

化学療法を受ける大腸がん患者の
手指に生じる末梢神経障害の特徴
—横断的観察研究—

安田千香

化学療法を受ける大腸がん患者の手指に生じる末梢神経障害の特徴

－横断的観察研究－

目的：オキサリプラチンをベースとし、カペシタビンを含む化学療法を受ける大腸がん患者の手指に生じる末梢神経障害の特徴を明らかにする。

方法：地域がん診療連携拠点病院の外来で化学療法を受ける患者 54 人を対象に横断的観察研究を行った。病態と治療情報を診療録から収集し、手指のしびれ痛み、触覚感受性、握力、ピンチ力、箸を閉じる力、箸でつまみ上げる力を計測し、生活習慣等は問診した。

結果：対象者全員が化学療法開始後から手指のしびれ痛みを経験し、うち 43 人は症状が慢性化しており、示指の触覚感受性が低下していた者が 28 人いた。触覚感受性と握力、ピンチ力、箸でつまみ上げる力との間にはいずれも関連を認めなかったが、触覚感受性が低下した者は箸を閉じる力が弱かった。触覚感受性に関わらず握力とピンチ力は男性が有意に高かったが、箸を扱う力に性差はなかった。

結論：がん化学療法患者の手指に生じる末梢神経障害症状は、慢性化したしびれ痛み、指先の触覚感受性低下、箸を使う等の精緻な指の動作時の筋力低下を特徴としていた。

Characteristics of Peripheral Neuropathy in the Fingers of Patients with
Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: A cross-sectional observational
study

Chika Yasuda^{1) 2)} Kiyoko Fukai³⁾

1) Graduate School of Health Sciences, Okayama University, 2) Prefectural
University of Hiroshima Preservation of health welfare science department, 3)
Honorary professor, Okayama University

Abstract

[Purpose] The purpose of this study was to clarify the symptoms that appear in
the fingers of colorectal cancer patients undergoing oxaliplatin-based
chemotherapy.

[Methods] A cross-sectional observational study was conducted on 54
outpatients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy at a designated cancer
hospital. In addition to retrieving data from the patients' medical records, we
measured their numbness and pain, tactile sensitivity, grip strength, pinch force,

chopstick-closing force, and chopstick-picking force. We also interviewed them about their lifestyle habits.

[Results] All 54 patients reported numbness and pain in their fingers, and 43 of them had chronic symptoms. Twenty-eight had reduced tactile sensitivity of their index fingertips. There was no fixed correlation between tactile sensitivity and grip strength, pinch strength, and strength in using chopsticks to pick up a sachet with rice grains (otedama). However, those with reduced tactile sensitivity had a weaker force for closing chopsticks. Regardless of tactile blunting, male participants had significantly higher grip strength and pinch force. However, no significant differences were found in their ability to handle chopsticks. In addition, seven of the 26 participants (3 male and 4 female) whose tactile sensitivity was normal had been applying nail polish as prophylaxis against neuropathy.

[Conclusion] Our results suggest that the symptoms of peripheral neuropathy of in the fingers of cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy were characterized by chronic numbness, reduced tactile sensitivity of the fingertips, and reduced finger muscle strength during fine finger movements, such as using chopsticks.

I. はじめに

化学療法の進歩によるがんサバイバーの増加に伴い、化学療法で生じる有害事象を無視できなくなっている。その主な症状は手足の末梢神経障害で、化学療法が終了した後も後遺症として長期間残存し、がん患者の代表的な苦痛症状となっている (Banach et al., 2018)。著者らは今回、本邦で増加が著しい大腸がん患者に注目した。大腸がん患者は通常、白金製剤抗がん薬であるオキサリプラチンを第一選択薬とする化学療法を受けるが、高頻度に末梢神経障害を引き起こす (Cassidy & Misset, 2002)。その主たる症状は手足にしびれを伴う痛み (numbness and pain : しびれ痛み) (Armstrong et al., 2005) で、文字が書きにくい、ボタンが止められない、箸が使いにくいなどの日常生活動作に支障を来す (Chan et al., 2018; Mohrmann, 2019; 武居ら, 2011)。

一方、オキサリプラチンの静脈内投与による末梢神経障害には、点滴開始直後に発生し、3日以内に消退する一過性の急性症状 (約9割に出現) と、用量蓄積性に増悪し、治療終了後も長期間にわたって持続する慢性症状 (約7割に出現) がある (荒川ら, 2011; Cassidy & Misset, 2002; Grothey, 2005)。前者は冷刺激や触覚刺激で誘発されるアロディニアで、後者は痛みを伴うしびれである。これらの症状は高頻度に出現するものの、オキサリプラチンの治療成績を優先して投薬を一旦中断し、再開する治療法 (stop-and-go) も選択される (Grothey, 2005; Tournigand, 2006)。

また、大腸がん治療には多剤併用化学療法が適用されるが、その主流はオキサリプラチンとカペシタビン (代謝拮抗薬) の併用である (Hashiguchi et al., 2020)。オキサリプラチンの神経毒性は可逆的ではあるものの、症状が消退するには治療終了後から1年以上を要する (Bell-Krotoshi, 2002; Chan et al., 2018)。カペシタビンもオキサリプラチンに類似した末梢神経障害を引き起こすほか、長期の使用で腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑が出現する (Abushullaih S et al., 2002)。したがって、オキサリプラチンベースの化学療法を受ける患者の有害事象を扱う場合には、カペシタビン投与の有無をみておく必要がある。しかしながら、化学療法誘発性の末梢神経障害を扱った研究では多種多様

な治療法と症状との関係が不明瞭であった (Banach et al., 2018; Chan et al., 2018; Mohrmann, 2019; 中野ら, 2020; Tournigand, 2006) . また, 看護学領域では, その症状を様々な観点から情報収集する多次元的・系統的観察研究は国内外にほとんどなく, がん化学療法を受ける患者のしびれ痛みのケア技術は模索段階に留まっている.

以上の背景から, がん化学療法の副作用として頻発するしびれ痛みのケア技術を確立するためにも, 治療法を限定した患者を対象に症状の系統的観察研究を行う必要がある.

II. 研究目的

本研究の目的は, オキサリプラチンをベースとし, かつカペシタビンを含む化学療法を受ける大腸がん患者の手指に生じる末梢神経障害の特徴を系統的・多次元的な観察によって明らかにすることである.

III. 用語の定義

本研究に関連する専門用語のうち 7 語について, 既成の文献を参考に便宜的に以下のように定義して用いる.

