

【資料】

## ビンカアルカロイド系製剤による化学療法を受けた造血器腫瘍患者の末梢神経障害の実態及びQOLに及ぼす影響：文献レビュー

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Hematological Malignancies Treated with Vinca Alkaloids and Its Impact on Quality of Life: A Literature Review

西ヶ峰晴奈<sup>1)</sup>, 飛田伊都子<sup>2)</sup>

Haruna Nishigamine<sup>1)</sup>, Itoko Tobita<sup>2)</sup>

キーワード：ビンカアルカロイド，造血器腫瘍，末梢神経障害，QOL，文献レビュー

Key Words : vinca alkaloid, hematological malignancies, peripheral neuropathy, quality of life, literature review

### I. はじめに

我が国における造血器腫瘍の罹患率（人口10万対）は、2019年時点で、白血病が11.3、悪性リンパ腫が29.0、多発性骨髄腫が6.0であり、人口の高齢化に伴い年々増加傾向にある（国立がん研究センター、2019）。造血器腫瘍の治療には、抗がん剤による化学療法、造血幹細胞移植、放射線療法などがあるが、特に、化学療法は造血器腫瘍に対して最も効果が期待できる治療の一つといわれている（木崎、2011）。さらに、新規薬剤による化学療法だけでなく支持療法の進歩も相まって、治療成績は大きく向上したといわれている。そのため、造血器腫瘍患者にとって化学療法の治療効果への期待は大きいといえる。

一方で、化学療法を受けた造血器腫瘍患者は様々な副作用を体験する。その中の一つに末梢神経障害があげられ、化学療法誘発性末梢神経障害（Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy；CIPN）と呼ばれる。造血器腫瘍患者の場合、治療のための抗がん剤として頻繁に用いられるビンカ

アルカロイド系製剤に起因することが多いといわれている。ビンカアルカロイド系製剤によるCIPNは、混合性の感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害を来し、両側性が特徴である他、下肢よりも上肢に早く症状が出現し、程度も強いといわれている。また、治療開始から数週間以内に起こり、投与中止後も長期間継続することが多いと報告されている（Haim et al., 1994; Legha, 1986）。CIPNは患者の生命を脅かすことは少ない一方で、その詳細な機序等は未だ不明な点が多く、現在のところ有効な治療法が確立されていないため、原因薬剤の減量或いは中止がその対応策の中心となっているのが現状である（日本がんサポートブケア学会、2017）。このように、CIPNは患者の治療や生活に影響し得る症状であるとともに、患者の生活の質（Quality of Life: QOL）にも影響することが考えられる。Molsらが行ったCIPNとQOLの関係についてのシステムティックレビューでは、ビンカアルカロイド系製剤により治療を受けた患者を対象としている文献のほぼ全てが、CIPNの症状が強いほど、患者のQOL

1) 大阪医科大学大学院看護学研究科博士前期課程, 2) 大阪医科大学看護学部

を低下させる可能性があることが示されたと報告している（Mols et al., 2014）。

したがって、造血器腫瘍患者におけるCIPNに対し早期発見・早期対応できるように、CIPNの発症頻度や時期、程度を把握することは重要であると考える。さらに、造血器腫瘍患者が体験するCIPNとQOLの関係を把握することで、CIPNが患者の日常生活にどのように影響するのかを知ることができると考える。

そこで本研究は、CIPNを呈する造血器腫瘍患者への必要な看護支援への示唆を得るために、ビンカアルカロイド系製剤による化学療法を受けた造血器腫瘍患者のCIPNの実態について国内外の知見を統合し、CIPNが患者のQOLに及ぼす影響を把握することを目的として文献研究を実施した。

## II. 研究方法

### 1. 用語の定義

- ・化学療法誘発性末梢神経障害（Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy；CIPN）：米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology；ASCO）と欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology；ESMO）が示すガイドラインを参考にし、「細胞毒性のある薬剤によって引き起こされる神経症状」と定義する。
- ・生活の質（Quality of Life；QOL）：世界保健機構（World Health Organization；WHO）並びに欧州がん研究機構（European Organization for Research and Treatment of Cancer；EORTC）が示す定義を参考に、「身体的、心理的、社会的な健康を反映した日常生活の活動能力、及び機能レベルや病気のコントロールに対する患者の満足度の2つの要素を複合した状態」と定義する。

### 2. 文献検索の方法

文献検索のデータベースは、医学中央雑誌Web版、CINAHL Plus、MEDLINE、PubMedを用いた（最終検索日：2023年7月27日）。医学中央雑誌Web版では、統制語として「造血器腫瘍」「リンパ系疾患」「末梢神経系疾患」「薬物療法」「抗腫瘍剤」「Vinca Alkaloids」を、キーワードとし

て「化学療法誘発性末梢神経障害」を用いて検索した。CINAHL Plusでは、「Hematological Neoplasms」「Peripheral Nervous System Diseases」「Chemotherapy, Cancer」「Vincristine」「Vinblastine」のシソーラス用語と、「Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy」のキーワードを用いて検索した。MEDLINE及びPubMedでは、「Hematological Neoplasms」「Peripheral Nervous System Diseases」「Vinca Alkaloids」のシソーラス用語と、「Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy」のキーワードを用いて検索した。

