

# 抗がん剤治療による 末梢神経症状と その対応～FOLFOXを中心に～



宮田 佳典  
Yoshinori Miyata  
JA長野厚生連  
佐久総合病院 胃腸科



JA長野厚生連 佐久総合病院

抗がん剤による末梢神経症状は、主観的で個人差が大きいため、患者と接する時間の長い看護師が積極的に聞き出し、早期に対応する必要がある。末梢神経症状の特徴と対応のポイントなどについて、佐久総合病院 通院治療センターの宮田佳典先生に解説してもらった。(編集部)

## がん化学療法と末梢神経症状

### 抗がん剤による末梢神経症状

抗がん剤による神経症状のなかでも比較的よくみられるのが、手足のしびれをはじめとする末梢神経系の症状である。代表的な症状には、四肢末端のしびれ感、知覚性運動失調、深部腱反射の低下、筋力の低下などがある。

これらの症状はきわめて主観的な感覚のため、その訴えには個人差が大きい。手足の指先にピリピリ・ジンジンするような痛みやしびれを感じる、電気が走るような痛みがある、触れている感覚がなくなる、熱い・冷たいがわからなくなる、手足に力が入らない、物をつかみにくくなる、歩いていると転ぶなど実にさまざまだ。また、熱傷や症状の継続による不安感の増強など、神経症状に続発する問題もみられる。

### 末梢神経症状が起こるメカニズム

抗がん剤の投与によって末梢神経症状が起こるメカニズムは、主に神経細胞の軸索変性や神経細胞への直接障害

と考えられている。

ビンカルカロイド系製剤やタキサン系製剤は、がん細胞内の微小管に作用するが、神経細胞の微小管にも同時にダメージを与え、神経症状を引き起こすと考えられている。

プラチナ製剤は、神経細胞に直接ダメージを与え、神経細胞の軸索に障害を来すと考えられている。

### 抗がん剤別の末梢神経症状の特徴

末梢神経症状が起こりやすいとされる抗がん剤には次のようなものがある(表1参照)。

#### 1. プラチナ製剤

( 代表的薬剤：シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン )

##### (1) シスプラチン

**主な症状：**つま先のしびれなど知覚性の末梢神経症状が主体。運動神経障害は少ない。聴神経障害による難聴も引き起こす。

**発現の特徴：**蓄積性があり、投与量が250～500mg/m<sup>2</sup>を超えると発現リスクが高まる。投与中止後も長期間

(数か月～数年間)症状の続くことが多い。回復過程で一過性の症状悪化を起こすこともある。

##### (2) カルボプラチン

**発現の特徴：**神経症状の発現は比較的小さいが、高用量の使用でシスプラチンと同様の神経症状を起こすことがある。

##### (3) オキサリプラチン

**主な症状：**急性の末梢神経症状と蓄積性の末梢神経症状が主体。重篤化すると日常生活に支障を来す機能障害を引き起こす。また、咽頭・喉頭感覚異常により呼吸機能自体に影響は及ぼさないものの呼吸困難や嚥下困難が一過性に起こることがある。

**発現の特徴：**急性の末梢神経症状は投与開始直後から発現し、寒冷刺激により誘発される。蓄積性の末梢神経症状は700～800mg/m<sup>2</sup>を超えると発現リスクが高まる。

#### 2. ビンカルカロイド系製剤

( 代表的薬剤：ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン )

##### (1) ビンクリスチン

**主な症状：**手指の感覚が鈍くなる感覚

鈍麻、異常知覚、下肢の脱力が主体。便秘、イレウス、起立性低血圧、尿閉、嘔声、複視、顔面神経麻痺なども引き起こすことがある。

**発現の特徴：**発現は、1回投与量と総投与量(20～25mg)に相関する。治療開始から数週間以内に必発する。投与中止後も長期間(数年間)症状が続くことが多い。

(2) ビンブラスチン、ビノレルピン  
**主な症状：**ビンクリスチンに類似した障害が発現する。便秘やイレウスを起

こす頻度が比較的高い。

### 3. タキサン系製剤

( 代表的薬剤：パクリタキセル,  
ドセタキセル )