オキサリプラチン投与による末梢神経障害にはアロディニアとよばれる急性症状と主にしびれ痛みを呈する慢性症状があり, ほとんどの患者はこの両方の症状を体験する (Grothey, 2005) . 患者の症状 (しびれ痛み) が慢性化しているかどうかは診療情報によって容易に判定できる. そこで, 本研究では, 化学療法誘発性末梢神経障害のある患者を「急性型」と「慢性型」の 2 型に分類して症状の特徴を調べることにした.

急性症状: アロディニアとよばれる, 冷刺激や触刺激で痛みが生じる症状. 静脈注射開始直後に出現し 3 日以内に消退する.

慢性症状: 治療中に出現し, 用量蓄積性に増悪するしびれ痛み症状. 長期間持続する.

急性型：急性症状と、軽度の慢性症状がみられるが、慢性症状は増悪しにくい。

慢性型：急性症状と、用量蓄積性に増悪し長期間持続する慢性症状がみられる。

しびれ痛み：手足に生じる「ピリピリする」など痛みを伴うしびれ感（numbness and pain）は抗がん薬による末梢神経障害の特徴的な症状である（Armstrong et al., 2005；Mohrmann, 2019）。本研究では一般に和訳として使われている「しびれ痛み」とよぶことにする。この「しびれ痛み」は長時間の正座により血流障害が原因となって下肢に生じる「しびれ」に類似した症状で、痛み（pain）とは異なる感覚である。

副作用と有害事象：ある薬物の投与とそれによって人体に生じた有害な症状との因果関係が明らかな場合を副作用，両者の因果関係が不明瞭な場合を有害事象と表現する（中根，2017）。

IV. 研究方法

1. 研究デザイン

本研究は対象者に症状についての質問と身体機能の計測を行う横断的観察研究デザインで行った。

2. 対象者の選定

まず対象者の医療水準を揃えるために、対象施設を広島市内の地域がん診療連携拠点の1病院とし、がん化学療法の担当医師もその外来の特定の1人とした。その医師が受け持つ大腸がん患者のうちオキサリプラチンによる化学療法経験のある患者の選定を当該病院の特定のがん化学療法認定看護師1人に依頼した。そして、がん専門看護師資格を持つ研究者Yが、ここで選定された対象候補者から最終的に選定基準と除外基準を満たす者を選定した。選定基準は①オキサリプラチンとカペシタビンの投与歴があること、②一般状態が全身症状の医学的指標であるパフォーマンスステータス（National Cancer

Institute, 1999) で 0 または 1 (日常生活制限が無い, またはごく軽微) であることとした. ②の指標は日常生活が自立している目安として採用した. 除外基準は①インスリン治療が必要な糖尿病や中枢神経疾患, リウマチの既往がないこと, ②骨転移による神経障害の既往がないこと, ③新薬の治療に参加していないこととした.

3. データ収集方法

担当医師の診察後, 抗がん薬の投与開始までの待ち時間に処置室でデータ収集を行った. なお, 末梢神経障害の観察に必要な身体計測は対象者の利き手側の手で行った.

1) 診療情報

対象者の基礎情報として診療録から, 身長, 体重, 性別, 年齢, 病巣部位, 原発疾患の治療歴, 既往歴, 化学療法の内容 (抗がん薬の種類と投与方法) を転記し, さらに手術歴も確認した. なお, オキサリプラチン及びカペシタビンについては, 投与終了後も症状が持続する (Bell-Krotoshi, 2002 ; Chan et al., 2018) ことから, それらの総投与量と総投与日数に加えて最終投与日からの日数も調べた.

2) 感覚機能の評価

(1) しびれ痛み

まず, 感覚障害の症状であるしびれ痛みの強度を Visual Analogue Scale (VAS) (0~100) で調べた (長さ 10cm の直線に対象者が垂線を引く). 次に, しびれ痛み症状を言葉で表現してもらい, 症状の持続期間, 日常生活への影響についてもたずねた. なお, 患者がしびれ痛みを評価する際, VAS 値が (0 でなく) 1 以上であった場合と, 口頭で「何か違和感がある」と答えた場合も「しびれ痛みあり」と判断した.

(2) 触覚感受性

しびれ痛み症状は皮膚の知覚低下を伴う (赤松・深井, 2014) と考えられるので, von Frey の刺激毛を応用した Semmes-Weinstein monofilament

(SWM) を用いて手指の触覚閾値を調べた (Weinstein, 1993) . SWM は標準化された触覚検査用具として、本邦の臨床でも神経障害の評価に汎用されている。本研究では SWM の刺激圧の異なる全 24 種類のフィラメントのうち手指の評価に用いられる 5 種類 (0.07g, 0.40g, 2.00g, 4.00g, 300g) (MG-4445, 株式会社日本メディックス) を使って、手指のうち二点弁別閾が最小の示指 (Kandel et al., 2012) と健常高齢者で感受性が高いといわれる環指 (赤松・深井, 2014) の、いずれも利き手側の第 1 関節指腹部で調べた。Bell-Krotoshi (2002) の感受性判定基準に準じて、触覚閾値が 0.40g 以下を触覚感受性正常、2.00g 以上を触覚感受性低下とみなした。

3) 運動機能の評価

(1) 握力とピンチ力

手の把持力をみるために握力 (握力計: 100kgYX, MG-4000, KK ツツミ) とピンチ力 (ピンチゲージ: B&L 型, MG-4320NC 30lbs 用, KK 日本メディックス) を測定した。なお、ピンチゲージを用いる場合は母指と示指の母指側腹部とで挟む力 (指腹つまみ力) を計測する (矢崎ら, 2017) 。

(2) 箸を使う力

末梢神経障害による箸の使いづらさがしばしば報告されている (Chan et al., 2018; 武居ら, 2011) 。そこで、本研究では「箸を閉じる力」と「箸でつまむ力」を評価することにした。「箸を閉じる力」は、木下 (2005) による木下式簡易測定法の原理を用いた改良型測定装置 (安田・深井, 2018) で測定した (図 1) 。これは 2 つの滑車 (定滑車と動滑車) , 分銅, 2 本の箸を紐で連結した装置で、利き手に持った箸の先を閉じる力 (g) が電子天秤に表示される。対象者に普段の食事のときの力で箸先を近づけ、2 本の箸先の距離が最小になった瞬間に対象者自身に電子天秤の表示固定ボタンを押してもらう測定方法である。

「箸でつまむ力」は、先行研究 (安田・深井, 2018; 渡辺・水上, 2017) に準じて箸でお手玉をつまむ方法を用いて評価した。まず伸縮性の生地で作った小袋に 50g, 100g, 200g の白米を入れて 3 種類のお手玉を作った。つい

