
原 著

Nab-paclitaxel を用いた
乳癌術後補助化学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

田中 宏樹^{*1}, 山田 易余², 天池 寿¹, 荒木 康伸¹
宮本 景子^{1,3}, 西田真衣子³

¹亀岡市立病院外科

²亀岡市立病院看護部

³京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Effect of Cooled Feet and Hands to
Prevent Nab-paclitaxel-induced Neuropathy

Hiroki Tanaka¹, Yasuyo Yamada², Hisashi Amaike¹, Yasunobu Araki¹,
Keiko Miyamoto^{1,3} and Maiko Nishida³

¹Department of Surgery, Kameoka Municipal Hospital

²Department of Nursing, Kameoka Municipal Hospital

³Department of Endocrine and Breast Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

【目的】 Nab-paclitaxelは最後発のタキサン系薬剤であり、従来のpaclitaxelより高い抗腫瘍効果が期待されている。しかし260 mg/m²/3wと投与量が多いことから、四肢末端に出現する強い末梢神経障害が問題であった。そこで当院で独自に考案したフローズングローブとソックスを使用して末梢神経障害に対する効果を検討した。

【方法】 2013年10月から2015年10月までの2年間に術後補助化学療法としてNab-paclitaxelを使用した乳癌患者のうち冷却法を希望した10例と希望しなかった4例の計14例を比較対象とした。治療開始から4サイクル終了時まで各サイクルごとに末梢神経障害程度をCTCAE Ver4.0にて評価した。

【結果】 冷却群2例、非冷却群1例がGrade（以後Gと略す）2の末梢神経障害にて1段階の減量を要し、G3以上は両群ともに認めなかった。冷却群で他の副作用などで2例に減量を認め、延期、減量なしで完遂したのは両群ともに50%であった。両群のRDIは冷却群の平均91.6%、非冷却群は平均95.5%と非冷却群がやや勝っていた。治療終了時の障害度が冷却群ではG0が3例、G1が4例、G2が3例だったのに対し、非冷却群では全例G2だった。全例冷却に起因する合併症は認めなかった。

【結論】 四肢冷却法はNab-paclitaxelの副作用軽減に有効で安全に施行できた。

キーワード：Nab-paclitaxel, 四肢冷却法, 末梢神経障害。

平成28年4月22日受付 平成28年6月6日受理, 特別掲載

*連絡先 田中宏樹 〒621-8585 京都府亀岡市篠町篠野田1-1
tanappy@lemon.plala.or.jp

Abstract

Nab-paclitaxel is the most effective drug for breast cancer; in Japan, it is typically used in a triweekly regimen. However, it is not regularly used for adjuvant chemotherapy in Japan, as it causes severe sensory neuropathy. Therefore, we investigated the efficacy and safety of a cooling and compressive system for the feet and hands.

Patients using nab-paclitaxel for adjuvant chemotherapy were categorized into the cooling and control groups based on their desire to cool their feet and hands. The cooling group included 11 patients in gloves and compressive stockings who cooled their feet and hands in a bag filled with coolant from 15 min before to 15 min after each chemotherapy cycle. The control group included four patients who did not wish to cool their feet and hands before and after each chemotherapy cycle. We compared the neuropathy grades between the two groups using CTCAE Ver4.0.

In the cooling group, neuropathy grades after chemotherapy were Grade(G)0 in three patients, G1 in four patients, and G2 in three patients.

In contrast, neuropathy grades after chemotherapy in the control group were G2 in all four patients. No patient experienced any side-effect that required treatment.

Our cooling system reduced neuropathy associated with nab-paclitaxel, and we hope that this system will be of help to patients with breast cancer.

Key Words: Nab-paclitaxel, Peripheral Neuropathy, Compression therapy.

