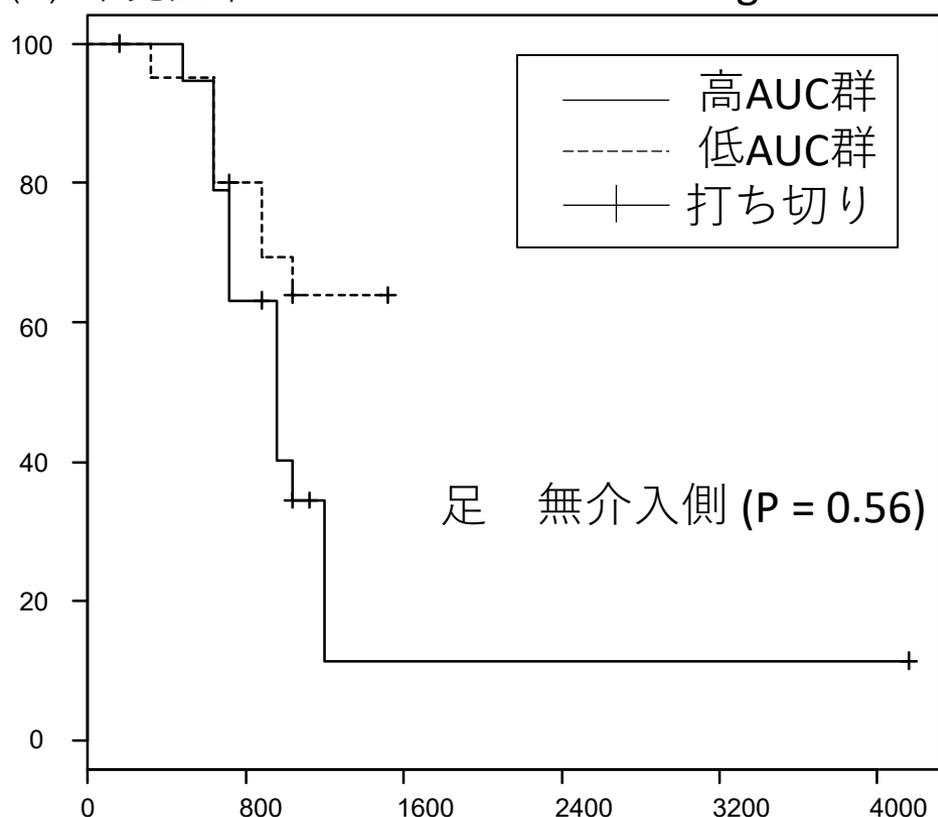


営利目的でのご利用はご遠慮ください

累積投与量 (mg/m^2)

(%) 未発症率

P value: log-rank test



累積投与量 (mg/m^2)

www.icrweb.jp

【結果】

用量強度*と発症時期

*Dose Intensity(DI)

