

神経障害発現に及ぼすシスプラチン分割投与の影響

早川 達*¹, 佐藤真由美², 廣畑多恵³, 戸津佐和子³, 牧野あずさ³,
和田佳子³, 佐藤秀紀³, 猪爪信夫¹, 藤田昭久⁴, 関根球一郎⁴

北海道薬科大学薬物治療学分野¹

倶知安厚生病院薬局²

北海道恵愛会札幌南三条病院薬局³, 同呼吸器内科⁴

Impact of Divided Dose Schedule for Cisplatin (CDDP) on Development of Peripheral Neuropathy

Toru Hayakawa*¹, Mayumi Sato², Tae Hirohata³, Sawako Totu³, Azusa Makino³,
Yoshiko Wada³, Hideki Sato³, Nobuo Inotsume¹, Akihisa Fujita⁴ and Kyu-ichiro Sekine⁴

Department of Pharmacology and Therapeutics,

Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy¹

Department of Pharmacy, Kuttyan Kousei Hospital²

Department of Pharmacy, Hokkaido Keiaikai Sapporo Minami-sanjo Hospital³

Division of Respiratory Disease, Hokkaido Keiaikai Sapporo Minami-sanjo Hospital⁴

〔 Received August 10, 2005
Accepted November 13, 2005 〕

Several methods have been tried in reducing the adverse effects of chemotherapy, one of them divided dose schedules for chemotherapy agents. In the present study, we evaluated the impact of a divided dose schedule for cisplatin (CDDP) on the development of peripheral neuropathy.

The study subjects were 7 Non Small Lung Cancer patients who developed peripheral neuropathy. All patients treated received CIC therapy (CDDP: 20 mg/m², day 1-4, ifosfamide: 1500 mg/m², day 1-4, irinotecan: 60 mg/m², day 1, 8, 15) according to a divided dose schedule. We based our neuropathy evaluation on the medical records, medication history and nursing records of these subjects.

As for neuropathy symptoms, there were 6 cases of numbness and one case of distal paresthesia in the hands or legs, which were considered to be caused by CDDP. Peripheral neuropathy is generally expected to occur after the administration of approximately 300 mg/m² of CDDP. In our study, the mean total dose of CDDP was 330.1 ± 67.3 mg/m², that for ifosfamide 25716.8 ± 6013.1 mg/m² and that for irinotecan 662.3 ± 158.0 mg/m².

The conclusion of our study was that peripheral neuropathy occurred after the administration of approximately 300 mg/m² of CDDP for both the conventional and divided dose schedules.

Key words — peripheral neuropathy, cisplatin, chemotherapy, divided dose

緒言

これまで癌化学療法の多くのケースで投与量制限因子であった血液障害や消化管障害への対策が大きく改善し、癌化学療法剤の増量やクール数の増加、多剤併用療法が可能となった。それに伴い、神経障害の発現頻度が

増加しているともいわれている¹⁾。

しかし、癌化学療法による神経障害は、現時点で確立された有効な治療はなく、末梢神経障害の場合、一度発現すると改善に長期間かかり、中枢神経障害の場合は不可逆的になりやすい^{1,2)}。そのため、神経障害の早期発見と発現の予測が重要となる。

cisplatin(CDDP)による神経障害の発現を左右する要

* 北海道小樽市桂岡町7-1; 7-1, Katuraoka-cho, Otaru-shi, Hokkaido, 047-0264 Japan

因として、総投与量が挙げられている。多くの報告¹⁻⁷⁾によると、総投与量が300~400mg/m²を超えると発現頻度が高くなるとされている。血液障害などの有害反応は、化学療法剤の分割投与により1回投与量を減量することで重症度が軽減されることが明らかとなっており⁸⁾、CDDP分割投与方法であるCIC療法(CDDP:20mg/m², days 1-4, ifosfamide(IFM):1.5g/m², day 1-4, irinotecan(CPT-11):60mg/m², day 1, 8, 15)においても良好な成績が得られている⁹⁾。しかし、神経障害の発現に及ぼす分割投与の影響の検討は、一部の化学療法剤で行われているにすぎず、肺がん化学療法で使用頻度の高い薬剤の一つであるCDDPによる神経障害についての検討の例は少ない。

そこで、CDDPの1回投与量が20mg/m²の分割型CIC療法施行症例において、神経障害が発生するまでの総投与量を調査することで、一括投与のケースと比較して、神経障害の発現にどのような違いがあるのか検討を行った。

対象・方法

1999年1月から2004年3月に、北海道恵愛会札幌南一条病院および施設拡張により診療体制をそのまま移行した北海道恵愛会札幌南三条病院にて分割型CIC療法(Table 1)を施行した非小細胞肺癌患者46例のうち、神経障害が発現した18例を調査の対象とした。神経障害の判定および分類は、NCI-CTC(Common Toxicity Criteria NCI-CTC Version 2.0)¹⁰⁾により行った。