### 3. 対象文献の選定

文献の選定基準は、ビンカアルカロイドによる化学療法を受けた造血器腫瘍（悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫）患者を対象としており、CIPNの発症頻度や時期などの詳細及びQOLとの関係について明らかにしているものとした。解説や会議録、小児患者を対象としている文献、日本語と英語以外の言語で書かれた文献は除外した。

### 4. 分析方法

選定した文献について、レビューマトリックス表を作成し整理した。

## III. 結果

### 1. 検索結果

文献検索のプロセスを図1に示した。国内文献における検索では、キーワードを組み合わせて検索した結果、医学中央雑誌Web版にて1,017件がヒットした。重複文献を除くと、861件が抽出された。さらに、条件「原著論文のみ」で絞り込んだところ、250件が抽出された。選定基準と除外基準に基づいてスクリーニングを行った結果、3件が分析対象となった。

英語文献における検索では、キーワードを組み合わせて検索した結果、CINAHL Plusで25件、MEDLINEで699件がヒットした。重複文献を除くと、CINAHL Plusで25件、MEDLINEで638件が抽出された。さらに、条件「all adult」「english」で絞り込んだところ、CINAHL Plusで25件、MEDLINEで194件が抽出された。選定基

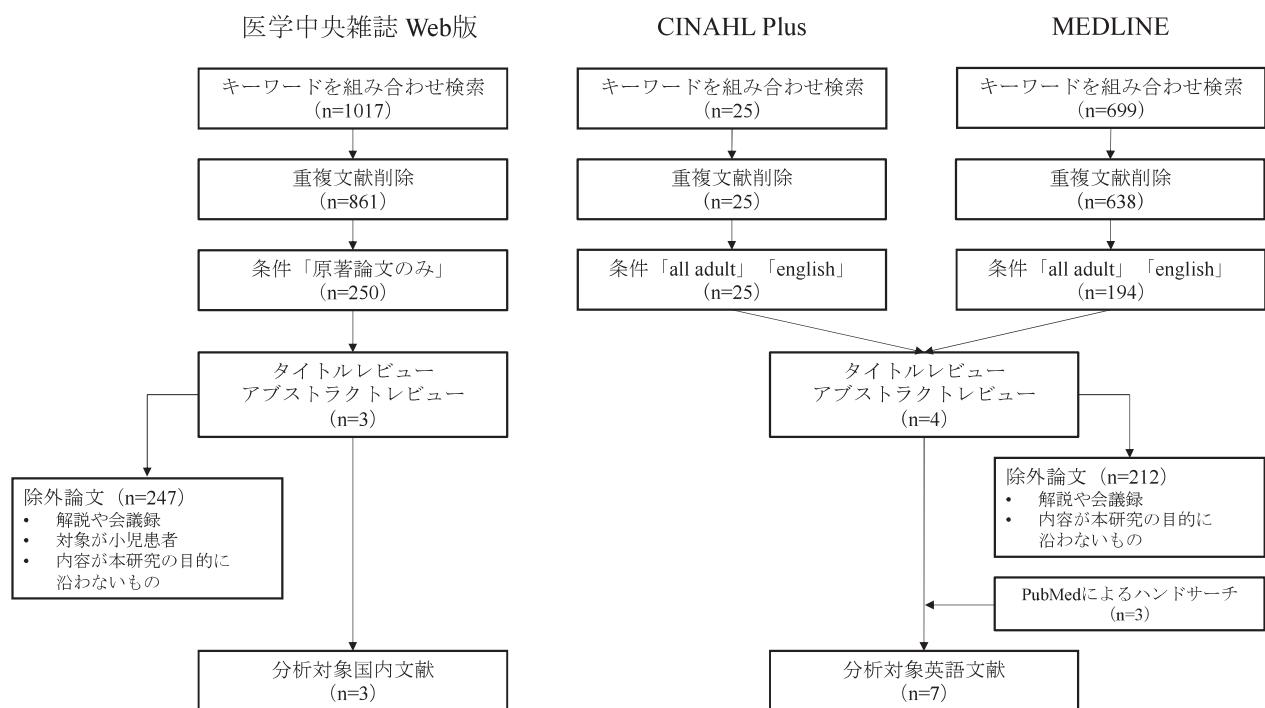


図1 文献検索のプロセス

準と除外基準に基づいてスクリーニングを行った結果、CINAHL PlusとMEDLINE合わせて4件が分析対象となった。これにPubMedによるハンドサーチで得た3件を追加し、英語文献の分析対象は7件となった。

## 2. 研究の概要

分析対象となった文献の概要を表1及び表2に示した。抽出された文献は、1990年代のものが1件、2010年以降が5件、2020年以降が4件であった。対象疾患は、悪性リンパ腫単独のものが4件、造血器腫瘍（悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫）患者を対象としたものが4件、他のがん患者を対象に含めたものが2件であった。薬剤に関しては、ビンカアルカロイド系製剤単独のものが5件、その他の薬剤を含むものが5件であった。

## 3. CIPNの評価方法

国内文献におけるCIPNの評価方法では、造血器腫瘍患者におけるCIPNの評価方法としてVisual Analog Scale(VAS)やNumerical Rating Scale(NRS)など、主にCIPNの程度を評価する方法が用いられていた（壱岐尾他, 2020b；中野幸子他, 2013）。ま

た、作業療法士による調査では、握力計やピンチ力計などの器具による筋力測定の他、手指の知覚・巧緻性を測定するテストが行われていた（壱岐尾他, 2020a；壱岐尾他, 2020b）。