で、それらを軽い順に箸でつまみ上げ、目の高さで10秒間把持し続けることができるかを調べた。この動作中、手の部分を録画し、対象者の箸の持ち方も観察した。

4) 手指を使う生活習慣

対象者が化学療法開始以降面接時点まで続けている趣味や仕事などで、手指をよく使うものがあるかを尋ねた。

4. データ分析方法

統計解析には SPSS ver.24.0 for Windows を用いた。VAS 値、薬物投与量、そして身体計測値（握力、ピンチ力、箸を閉じる力）は非正規分布を示したため、解析にはノンパラメトリック検定を用いたが、本文と表には平均値と標準偏差で表記した。関係性の検討には Spearman の順位相関を、2群間の比較には Mann-Whiney の U 検定を、独立性の検定には Fisher の正確確率検定を、それぞれ用いた。有意水準は 5%未満とした。

5. データ収集期間

データ収集は 2018 年 1 月 24 日から 2019 年 3 月 18 日にかけて行った。

6. 倫理的配慮

研究について文書と口頭で説明し、同意書に署名を得て研究対象者とした。本研究は岡山大学大学院保健学研究科看護学分野倫理審査委員会（D17-01）及び対象者が通院する病院の倫理審査委員会（201804-01）の承認を得て行った。

V. 結果

1. 対象者の診療情報

当該病院の認定看護師により選定基準に沿って紹介された対象候補患者は 2018 年 1 月～2019 年 3 月までの 14 ヶ月間で 138 人であった。このうち除外

基準を満たした者は 95 人いたが、担当医の判断や抗がん薬使用歴等のすべての条件を満たした者 54 人を最終的に本研究の対象者とした (図 2)。

対象者 54 人 (男性 34 人, 女性 20 人; 平均年齢 64.9 歳, 30~80 歳代) の診療情報を表 1 に示す。54 人中 45 人が病期 III と IV の進行がんで, 化学療法は 11 人が術前に, 43 人が術後に, それぞれ受けていた。また, 21 人の直腸がんのうち 7 人が一時的もしくは永久的人工肛門を造設していた。オキサリプラチンとカペシタビンを併用する場合は原則として 8 クール投与される (図 3)。ただし, 抗がん効果があり stop-and-go が行われた場合や, 副作用が強く途中で中止して他薬に変更されて 8 クール未満となった場合があった (表 1 の投与日数参照)。本研究では病態や手術の有無にかかわらず, 対象者全員がこれら 2 薬による治療歴があったが, カペシタビンは概ねオキサリプラチン終了後も継続投与されていた (表 1 の投与量と投与期間参照)。すなわち, 面接時点では対象者全員がオキサリプラチンを 2 クール以上, カペシタビンを 1 クール以上投与されていた (表 1)。

本研究では対象者 54 人のうち急性症状を体験した 51 人がアロディニアを体験していたが, データ収集は外来受診日に行ったため, 実際に観察したのは慢性症状のみであった。これらの症状の出現型を Grothey (2005) の基準によって分類したところ, 急性型は 11 人, 慢性型 43 人であった (表 2)。オキサリプラチンの総投与量は慢性型が有意に多かったが ($P < .001$), カペシタビンでは差はなかった。また, VAS 値には出現型別の有意差はみられなかった。

2. しびれ痛みと手指の触覚感受性

対象者 54 人全員が手指にしびれ痛みを体験していた。SWM を用いて対象者の手指の触覚感受性を調べた。その結果, 示指では触覚閾値が 0.40g 以下で触覚感受性が正常と見なされる者 (以下, 正常群) と, 閾値が 2.00g 以上で触覚鈍麻があると判断された者 (以下, 低下群) はほぼ同数であったが, 環指では正常群が 3 分の 2 を占めていた ($\phi = 0.710, P < .001$) (表 3)。示指の正

常群 26 人全員が環指も正常だったが、示指の感受性低下群 28 人中 9 人で環指は正常であった。一方、環指の低下群 19 人全員で示指の感受性も低下していた。なお、示指、環指ともに触覚感受性に性別との関連はみられなかった。

また、触覚感受性という観点でしびれ痛みの強度と抗がん薬投与情報を比較したところ、しびれ痛みの強度は低下群が有意に高かったが、オキサリプラチン、カペシタビンの総投与量・最終投与からの日数ともに両群間に差を認めなかった（表 4）。正常群と低下群の年齢を比較すると、前者（ 61.5 ± 11.9 歳）より後（ 68.1 ± 8.2 歳）が高齢であったが（ $P < .05$ ）、年齢と触覚感受性（5 種類の刺激圧を 1~5 で順序尺度化した値）の間には相関関係はなかった。さらに、しびれ痛み（VAS 値）と触覚感受性の関係を年齢の影響を除いて調べたところ、両者の間には軽度の相関関係が認められた（偏相関係数 $\rho = 0.39$, $P < .01$, $n = 54$ ）。

なお、表には示していないが、出現型では触覚感受性正常群 26 人のうち急性型 5 人・慢性型 21 人、低下群 28 のうち急性型 6 人・慢性型 22 人であった。この慢性型かつ低下群 22 人に属する男性患者の 1 例（再発 2 回で、毎回オキサリプラチンで治療）では、触覚閾値は 4.00 g、しびれ痛みの VAS 値は 1（ゼロではないが、何かある感じと表現した）であった。

3. しびれ痛みと運動機能

次に、末梢神経障害が運動機能に及ぼす影響を各種計測値との関係で調べた（表 5）。その結果、握力とピンチ力には明らかな性差があったが、箸を閉じる力と箸でつまむ力には性差はみられなかった。一方、触覚感受性低下群では正常群と比べて、VAS 値は 10 以上（約 1.7 倍）高く（ $P = .014$ ）、箸を閉じる力は 0.20kg（お手玉 200g の重さ分）弱かった（ $P = .008$ ）。また、年齢、性別、薬の総投与量、最終投与日からの日数を制御変数として各種計測値の偏相関関係をみたところ（ $n = 54$ ）、握力-ピンチ力間（ $\rho = .45$, $P < .01$ ）と、箸を閉じる力-箸でつまみ上げる力の間（ $\rho = .38$, $P < .01$ ）には相関関係が認められた。

箸を使う動作のうち、数量化できない指の動きは動画で分析した。その結果、54人全員が母指・示指・中指で遠箸（体幹から遠い方の箸）を、環指・小指で近箸をそれぞれ操作していた。さらに箸の持ち方について尋ねると、治療前より箸を短く持つようになった者（8人）、塗り箸を使わなくなった者（9人）、箸の使い方に変化があった者（3人）、会食を控えるようにした者（10人）がいた。