調査にはカルテ、服薬指導記録、看護記録を使用し、患者背景、神経障害症状、化学療法剤の累積投与量、1回投与量、神経障害発現までの治療期間、併用薬剤の調査を行った。なお、本研究は北海道南一条および三条病院倫理・治験委員会の承認を得て実施した。

Table 1. 分割型CIC療法のプロトコール

	投与量	day1	2	3	4	5	6	7	8	...	15
GDDP	20mg/m ²	↓	↓	↓	↓						
IFM	1500mg/m ²	↓	↓	↓	↓						
CPT-11	50mg/m ²	↓							↓		↓
5HT ₃ -RA		↓	↓	↓	↓					↓	↓
DEX	32mg	↓	↓	↓	↓						
	16mg					↓	↓				
	8mg								↓	↓	

CDDP: シスプラチン, IFM: イホスファミド,
CPT-11: 塩酸イリノテカン
5HT₃-RA: ラモセトロン0.3mg またはアザセトロン10mg, DEX: デキサメサゾン

結 果

1. 患者背景

調査対象とした患者のうち、以下の基準に該当した患者は評価より除外した。

- ①重篤な腎障害、肝障害を合併している患者
- ②糖尿病などの神経障害性疾患を合併している患者
- ③分割型CIC療法以外のプロトコールの施行経験があった患者

調査対象とした18例のうち、上記の基準に該当した11例を除いた7例を評価対象とした。除外理由として、合併症による神経障害である可能性が否定できない患者が3例、他のプロトコールの施行経験があった患者が8例であった。

評価対象とした患者背景をTable 2に示す。性別は男性4例、女性3例、年齢(中央値)は62歳、病理組織型は腺がんが5例、扁平上皮がんが1例、不明が1例、ステージはⅢBが1例、Ⅳが6例であった。

2. 神経障害症状と治療期間および癌化学療法剤投与量

神経障害発現患者の症状および症状発現までの施行クール数と治療期間をTable 3に示す。

神経障害症状の内訳は、しびれが6例、感覚低下が1例であった。発現部位は、手や足の指先および足裏であった。なお、「末梢神経障害発現」という記録のみの症例が1例あり、詳細については不明であった。症状はいずれも軽度であり、日常生活に支障をきたすものではない。

Table 2. 患者背景

症例	性別	年齢	組織型	STAGE
1	男	78	扁平上皮癌	Ⅳ
2	女	70	腺癌	Ⅳ
3	男	52	不明	Ⅳ
4	女	51	腺癌	Ⅳ
5	男	62	腺癌	Ⅳ
6	女	57	腺癌	ⅢB
7	男	63	腺癌	Ⅳ

Table 3. 神経障害症状と発現までのクール数、治療期間

症例	症状	施行クール数	治療期間
1	しびれ	4	108
2	しびれ	6	243
3	しびれ	4	88
4	しびれ、感覚低下	4	195
5	不明	4	97
6	しびれ	6	237
7	しびれ、味覚障害	3	70
平均		4.4	148.3

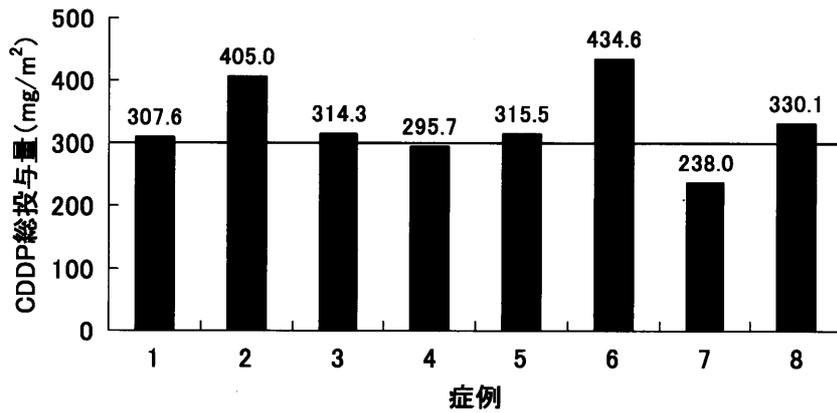


Fig. 1. 神経障害発現までの CDDP 総投与量

く、NCI-CTC (Common Toxicity Criteria NCI-CTC Version 2.0) による分類では grade 1 であった。

神経障害発現までの総クール数は、平均 4.43 ± 1.13 クールであった。治療期間は、 148.3 ± 74.2 日であった。

神経障害発現までの平均総投与量は、CDDP が $330.1 \pm 67.3 \text{ mg/m}^2$ 、IFM が $25716.8 \pm 6013.1 \text{ mg/m}^2$ 、CPT-11 が $662.3 \pm 158.0 \text{ mg/m}^2$ であった。神経障害発現までの各症例の CDDP 総投与量を Fig. 1 に示す。