一方で、英語文献においては、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）のようなCIPNの程度を評価する方法の他に、European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20 Items (EORTC QLQ-CIPN20) や Functional Assessment of Cancer Therapy-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) など、CIPNによる症状を包括的に評価するツールが用いられていた（Ajewole et al., 2020; Song et al., 2015; Eikeland et al., 2021; Usta-Yesilbalkan et al., 2019）。

## 4. CIPNの実態

CIPNの程度について、Eikelandら（2021）の研究では、EORTC QLQ-CIPN20による評価にて、1～4の4段階のうち3(多い) または4(とても多い)

表1 分析対象国内文献の概要

1)筆頭著者 文献番号 2)発行年 3)国 4)研究デザイン	5)対象者数 5)32名 6)悪性リンパ腫 (17 名), 大腸癌, 胃 癌, 脳膜がん 7)ピンクリスチン 4)量的記述的研究 (17例), オキサリ プラチナ, nab-パク リタキセル	研究の目的 CIPNを呈したがん患 者の痛み及び疼痛に 対する破局的思考 と, 自覚症状, 上肢 機能, 生活障害との 関連を調べること	データ収集方法 CIPNに対する破局的 思考についてPCS* <sup>1</sup> , CIPNによる痺れ や疼痛症状の程度を VAS* <sup>2</sup> , CIPNによる 生活障害について MHQ* <sup>3</sup> を用いて評価 した。また, 上肢機 能(筋力, 触覚閾 値, 手指巧緻性)に について, 握力計やビ ンチ力計, SWT* <sup>4</sup> , PPT* <sup>5</sup> を用いて測定 した	分析方法 測定結果についてそ れぞれSpearmanの順 位相関係数を求めた	研究の結果 破局的思考と生活障害との間に有意 な相関関係を認めたが, 上肢機能と の間には有意な相関関係は認められ なかった。PCSの下位項目別(反 芻, 無力感, 拡大視)では, 反芻のみ自覚症状と有意な相関関係を認め た
1) 1)壱岐尾優太 2)2020 3)Japan 4)量的記述的研究	5)20名 6)びまん性大細胞型B 細胞, 濾胞性リンパ 腫, 成人T細胞性白血 病, 他 7)ピンクリスチン	ピンクリスチンによ るCIPNを認めた悪性 リンパ腫患者の上肢 を用いた日常生活動 作の困難感と機能障 害について調査し、 その関連を検討する こと	患者立脚型上肢機能 評価であるHand20に て, CIPNによる日常 生活困難感を評価し た。また, 機能評価 (筋力, 触覚閾値, 手指巧緻性)について, 握力とピンチ力 の測定と, SWT, PPTによる評価を実 施した	測定結果についてそ れぞれSpearmanの順 位相関係数を求めた	Hand20の合計得点と、握力 ( $\rho=-0.766$ , $p<0.01$ ) , ピンチ力 ( $\rho=-0.849$ , $p<0.01$ ) との間に有意な負 の相関関係が、SWT ( $\rho=0.476$ , $p=0.03$ ) との間に有意な正の相関関 係が認められた。
2) 1)壱岐尾優太 2)2020 3)Japan 4)量的記述的研究	5)17名 6)悪性リンパ腫 7)ピンクリスチン	ピンクリスチンによ る末梢神経障害に伴 う日常生活上の問題 点を明らかにし、看 護介入として実施で きることは何かを考 察すること	アンケートにて、末 梢神経障害の程度を NRSで評価した。ま た、末梢神経障害の 日常生活への影響に ついて、研究者が作 成した「薬を取り出 すことが難しい」「食 事を食べている時 に箸を使いにく い」「コップ、湯呑 みを持った時に力が 入りにくい」「お風 呂に入った時の温か さ、冷水で手を洗う 時の冷たさを感じに くい」「歩行時躊躇 やすい」「階段が登 りにくい」「痺れが あることで日常生活 に影響がある」「痺 れがあることでスト レスが溜める」の8項 目を6段階で評価し た。インタビュー調 査も同時に行った	アンケート結果につ いて、それぞれ百分 率を算出し比較した	対象者の33.3%が2クール目でCIPN を発症した。その時点でのピンクリ スチンの累積投与量は1.5mg~2.0mg であった。CIPNによる疼痛は、治 療が進むにつれて増強する傾向に あった。CIPNによる日常生活の困 難について、最も回答頻度が高かつ たものは「歩行時躊躇やすい」 (52.94%) であった