4. しびれ痛みの言語表現

しびれ痛みのVAS評価で0（全くない）と答えた者はいなかった（表2, 6）。ところが、言葉で表現してもらおうと、6人がしびれ痛みを明確には自覚していなかった（表6）。また、48人が手指に、そのうちの30人が足にもしびれ痛みを感じていたが、足だけの者はいなかった。①手指のみと②手指と足に症状を訴えていた者は、触覚感受性の正常群（26人中①7人、②14人）と低下群（28人中①11人、②16人）でほぼ同比率であった。同様のことは、急性型（11人中①3人、②6人）と慢性型（43人中①15人、②24人）にもみられた。

5. 手指を使う趣味や仕事

がん化学療法によるしびれ痛みを体験している対象者に、症状の出現により趣味や仕事内容が変化したかどうかを尋ねたところ、54人中25人が「該当することがある」と答えた（表7）。触覚感受性別にその内訳をみると、手指をよく使う仕事や趣味を持つ者は、触覚感受性正常群には26人中10人、低下群には28人中15人いた。VAS値の比較では、こうした趣味等を持つ者（中央値20.0）と持たない者（同25.0）には有意差はなかった。

また、正常群の該当者10人中にはマニキュアを塗布するなど手指の爪をケアする者が7人（男3人、女4人）いた。その主な理由は、女性ではカペシタビンによる爪の変形や色素沈着をカバーするため、男性では割れやすくなった爪を補強するためで、全員が家族や医療者から勧められて実施していた。

VI. 考察

この研究は、オキサリプラチンとカペシタビンを含むがん化学療法を受ける大腸がん患者に生じた末梢神経障害の特徴を多次元的・系統的観察によって明らかにするために行った。大腸がん患者へのオキサリプラチンベースの化学療法は末梢神経障害を引き起こすものの、優れた治療効果を優先して最も一般的に行われている。こうした化学療法では治療効果や副作用の程度によって抗がん薬はしばしば変更される。そのため種々の抗がん薬の投与経験がある患者に出現する副作用の症状は複雑で、従来の研究報告にも共通性を見出しにくい。たとえば、書字機能の低下 (Chan et al., 2018; 中野ら, 2020) や、衣服の着脱と箸を使う食事動作 (Chan et al., 2018; 中野ら, 2020; 武居ら, 2011) などの日常生活動作の不自由さが報告されているものの、異なる病期や治療法 (薬物の種類や投与量)、がん種を対象とした質的研究であるため、抗がん薬そのものがもたらす末梢神経障害の実態を客観的に捉え、臨床で応用することが難しい。そこで、本研究では、治療方法を可能な限り限定し、候補者の背景も揃えた上で研究対象者を精選した。こうした方法でしびれ痛みを多次元的に観察した報告はこれまでになく、得られた知見は抗がん薬の副作用としての末梢神経障害のケア技術開発に資するといえよう。以下、多次元的な観察の視点に沿って、結果を議論していく。

1. しびれ痛みの出現型とその関連要因

本研究の対象者 54 人はがん化学療法でオキサリプラチンを 2 クール以上、カペシタビンを 1 クール以上投与され、全員がしびれ痛みを体験していた (表 1)。出現型では 2 割 (11 人) が急性型、8 割 (43 人) が慢性型であった (表 4)。一般にオキサリプラチンは総投与量が $800\text{mg}/\text{m}^2$ を越えると症状が慢性化するといわれるが (Pasetto et al., 2006)、本研究でも慢性型は急性型の約 3 倍 (平均 924mg) の投与を受けていた。白金製剤のオキサリプラチンは脊髄後角細胞のアポトーシス (細胞死) を引き起こす (荒川ら, 2011) ため、最終投与から半年以上を経ても症状が持続する慢性型を呈した者が多か

ったと考えられる。このように、がん化学療法によるしびれ痛み症状が用量蓄積性に増悪・慢性化すること、さらに治療終了後も長期に持続することが明らかである以上、治療前からの末梢神経障害予防策を講じるべきであろう。

一般に末梢神経障害は手指から始まり足の指に拡大するとの報告 (Chan et al., 2018) もあるが、本研究では慢性型は急性型よりしびれ痛みは増大し、触覚感受性が低下するものの、手から足への症状の拡大傾向は認められなかった (表 6)。こうした結果から、本研究では実施しなかったが、症状を早期に発見し進行状態を知るためにも、手指と同様、足の指のしびれ痛みと触覚感受性を評価すべきであろう。

また、今回は外来での診察日をデータ収集日としたために、54人中51人が体験していたアロディニアを含む急性症状を観察することはできなかった。アロディニアは痛覚受容器の一種である TRPA1 の活性化 (中川ら, 2013) と末梢の血流障害 (Gauchan et al., 2009) が関与する一過性の症状と考えられるが、慢性症状であるしびれ痛みとの関連は明らかでない。化学療法による末梢神経障害では慢性症状のケアに重点が置かれるが、急性症状についても患者の記憶から情報収集しておく必要があるだろう。

2. しびれ痛みと触覚感受性との関係

慢性症状の1つと考えられる触覚感受性の低下は出現型や性別、さらに薬物の投与量に関係なく対象者の約5割にみられた (表 3, 表 4)。注目すべきは、糖尿病患者の成績 (赤松・深井, 2014) に類似して、触覚感受性低下が環指より示指に高率にみられたことであった (表 3)。病態を引き起こす分子レベルの機序は異なるものの、末梢神経障害という類似の症状を呈することから、両疾患患者のケアにも共通する方略が見いだせる可能性がある。一般に、示指の指腹は口腔内や口唇について触覚閾値が低い体表部位である。一方、日常生活動作の視点でみると、利き手の示指は手指のなかで最も使用頻度が高く (岩村, 2008) 角質化しやすい指であるが、環指は普段あまり使わないために角質化しにくい (感受性が保たれる) 指であるともいえる。末梢神経障害の

初発症状として触覚感受性低下がしびれ痛みに先行してみられる可能性も考えられるが、しびれ痛みと異なり、触覚感受性が低下しているかどうかは患者自身が明確に自覚しにくい症状である。特に角質化しにくい環指は SWM 試験の感度が高い。したがって、化学療法を受けるがん患者の末梢神経障害をアセスメントする際には、簡便で信頼性の高い SWM（触覚感受性正常；0.40 g と同低下；2.00 g）を用いて定期的に（外来受診日毎に）示指と環指の触覚閾値を測定することが奨励されよう。それによって末梢神経障害の早期発見と予防が期待できる。なお、その場合、性別や年齢、日頃の生活習慣といった情報も考慮する必要がある。