低DI

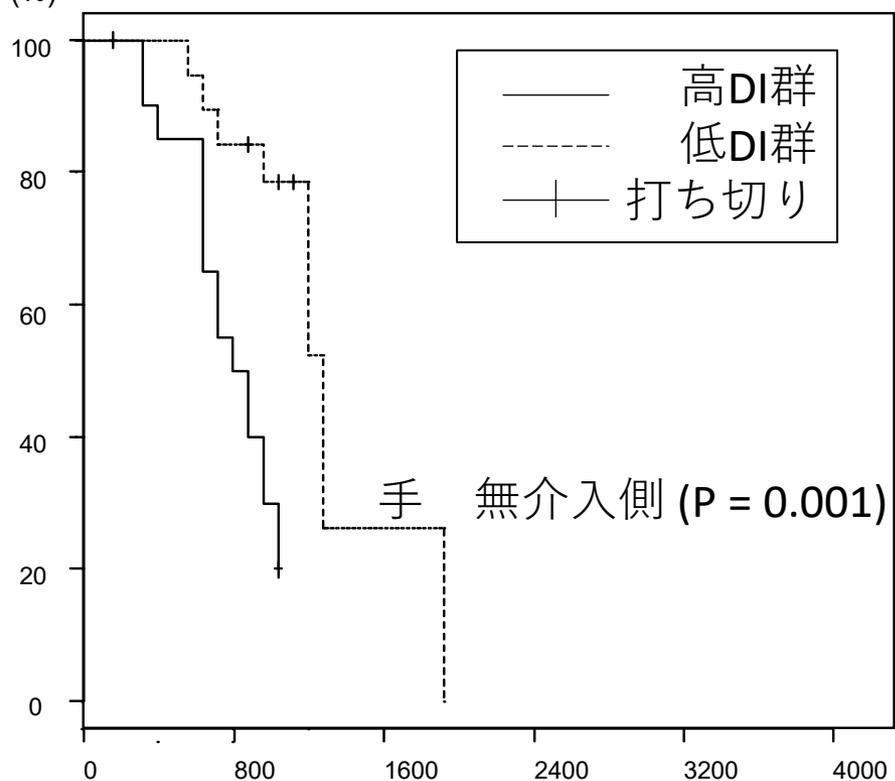
高DI

cut off=68.6(median)

(mg/m²/week)

40 45 50 55 60 65 70 75 80 85

(%) 未発症率

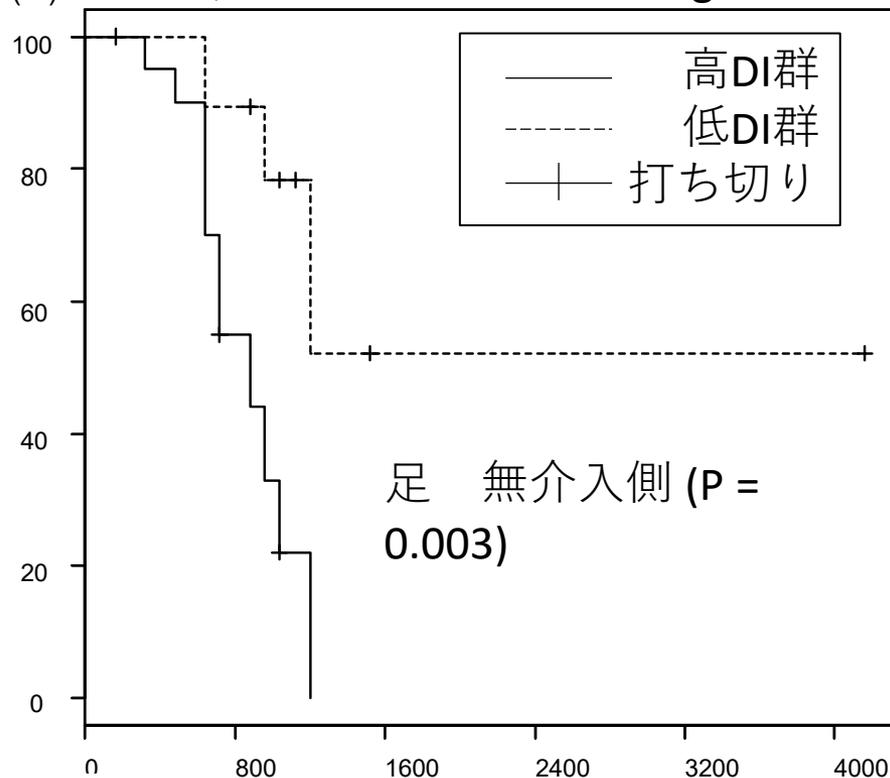


営利目的でのご利用はご遠慮ください

累積投与量 (mg/m²)