\*1 : Pain Catastrophizing Scale

\*2 : Visual Analog Scale

\*3 : Michigan Hand Outcomes Questionnaire

\*4 : Semmes-Weinstein Monofilaments Test

\*5 : Perdue Pegboard Test

表2 分析対象英語文献の概要

1)筆頭著者 文献 番号 4)研究デザイン	2)発行年 3)国 5)対象者数 6)疾患 7)薬剤	研究の目的	データ収集方法	分析方法	研究の結果
1)Siri A. Eikeland 2)2021 3)Norway 4)量的記述的研究	5)303名(健常者からなるコントロール群 6)606名) 7)ホジキンリンパ腫 CIPNの有症率と、健康関連QOL (Health Related Quality of Life : HRQOL)への関連要因を調査すること	ホジキンリンパ腫の長期生存者におけるCIPNの有症率と、健康関連QOL (Health Related Quality of Life : HRQOL)への関連要因を調査すること	ホジキンリンパ腫に対する化学療法を受けた後10年以上生存している対象者に対し、SF-36 <sup>*1</sup> , SCQ <sup>*2</sup> , EORTC QLQ-CIPN20 <sup>*3</sup> から構成される質問紙にて調査した	対象者のグループと、規範的な人口からなる対照群を比較し、t検定とカイ二乗検定を用いてその差を求めた	EORTC QLQ-CIPN20にて1項目以上3点（多い）または4点（とても多い）と回答した対象者は49%であった一方、コントロール群は8%であつた ( $p<0.001$ )。対象者が最も頻繁に3または4と回答した項目は、手足先の麻痺、疼痛、めまい、目のかすみに関する項目であった。対象者における多変量解析では、併存疾患の数 ( $p<0.001$ ) 及び女性であること ( $p=0.05$ ) がCIPNの増加と有意に関連していた。EORTC QLQ-CIPN20のスコアが高いほど、SF-36における「身体的側面のQOLサマリースコア」及び「精神的側面のQOLサマリースコア」の低下に関連していた ( $p<0.001$ )
1)Veronica B. Ajewole 2)2020 3)USA 4)前向きコホート研究	5)28名 6)悪性リンパ腫、多発性骨髄腫 7)ホジキンリンパ腫 CIPNの発生率と症状発現に関するデータを作成すること	3次医療機関において、CIPNの発生率と症状発現に関するデータを作成すること	FACT/GOG-Ntx <sup>*4</sup> (version4.0) を用いて、化学療法による神経毒性とQOLについて調査した。化学療法1クール目 (開始～2週間以内) をベースラインとし、6週目 (4～8週以内) , 12週目 (10～14週以内) の計3回調査を実施した	FACT/GOG-Ntxスコアの変化について、対応のあるt検定を用いて行った。市販のサプリメントの投与状況、診断及び化学療法の種類の層間でサブグループ解析を実施した	FACT/GOG-NtxのうちNtxスコアの平均（標準偏差）は、ベースライン時36.5 (6.6) , 6週時34.0 (8.3) , 12週時30.6 (7.6) であった。ベースラインから6週目で-2.7点 (95%CI:-5.5～0.1, $p=0.061$ ) , 12週目で-6.0点 (95%CI:-8.8～-3.2, $p<0.001$ ) 変化した。ベースラインからのスコアの有意な低下（低下率10%以上）であった対象者は、6週目に36%, 12週目に67%であった。FACT/GOG-NtxのうちFACTスコアは、ベースラインから6週目で-3.9点 (95%CI:-8.7～0.8, $p=0.101$ ) , 12週目で-12.1点 (95%CI:-18.6～-5.7, $p<0.001$ ) 変化した
1)Oznur Usta-Yesilbakan 2)2019 3)Turkey 4)量的記述的研究	5)115名 6)ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫 7)ホジキンリンパ腫 CIPNの関係を調査すること	初めての化学療法且つ少なくとも3クール以上を受けた患者に化学療法を受けた造血器腫瘍患者における末梢神経障害とQOLの関係を調査すること	初めの化学療法且つ少なくとも3クール以上を受けた患者に化学療法を受けた造血器腫瘍患者における末梢神経障害とQOLの関係を調査すること	正規分布のデータはShapiro-Wilk検定を使用し、正規分布でない2群の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いて分析した	CTCAEの「末梢性感觉ニューロパチー「末梢性運動ニューロパチー」における対象者の分布は、Grade0（無症状）は63.5%，Grade1（中等度の症状）は27.8%，Grade2（重篤な症状）は8.7%，Grade3（生命を脅かす）は0%，Grade4（死亡）は0%であった。CTCAEにて、Grade1～Grade2と診断された対象者のEORTC QLQ-CIPN20における感覚・自律神経下位尺度平均得点は、神経障害のない患者の得点よりも有意に高かつた（それぞれ $p=0.001$ , $p=0.047$ ）
1)Arya Shah 2)2018 3)USA 4)量的記述的研究	5)509名 6)記載なし 7)ホジキンリンパ腫 CIPNの有症率と障害の代用マーカーとの間のオッズ比及び95%信頼区間を算出した	神経毒性化学療法の用量制限の副作用として一般的なCIPNの疾患負担を評価すること	AAN criteria <sup>*6</sup> を用いて、神経障害に対応する特定の単語を電子的に検索することで評価した	多変量ロジスティック回帰分析にて、CIPNと障害の代用マーカーとの間のオッズ比及び95%信頼区間を算出した	対象者の52.7%がCIPNを発症した。ビンカアルカロイド系製剤のうち、ビンクリスチンを投与された対象者の61%, ビンプラスチンを投与された対象者の37%, ビノレルビンを投与された対象者の50%がCIPNを発症した。薬剤の曝露から最初に症状が記録されるまでの期間の中央値は71日であった。CIPNによる日常生活への影響では、CIPNがある群では、CIPNがない群に比べ、手足先の痺れと鋭い疼痛 (OR:4.56, 95%CI:2.76～7.54) 痛みによる困難感 (OR:1.55, 95%CI:1.06～2.26) を訴える傾向が有意に高かつた

