

主　論　文

化学療法を受ける大腸がん患者の手指に生じる末梢神経障害の特徴 —横断的観察研究—

【緒言】

大腸がん化学療法で生じる手足の末梢神経障害は、化学療法が終了した後も後遺症として長期間残存する (Banach et al., 2018)。本研究で注目した大腸がん患者は、通常オキサリプラチニンを第一選択薬とする化学療法を受けるが、高頻度に末梢神経障害を引き起こす。その主症状は手足にしびれを伴う痛み (numbness and pain : しびれ痛み) である。

オキサリプラチニンの末梢神経障害には、点滴開始直後に発生し、3日以内に消退する一過性の急性症状と、用量蓄積性に増悪し、治療終了後も長期間にわたって持続する慢性症状がある (Grothey, 2005)。前者は冷刺激や触覚刺激で誘発されるアロディニアで、後者はしびれを伴う痛みである。

近年の大腸がん治療の主流はオキサリプラチニンとカペシタビンを併用する化学療法である。オキサリプラチニンの神経毒性は可逆的ではあるものの、症状が消退するには治療終了後から1年以上を要する。カペシタビンもオキサリプラチニンに類似した末梢神経障害を引き起こすほか、長期の使用で腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑が出現する。オキサリプラチニンベースの化学療法を受ける患者の有害事象を扱う場合には、カペシタビン投与の有無をみておく必要があるが、化学療法誘発性の末梢神経障害を扱った研究では多種多様な治療法と症状との関係は明らかにされていない。また、看護学領域では、その症状を多次元的・系統的に観察した研究は国内外にほとんどなく、患者のしびれ痛みのケア技術は模索段階に留まっている。

以上の背景から、がん化学療法の副作用として頻発するしびれ痛みのケア技術を確立するためにも、治療法を限定した患者を対象に症状の系統的観察研究を行う必要があった。

【研究目的】

本研究の目的は、オキサリプラチニンをベースとし、かつカペシタビンを含む化学療法を受ける大腸がん患者の手指に生じる末梢神経障害の特徴を系統的・多次元的な観察によって明らかにすることである。

【研究デザイン】

対象者への症状についての質問と手指の機能計測を行う横断的観察研究デザインとした。

【用語の定義】

急性症状：アロディニアとよばれる、冷刺激や触覚刺激で痛みが生じる症状。静脈注射開始直後に出現し3日以内に消退する。

慢性症状：治療中に出現し、用量蓄積性に増悪するしびれ痛み症状。長期間持続する。

急性型：急性症状と、軽度の慢性症状がみられるが、慢性症状は増悪しにくい。

慢性型：急性症状と、用量蓄積性に増悪し長期間持続する慢性症状がみられる。

しびれ痛み：手足に生じる「ピリピリする」など痛みを伴うしびれ感。

【研究方法】

1. データの項目と収集方法

担当医師の診察後、抗がん薬の投与開始までの待ち時間に処置室でデータ収集を行った。なお、末梢神経障害の観察に必要な身体計測は対象者の利き手で行った。

1) 診療情報

対象者の診療録から、疾患・病態・診断及び治療情報を収集した。

2) 感覚機能の評価

(1) しびれ痛み：Visual Analogue Scale (VAS) (0～100) で強度を調べた。しびれ痛み症状は言語表現してもらい、症状の持続期間、日常生活への影響についてもたずねた。

(2) 触覚感受性：手指の評価に用いられる 5 段階(0.07g～300g)(株式会社日本メディクス)の Semmes-Weinstein monofilament (SWM) を用いて手指の示指と環指の触覚閾値を調べた。Bell-Krotoshi (2002) の感受性判定基準に準じて、触覚閾値が 0.40g 以下を触覚感受性正常、2.00g 以上を触覚感受性低下とみなした。

3) 運動機能の評価

(1) 握力とピンチ力：握力計 (KK ツツミ) とピンチゲージ (KK 日本メディクス) を用いて測定した。

(2) 箸を使う力：「箸を閉じる力」と「箸でつまむ力」を評価した。「箸を閉じる力」は、木下 (2005) による木下式簡易測定法の原理を用いた改良型測定装置 (安田・深井, 2018) で測定した。「箸でつまむ力」は、伸縮性の生地の小袋に 50g, 100g, 200g の白米を入れて作ったお手玉を軽い順に箸でつまみ上げ、目の高さで 10 秒間把持し続けることができるかを調べた。この動作中、手の部分を録画し、対象者の箸の持ち方も観察した。

4) 手指を使う生活習慣

対象者が続けている手指をよく使う趣味や仕事などを尋ねた。

2. データ分析方法

SPSS ver.24.0 を用いた。VAS 値、薬物投与量、そして身体計測値（握力、ピンチ力、箸を閉じる力）は非正規分布を示したため、関係性の検討には Spearman の順位相関を、2 群間の比較には Mann-Whiney の U 検定を、独立性の検定には Fisher の正確確率検定を、それぞれ用いた。有意水準は 5%未満とした。