3. しびれ痛みの運動機能への影響

種々の運動機能を観察した結果、しびれ痛みは持続的な強い筋収縮力を要しない、指先を使う巧緻な日常生活動作に影響しやすいことが考えられた。すなわち、触覚感受性の低下群は正常群に比べてしびれ痛みが強く、箸を閉じる力も弱かったのに対して、お手玉をつまみ上げる力にはそうした傾向はみられなかった（表 6）。この理由の 1 つには箸を閉じる動作と、握力とピンチ力の測定時や箸でつまみ上げる時の動作では、前者の動作時に主に働く筋群がより末梢に位置することが挙げられよう。箸を閉じる巧緻な動作時には視覚、手指の触覚と γ 系（筋紡錘が関与する持続的筋緊張）が協働する（Kandel et al., 2012）。一方、お手玉を箸でつまみ上げるには前述の協働系による指先の力加減のほかに、上腕・前腕の筋力が重要となる。同じ箸を使う動作でも、ものを「つまむ」と「持ち上げる」のでは症状の観察の視点が異なることが推察された。すなわち、末梢神経障害の評価には「箸でものをつまむ」動作の滑らかさや本人の主観（以前のようにスムーズに動かしているかどうか）が、握力やピンチ力より有効な指標になると思われた。

4. 手指を使う日常生活習慣の有用性

本研究の結果から、手指をよく使う日常生活習慣はしびれ痛みの悪化を遅らせる可能性があることが推察された。対象者の約半数（25人）が化学療法中から終了後も手指を比較的によく使う趣味や仕事を続けていた（表7）。そのうち、マニキュアの塗布など爪のケアを習慣にしている7人（全員が慢性型）の触覚感受性が正常であったことが注目された。がん看護専門看護師である研究者Yはこうした現象を臨床で経験しており、本研究の動機ともなっている。マニキュア塗布を扱った研究は散見されるが（堤谷ら、2008；平松、2011）、主に心理的効果に焦点が当てられており、末梢神経障害への影響をみたものはなかった。動物実験ではあるが、オキサリプラチンを投与したマウスに疼痛反応と相関する末梢血流速度の減少がみられたとの報告もあり（Gauchan et al., 2009）、マニキュア塗布など指先の巧緻な関節運動を伴う爪のケアによって手指の毛細血管血流が促進されることが考えられる。今回の結果は事例の域を出ないが、がん化学療法を受ける患者のケア方略の候補として注目される。

VII. 結論

1. オキサリプラチンとカペシタビンの治療経験がある大腸がん患者54人全員が手指にしびれ痛みを体験しており、うち11人が急性型、43人が慢性型であった。
2. 抗がん薬投与計画の如何にかかわらず、54人中28人に利き手の示指の触覚感受性低下がみられ、しびれ痛みも強かった。
3. SWM用いた手指の触覚感受性の評価は、示指とともに使用頻度が低く角質化が進みにくい環指でも行うことがしびれ痛みの早期発見に有用と思われた。
4. 触覚鈍麻に関わらず握力とピンチ力は男性の方が有意に高かったものの、箸を扱う力には性差はなかった。
5. 触覚感受性が低下している患者では箸を閉じる力が正常な者よりも弱く、箸を扱うには手指の感覚が重要であることが示唆された。

VIII. 研究の限界と今後の課題

本研究では、医学的診断と治療方法をそろえるために、対象者を1病院施設での限られた期間に募ったため要素間の比較に必要な対象数が得られなかった。また、箸を使う力の観察結果から、日常生活動作から末梢神経障害の程度を知るには手指の動きの滑らかさも評価する必要があることが示唆された。今回の結果を受け、がん化学療法によるしびれ痛みのケア技法の開発研究として、ネイルケアの効果を実証する臨床介入研究を行う予定である。

利益相反：本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

謝辞

本研究にご協力いただきました対象者の皆様、およびご支援を頂きました関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

本研究は、岡山大学大学院保健学研究科博士後期課程における博士論文の一部である。なお、本研究は一部、平成28年度笹川科学研究助成（28-602）並びに科学研究費補助金（基盤研究（B）課題番号25293432）と、科学研究費補助金（若手研究 課題番号18K17499）を受けて実施した。なお、本研究は第34回がん看護学会学術集会にて発表した。

文献

Abushullaih, S., Saad, E. D., Munsell, M., & Hoff, P. M. (2002). Incidence and severity of hand - foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Investigation*, 20 (1), 3-10. doi: 10.1081/cnv-120000360

赤松公子, 深井喜代子 (2014). 手足の‘しびれ’と皮膚感覚感受性との関係- 糖尿病性末梢神経障害のある患者を対象に-. *日本看護技術学会誌*, 13 (2), 160-171. doi: 10.18892/jsnas.13.2_160

荒川和彦, 鳥越一宏, 葛巻直子, 鈴木勉, 成田年 (2011). 抗がん剤による抹消神経障害の特徴とその作用機序. *日本緩和医療薬学雑誌*, 4, 1-13.

- Armstrong, T., Almadrones, L., & Gilbert, M. R. (2005) . Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncology Nursing Forum*, 32 (2) , 305-311. doi: 10.1188/05.ONF.305-311
- Banach, M., Zygulska, A., & Krzemieniecki, K. (2018) . Oxaliplatin treatment and peripheral nerve damage in cancer patients: a polish cohort study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14 (5) , 1010-1013. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_971_16
- Bell-Krotoshi, J.A. (2002) . Sensibility testing with the Semmes-Weinstein monofilaments. Mackin, E. J., Callahan, A.D., Skirven, T. M. et al. *Rehabilitation of the hand and upper extremity* (5th ed) , pp. 194-213, St. Louis: Mosby.
- Cassidy, J., & Misset, J. L. (2002) . Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Seminars in Oncology*, 29 (5 Suppl 15) , 11-20. doi: 10.1053/sonc.2002.35524
- Chan, C. W., Cheng, H., Au, S. K., Leung, K. T., Li. Y. C., Wong, K. H., & Molassiotis, A. (2018) . Living with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Uncovering the symptom experience and self-management of neuropathic symptoms among cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*, 36, 135-141. doi: 10.1016/j.ejon.2018.09.003
- Gauchan, P., Andoh, T., Kato, A., Sasaki, A., & Kuraishi, Y. (2009). Effects of the prostaglandin E₁ analog limaprost on mechanical allodynia caused by chemotherapeutic agents in mice. *Journal Pharmacological Sciences*, 109(3), 469-472. doi: 10.1254/jphs.08325sc
- Grothey A. (2005) . Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer*, 5 (1) , S35-46. doi: 10.3816/cc.2005.s.006
- Hashiguchi, Y., Muro, K., Saito, Y., Ito, Y., Ajioka, Y., Hamaguchi, T., ... Sugihara, K. (2020) . Japanese society for cancer of the colon and rectum