	1)筆頭著者 文献 番号 4)研究デザイン	2)発行年 3)国 5)対象者数 6)疾患 7)薬剤	研究の目的	データ収集方法	分析方法	研究の結果
5	1)Song, Chi Eun 2)2015 3)Korea 4)量的記述的研究	5)66名 6)非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、多発性骨髄腫 7)ビンクリスチン、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミド	CIPNの症状を持つ患者に対し、EORTC QLQ-C30 <sup>*7</sup> (version3.0)とEORTC QLQ-CIPN20の韓国語版で構成された質問紙を用いて調査した	CIPNの症状を持つ患者に対し、EORTC QLQ-C30 <sup>*7</sup> (version3.0)とEORTC QLQ-CIPN20の韓国語版で構成された質問紙を用いて調査した	対象者の一般属性及び臨床特性とEORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-CIPN20における得点の差は、Mann-WhitneyのU検定とクラスカルウォリス検定を用いて算出した。EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-CIPN20の得点	対象者の39.4%が治療後4ヶ月、34.8%が治療後5~24ヶ月、25.8%が治療後25ヶ月以降にCIPNを発症した。EORTC QLQ-CIPN20において手足先の痺れ、麻痺、鋭い疼痛に3点(多い)または4点(とても多い)と回答した対象者の割合は、上肢でそれぞれ19.7%, 30.3%, 15.2%, 下肢でそれぞれ36.4%, 42.4%, 30.3%であった。EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-CIPN20における下肢症状は、全般的健康状態尺度(rho=-0.243, p=0.050)及び機能的尺度(rho=-0.469, p=0.002)において、Spearman(0.002)と負の相関を示し、症状の順位相関係数を求めた。CIPNに関する上肢症状と健康関連QOLとの間に相関はみられなかった
6	1)Byung-Jo Kim 2)2010 3)Korea 4)前向きコホト研究	5)32名 6)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 7)ビンクリスチン	CIPNがびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者のQOLに及ぼす影響を調査すること	化学療法前にNSS <sup>*8</sup> 及びNDS <sup>*9</sup> 、神経伝導検査を用いて評価を用いて来院者間で比較した。臨床的特徴と神経障害との関係はカイ二乗分析により評価した。ペースラインのQOL得点は、神経障害のある患者とない患者との間で対応のない6回目の化学療法後(1ヶ月後)、6回目の化学療法後(6ヶ月まで)に繰り返し実施された	化学療法前にNSS <sup>*8</sup> 及びNDS <sup>*9</sup> 、神経伝導検査を用いて評価を用いて来院者間で比較した。臨床的特徴と神経障害との関係はカイ二乗分析により評価した。ペースラインのQOL得点は、神経障害のある患者とない患者との間で対応のない6回目の化学療法後(1ヶ月後)、6回目の化学療法後(6ヶ月まで)に繰り返し実施された	CIPNは、 NSS及びNDSによる評価では84.4%、神経伝導検査による評価では43.8%の対象者に認めた。CIPNがある対象者は、 CIPNがない対象者と比較して、身体機能を含む主に身体的健康状態に関する領域でQOLの悪化を示した。NSS及びNDSのスコアは、SF-36における「身体的苦痛」及び「活力」と有意な関連を示した。神経障害を有する患者の連続評価では、化学療法中はQOL及び神経障害の症状スコアが悪化し、化学療法後にはこれらの値が改善した
7	1)Nissin Haim 2)1994 3)Israel 4)前向きコホト研究	5)104名 6)悪性リンパ腫 7)ビンカアルカロイド	ビンクリスチンの投与量と疾患の転帰の間に相関があるという仮説について、前向き研究では様々な併用療法を受けた悪い抗がん剤の毒性について評価した	WHO criteria <sup>*10</sup> を用いて抗がん剤の毒性について評価した	それぞれのデータについて記述統計量を算出した	対象者の92%が、少なくとも一つ以上のCIPNの症状を報告した。重症度はほとんどが軽度または中等度であった。便秘は、初回投与から数日後に患者の59%に発現した。知覚異常は患者の78%に発現し、ビンクリスチン1~6回投与後に認められた(中央値は2回投与)。運動機能に関する症状はビンクリスチン投与1~8回後(中央値は4回投与)に出現し、手指の動きにくさ、巧緻運動障害、歩行障害などがみられた。このような症状は患者の38%に認めた。運動機能の低下は、下肢(25%)より上肢(31%)に多く認められた。患者の45%に高頻度の筋痙攣が認められた

\*1 : Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey

\*2 : Self-administered Co-morbidity Questionnaire

\*3 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20 Items

\*4 : Functional Assessment of Cancer Therapy- Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity

\*5 : Common Terminology Criteria for Adverse

\*6 : American Academy of Neurology criteria for clinical research

\*7 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Items

\*8 : Neuropathy Symptom Score

\*9 : Neuropathy Disability Score

\*10 : World Health Organization criteria

に1項目以上回答した対象者は49 %であった一方、健常者から構成されるコントロール群は8 %であった。また、対象者が最も頻繁に3または4と回答した項目は、手足先の麻痺、疼痛、めまい、目のかすみに関する項目であった (Eikeland et al., 2021)。Usta-Yesilbalkanら (2019) は、CTCAEの「末梢性感覚ニューロパシー」「末梢性運動ニューロパシー」における対象者の分布として、Grade 0(無症状) は63.5 %, Grade 1(中等度の症状) は27.8 %, Grade 2(重篤な症状) は8.7 %, Grade 3(生命を脅かす) は0 %, Grade 4(死亡) は0 %であったことを報告した。また、CIPNによる日常生活への影響を調査したところ、CIPNがある群とCIPNがない群を比較すると、手足先の痺れと鋭い疼痛、疼痛による困難感を訴える傾向が有意に高かったが、具体的な日常生活の困難（階段が登りにくい、食事の準備が難しい等）については、両群に有意な差はなかったとする報告があった (Shah et al., 2018)。Songら (2015) は、EORTC QLQ-CIPN20において手足先の痺れ、麻痺、鋭い疼痛の項目に3(多い) または4(とても多い) と回答した対象者の割合は、上肢でそれぞれ19.7 %, 30.3 %, 15.2 %, 下肢でそれぞれ36.4 %, 42.4 %, 30.3 %であり、上肢より下肢にCIPNの症状を訴える者が多かったことを報告した。

CIPNの発症頻度については、Usta-Yesilbalkanら (2019) が、対象者の36.5 %にCIPNが発症したと報告した。Usta-Yesilbalkanら (2019) は、CTCAEでCIPNの有無と程度を評価した後、EORTC QLQ-CIPN20でCIPNの症状の種類などを評価していた。一方で、Shahら (2018) は、対象者の電子カルテを検索し、American Academy of Neurology criteria for clinical research (AAN criteria) を用いて神経障害に関する単語を検索することによって調査すると、CIPNの発症頻度は52.7 %であったと報告した。さらに、Shahら (2018) の研究では、ビンカアルカロイド系製剤のうち、ビンクリスチンを投与された対象者の61 %、ビンプラスチンを投与された対象者の37 %、ビノレルビンを投与された対象者の50 %がCIPNを発症していた。

Haimら (1994) は、World Health Organization criteria (WHO criteria) を用いて、医療者が客観的に評価したところ、対象者の92 %にCIPNを認めたと報告した。また、Kimら (2010) による調査では、Neuropathy Symptom Score (NSS) 及びNeuropathy Disability Score (NDS) による評価では対象者の84.4 %、神経伝導検査による評価では対象者の43.8 %にCIPNを認めたと報告した。

CIPNの発症時期に関して、対象者の33.3 %が治療2ケール目にCIPNを発症したとする報告 (中野幸子他, 2013) や、対象者の67%が治療開始から12週間以内にCIPNを発症したとする報告 (Ajewole et al., 2020)、対象者の39.4 %が治療開始後4ヶ月、34.8 %が治療開始後5～24ヶ月、25.8 %が治療開始後25ヶ月以降にCIPNを発症したという報告 (Song et al., 2015) がなされていた。

## 5. CIPNがQOLに及ぼす影響

造血器腫瘍患者におけるCIPNがQOLに及ぼす影響について、分析対象文献はいずれもCIPNは患者のQOLを低下させる可能性があることを示していた (Song et al., 2015; Eikeland et al., 2021; Kim et al., 2010; Usta-Yesilbalkan et al., 2019)。QOLはMedical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) や、the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Items (EORTC QLQ-C30) によって測定された。悪性リンパ腫のうち、ホジキンリンパ腫10年生存者を対象とした研究では、EORTC QLQ-CIPN20のスコアと、SF-36のうち「身体的側面のQOLサマリースコア」及び「精神的側面のQOLサマリースコア」には負の相関関係があることが示された (Eikeland et al., 2021)。対象者をびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に限定した研究では、CIPNは特に身体的健康感に関するQOLを悪化させる可能性があることが示されていた (Kim et al., 2010)。Songら (2015) は、CIPNの上肢における症状とHRQOLに相関関係がなかったことを報告した一方で、CIPNの下肢における症状は、QOLのうち全体的健康状態尺度及び機能尺度と負の相関を示し、症状尺度と正の相関を

示したことを報告した。

## N. 考察

### 1. CIPNの症状及び発症頻度

本文献レビューによりビンカアルカロイド系製剤によるCIPNを発症した患者は、自覚症状として手足先の痺れ、麻痺、疼痛を体験することが多いことが示された (Song et al., 2015; Eikeland et al., 2021; Shah et al., 2018)。Usta-Yesilbalkanら (2019) の研究では、CTCAEの「末梢性感覺ニューロパシー」「末梢性運動ニューロパシー」における対象者の分布にて、Grade 0(無症状), Grade 1(中等度の症状), Grade 2(重篤な症状)に割合が集中していた。これは、CIPNが生命を脅かすことは比較的少ない (日本がんサポートイブケア学会, 2017) とする報告と一致しているといえる。症状としては、Songら (2015) が痺れ、麻痺、疼痛、筋痙攣について評価し、上肢より下肢にこれらの症状を呈する者が多いと報告する一方、Haimら (1994) は運動機能のみの評価であるものの、足よりも手に症状が出現すると報告している。これらの結果から、CIPNの症状は下肢に起こりやすい一方で、細かい動作を担う上肢と比較して下肢の運動機能の低下は自覚し難い可能性が考えられる。