(%) 未発症率

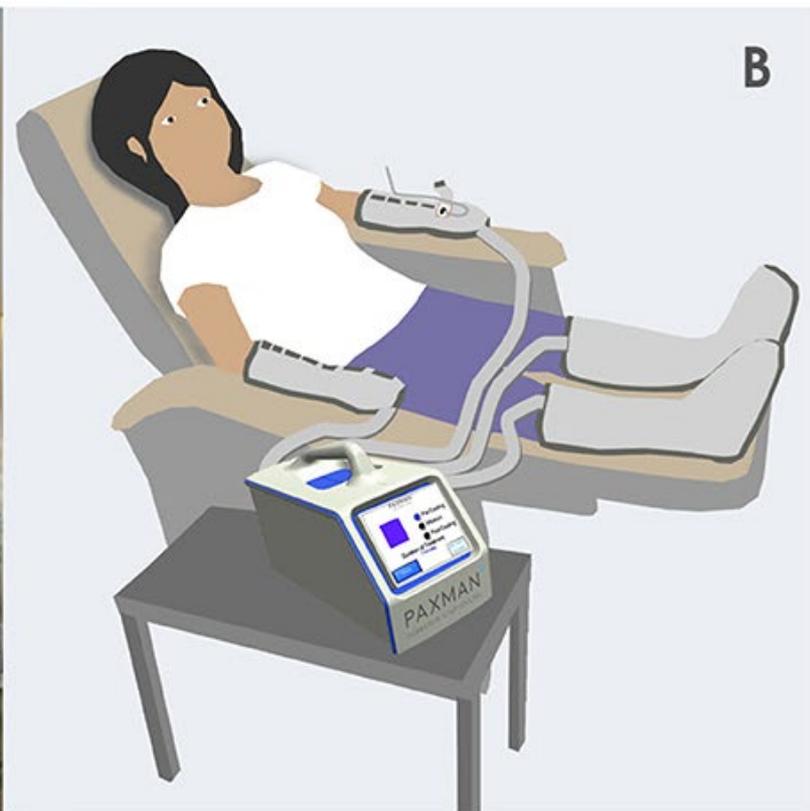
P value: log-rank test



累積投与量 (mg/m²)

冷却装置の進歩

→循環式冷却装置

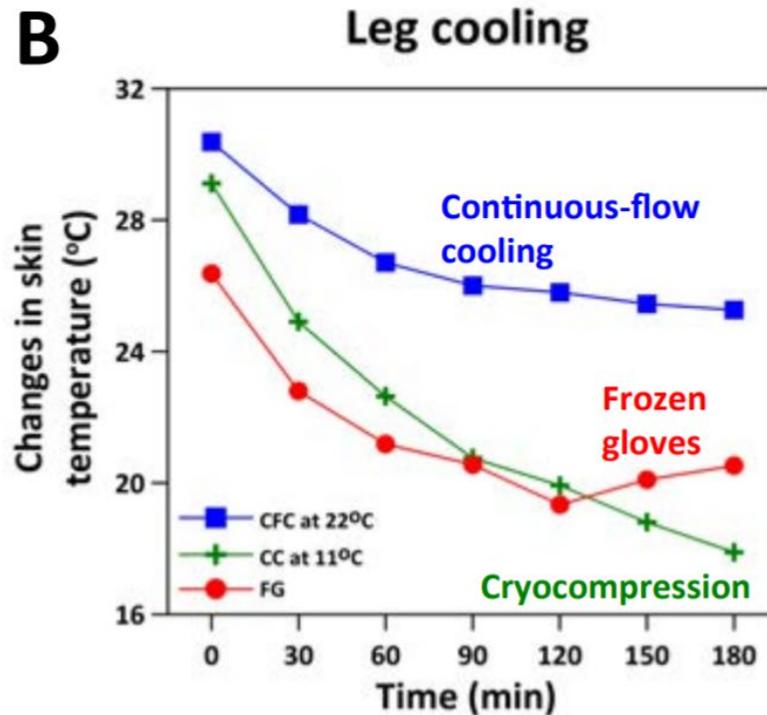
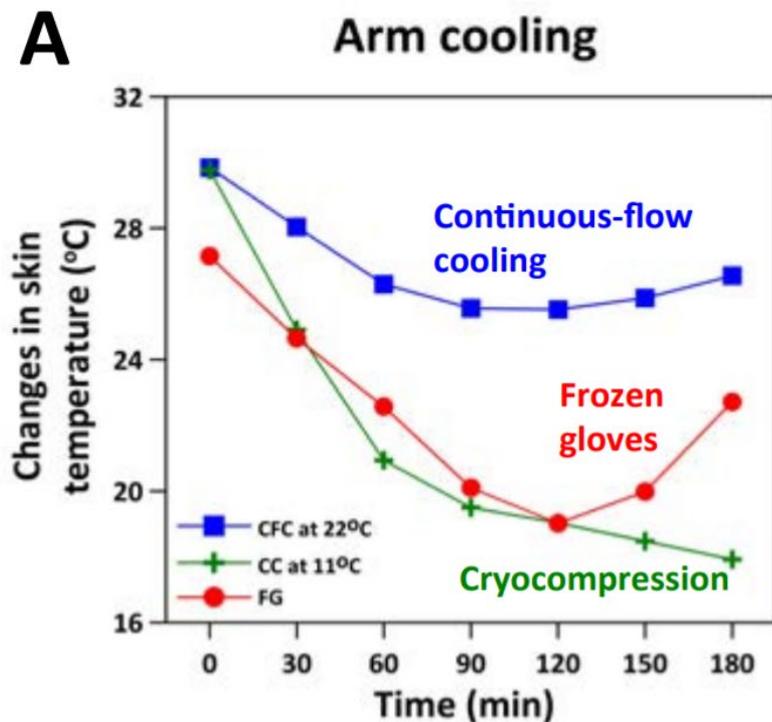