序 文

タキサン系抗がん剤は乳癌に対して最も効果の高い抗がん剤として再発進行乳癌のみならず、アジュバントとしても頻用されている薬剤である。2015年度版日本乳癌学会の診療ガイドラインでは、アジュバントでのタキサン単独療法は推奨グレードBとして比較的再発リスクの少ない症例に頻用されている。またアンストラサイクリンに追加しての使用はリンパ節転移陽性例では推奨グレードB、リンパ節転移陰性例でも推奨グレードC1となっている¹⁾。paclitaxelが水に難溶性であることから溶媒としてポリオキシエチレンひまし油およびエタノールが使用されているのに対し、Nab-paclitaxelは人血清アルブミンとpaclitaxelを結合させナノ粒子化した製剤で、現在日本で保険収載されている3種類のタキサン系薬剤の中では最後発の薬剤である。日本で認められている用法では3週間ごとに260 mg/m²と一度に多量の薬剤が投与されることから四肢末端に出現する強い末梢神経障害が問題であった²⁾。

一方、Nab-paclitaxel使用時に各種支持薬と併用して四肢冷却を行うことで副作用を軽減しよ

うとする試みの報告が学会などで散見されるようになってきた³⁾。現在フローゼングローブ、フローゼンソックスなどの名称で四肢を冷却する製品が市販されており、インターネットによる通信販売などで容易に入手できる。しかし調査した限りでは両手両足で約1万2千円程度で、一時的に使用するにはやや高価である。また病院へ持ち込みとすると凍傷などの副作用が起こった場合の管理が問題である。今回我々はフローゼングローブとソックスを安価な材料で自作し、Nab-paclitaxelを使用した患者の四肢冷却法に用いたので報告する。

対象と方法

本研究は亀岡市立病院の倫理委員会の審査と承認を得て実施した。フローゼングローブとソックスは自作し、その費用は1200円であった。2013年10月から2015年10月までの2年間にアジュバントでNab-paclitaxelを使用した14例の乳癌患者に十分なインフォームド・コンセントを行った上で、患者の自由意志で冷却を行うか決定し、試験に参加していただいた。四肢の冷却法を希望した10例を冷却群とし、希望されなかった4例を非冷却群とし、末梢神経障

害の程度を比較検討した。冷却群は38歳から73歳までで平均56歳、非冷却群は57歳から66歳までで平均60歳だった。Body mass indexは両群ともに23.2%で差を認めなかった。すべての症例で病変の対側の鎖骨下静脈から中心静脈内留置ポートを挿入して化学療法を施行した。冷却に加えて加圧ストッキングの有効性の報告もあるため⁹⁾、冷却群には両下肢に膝下まで着圧ソックスを投与前から24時間着用した。着圧ソックスは手術時に使用した下肢深部静脈血栓予防ストッキングを流用したが、術前化学療法例では市販の圧迫ストッキングを使用した。その上に低温皮膚障害回避を目的として通常のソックスを重ねて装着した。上肢にも低温皮膚障害予防を目的として綿手袋を使用した。

さらに図1に示すとおり両手両足に保冷材を密着するように巻き付け、その上から保冷バッグで覆った。冷却時間はNab-paclitaxel投与中と投与前後15分間とした。保冷材はマイナス10度で凍結し、15分毎に交換した。患者試行前のスタッフでの検討では保冷中の皮膚表面の温度は18度℃から21度℃の間であった。冷却中は患者に冷却部の痛みの有無を確認し、痛み

があれば冷却を中断することになっていたが、実際に中断された症例は認めなかった。冷却後は皮膚障害の有無を観察した。

末梢神経障害の評価方法は化学療法認定看護師による聞き取り調査を各サイクルごとに行い、第1サイクルから第4サイクル終了まで個別にCommon Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (以後CTCAEと略す)に基づいて評価した。ただCTCAEの定義はやや抽象的であり、評価に看護師の主観が入ってしまうことを避けるために、表1の通り具体的に定義し直した。