CIPNの症状のうち、手足先の痺れや筋力低下などの感觉・運動神経障害は患者にとって認識しやすい症状であるが、自律神経障害は他の副作用と鑑別が難しいだけでなく、重症でない限り患者と医療者の双方が気付きにくい (Cavaletti et al., 2011)。そのため、CIPNは感觉・運動・自律神経症状をより包括的に評価する必要があると考えられる。しかしながら、ビンカアルカロイド系製剤が投与された造血器腫瘍患者のCIPNの実態に関する報告は、未だ少数であるのが現状であった。

CIPNの発症頻度は、研究によって大きな幅があった。Usta-Yesilbalkanら (2019) の研究では、CIPNを発症した対象者は36.5 %と、分析対象文献の中では最も頻度が低かった。この研究は、ビンカアルカロイド系製剤を投与された悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫などの造血器腫瘍を持

つ患者約100名を対象に、医療者がCTCAEを用いてCIPNの程度を評価し、症状があった患者を対象にEORTC QLQ-CIPN20による質問紙を用いて評価した調査であった。つまり、Usta-Yesilbalkanら (2019) が報告したCIPNの頻度は、医療者による客観的評価によるものであると考えられる。一方、Kimら (2010) の研究では、CIPNの測定方法によって結果に差異があったことが報告されていた。現在のところCIPNの明確な診断基準はないため、評価方法は統一されていない。医療者による客観的評価と患者の主観的評価では、医療者による客観的評価の方が過小評価しやすい傾向にあることが指摘されている (卯野木他, 2017)。そのため、Kimら (2010) の研究による神経電動検査のような客観的評価と、NSS及びNDSのような患者の主観的評価では、主観的評価の方が客観的評価より高頻度であったと考えられる。Shahら (2018) の研究は、対象者の電子カルテを検索し、AAN criteriaを用いて神経障害に関する単語を検索することによって得たデータであることが、他の研究の方法と異なっていた。対象者は約500名と比較的多数である一方で、対象者の疾患や、投与される薬剤に制限を設げずに行った調査であることから、他のCIPNを引き起こす薬剤の発症率が影響した結果であったと考えられる。Haimら (1994) の研究では、CIPNを呈した対象者は92 %であり最も多かった。これは、この研究に参加した対象者に投与されていたビンクリスチンの投与量が制限量とされる2 mgを15 ~ 28 %增量して投与されていたことが影響していると考えられる。しかし、Haimら (1994) の研究以外でCIPNとビンカアルカロイド系製剤の累積投与量の関係を検討しているものではなく、薬剤の累積投与量とCIPNの関係を示すには研究結果の蓄積が必要である。

### 2. CIPNの発症時期

CIPNの発症時期に関しては、治療開始後数週間～数ヶ月程度から発症することが多いと示されていた (Ajewole et al., 2020; 中野幸子他, 2013)。中野幸子ら (2013) の研究では、CIPNによる疼痛は、治療が進むにつれて増強する傾向にあると報告

されていた一方で、Ajewoleら（2020）の研究では、治療開始から12週目まで、徐々にCIPNによる症状が軽快していったことを示していた。中野幸子ら（2013）の研究は、化学療法開始から6クール目もしくは8クール目まで行われた調査であったのに對し、Ajewole（2020）らの研究は、化学療法開始から12週目までの調査であった。また、Ajewole（2020）らの研究では、対象者のCIPNがいつ発症したのか、2回目以降の薬剤投与がいつであったのかについて明確にされていなかった。化学療法のレジメンによって薬剤の投与期間や休薬期間が異なるため、ビンカアルカロイド系製剤によるCIPNの発症時期を特定するには、化学療法のレジメンを統一した縦断研究が求められる。

### 3. CIPNとQOLの関係

CIPNは、特に身体的な健康感や精神面のQOLに影響を及ぼすことが示された（Song et al., 2015; Eikeland et al., 2021; Kim et al., 2010）。これらの文献においては、造血器腫瘍患者のCIPNがQOLを低下させる可能性があることが示唆されていた一方で、我が国における造血器腫瘍患者を対象とした報告は見当たらなかった。CIPNは主観的な症状であり、その表現は国の文化や言語によって異なるため、我が国の造血器腫瘍患者が体験するCIPNとQOLの変化に着目し研究することは意義があると考えられる。さらに、CIPNは医学的に推奨される治療が未だ確立しておらず、患者自身が対処法を開発し実践している側面がある（中野宏恵, 2020）。そのため、患者がCIPNに対し上手く対処行動をとれない場合、症状そのものに苦痛を感じるだけでなく、生活に困難が生じ、結果的に患者のQOLに影響することが考えられる。したがって、ビンカアルカロイド系製剤を投与された造血器腫瘍患者におけるCIPNに対して、患者自身がどのような対処行動をとっているのかを知ることが、CIPNへの看護支援への示唆を得るために必要であると考える。

### V. 研究の限界と今後の課題

本研究の限界は、文献検索を医学中央雑誌Web版、CINAHL Plus、MEDLINE、PubMedに限定

したこと、言語を日本語と英語に限定したことである。これにより、ビンカアルカロイド系製剤を投与された造血器腫瘍患者のCIPNの実態とQOLに及ぼす影響について、国内外の知見を十分に網羅できたとはい难以。また、CIPNを引き起こす薬剤はビンカアルカロイド系製剤に限らず、様々な薬剤について研究が行われているため、それらとの比較が必要かもしれないが、その検討には至っていない。

