

主論文の要旨

**Quantitative assessment of chemotherapy-induced  
peripheral neurotoxicity using a point-of-care nerve  
conduction device**

簡易神経伝導検査装置を用いた抗がん薬による  
末梢神経障害の定量的評価

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

松岡 歩

## 【緒言】

抗がん薬による末梢神経障害（CIPN）は、用量依存性、蓄積性に増悪し、QOLを損なう原因となる。有効な予防法や治療法が確立されておらず、早期診断、減量・休薬が重要である。CIPNの評価には、有害事象共通用語基準（CTCAE）に代表される有害事象のグレード分類が用いられるが、患者の自覚症状に基づく主観的な評価尺度であり、客観性に乏しく定量化が困難である。CIPNの診断のゴールドスタンダードは神経伝導検査であるが、特殊な装置と専門の技術が必要であり、侵襲性も高いため、日常臨床で広くは使用されていない。

簡易神経伝導検査装置（DPNCheck<sup>®</sup>）は糖尿病性末梢神経障害（DPN）の評価のために開発されたデバイスで、腓腹神経の活動電位振幅（SNAP）、伝導速度（SNCV）を、簡便に侵襲なく測定できる。従来の神経伝導検査と比較して、健常人とDPN患者での信頼性、妥当性が検証されている。しかし、DPNとCIPNは発症機序が異なるため、このデバイスがCIPNの評価に有用であるかは不明であった。

本研究の目的は、DPNCheck<sup>®</sup>がCIPNの客観的、定量的評価に有用であることを検証することである。

## 【対象および方法】

名古屋大学医学部附属病院外来化学療法室を利用している患者で、過去にCIPNの原因となる薬剤を投与され、臨床的にCIPNと診断されている患者（CTCAEグレード1～3）を対象とした（Table 1）。抗がん薬投与と明らかに関係のない末梢神経障害の既往、糖尿病、腎不全、肝障害、アルコール中毒など末梢神経障害の危険因子、脳・脊髄転移のある患者は除外した。本研究は生命倫理審査委員会の承認を得て、全例から同意を得て行われた。

DPNCheck<sup>®</sup>を用いて、左右の腓腹神経のSNAP、SNCVを1回ずつ測定し、左右の平均値を用いた。1回で記録できない場合は、最大4回まで連続して測定を行った。この簡易デバイスは、固定された刺激プローブと記録用センサーからなり、刺激プローブを被験者のかかと部分（外踝とアキレス腱の間）に押し当てて操作ボタンを押すことで、腓腹神経が自動的に刺激され、ふくらはぎ部分に押し当てられた記録用センサーでSNAP、SNCVが測定される。1回の測定に有する時間は1分未満で、通常の神経伝導検査と比較して侵襲も非常に少ない。

本研究のエンドポイントは、DPNCheck<sup>®</sup>がCIPNの客観的、定量的評価に有用であることを検証することである。そのためCTCAEグレード毎のSNAP、SNCVを比較した。SNAPは年齢の、SNCVは年齢、身長の影響を受けるため、年齢、身長を共変量とした共分散分析を用いた。変数のうちSNAPが等分散の仮定を満たさなかったため（ルビーン検定、 $P=0.002$ ）、SNAPの平方根をとり新たな変数に変換した（SNAPsqrt）。独立変数をCTCAEグレード、従属変数をSNAPsqrt、SNCVとし、共変量を年齢、身長とした。事後解析として、年齢、身長を調整したSNAPsqrt、SNCVを、CTCAEグレード間で比較した（t検定、ボンフェローニ補正）。また、SNAP、SNCVと

CTCAE グレードの相関を検討するため、スピアマンの順位相関係数を用いた。得られた結果は、両側検定で  $P$  値 5%未満を有意とした。統計処理には SPSS version23 を用いた。