上肢と下肢の神経障害については両方とも聞き取り、Gradeの高い方を選択した。またビタミンB6製剤30 mg/dayを全例に予防的に使用しており、デキサメサゾンもNab-paclitaxel投与直前に13.2 mg/body点滴静注、また化学療法翌日から2日間経口で4 mg/dayを全例投与した。さらにGrade1以上の症例には希望に応じてプレガバリンを75 mg/day～150 mg/dayの範囲で使用した。冷却群では平均82.5 mg/day使用し、非冷却群では全例150 mg/day使用した。

Nab-paclitaxelは260 mg/m²/3 weeksで開始

表1 CTCAEv4.0に基づいた今回の研究での感覚神経障害の具体的評価基準

	CTCAEv4.0の定義	今回の研究での評価基準
Grade 1	症状がない。検査所見のみ。または治療を要さない知覚異常	小範囲の違和感もしくはしびれ。ただし日常生活には問題を感じない。
Grade 2	中等度の症状がある。身の回り以外の日常生活動作の制限	広範囲のしびれを訴える。もしくは箸を持ちにくい。コップを落としそうになる。ボタンがはめにくい。歩きにくい。などの具体的な日常生活の不便を訴える。しかし他人の補助を要していない。
Grade 3	高度の症状がある。身の回りの日常生活の制限	歩けない。箸が持てない。ボタンが全くはめられないなど、日常生活が補助なしでできない。

し、末梢神経障害 Grade2 以上で、かつ患者からの減量希望があった場合にのみ 220 mg/m²/3 week に減量することを基本スケジュールとした。この投与方法で 2 段階以上の減量を要した症例は認めなかった。Her2 陽性症例にはトラスツズマブを容量どおり併用した。冷却群には Her2 陽性例は 1 例あり、非冷却群は全例 Her2 陽性例であった。

両群の末梢神経障害 Grade について各サイク

ルごとに Mann-Whitney's U test を用いて有意差があるか検討した。

結 果

結果を表 2 に示す。冷却群 2 例、非冷却群 1 例が Grade2 の末梢神経障害で 220 mg/m²/3 week の 1 段階減量を要したが、Grade3 以上は両群ともに認めなかった。他に冷却で 70 歳代の 1 症例 (case10) が回転性めまいと嘔気、及

表 2 症例一覧

冷却群	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	Stage	RDI * (%)	減量、延期理由	その他の副作用	既往歴	併用薬	プレガバリン投与量 (mg/day)	各サイクル別神経障害Grade			
											第1サイクル	第2サイクル	第3サイクル	第4サイクル
Case1	38	160	80	II B	100					0	0	1	0	0
Case2	50	157	52	II A	100					0	0	1	0	0
Case3	57	161	48	II A	88.8	SPN※				0	0	1	1	1
Case4	39	157	49	III C	100					150	0	1	1	1
Case5	57	160	80	II A	75.8	SPN	胃痛	不整脈	T#	150	0	1	1	2
Case6	72	154	56	III A	72.9	N**	嘔気	糖尿病 脳梗塞		150	0	0	0	0
Case7	49	157	51	II B	92.3	SPN		鬱病		150	0	0	2	2
Case8	67	152	51	II A	100					75	1	1	1	1
Case9	57	155	56	III A	100					150	0	1	1	2
Case10	73	150	45	II B	85.7	めまい N	嘔気			0	0	0	1	1
平均値	55.9	156.3	56.8		91.6					82.5	0.1	0.7	0.8	1
標準偏差	12.3	3.592	12.7		10.5					74.58216945	0.316227766	0.483045892	0.632455532	0.816496581
非冷却群											第1サイクル	第2サイクル	第3サイクル	第4サイクル
Case11	57	152	63	II B	100		胃痛		T	150	0	1	2	2
Case12	66	165	62	II A	100				T	150	1	1	2	2
Case13	58	149	47	II A	85.7	SPN			T	150	0	1	2	2
Case14	57	166	60	II A	96.2	SPN	爪囲炎		T	150	0	1	2	2
平均値	59.5	158	58		95.5					150	0.25	1	2	2
標準偏差	4.36	8.756	7.44		6.76					0	0.5	0	0	0