考 察

CIC 療法で使用される薬剤のうち、主に IFM は傾眠、失見当識、てんかん様痙攣発作などの中枢神経系の神経障害¹⁾、CDDP は指先のしびれやアキレス腱反射低下などの感覚性の末梢神経系の神経障害が発現しやすいとされている⁴⁾。CPT-11 による神経障害の発現は稀である。

本検討では、手足の指先や足裏のしびれといった末梢神経症状が見られ、中枢神経系の有害反応は見られなかった。よって、IFM による神経障害の発生はなく、主に CDDP に起因する症状が発現したと考えられる。施行クール数と治療期間との関係において施行クール数が同じでも治療期間に違いが見られるが、これは血液障害の遷延による各クール間隔延長によるものである。

CDDP 一括投与法で報告されている総投与量に依存する神経障害は、CDDP 分割投与法においても認められるかに興味を持たれた。本検討における分割型 CIC 療法では、CDDP の 1 回投与量が 20 mg/m^2 と少ないにも関わらず、神経障害の発現は CDDP の総投与量が平均 300 mg/m^2 程度で認められた。よって、分割型 CIC 療法においても、総投与量が 300 mg/m^2 程度から神経障害発現のリスクが高まると考えられる。

CDDP による神経障害の発現に影響する他の要因として 1 回投与量が挙げられる。Cavaletti らは、CDDP の総投与量を統一した条件のもと、CDDP 75 mg/m^2 を 3 週間

ごとに投与した症例と、CDDP 50 mg/m^2 を 1 週間ごとに投与した症例の比較を行い、CDDP の 1 回投与量が少ない症例では神経毒性が少ないことを報告している⁴⁾。これは、CDDP 一括投与のプロトコールと比較して軸策へのダメージが少ないためとしている。本検討で対象とした分割型 CIC 療法は、CDDP 20 mg/m^2 を 4 日間連日投与するプロトコールであり、CDDP の投与間隔が短いため、一括投与の場合と神経障害の発現が変わらない傾向となった可能性が考えられる。がんの組織型、ステージが神経障害発現に及ぼす影響については現在明らかにされていない。本検討においても、症例数が限られるため、その影響についての検討はできなかった。

本検討で多く認められた末梢神経障害は、確立された治療法はなく、一度発現すると改善に長期間かかることが多い。そのため、発現を予防することが重要となる。CDDP による神経障害発現のリスクが一括投与の場合と同様に、総投与量 300 mg/m^2 程度から高くなることが明らかとなったため、総投与量をチェックすることで、神経障害の発現を予測し、注意深いモニタリングを行うことが可能となった。

以上より、CDDP 分割型投与法である分割型 CIC 療法においても一括投与法で見られた末梢神経障害が、およそ 300 mg/m^2 で発現することが明らかとなった。

引用文献

- 1) 下山直人, 高橋秀徳, 山本昇, 山下恵美, 神経障害, 日本臨牀, **61**, 995-1000 (2003).
- 2) 真野和夫, 神経障害, 癌と化学療法, **30**, 779-786 (2003).
- 3) 伏木弘, 泉陸一, 神経毒性対策, 癌治療と宿主, **6**, 280-286 (1994).
- 4) G. Cavaletti, L. Marzorati, G. Bogliun, N. Colombo, M. Marzola, M.R. Pittelli, G. Tredici, Cisplatin-induced Peripheral Neurotoxicity is Dependent on Total-dose In-

- tensity and Single-dose Intensity, *Cancer*, **69**, 203-207 (1992).
- 5) 伏木弘, 藤村正樹, 泉陸一, シスプラチンによる末梢神経障害について, 日本癌治療学会誌, **29**, 703-711 (1994).
 - 6) R.J. Cersosimo, Cisplatin Neurotoxicity, *Cancer Treat. Rev.*, **16**, 195-211 (1989).
 - 7) M. LoMonaco, M. Milone, A.P. Batocchi, L. Padua, D. Restuccia, P. Tonali, Cisplatin Neuropathy: Clinical Course and Neurophysiological Findings, *J. Neurol.*, **239**, 199-204 (1992).
 - 8) A. Fujita, T. Ohkubo, H. Hoshino, H. Takabatake, S. Tagaki, K. Sekine, S. Abe, Phase II study of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with stage IIIb and IV non-small-cell lung cancer, *Br. J. Cancer*, **89**, 1008-1012 (2003).
 - 9) 近藤建, 有害反応軽減と薬物低用量投与方法, 日本臨牀, **61**, 1015-1020 (2003).
 - 10) 日本臨床腫瘍研究グループ, National cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0), 日本語訳 JCOG 版第2版, 2001.
 - 11) 木村郁郎, イホスファミド, 最新医学, **41**, 449-457 (1986).