外来化学療法室における Nab-paclitaxel による末梢神経障害の出現時期と好発部位についての実態調査

キーワード　Nab-paclitaxel　アブラキサン　末梢神経障害　膵癌

放射線治療　放射線・核医学科　腫瘍センター　○水谷由佳　上岡裕子　末吉有里恵

Ⅰ．はじめに

当院の外来化学療法室は、平成 29 年度では年間延べ 9053 名が利用しており、年々増加傾向にある。利用患者の割合は、消化器系の癌患者が 3785 名(42%)と多くを占めており、その内 2044 名(54%)が膵癌患者であり当院で最も多い(図１、２)。

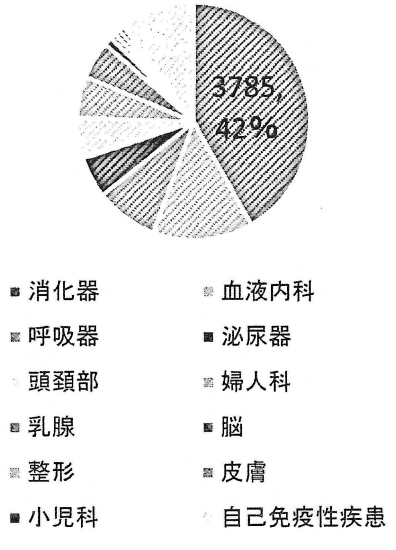

図１　外来化学療法室利用者の診療科別の割合

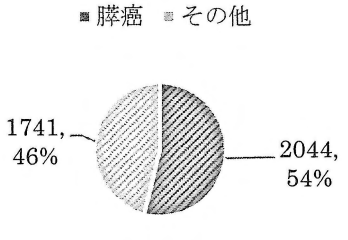

図２　消化器系の癌患者の割合

膵癌治療ではゲムシタビン＋Nab-paclitaxel(アルブミン懸濁型パクリタキセル)療法が選択肢の一つであり、当院では９割以上の患者がこの治療法を経験している。

Nab-paclitaxel の特徴的な有害事象として末梢神経障害がある。末梢神経障害とは四肢末端を中心とする痺れと感覚鈍麻、疼痛等の症状を指し、これらは患者の ADL を低下させる。さらに症状が強く出現すると治療中断の因子となり、患者の生存期間に影響を与えることも考えられる。

症状緩和のための内服薬として、デュロキセチン・ビタミン B12 製剤・プレガバリンなどがある。デュロキセチンは有害事象の不利益が予想されることから推奨度は低いが中等度のエビデンスがある。プレガバリン・ビタミン B12 製剤は末梢神経障害に対する試験はなく、非常に低いエビデンスである[1)]。

予防策として、四肢末端を冷却する方法や圧迫する方法を研究している施設もあるが症例数が少なく、エビデンスは確立されていない。

これらのことから、末梢神経障害に対する予防法や対処法は数少なく、看護介入が非常に困難な状況にある。

今回、末梢神経障害に対する看護介入を検討する一助として、外来化学療法室における末梢神経障害の出現状況を把握したいと考えた。

Ⅱ．目的

外来化学療法室における末梢神経障害の出現時期や好発部位を明らかにする

Ⅲ．研究方法

１．研究期間：

2018年６月１日～2018年11月30日

２．研究対象者：

2016 年４月～2018 年３月の期間に外来化学療法室でゲムシタビン+Nab-paclitaxel 療法を経験された膵癌患者149名。

・治療開始前から神経障害を自覚している

・前治療でオキサリプラチンの使用経験患者

上記の患者は対象外とし、83名を対象者とした。

２．研究デザイン：

量的記述研究、後ろ向き研究

４．調査項目：

電子カルテより、対象患者の年齢・性別・投与量・末梢神経障害の出現時期と出現部位を後方視的に調査した。

末梢神経障害の出現時期の定義は、看護記録内の有害事象共通用語基準(CTCAE) Ver4.03 を元に当院独自で作成した評価ツールを使用して、末梢神経障害 grade１と評価した日とした。(表１)

５．分析方法：

ゲムシタビン+ Nab-paclitaxel 療法の基本投与スケジュールである３投１休群と、血液毒性を懸念して隔週投与を実施している群に分けて出現時期と好発部位を集計した(投与間隔については図３を参照)。