* *RDI Relative dose intensity

※SPN Sensory peripheral neuropathy 感覚神経障害

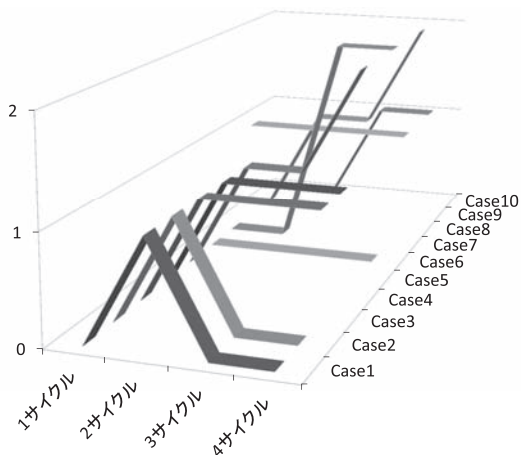
**N Neutropenia 好中球減少

#T Trastuzumab



図 1 冷却時の実際

冷却群



非冷却群

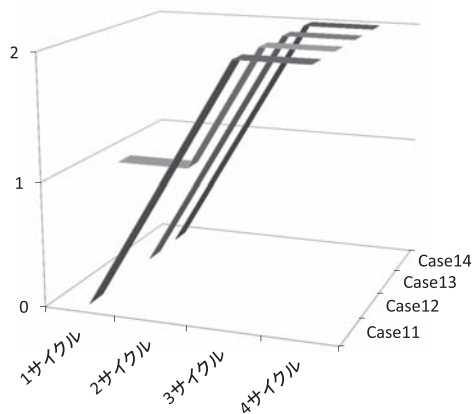


図2 各サイクルにおける神経障害度の推移

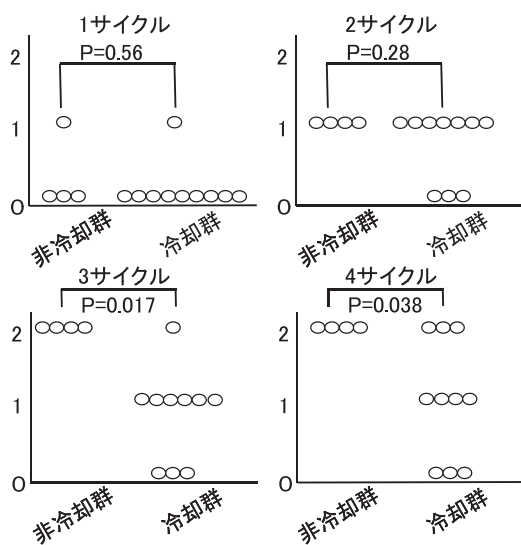


図3 両群間における各サイクル別神経障害度の比較 (Mann-Whitney's U test)

び好中球減少にて1段階減量し、さらに70歳代の1症例 (Case6) が年齢と合併症 (糖尿病) を考慮して当初より減量した投与量で開始し、さらに好中球減少のために2週間延期した。また最後まで260 mg/m² だったものの延期により Relative Dose Intensity (RDI と略す) が低下した症例が両群に1例ずつあり、冷却群の5例 (50%) と非冷却群の2例 (50%) は延期、減量なしで完遂した。冷却群のRDIは平均91.6%

非冷却群は平均95.5%と非冷却群が勝っている傾向を認めた。各サイクルごとの神経障害 Grade の変化を図2に示す。治療終了時の障害度が冷却群では Grade0 が3例、Grade1 が4例、Grade2 が3例だったのに対し、非冷却群では全例 Grade2 だった。Mann-Whitney's U test にて各サイクルごとに末梢神経障害の Grade に両群で有意差があるか検討した結果、図3に示すとおり第3サイクル以後では冷却群が有意に Grade が低かった。全例冷却に起因する合併症は認めなかった。