#### (1) パクリタキセル

**主な症状：**手足の異常知覚が主体。神経性疼痛を伴うこともある。運動神経障害、不整脈が発現することもある。

**発現の特徴：**発現は、1回投与量と総投与量に相関し、高頻度に末梢神経症状を起こす。

#### (2) ドセタキセル

**主な症状：**蓄積性の末梢神経症状(感覚・運動神経障害)が発現する。

**発現の特徴：**パクリタキセルに比べて末梢神経症状の発現リスクは少ないとされているが、注意が必要。

#### 4. その他

代謝拮抗薬のシタラビン、アルキル化剤のイホスファミド、プラチナ製剤のネダプラチンなども末梢神経症状を発現する薬剤として知られている。

表1 末梢神経症状を起こしやすい抗がん剤

商品名	一般名	発症時期
タキソール	パクリタキセル	高用量で使用した場合は、初回投与後1～3日程度で発症することがある
オンコビン	ビンクリスチン硫酸塩	ビンクリスチン硫酸塩投与後2か月以内に発症する
ランダ、プリプラチン、プラトシン、シスプラチン注「マルコ」	シスプラチン	静脈内投与1～7回後に出現しやすい
エルプラット	オキサリプラチン	急性症状：投与直後から1、2日以内に発症する 蓄積性症状：700～800mg/m <sup>2</sup> を超えると発現リスクが高まる

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 平成21年5月より改定

## 日常生活における注意点

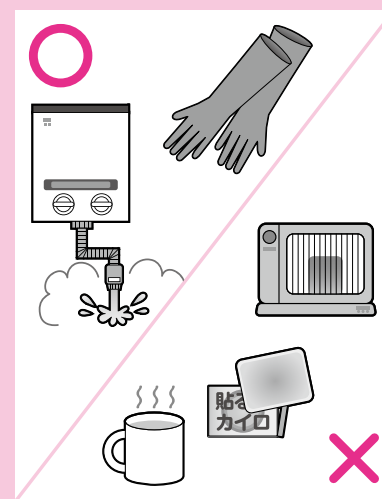
末梢神経の感覚が低下することにより、火傷やケガ、転倒などの危険性が出てくる。看護師は日常生活における注意点についても具体的に指導することが必要である。

#### ●火傷(低温熱傷)の防止対策

- ・食器洗いなどは適温で行う
- ・炊事用のゴム手袋を使用する(感覚がさらに鈍くなると感じる場合は使用しない)
- ・熱いものに触れない
- ・カイロを長時間身につけたままにしない
- ・ストーブの側に長時間いない

#### ●ケガや転倒の防止対策

- ・つまずきそうなものを床に置かない
- ・小さなマットや滑りやすいカーペットなどを敷かない
- ・物を動かすときは家族に手伝ってもらう
- ・居宅内を整理整頓する
- ・外出の際には家族に付き添ってもらう



# 早期発見の工夫とアセスメント

## 早期発見のための問診のポイント

現在のところ末梢神経症状に対する予防法も治療法も確立されていないので、末梢神経症状によるQOL(生活の質)の低下を防ぐには、その徴候や症状を早期に発見し、対応することが何よりも重要になってくる。

しかしながら、他の副作用に比べ、末梢神経症状に対する患者の訴えは、それほど多くない。多様な徴候や症状を呈するため、それが末梢神経症状だと自覚しにくいこともあるが、「治療を中断したくない」と我慢する患者がいるためである。

したがって医療従事者は患者から末梢神経症状の徴候や症状を聞き出す工夫をすることが必要で、とくに患者と接する時間の長い看護師が積極的に働きかけることが大切である。患者の日常生活の問題に注目し、聞き出していくと末梢神経症状の早期発見につながる事が多い(表2)。