頭皮冷却装置は医療機器承認済み
キャップ 定価9万円 自費購入
機器 約300万円 施設購入

(Binder et al, Front Digit Health 2020)

圧迫 + 冷却

Front Oncol. 2016; 6: 274.

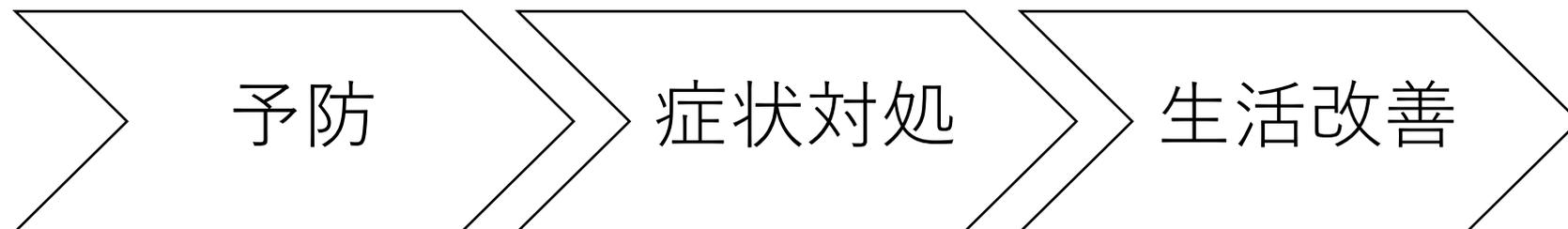


A. Bandla et al., *Acta. Oncol.*, 2015.

R. Sundar, A. Bandla et al., *Front. Oncol.*, 2017.

10

結論



冷却
圧迫

疼痛管理

代償アプローチ
機能障害悪化予防

→転倒予防
→運動

- 冷却に関してはガイドラインの推奨は弱いですが、リスクとベネフィットを勘案し介入可能
- 複合的なアプローチとなり効果判定が困難だが、ADL、QoLを見据えた評価が重要

December 28, 2017

**URGENT: MEDICAL DEVICE
RECALL NOTICE****Hypothermia Caps, Mittens and
Slippers**

- ・凍傷リスクを理由に全世界リコール
(ドライアイスで冷却しながら持参したグローブソックスを装着し、凍傷を起こした症例が2件発生)
- ・現在安全性が担保された冷却が提供できない状況
(エビデンスはあるが物資がない状況)

※本研究における凍傷予防策

- ・適応患者の選定
- ・痛みのモニタリング (人員配備)
- ・内側カバーの装着 (急激な冷却の緩和)
→温度管理により凍傷予防が可能