- (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.
International Journal of Clinical Oncology, 25 (1) , 1-42.
- 平松隆円 (2011) . 男性による化粧行動としてのマニキュア塗抹がもたらす感情状態の変化に関する研究. 佛教大学教育学部学会紀要,10,175-181.
- 岩村吉晃 (2008) .タッチ (第1版) , pp. 25-52, 医学書院.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J., & Hudspeth, A. J. (2012) . *Principles of Neural Science, Fifth Edition (Principles of Neural Science (Kandel))* , pp. 491-522, New York: McGraw-hill education.
- 木下定 (2005) . 箸の操作力の測定 (木下式簡易測定法) .
<http://kinoko777.d.dooo.jp/hasi.html#sosaryoku>
- Mohrmann, C. (2019) . The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among childhood cancer survivors. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 36 (6) , 413-423. doi: 10.1177/1043454219845887
- 中川貴之, 趙萌, 白川久志, 金子周司 (2013) . 抗がん薬による「しびれ」の正体とは!? オキサリプラチンに特徴的な急性末梢神経障害における TRPA1 の役割. 日本薬理学雑誌, 141 (2), 76-80. doi: 10.1254/fpj.141.76
- 中根実 (2017) . がんの病態と臨床経過, 小松浩子 (編) , 系統看護学講座別巻 がん看護学 (第2版) , pp. 67-69, 医学書院.
- 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.
- National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria, Performance Status Scales/Scores, Version 2.0 Publish Date April 30, 1999. Retrieved from http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf

- Pasetto, L. M., D'Andrea, M. R., Rossi, E., & Monfardini, S. (2006). Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 59 (2), 159-168.
- 武居明美, 瀬山留加, 石田順子, 神田清子 (2011). Oxaliplatin による末梢神経障害を体験したがん患者の生活における困難とその対処. 北関東医学, 61(2), 145-152. doi: 10.2974/kmj.61.145
- Tournigand C., Cervantes A., Figer A., Lledo G., Flesch M., Buyse M., ... de Gramont A. (2006). OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), 394-400. doi: 10.1200/JCO.2005.03.0106
- 堤谷めぐみ, 小川奈美子, 若林紋, 加瀬裕子, 川名はつ子, 辻内琢也, 町田和彦 (2008). 化粧やネイルケアが高齢者のライフスタイルや QOL と免疫能の向上に及ぼす影響. コスメトロジー研究報告, 16, 76-86.
- 渡辺正人, 水上保孝 (2016). 有効な箸操作練習方法の検討 健常者における非利き手操作. 香川県作業療法士会学術部学術誌, 28-31.
- Weinstein, S. (1993). Fifty years of somatosensory research : From the Semmes-Weinstein Monofilaments to the Weinstein Enhanced Sensory Test. *The Journal of Hand Therapy*, 6 (1), 11-22.
- 安田千香, 深井喜代子 (2018). 手指の機能評価を目的とした箸のつまみ力測定装置の開発. 第 38 回日本看護科学学術集会, 646.
- 矢崎潔, 小森健司, 田口真哉 (2017). 手の運動を学ぶ 手の役割と手の機能解剖との関係から運動を紐解き, 臨床に活かす, pp. 62-66, 三輪書店.

