

個人内左右比較デザインによる臨床試験： 冷却による化学療法起因性末梢神経障害予防試験より

Self-controlled clinical trial

華井 明子

Akiko Hanai

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院支持療法開発部門特任研究員

国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター健康支援研究部特任研究員

化学療法起因性末梢神経障害(CIPN)

がん治療後の生存期間の延長に伴い、長期にわたり患者の生活の質に影響を与える副作用が問題となっており、これらの予防や治療として行う支持療法のエビデンスの構築が望まれている。化学療法起因性末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN)は四肢遠位部のしびれを中心とした副作用であり、有効な治療法・予防法が確立されていないため、一度発症すると休業後も症状が消失しない場合もある。2014年の米国臨床腫瘍学会のガイドラインは、デュロキセチンが強い痛みの緩和に有効であるが、感覚障害は治療できず、現在積極的に推奨される治療法や予防法がなく開発が必要であると結論づけている¹⁾。そこで筆者らは、CIPNを高頻度で引き起こすパクリタキセル療法施行時に冷却グローブ・ソックスを装着しCIPNを予防できるか検討した²⁾。

冷却療法

冷却療法は、局所冷却により末梢血流量および末梢組織の抗がん剤曝露量を低下させ、副作用を予防する方法であり、脱毛予防、口内炎予防、爪および皮膚障害予防に用いられている³⁾。CIPNに対する予防効果は不明であったが、先行研究において、ドセタキセルを3回以上投与した乳がん患者1,725例のうち冷却グローブ・ソックスの使用者ではCIPN発症リスクが低下すること(オッズ比 0.56, 95%信頼区間(CI): 0.38~0.81)⁴⁾、さらに3週ごとに3時間パクリタキセル投与を施行した婦人科がん患者では冷却群においてCIPN発症率が低いこと⁵⁾が報告されていた。

研究の概要と結果

筆者らの研究では、毎週パクリタキセル療法(80mg/m² 1時間)を累積960mg/m²(12回)以上施行予定の成人乳がん患者を対象とした。ただし、パクリタキセル投与前に有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for

Adverse Events: CTCAE) Version 4.0においてgrade 2以上の神経障害または浮腫が発現している患者、レイノー症状・末梢動脈虚血症状・手足症候群などにより冷却が不適当である患者は除外した。介入としてパクリタキセル投与の15分前~15分後まで計90分間、利き手側手足に冷却グローブ・ソックスを装着し、非利き手側手足を無介入コントロールとして比較を行った。主要評価項目はパクリタキセル960mg/m²投与時点における触覚閾値の変化によるCIPNの発症率とした。また温冷覚、Patient Neurotoxicity Questionnaire(PNQ)で評価した自覚症状、grooved pegboard testで評価した手指巧緻性、日常生活に支障をきたす程度の自覚症状発症までの期間を評価した。

乳がん患者40例に対し介入を行い、36例(肺炎、重度の疲労、重度の肝障害、黄斑浮腫により4例が960mg/m²投与前に脱落)について主要解析を行った。冷却に伴う不快感や凍傷での試験脱落はなかった。介入側手足では触覚閾値によるCIPN発症率(図1A)、温覚、手指巧緻性の悪化、自覚症状の重症度(図1B)が臨床的・統計学的に有意に低く、さらに日常生活に支障をきたす程度のしびれ症状を自覚するまでの期間が有意に延長した。本研究により、手足の局所冷却はCIPNの諸症状および日常生活制限の予防に有用であることが、複数の評価項目における一貫した結果として示された。

個人内左右比較デザイン(表1)

ドセタキセル投与予定の患者を対象とした、冷却グローブ・ソックス装着下での爪および皮膚障害の予防効果を調べた臨床試験では、利き手側の手足を冷却、非利き手側の手足をコントロールとする個人内左右比較デザインが用いられており、いずれも冷却による有意な発現の抑制がみられていた⁶⁾⁷⁾。本研究も同じく冷却により手足に発現する副作用の予防効果を調べるため、先例に鑑み同様のデザインを採用した。なお、個人内比較としてよく用いられるデザインにcross overデザインが挙げられるが、本研究のような蓄積性の障害に関する研究ではwash outが困難であるこ