当院では、図1に示すフルオロウラシル(5-FU)とレボホリナート(L-LV)にオキサリプラチンを併用する投与方法であるFOLFOX(+ペバシズマブ)投与の際、副作用のセルフチェックシート(表3)を用いて、2週間ごとに患者自身に末梢神経症状の徴候や症状をチェックしてもらっている。このようなツールも潜在化しやすい患者の訴えを引き出すうえで有用である。

表2 日常生活における末梢神経症状の徴候例

### 運動性の神経症状

- 手足が動かしにくい
- 手足に力が入らない
- 物がうまくつまめない
- 文字がうまく書けない
- 靴がうまく履けない
- つまずきやすい、歩けない
- まぶたが下がる

### 感覚性の神経症状

- 手や足の指先がしびれる
- 水がとても冷たく感じる
- 目の焦点が合わない
- 見えにくい
- 声が聞こえにくい
- 耳鳴りがする
- 食べ物の味が変わった
- 臭いが気になる

modified FOLFOX6+ペバシズマブ療法 体表面積 1.6949 m<sup>2</sup> 計画医師 胃腸科 宮田 佳典

5-FUを静脈内に急速投与



薬剤名	算出計算値	投与量	体表面積あたりの投与量	調整率
アバステン	300.0	300	5 mg/kg	100%
ペバシズマブ	0.0	300	317.9	
レボホリナート	339.0	325	200 mg/m <sup>2</sup>	100%
I-LV	-14.0	325	347.4425548	
エルプラット	144.1	140	85 mg/m <sup>2</sup>	100%
L-OHP	-4.1	140	147.6630858	
5-FU(iv)	678.0	650	400 mg/m <sup>2</sup>	100%
5-FU(インフューザー)	4067.9	4050	2400 mg/m <sup>2</sup>	100%

【処方】	投与順番と治療時間	薬品名	使用量
①点滴静注 時間: 薬確認*	12mL	アバステン	300 mg
		生食	100mL
②点滴静注 (全期)		生食	50mL
③点滴静注 時間30分		グラニセトロン(5-HT <sub>3</sub> )	1mg
		デカドロン(Dex)	8mg
		生食	100mL
④点滴静注 時間120分		レボホリナート	325 mg
		5%ブドウ糖液	200mL
⑤静注		5-FU	650 mg
⑥持続静注 時間46時間		5-FU	81mL 4050 mg
		生食	144mL

【処方】	投与順番と治療時間	薬品名	使用量
①点滴静注 時間30分		カルチコール(Ca)	12mL
		コンクライトMg(Mg)	8mL
		5%ブドウ糖液	50mL
①点滴静注 時間120分		エルプラット	28mL 140 mg
		5%ブドウ糖液	500mL

※アバステンの投与時間	
初回	90分
(初回で問題なければ) 2回目	60分
(2回目で問題なければ) 3回目以降	30分

内服薬 (投与当日より4日間)	
①デカドロン錠 0.5mg 8錠	1日1回 朝食後 4日分
②ワイパックス錠 0.5mg 3錠	1日3回 朝昼夕 食後 4日分

佐久総合病院 通院治療センター資料より改変

図1 佐久総合病院のFOLFOX +ペバシズマブ療法の指示箋

表3 佐久総合病院が用いる  
FOLFOXのチェックシート  
(セルフチェックシート)

		(Gr.)	/
体温			
排便	回数		
嘔吐	回数		
吐き気	我慢できる程度	1	
	吐き気止めを使用すれば何とか食事が摂れる	2	
	吐き気のためほとんど食事摂取不能	3	
食欲	少し食欲が低下	1	
	なんとか食事が摂れる	2	
	ほとんど食事摂取不能	3以上	
だるさ	多少疲れるが日常生活に支障なし	1	
	しばしば横になる	2	
	起きているより横になることが多い	3	
	1日中寝たきり	4	
口内炎	口内炎はあるが痛くない程度	1	
	口内炎は多少痛い、半分以上食事が摂れる	2	
	口内炎のためにほとんど食事摂取不能	3	
手足の皮膚	赤くはれぼったいが、痛みはない	1	
	痛みはあるが、日常生活に支障はない	2	
	痛みがあり、日常生活に支障をきたす	3	
手足の感覚	多少しびれるが動作には影響はない	1	
	しびれなどのために動作がしにくいが日常生活に支障なし	2	
	しびれなどにより日常生活に支障をきたす	3	
	感覚がない	4	
味覚	味の変化はあるが、食事に影響なし	1	
	味の変化のために十分に食事が摂れない	2	
その他気づいた点			