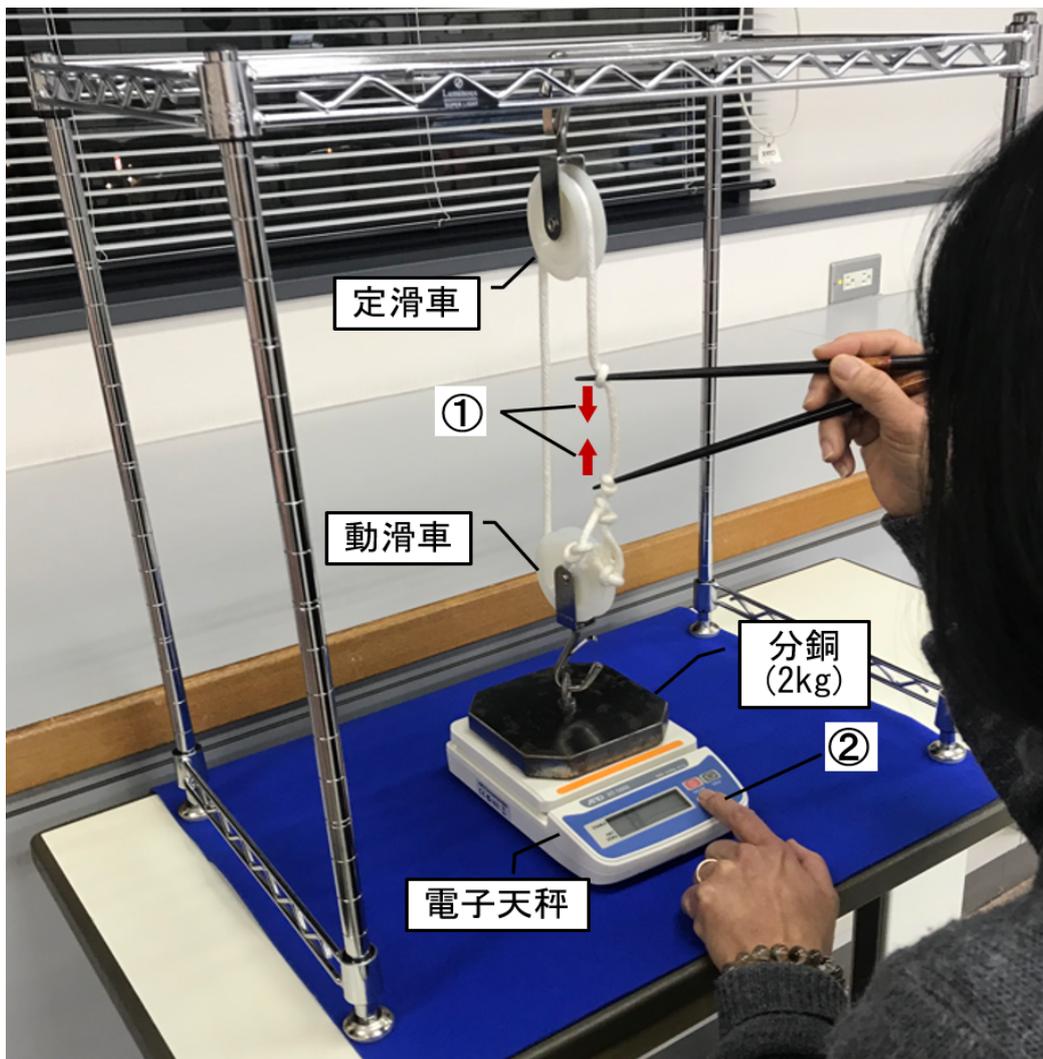


図1. 改良型木下式装置を用いた箸を閉じる力の測定方法

①2本の箸先を閉じる方向に力を加えると文鎮が引き上げられる。②箸先の距離が最短になった時点で電子天秤のホールドボタンを押し、表示された値を読み取る。

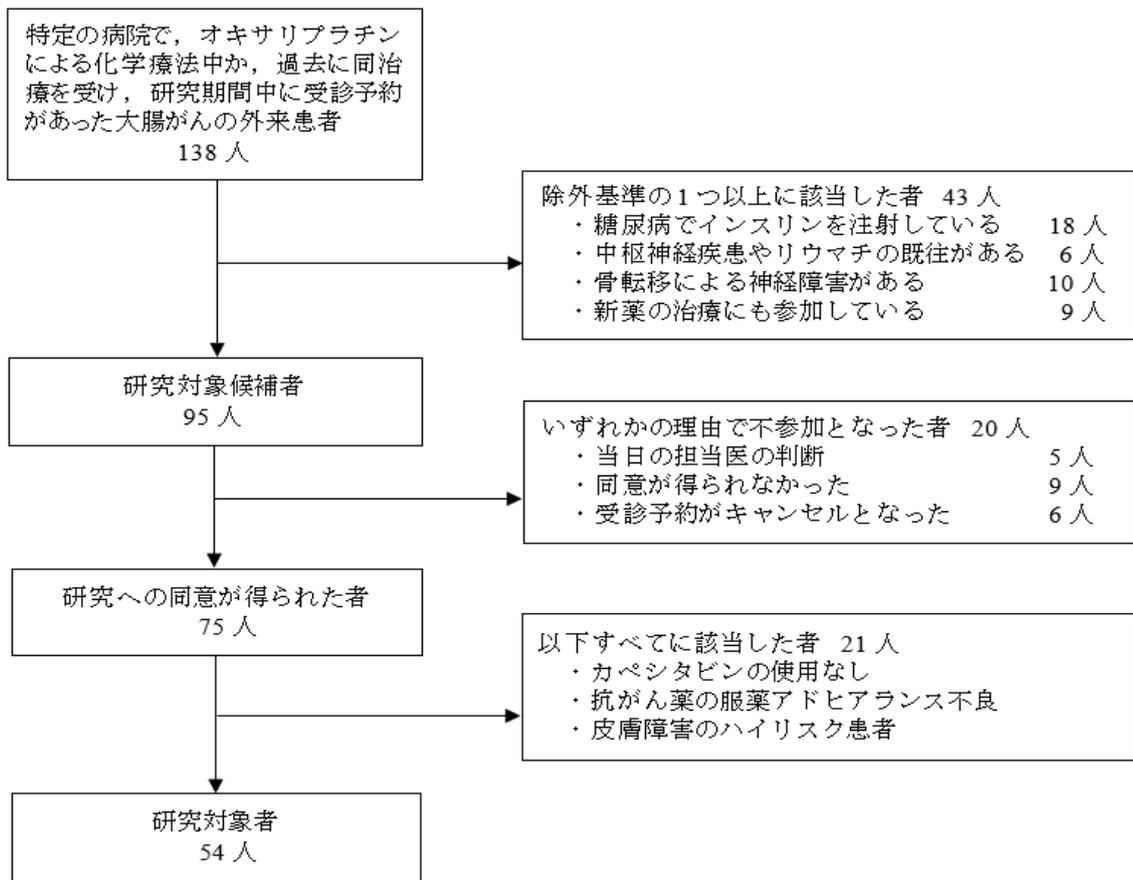


図 2. 研究対象者の選定

表1. 本研究に参加した大腸がん外来患者の診療情報

診療情報	総数 (n=54)		男 (n=34)		女 (n=20)	
	M	SD	M	SD	M	SD
年齢 (歳) (範囲)	64.9 ± 10.6 (37~84)		65.9 ± 9.0 (49~84)		63.4 ± 12.9 (37~82)	
身長 (cm)			167 ± 6.8		155.0 ± 6.5	
体重 (kg)			65.6 ± 7.0		52.4 ± 6.3	
抗がん薬						
オキサリプラチン	M	SD	M	SD	M	SD
総投与量 (mg/m ²) (範囲)	803 ± 474 (86~3,095)		777 ± 534 (86~3,095)		847 ± 360 (263~1,927)	
総投日数* ¹ (範囲)	5, 7, 9 (2~24)		5, 7, 9 (2~24)		5, 7, 8 (2~15)	
最終投与からの日数* ¹ (範囲)	21, 275, 948 (20~3,557)		21, 172, 866 (20~3,557)		99, 378, 1208 (21~2,095)	
カペシタビン	M	SD	M	SD	M	SD
総投与量 (g/m ²) (範囲)	375.9 ± 357.3 (22.4~1444.1)		396.7 ± 397.1 (26.3~1444.1)		340.4 ± 283.1 (22.4~1071.1)	
総投日数* ¹ (範囲)	67, 147, 336 (14~1134)		53, 126, 336 (14~826)		88, 203, 329 (28~1134)	
最終投与からの日数* ¹ (範囲)	7, 7, 56 (6~1,260)		7, 7, 56 (7~637)		7, 7, 59 (6~1,260)	
病 態 (人数)						
原発部位	直腸	21	14	7		
	結腸* ²	28	16	12		
	盲腸	5	4	1		
	計	54	34	20		
病 期	I	1	1	0		
	II	8	2	6		
	III	17	12	5		
	IV	28	19	9		
	計	54	34	20		

*1, 数値は左から第1四分位, 第2四分位(中央値), 第3四分位を示す.

*2, 上行結腸からS状結腸まで.

