

乳癌術後補助療法における タキサン系薬剤の神経毒性に関する解析



荒西 利彦、下妻 晃二郎、大橋 靖雄、森田 智視、大住 省三、砂田 芳秀、黒井 克昌
牧野 春彦、渡辺 亨、Frederick H. Hausheer

背景

- 術後補助療法におけるタキサン系薬剤 (Docetaxel(DTX) / Paclitaxel(PTX))
 - 有害事象として時に深刻な神経毒性
 - 手や足の知覚性神経障害(しびれ)を引き起こす
- 乳癌に対する外科手術(リンパ節郭清)
 - 神経に損傷
 - 手の「しびれ」を引き起こす可能性あり
- 手の痺れ: 薬剤の神経毒性 + 手術の影響
- 足の痺れ: 薬剤の神経毒性
- 術後補助療法に伴う痺れの評価の際は手術の影響を考慮する必要性

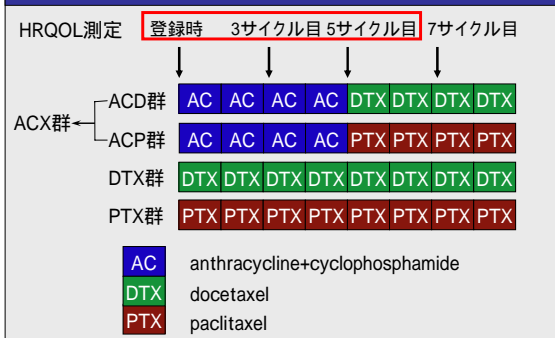
目的

- 術後補助療法における神経毒性の発現に関して以下の検討を行う
 - 発現部位(手と足)による程度の違い
 - 薬剤ごとの神経毒性発現の経時的推移の違い

対象と評価項目

- N-SAS BC 02
 - 原発乳癌の術後補助療法に関するランダム化比較試験(図1)
 - secondary endpointとして複数の尺度(患者用 / 医師用)により神経毒性を含むQOLを評価
- 登録の早い順に300人について解析(平均年齢51.7歳)
- 神経毒性に関するQOL評価1項目のうち、本研究ではFACT-Taxane(Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane)によって患者自身が評価した手/足それぞれの「しびれ」を0~4点でスコア化
 - 手の感覚が麻痺したり、ぴりぴり痛む
 - 足の感覚が麻痺したり、ぴりぴり痛む
 - ・全くあてはまらない(0点)
 - ・非常によくあてはまる(4点)

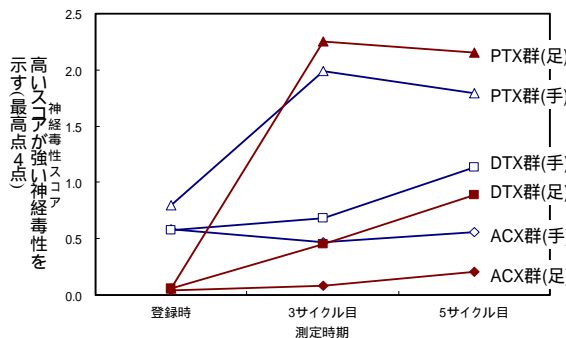
図1: N-SAS BC 02の投薬、評価スケジュール



方法

- 繰り返し測定データであるため、患者内相関を考慮する必要性
- 手と足の直接比較に関心がある
- 神経毒性スコアを結果変数に、手足両方を説明変数に用いたモデルを仮定
 - 固定効果: 治療群、測定時期、測定部位およびそれらの交互作用
 - 変量効果: 患者の個人差(手)、患者の個人差(足)
- 神経毒性スコア=全体平均+固定効果+変量効果+誤差
- 神経毒性スコアに関する5つの仮説を立て、検証する
 - 手足の比較
 - ・仮説1: 手のスコアに手術の影響が含まれる
 - ・仮説2: PTX群のスコアの増加量は、他の群と比較して特に手より足のほうが大きい(先行研究あり)
 - 群ごとの経時変化
 - ・仮説3: ACX群のスコアは一定(神経毒性が無い)
 - ・仮説4: DTX群のスコアは直線的に増加
 - ・仮説5: PTX群のスコアの増加は頭打ち

結果 ~ 神経毒性スコア(モデルによる推定値) ~



仮説の検証

仮説1

・薬剤投与前に手と足の神経毒性に有意差があり、ACX, DTX群について5サイクル目まで継続する

仮説2

・PTX群の神経毒性の増加量(登録時~3サイクル目)は、手よりも足のほうが強く増加する

仮説3

・ACX群には神経毒性は認められない

仮説4

・DTXの神経毒性は直線的に蓄積する

仮説5

・PTXの神経毒性は投与後急速に発現し、手、足ともp<0.001、その後頭打ちとなり上昇しない

考察

- 2つの変量効果(手の効果、足の効果)をモデルに組み込むことにより手足の直接比較が可能となった
- 手術の影響は5サイクル目まで持続するため、薬剤の神経毒性を評価する際考慮する必要がある
- 治療群ごとの神経毒性発現の経時的推移の違いを明らかにした
 - ACX: 神経毒性なし
 - DTX: 神経毒性が徐々に蓄積する
 - PTX: 神経毒性が急速に発現し、以降頭打ち
- PTX群の神経毒性は手よりも足(末梢神経の長さが高い)において強く発現していることが明らかになった
- PTX群の神経毒性は、3サイクル目までに急速に悪化していたので、治療開始後ごく初期にきめ細かい評価が必要と考えられた