佐久総合病院 通院治療センター資料より抜粋

末梢神経症状の評価基準

末梢神経症状はきわめて主観的な感覚であるため「どのような症状が、どのくらいつらいのか」は個人差が大きい。しかし、これらの症状によって患者のQOLが損なわれていることは確かなので、医師や看護師は患者の訴えを客観的に評価し、対策を講じることが重要である。

通常、副作用の客観的評価としてCTCAEが広く使われているが、末梢神経症状の評価は難しく、オキサリブ

ラチンのように独自の評価基準を用いることが多い(表4)。ただし、独自の評価基準を使用して客観的な評価ができたとしても重篤化した場合は、QOLを損なう可能性がある。Grade 3になるとオキサリプラチンの投薬を中止しても症状が長期間続く可能性が高いので、Grade 2に相当する障害が発現したときは、担当医に積極的に報告し、対応を協議することが望ましい。痛みが伴う場合は、疼痛の評価も行い、緩和ケアチームまたはペインクリニックのスタッフとも検討することが必要である。

CTCAE: common terminology criteria for adverse events. 米国国立がん研究所が作成した有害事象に関する規程で、現在、日本では「有害事象共通用語規程 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」が汎用されている。(出典: Int J Clin Oncol 9 Suppl11:1-82,2004)

表4 オキサリプラチンの感覚性毒性基準 (DEB-NTC)

Grade	
0	異常なし
1	末梢神経症状の発現。ただし、7日未満で消失
2	7日以上持続する末梢神経症状。ただし、機能障害はなし
3	機能障害の発現

エルプラット製品情報概要より引用

Q&A

Q 末梢神経症状は左右対称に発現しますか？

A とくに左右対称ということはありません。

Q 患者さんができる末梢神経症状の対処法にはどのようなものがありますか？

A しびれている部分を温めることや、人によってはマッサージが有

効なこともあります。ただし自分だけで判断せず医療従事者にご相談ください。

Q オキサリプラチンのCa/Mgについて、現在の位置づけを教えてください。

A 作用機序は明確になっていませんが、蓄積性の末梢神経症状に対する予防効果が期待でき、前向きな試験でも有用性が報告されています。そのため、オキサリプラチンの長期投与には併用するほうがよいと考えます。

Q Ca/Mgはどのように投与するのですか？

A 海外臨床試験では、オキサリプラチン投与の前後にCa/Mgを各1gずつ投与されていますが、当施設では

オキサリプラチンの投与量に関わらず、図1の通りオキサリプラチン投与前にのみCa/Mgを投与しています。

Q オキサリプラチン投与中に発熱や血管外漏出を起こした場合、冷やしてもよろしいでしょうか？

A 急性の末梢神経症状が寒冷刺激により誘発されるためできるかぎり、冷やさないでください。ただし、症状に応じては冷却を行う可能性があります。

## 末梢神経症状対策と患者ケア

### 対策1 日常生活の指導

手袋や靴下で保温することによって末梢循環が改善され、手足の冷感やしびれ感の緩和が期待できる。ただし、締め付けるような靴下や靴は逆効果となる。手を握ったり、開いたりする運動も症状の改善には効果がある。