## 【結果】

2015 年 2 月から 2015 年 6 月の期間に、52 例が登録された。1 例は検査に伴う不快感のため、1 例は 4 回連続で測定不可能であったために解析から除外された。男性 22 例、女性 28 例、年齢中央値 64 歳 (34-85 歳)、身長  $160\pm 8.6\text{cm}$  であった (Table 2)。CIPN の原因薬剤は、シスプラチン 5 例、オキサリプラチン 15 例、カルボプラチン 5 例、パクリタキセル 16 例、ドセタキセル 14 例、ナブパクリタキセル 7 例、ビンクリスチン 6 例、ボルテゾミブ 3 例であった。最終投与からの期間は中央値 21 日 (3-1530 日) であり、34% (17 例) に複数の薬剤投与歴があった。CIPN に対する治療を受けていたのは、プレガバリン 10 例、牛車腎気丸 8 例、ビタミン B<sub>12</sub> 6 例、デュロキセチン 3 例であった。CIPN の重症度は、CTCAE グレード 1: 21 例、2: 18 例、3: 11 例であった。グレード毎の測定値は、SNAP はグレード 1:  $8.5\pm 3.7\mu\text{V}$ 、2:  $5.4\pm 2.7\mu\text{V}$ 、3:  $2.5\pm 1.5\mu\text{V}$ 、SNCV はグレード 1:  $49.7\pm 4.8\text{ m/s}$ 、2:  $48.8\pm 6.3\text{ m/s}$ 、3:  $44.1\pm 7.3\text{ m/s}$  であった (Table 3、Fig1、2)。

グレード毎の SNAPsqrt には有意差を認めた ( $P<0.001$ )。事後解析でも、グレード毎の群間で SNAPsqrt にそれぞれ有意差を認めた (Table 4)。一方、グレード毎の SNCV にも有意差を認めた ( $P=0.027$ )。事後解析では、グレード 1 とグレード 3 では有意差を認めたが、それ以外の群間では有意差は認めなかった (Table 5)。

SNAP と CTCAE グレードには有意な負の相関を認めた ( $\rho=-0.69$ 、 $P<0.001$ ) が、SNCV と CTCAE グレードには有意な相関を認めなかった ( $\rho=-0.21$ 、 $P=0.16$ )。

## 【考察】

本研究は、DPNCheck<sup>®</sup>が CIPN の客観的、定量的評価に有用であることを示した初の研究である。DPNCheck<sup>®</sup>の測定値、とくに SNAP が CIPN の客観的、定量的評価に有用であった。CIPN の増悪に従って、SNAP は有意に低下したが、SNCV は比較的保たれていた。

CIPN は薬剤により様々な機序で引き起こされるが、いずれも軸索変性を来すと考えられている。SNAP は刺激を伝達する軸索の数を、SNCV は髄鞘化の程度を反映しているため、軸索変性では SNAP が有意に低下する一方で、SNCV は比較的保たれる。本研究で SNAP の低下が SNCV と比較して顕著であることは、CIPN の原因が軸索変性であることを反映していると考えられる。

通常的神経伝導検査を用いた先行研究では、SNAP の測定が CIPN の早期の診断に有用である可能性が示唆されている。しかし、通常的神経伝導検査は特殊な設備や専門技術が必要であり侵襲性も高いため、がん薬物療法の日常臨床では広く用いられてはいない。本研究で用いた DPNCheck<sup>®</sup>は簡便でベッドサイドで使用が可能であり、

CIPN の早期発見、早期診断に有用である可能性がある。

本研究の限界として、DPNCheck<sup>®</sup>による測定値と従来の神経伝導検査による測定値を比較していない点、および CIPN 患者での検者間信頼性、検者内信頼性を評価していない点があげられる。いずれも健常者、DPN 患者を対象とした先行研究において妥当性、信頼性が検証されており、CIPN 患者においても同様の結果が予想されると考えられる。

#### **【結語】**

DPNCheck<sup>®</sup>は CIPN の客観的、定量的評価に有効であることが示唆され、日常臨床や臨床研究への応用が可能と考えられた。