また、出現時期についてはFisher検定およびMann-WhitneyのU検定を使用し分析を行った。統計学的有意は$p<0.05$とした。

Ⅳ．倫理的配慮

本研究の実施にあたり、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会で承認を得た(承認番号：1993)。また、研究への参加は自由であり、研究の協力の有無による不利益が生じないことを当院ホームページにオプトアウト文書にて掲載した。

Ⅴ．結果

ゲムシタビン+Nab-paclitaxel 療法を受けた83名のうち３投１休群の患者が19名、隔週群の患者が64名であり、隔週投与を行っている患者が多かった。

表１　当院独自の末梢神経障害評価ツール

grade1
症状はなく臨床所見または検査所見のみ、しびれはあるが、日常生活には影響なし
grade2
中等度の症状がある、下記の症状があるが、補助具は要さない ・ボタンがかけにくい ・箸が使いにくい ・薬のシートが開けにくい ・地面を踏んでいる感覚がおかしい ・段差でつまづく ・包丁が使いにくい
grade3
高度の症状がある、身の回りの日常生活動作が
grade4
生命を脅かす、緊急処置をする

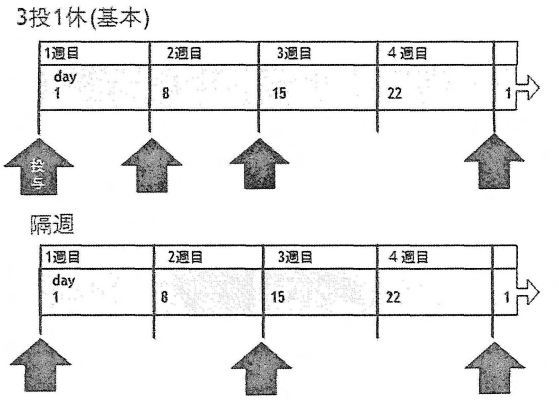

図３　投与間隔

末梢神経障害の出現割合は全体では 70/83名(81.9%)、３投１休群が 18/19名(94.7%)、隔週群が 52/64 名(81.3%)で出現しており、有意差は見られなかった($p=0.28$)。

出現部位は、３投１休群で手指９件・足趾または足底４件・手足(手指、足趾または足底のことを指す)５件であった。隔週群では、手指26件・足趾または足底13件・手足13件であった。共に、好発部位は手指・手足・足趾または足底の順であった。

末梢神経障害が出現した時期の平均は、３投１休群は投与開始日より 6.0 回目、隔週群は 4.7 回目であり投与回数に有意差は見られ

なかった(p＝0.067)。また、平均累積投与量に関しても、３投１休群は598.5mg/m²、隔週群は544.7mg/m²であり両群に有意差は見られなかった(p＝0.186)(表２、図３・４)。