FOLFOXによる急性の末梢神経症状は冷たいものに接触することで誘発されるため、冷水やクーラー、冷蔵庫内の冷たいものなどに触れないよう指導する。

### 対策2 抗がん剤の休薬 ——OPTIMOX1試験の評価

オキサリプラチンのDLTである蓄積性の末梢神経症状は、FOLFOX治療の際、しばしば問題となる。対策としては、末梢神経症状が重症化する前に治療をいったん休止するのも有効な選択肢の1つである。

OPTIMOX1試験では、手術不能の進行・再発大腸がんに対して、初回治療としてFOLFOX4を腫瘍が増悪するまで施行する群(継続群:CO群)と、FOLFOX7を6サイクル施行後、LV5FU2を12サイクル施行し、その後FOLFOX7を再開し6サイクル施行する群(休薬群:IO群)の2群で効果を比較検討した。その結果、IO群では治療開始後7サイクル以降に顕著に末梢神経症状が減少した。どちらの群でも効果は同等であったが、IO群ではFOLFOX7を再投与しないとその効果が再現できないこともわかった。

### 対策3 Ca/Mg投与の有効性 ——前向き臨床試験の評価

FOLFOXにCa/Mgを併用することで、末梢神経症状の発現を遅らせることが期待できる。

CONcePT試験は、modified FOLFOX7のオキサリプラチン投与前後にCa/Mgを投与し、末梢神経症状の発現頻度や程度を検討する目的で行われていたが、Ca/Mg投与によりFOLFOXの奏効率が低下するとの中間解析の結果が発表され、明確な結論が出せないままになっていた。しかし、2008年のASCOで、オキサリプラチンの継続投与が行われる場合、Ca/Mgを投与する

ことで奏効率が低下することなく末梢神経症状の発現頻度や程度が減少する可能性があることが報告された(表5)。

また、術後補助化学療法としてFOLFOXを施行した結腸がん患者を対象にCa/Mgの効果を検討したプラセボ対照試験、N04C7試験では、Ca/Mg投与群において、オキサリプラチンのDLTである蓄積性の末梢神経症状が有意に減少し(表6、図2)、また、末梢神経症状のうち、筋肉痙攣も有意に低下したことが明らかになった。患者自身も指趾のしびれや刺痛が軽減したと評価している(図3)。

当院でもFOLFOXとCa/Mgの併用を行い、ボタンがかけにくいといった日常生活に支障を来すような症状、

表5 Ca/Mg製剤による末梢神経症状の軽減効果

PNQ	比較対象	差の点推定値		
		差	95% 信頼区間	p値
蓄積性神経症状	CO/IO	-0.28	-0.55, -0.01	0.04
	プラセボ群 / Ca/Mg群	-0.31	-0.58, -0.04	0.02
急性神経症状	CO/IO	-0.39	-0.64, -0.14	0.002
	プラセボ群 / Ca/Mg群	-0.11	-0.36, +0.15	0.42

PNQ: 患者用末梢神経症状質問票

表6 Grade 2以上の蓄積性末梢神経症状(sNT)の発現率 (N04C7試験より)

蓄積性末梢神経症状のGrade	Ca/Mg群 (n=50)	プラセボ群 (n=52)	p値
NCI-CTC スケール			
Grade 0/1	78%	59%	0.038
≥Grade 2	22%	41%	
オキサリプラチンの感覚性毒性スケール			
Grade 0/1	72%	49%	0.018
≥Grade 2	28%	51%	

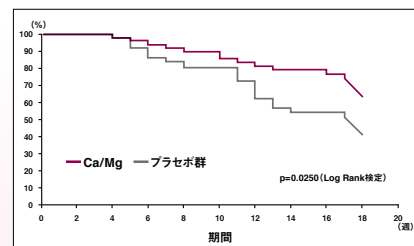
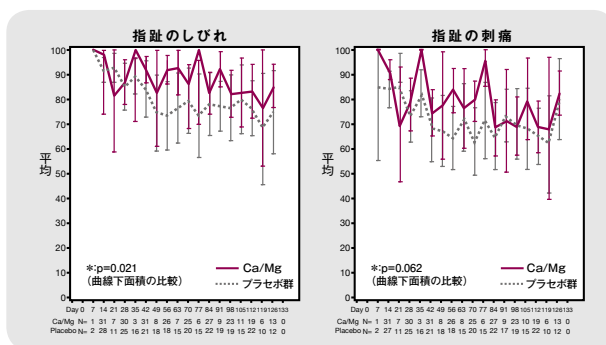