考 察

化学療法の副作用を軽減するために化学療法中に副作用発現部位を冷却する、もしくは圧迫することで、発現部位に供給される抗がん剤を減らして副作用軽減をめざすという支持療法としては、古くは1980年代に盛んに行われた脱毛に対する頭部冷却法が知られている⁴⁾。その後タキサン系薬剤が登場し、ドセタキセルによる爪や指の皮膚症状が問題となり、それに対してフローズングローブが有効であるとする報告がされた⁵⁾。

一方タキサン系薬剤では末梢神経障害の発生頻度が高く²⁶⁾、これが容量制限因子となつて十分な治療量が投与できない場合があることから、

各種支持療法が試された。ビタミンB6, B12製剤や牛車腎気丸などの漢方⁷⁾, さらにはプレガバリンなどの神経障害性疼痛緩和薬が試され⁸⁾, その有効性の報告が散見されるものの, その効果は十分とは言えない⁹⁾.

Nab-paclitaxel は水に難溶性の paclitaxel をアルブミンと結合させる事で水溶化した製剤である。血液製剤の同意書取得が必要となるものの, 過敏症予防のための抗ヒスタミン薬の前投与が必要なくなるだけではなく, アルコール過敏症に対しても使用でき, 自家用車での通院加療が可能となり, 投与時間も30分と paclitaxel よりも短く設定されている等, 数々の利点がある。さらには paclitaxel と有効成分が同じであることから副作用については従来の製品のデータから予測が可能であるうえに, paclitaxel よりも多い薬剤容量が設定されていることから, より高い効果が期待されている。しかし薬剤容量が多いことから四肢末端に出現する強い末梢神経障害が paclitaxel よりも発生が多く報告されており, 問題となっている²⁾。同量の薬剤を投与する転移性乳癌に対する海外の第Ⅲ相試験 (CA012-0) でも paclitaxel の Grade3 以上の感覚神経障害発生率が2.2%に対して Nab-paclitaxel は10.5%だった¹⁰⁾。そこで Nab-paclitaxel 使用時に各種支持薬と併用して四肢冷却を行うことが試みられている³⁾。ただ医中誌などで検索した限りでは文献としてはまだ1件しか報告がない¹¹⁾。そこで当院で自作した四肢冷却装置について2013年10月以降に治療をおこなった患者における末梢神経障害に対する効果を検討した。冷却群に70歳台の高齢者が2症例入っていたために, 冷却群のRDIは91.6%と非冷却群の95.5%を若干下回る結果となった。一般的に70歳以上では血液毒性が多く, 初期量を維持するのが困難なことが多い。この後症例が増えて両群の年齢分布に偏りがなくなった場合にRDIが各群でどうなるか, 今後の検討課題である。化学療法サ

イクルごとに各群の神経障害 Grade を比較したところ, 第3サイクルから非冷却群より冷却群の Grade が有意に低値であった。タキサン系薬剤による末梢神経障害では総容量が増えるに従い障害が強くなることから, 投与後半になって効果が明らかになってきていると考えられる。よって四肢の冷却法が末梢神経障害を軽減する可能性が自施設でも確認できたと考えている。また Nab-paclitaxel の末梢神経障害は程度は強いものの, 回復が早いという報告も認められる²⁾が, 自験例では Grade2 の症例の回復は時間を要する印象がある。今後障害からの回復期間なども冷却で差が出るか検討してゆきたいと考えている。

以上当院で自作したフローズングローブとソックスは費用も安価で, 安全に施行できた。ただ本研究の limitation として, 症例数が少ないこと, 非ランダム化試験であり, 2群間の背景因子が同等でないことが挙げられる。今後症例を増やして検討したい。