【結果】

対象者 54 人全員が化学療法開始後から手指のしびれ痛みを経験していた。そのうち 43 人は症状が慢性化し、さらに 28 人は示指の触覚感受性が低下していた。51 人が急性症状であるアロディニアを体験していたが、データ収集は外来受診日に行ったため、実際に観察したのは慢性症状のみであった。これらの症状を出現型別にみると、急性型は 11 人、慢性型 43 人で、オキサリプラチンの総投与量は慢性型が有意に多かったが ($P<.001$)、カペシタビンでは差はなかった。

触覚感受性と握力、ピンチ力、箸でつまみ上げる力との間にはいずれも関連を認めなかっただが、触覚感受性低下群では正常群と比べて、VAS 値は 10 以上高く ($P=.014$)、箸を閉じる力は 0.20kg 弱かった ($P=.008$)。また、年齢、性別、薬の総投与量、最終投与日からの日数を制御変数として各種計測値の偏相関関係をみたところ、握力—ピンチ力間 ($\rho = .45, P<.01$) と、箸を閉じる力—箸でつまみ上げる力の間 ($\rho = .38, P<.01$) には相関関係が認められた。触覚感受性に関わらず握力とピンチ力は男性が有意に高かったが、箸を扱う力に性差はなかった。

しびれ痛みの VAS 評価で 0 (全くない) と答えた者はいなかったが、言葉で表現してもらうと、しびれ痛みを明確には自覚していない者が 6 人いた。また、48 人が手指に、そのうちの 30 人が足にもしびれ痛みを感じていたが、足だけの者はいなかった。

症状によって趣味や仕事内容が変化したかどうかを尋ねたところ、54 人中 25 人が「該当することがある」と答えた。触覚感受性別にその内訳をみると、手指をよく使う仕事や趣味を持つ者は、触覚感受性正常群 26 人中 10 人、低下群 28 人中 15 人いた。VAS 値の比較では、こうした趣味等を持つ者（中央値 20.0）と持たない者（同 25.0）には有意差はなかった。また、正常群の該当者 10 人中にはマニキュアを塗布するなど手指の爪をケアする者が 7 人（男 3 人、女 4 人）いた。

【考察】

54 人全員が手指にしびれ痛みを体験しており、触覚感受性の低下は出現型や性別、さらに薬物の投与量に関係なく対象者の約 5 割にみられた。注目すべきは、糖尿病患者の成績（赤松・深井、2014）に類似して、触覚感受性低下が環指より示指に高率にみられたことであった。病態の機序は異なるものの、末梢神経障害という類似の症状を呈することから、両疾患患者のケアで共通する方略が見いだせる可能性がある。日常生活動作の視点でみると、利き手の示指は手指のなかで最も使用頻度が高く、角質化しやすい指であるが、環指は普段あまり使わないために角質化しにくい指であるともいえる。したがって、化学療法を受けるがん患者の示指と環指の触覚閾値を定期的に SWM で測定することで、症状の早期発見と予防が期待できる。また、触覚感受性の低下群は正常群に比べてしびれ痛みが強く、箸を閉じる力も弱かったのに対して、お手玉をつまみ上げる力にはそうした傾向はみられなかった。このことから、しびれ痛みは持続的な強い筋収縮力を要しない、指先を使う巧緻な日常生活動作に影響しやすいことが考えられた。

対象者の約半数が化学療法中から終了後も手指を使う趣味や仕事を続けていたこと、そのうち 7 人が爪のケアを習慣にし、触覚感受性が正常であることから、爪のケアによってしびれ痛みの悪化を遅らせる可能性が推察された。

【結論】

がん化学療法患者の手指に生じる末梢神経障害症状は、慢性化したしびれ痛み、触覚感受性低下、箸を使う等の精緻な指の筋力低下を特徴としていた。しびれ痛みの経時的・多次元的観察に加えて、SWM を用いて示指と環指の触覚感受性の評価をすることが化学療法によるしびれ痛みの早期発見に有用と思われた。

文献

- Banach, M., Zygułska, A., & Krzemieniecki, K. (2018). Oxaliplatin treatment and peripheral nerve damage in cancer patients: a polish cohort study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14 (5), 1010-1013. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_971_16
- Grothey A. (2005). Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer*, 5 (1), S35-46. doi: 10.3816/ccc.2005.s.006
- 赤松公子, 深井喜代子 (2014). 手足の‘しびれ’と皮膚感覚感受性との関係-糖尿病性末梢神経障害のある患者を対象に-. 日本看護技術学会誌, 13 (2), 160-171. doi: 10.18892/jsnas.13.2_160