表2 末梢神経障害出現時の平均回数・平均累積投与量

	出現時の平均回数	平均累積投与量
3投1休群	6.0回目	598.5mg/m²
隔週群	4.7回目	544.7mg/m²
	p=0.067	p=0.186

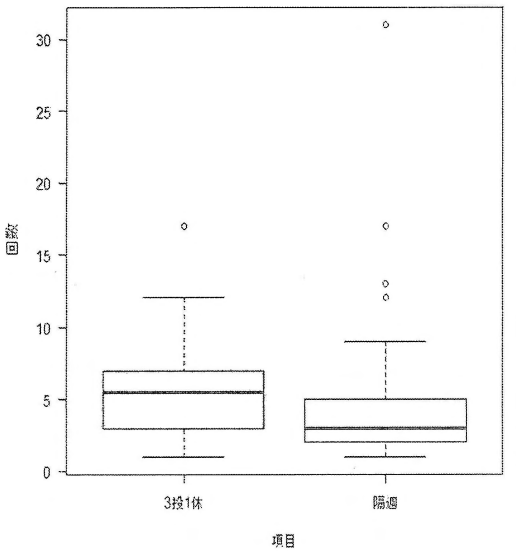

図３　末梢神経障害出現時の投与回数の比較

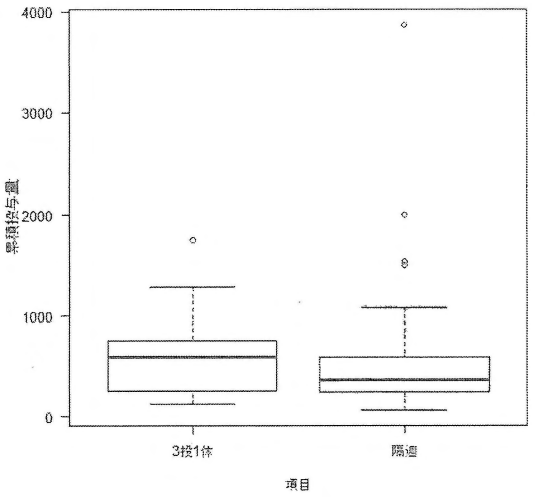

図４　末梢神経障害出現時の累積投与量の比較

Ⅵ. 考察

末梢神経障害の好発部位は、手が最も多く出現した。玉木[2)]は「パクリタキセルは手指から発症することが多い。」と述べており、アルブミン懸濁型パクリタキセルであるNab-paclitaxelでも同様の結果が得られたのではないかと考える。

出現時期において、３投１休群と隔週群では有意差は見られなかった。また、累積投与量においても有意差は見られなかったことから、末梢神経障害の出現時期は投与間隔ではなく累積投与量が関係しているのではないかと考える。累積投与量の結果から、どちらの群も500mg/m²を超える頃から末梢神経障害の症状が出現している可能性があると考える。

本研究の限界として対象患者が外来通院で治療を行っており、末梢神経障害の発現タイミングが不明瞭であることが挙げられる。また、後ろ向き研究であり、評価方法が統一されていなかった可能性もあり、結果に影響していると考える。

Ⅶ. 結論

・Nab-paclitaxelの副作用である末梢神経障害は外来化学療法室では81.9%で出現していた。

・末梢神経障害は手指・手足・足趾または足底の順で出現しており、手指に高頻度で出現していることが分かった。

・累積投与量が500mg/m²を超える頃より末梢神経障害が出現している可能性がある。

Ⅷ. 課題

末梢神経障害は本人にしかわからない副作用であり、他者からの共感が得られにくく、心身ともに苦痛が大きいと考える。また、患者自身に症状があっても、我慢したり副作用と理解していない場合もある。

そのため、具体的な出現時期や好発部位を患者のみならず、医療者にも情報提供することで、末梢神経障害の早期発見につなげていく必要があると考える。

現在、冷却法や圧迫法の有効性を示す研究は数少ないながら報告されており、外来化学療法室においてもそれらの看護介入を導入していくか検討していく必要がある。

引用文献

１）福村直樹：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，金原出版株式会社，p. 40，2017

２）南博信，平井みどり：外来治療をサポートするがん薬剤療法マネジメントブック，株式会社じほう，p. 206-213，2016

参考文献

１）Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsudai M, Yano I, Nakagawa T, Imai S, Hamabe Y, Toi M, Arai H, and Tsuboyama T. : Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-induced Neuropathy:Prospective Self-Controlled Trial, Journal of the National Cancer Institute Volume110, p. 141-148，2018

２）福村直樹：膵癌診療ガイドライン 2016 版，金原出版株式会社，2016

３）田中宏樹　他：Nab-paclitaxel を用いた乳癌術後補助療法施行時に合併する末梢神経障害に対する四肢冷却法の有用性の検討，京府医大誌，125（７），p. 455-461，2016

４）荒川和彦　他：抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序，日本緩和医療薬学雑誌，４，p. １-13，2011

５）砂土居寛子　他：卵巣がん患者におけるパクリタキセル投与時の末梢神経障害出現状況と重症度の調査，医療薬学，43（５），p. 252-259，2017

６）江頭伸昭　他：抗がん剤による末梢神経障害の治療薬の現状，日薬理誌，136，p. 275-279，2010

７）岡田浩司　他：非小細胞肺がんに対する Paclitaxel と Carboplatin 併用化学療法投与患者の投与法による副作用発現と重篤化因子に関する後方視的検討，日病薬誌，45（４），p. 542-546，2009