現在多施設共同のフローズングローブ, 弾性ストッキングの Nab-paclitaxel による末梢神経障害予防効果を検討する臨床試験が進んでおり¹²⁾, 今後その結果が明らかにされれば, この方法の有効性が明らかになると期待される。また, 最近 Genome-wide association study の結果から paclitaxel による抹消神経障害と関連するいくつかの一塩基多型がわかってきており, 事前に患者のゲノムデータを調べることにより障害発生の予測ができると考えられてきている¹³⁾¹⁴⁾。これらの研究成果から今後タキサン系薬剤に関連する末梢神経障害に対する支持療法が確立し, Nab-paclitaxel の使用が増えることで乳癌術後患者の成績向上が得られることを期待したい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) 一般社団法人日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく

乳癌診療ガイドライン①治療編2015年度版. 2015年

- 7月2日。
- 2) Gradishar WJ, Julandin ST, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, Shaughnessy JO. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-7803.
 - 3) 大野 毅, 井上啓爾, 原口正史, 北島正親, 伊藤信一郎, 渡海大隆, 田中貴之. 乳癌Nab-PTX療法の末梢神経障害に対する加圧ストッキング・スリーブ・予防薬セット処方(3S)の臨床効果と皮膚血流との関連. *日外会誌* 2014; 115: 1019.
 - 4) Dean JC, Salmon SE, Griffith K. Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N Engl J Med* 1979; 301: 1427-1429.
 - 5) Scotte F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Guillevin EF, Andrieu JM, Oudard S. Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand. *J. Clin. Oncol* 2005; 23: 4424-4429.
 - 6) Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB, Ejlertsen B, Ewertz M. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 109-118.
 - 7) Abe H, Kawai Y, Mori T, Tomida K, Kubota Y, Umeda T, Tani T. The Kampo Medicine Goshiajinkigan Prevents Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated with Docetaxel. *Asian Pac. J. Cancer Prev* 2013; 14: 6351-6356.
 - 8) 藤村拓也, 久保田康生, 今田愛也, 相馬まゆ子, 佐々木洋一, 笠師久美子, 山田武宏, 小松嘉人, 井関健. パクリタキセルを含むがん化学療法における末梢神経障害に対するプレガバリンの有用性についての検討. *医療薬* 2013; 39: 546-551.
 - 9) Shinde SS, Seisler D, Soori G, Atherton PJ, Pachman DR, Lafky J, Ruddy KJ, Loprinzi CL. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?-An ACCRU pilot trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 547-553.
 - 10) Ohno T, Mine T, Yoshioka H, Kosaka M, Matsuda S, Kerckhove M, Kerckhove C, Irie J, Inoue K, Haraguchi M, Kitajima M, Ito S, Tokai H, Tanaka T, Izumida R. Management of Peripheral Neuropathy Induced by Nab-Paclitaxel Treatment for Breast Cancer. *Anticancer Research* 2014; 34: 4213-4216.
 - 11) 転移性乳癌患者におけるABI-007の他施設共同無作為化非盲検臨床第Ⅲ相比較試験, 研究報告書 2009; No. 342. 承認時評価資料.
 - 12) 手術可能乳癌患者を対象としたフローゼングローブ, 弾性ストッキングの nab-paclitaxel による末梢神経障害予防効果を検討 (SPOT trial) http://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000019370
 - 13) Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, Chhibber A, Kubo M, Jiang C, Watson D, Eclov RJ, Mefford J, McLeod HL, Friedman PN, Hudis CA, Winer EP, Jorgenson EM, Witte JS, Shulman LN, Nakamura Y, Ratain MJ, Kroetz DL. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB40101. *Clin. Cancer Res* 2012; 18: 5099-5109.
 - 14) Leandro-Garcia LJ, Inglada-Perez L, Pita G, Hjerpe E, Leakela S, Jara C, Mielgo X, Gonzales-Neira A, Robledo M, Avail-Lundqvist E, Green H, Rodriguez-Antona C. Genome-wide association study identifies ephrin type A receptors implicated in paclitaxel induced peripheral sensory neuropathy. *J. Med. Genetics* 2013; 50: 599-605.