図2 Grade 2以上の末梢神経症状が発現するまでの期間 (N04C7試験より)

FOLFOX: LV+5-FU(持続静注)+オキサリプラチン  
DLT: dose limiting toxicity, 用量制限毒性

LV5FU2(エルブイファイブエフーツー): 別名de Gramont(デグラモン)法, LV+5-FU(持続静注)  
CONcePT: Combined Oxaliplatin Neurotoxicity Prevention Trial  
ASCO: American Society of Clinical Oncology, 米国臨床腫瘍学会

図3 蓄積性末梢神経症状に対する患者評価 (N04C7 試験より)



足の裏のしびれ、足がビリビリして眠れないといった安静時の症状緩和にとくに効果が高いと感じている。Ca/Mgの評価は確定していないが、患者に対する身体的、経済的負担もほとんどなく、末梢神経症状を軽減できる可能性があることから FOLFOX 投与、とくに

術後補助化学療法として用いる際には積極的に試みるべきである。

**対策4 漢方薬とビタミンB製剤の有効性**

糖尿病に伴うしびれなどに処方され

ている漢方薬の牛車腎気丸<sup>ごしゃじんきがん</sup>がパクリタキセルによる末梢神経症状の緩和に有効という報告があり、臨床試験も進行中である。また、パクリタキセル、ドセタキセルを使用する若年性の乳がん患者を対象に疎経活血湯<sup>そけいかけつとう</sup>の臨床試験も進行中だ。

一方、ビタミン製剤（ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン複合剤など）も末梢神経症状の緩和に使われることがある。神経性の疼痛に対しては、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）や副腎皮質ステロイドを投与する。痛みがはげしい場合やコントロールが不十分な場合には、麻薬性鎮痛薬（モルヒネ、フェンタニルなど）を使用することもある。

## 佐久総合病院の末梢神経症状対策

末梢神経症状への適切な対策が治療の価値を決定する

佐久総合病院の通院治療センター(12床)には、がん化学療法看護認定看護師、がん専門薬剤師の資格をもつスタッフを含め、看護師5人、薬剤師2人が配置され、チーム医療を基本に、医師、看護師、薬剤師が協力して治療とケアにあっている。

「オキサリプラチンによる急性の末梢神経症状は、日常生活の工夫である程度マネジメントできますが、問題は蓄積性

の末梢神経症状です。治療が継続できなくなったり、うつ病の原因になったりすることもあります。医療者はもとより患者さんやご家族も一体となり、末梢神経症状の徴候をできるだけ早く把握し、短期間で対策を講じる体制づくりが必要です」と、宮田佳典センター長は指摘する。

同センターでは、患者の状態を多角的に観察し、情報共有を徹底することによって対策が遅れないように工夫を凝らしている。末梢神経症状対策でキーパーソンになるのは薬剤師だ。毎回行われる抗がん剤の説明では、しびれ対策にも触れ、患者には2週間ごとに「セルフ・チェックシート」を手渡し、自己確認を促す。また、薬剤師には同じ患者を受け持ち制にして、継続的に観察できる体制を整備する。

患者と接する時間の長い看護師は、化学療法の治療時間を利用して日常生活の

視点から末梢神経症状の状態を確認したり、積極的に患者の訴えを聞き出す。

「医師にはなかなか言えないこともあるようで、看護師さんからの生活情報は貴重です」と宮田センター長は考える。

こうして各職種が自分たちの専門性を生かして集めてきた情報は、毎日夕方に実施される定期的なカンファレンスの場で共有される。そして、問題のある患者に対しては、その場で早速、協議が始められる。



通院治療センター、スタッフの皆さん