### VI. 結論

CIPNを呈する造血器腫瘍患者への必要な看護支援への示唆を得るために、ビンカアルカロイド系製剤による化学療法を受けた造血器腫瘍患者のCIPNの実態について国内外の知見を統合し、CIPNが患者のQOLに及ぼす影響を把握することを目的として文献研究を実施したところ、次のことが明らかになった。

1. ビンカアルカロイド系製剤によるCIPNを発症した患者は、自覚症状として手足先の痺れ、痛み、麻痺を体験することが多いと考えられる。CIPNには感覚・運動・自律神経障害があり、それらをより包括的に評価することが望ましいと考えられるが、我が国におけるビンカアルカロイド系製剤を投与された造血器腫瘍患者のCIPNを対象にした調査において、CIPNを包括的に評価できる尺度を用いて調査しているものはなかった。
2. ビンカアルカロイド系製剤を投与された造血器腫瘍患者のCIPNの発症頻度は、研究によって様々な報告がなされていた。CIPNを測定する方法は様々であるが、医療者による客観的評価と、患者自身による主観的な評価には差異が出る可能性がある。
3. CIPNは、ビンカアルカロイド系製剤を投与されてから、数週間後程度で発症することが多いと考えられる。しかし、レジメンによって投与期間や休薬期間が異なるため、レジメンを統一して調査する必要がある。
4. 英語文献において、ビンカアルカロイド系製剤によるCIPNは、造血器腫瘍患者のQOLに影

響を及ぼす可能性があることが示されていた。CIPNは医学的に推奨される治療が未だ確立していないため、今後はCIPNを持つ患者の対処行動とQOLの関係について調査が必要であると考える。

## 利益相反

本研究における利益相反は存在しない。

## 文献

- Ajewole VB, Cox JE, Swan JT, et al.(2020): Incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy within 12 weeks of starting neurotoxic chemotherapy for multiple myeloma or lymphoma: a prospective, single-center, observational study, *Supportive Care in Cancer*, 28 (4), 1901-1912.
- Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, et al. (2011): Chemotherapy-induced neuropathy, *Current Treatment Options in Neurology*, 13 (2), 180–190.
- Eikeland SA, Smeland KB, Mols F, et al. (2021): Chemotherapy-induced peripheral neuropathy after modern treatment of Hodgkin's lymphoma; symptom burden and quality of life, *Acta Oncologica*, 60 (7), 911-920.
- Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, et al. (1994): Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas, *Cancer*, 73 (10), 2515-2519.
- 壱岐尾優太, 佐賀里昭, 入江啓輔, 他 (2020a) : 化学療法誘発性末梢神経障害を呈した悪性リンパ腫患者の日常生活活動作困難感と機能障害との関連. 日本作業療法研究学会雑誌, 23(1), 47-52.
- 壱岐尾優太, 佐賀里昭, 中野治郎, 他 (2020b) : 化学療法誘発性末梢神経障害を呈したがん患者の破局的思考と自覚症状、上肢機能および生活障害との関連, *Palliative Care Research*, 15 (4), 331-338.
- Kim BJ, Park HR, Roh HJ, et al. (2010): Chemotherapy-related polyneuropathy may deteriorate quality of life in patients with B-cell lymphoma, *Quality of Life Research*, 19 (8), 1097-1103.
- 木崎昌弘 (2011) : 白血病・リンパ腫・骨髓腫－今日の診断と治療 第4版第1刷, 15, 中外医学, 東京.
- 国立がん研究センター (2019): がん情報サービス「がん統計」(全国がん登録), [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/data/dl/index.html#a14](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14)(最終閲覧日: 2023年2月15日)
- Legha SS (1986): Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management, *Med Toxicol*, 1 (6), 421-427.
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. (2020): Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update, *Journal of Clinical Oncology*, 38 (28), 3325-3348.
- Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, et al. (2014): Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review, *Support Care Cancer*, 22 (8), 2261-2269.
- 中野宏恵, 竹田元美, 松岡和美 (2020) : 化学療法誘発性末梢神経障害を体験する患者の症状マネジメントの方略, 兵庫県立大学看護学部・地域ケア開発研究所紀要, 27, 25-38.
- 中野幸子, 西林愛, 長迫千春, 他 (2013) : ビンクリスチンを用いた化学療法による末梢神経障害－日常生活への影響に注目して－, 中国四国地区国立病院機構・国立療養所看護研究学会誌, 8, 64-67.
- 日本がんサポートイズケア学会 (2017) : JASCCがん支持医療ガイドシリーズ 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 第1版第1刷, 17, 金原出版, 東京.
- Shah A, Hoffman EM, Mauermann ML, et al. (2018): Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89 (6), 636-641.
- Song CE, Kim H, Lee ES (2015): Relationship between chemotherapy-induced peripheral neuropathy and quality of life in patients with hematologic malignancies, *Korean Journal of Adult Nursing*, 27 (3), 358-366.
- 卯野木理紗子, 小松浩子 (2017) : がん患者の化学療法誘発性末梢神経障害に対するアセスメントツールに関する文献レビュー, 日本がん看護学会誌, 31, 130-136.
- Usta-Yesilbalkan O, Ozkaraman A, Lafci C (2019): The evaluation of quality of life associated with peripheral neuropathy in patients with hematologic cancer, *International Journal of Caring Sciences*, 12 (1), 395-402. Retrieved from <https://www.proquest.com/docview/2236686197?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>