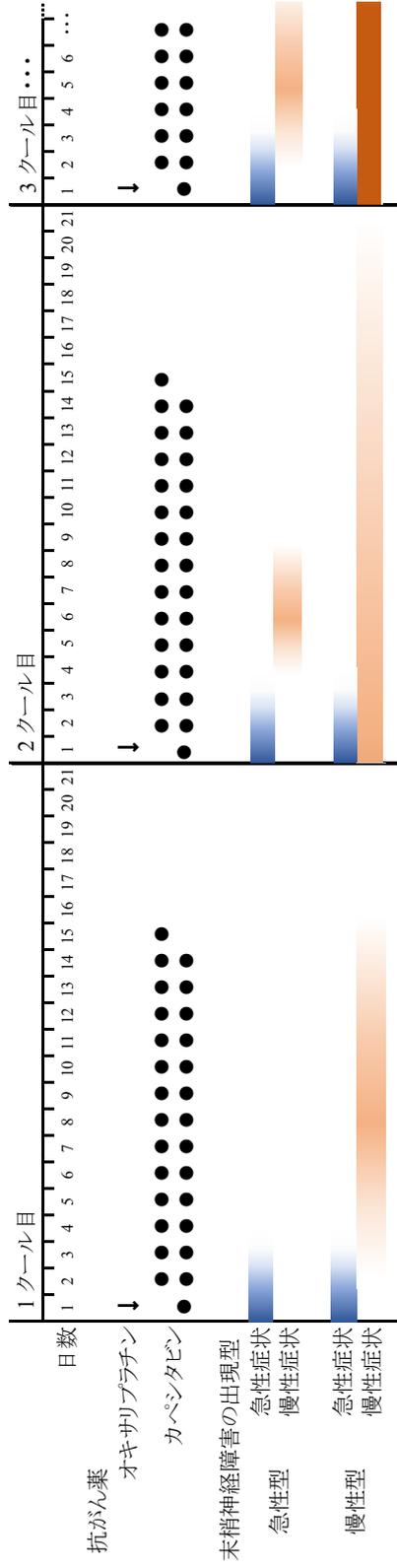


図3. 化学療法のスケジュールとしびれ痛みの出現型
 化学療法は3週間毎に計8クール行われる。↓、各クール1日に静脈内投与する。●、錠剤を朝夕2回、連続14日間内服する。■、静脈内注射開始直後に出現し3日以内に消退するアロディニア。■、用量蓄積性に増悪し、長期間持続するしびれ痛み。急性型では出現しても数日で消退する。

表2. しびれ痛みの強度と抗がん薬投与量の出現型別比較

		出現型		
		全対象者 (n=54)	急性型 計(n=11)	慢性型 計(n=43)
しびれ痛みの強度 VAS (0-100)	M±S.D. (範囲)	27.5 ± 21.5 (1~71)	23.5 ± 20.6 (1~55)	28.6 ± 21.8 (1~71)
抗がん薬	オキサリプラチン		$P < .001$	
	総投与量 (mg/m ²) (範囲)	803 ± 474 (86~3,095)	329 ± 136 (86~510)	924 ± 453 (502~3,095)
	カペシタビン			
	総投与量 (g/m ²) (範囲)	376 ± 357 (22~1,444)	360 ± 530 (43~1,444)	380 ± 307 (22~1,240)

P 値はMann-Whitney U 検定を示す.

表3. 対象患者の利き手の手指のSWM試験結果

試験指	触覚閾値 (フィラメントの圧)	
	0.40 g 以下	2.00 g 以上
	計 (男, 女)	計 (男, 女)
示指 (人)	26 (14, 12)	28 (20, 8)
環指 (人)	35 (21, 14)	19 (13, 6)

男女計でみたFisherの正確確率検定結果: $\phi = 0.710$, $P < .001$.

表4. しびれ痛みの強度と抗がん薬投与量の触覚感受性別比較

	触覚感受性* ₂			
	正常群* ₂ (n=26)		低下群* ₂ (n=28)	
しびれ痛みの強度 VAS (0-100)	M	SD	M	SD
	19.7	± 16.7	34.8	± 23.1
	P=.014			
抗がん薬				
オキサリプラチン	M	SD	M	SD
総投与量 (mg/m ²)	739	± 377	863	± 550
総投与日数* ₁	4, 6, 8		5, 8, 10	
範囲	(2~15日)		(2~24日)	
最終投与からの日数* ₁	21, 218, 948		58, 325, 1043	
範囲	(21~2,095日)		(20~3,557日)	
カペシタビン	M	S.D.	M	S.D.
総投与量 (g/m ²)	356.6	± 367.8	393.8	± 353.0
総投与日数* ₁	42, 105, 336		112, 196, 329	
範囲	(14~1134日)		(28~798日)	
最終投与からの日数* ₁	7, 7, 132		7, 7, 40	
範囲	(6~1,260日)		(7~637日)	

*1, 数値は左から第1四分位, 第2四分位 (中央値), 第3四分位を示す.

*2, 表2の示指のSWMによる測定結果より, 触覚閾値0.40g以下を触覚感受性が正常, 2.00g以上を低下とした(以下, 表3~7に共通). 群間比較(Mann-Whitney U 検定)による有意差なし.

表5. しびれ痛みの強度と各種運動機能計測値の性別及び触覚感受性別比較

項目	性別		触覚感受性	
	男 (n=34) M ± S.D.	女 (n=20) M ± S.D.	正常群 (n=26) M ± S.D.	低下群 (n=28) M ± S.D.
しびれ痛みの強度 VAS (0-100)	24.2 ± 20.5	33.1 ± 22.5	$P=.014$ 19.7 ± 16.7 34.8 ± 23.1	
握力 (kg)	$P<.001$ 32.56 ± 8.86 20.58 ± 4.03		25.62 ± 7.52	30.45 ± 10.51
ピンチ力 (kg)	$P=.017$ 7.65 ± 2.59 6.04 ± 2.00		7.43 ± 2.39	6.71 ± 2.57
箸を閉じる力 (kg)	0.62 ± 0.23	0.53 ± 0.29	$P=.008$ 0.68 ± 0.29 0.48 ± 0.16	
箸でつまむ力	お手玉をつまみ上げることができた人数			
200g	11	8	8	11
お手玉の重さ 100g, 50g	23	12	18	17
計	34	20	26	28

P 値はMann-Whitney U 検定による. 箸でつまむ力の性別と触覚感受性とのそれぞれの関連はみられなかった (Fisherの正確確率検定).

表6. しびれ痛みの強度と言語表現の触覚感受性及び出現型別比較

しびれ痛み	類型別	全対象者 (n=54)	触覚感受性		しびれ痛みの出現型	
			正常群 (n=26)	低下群 (n=28)	急性型 (n=11)	慢性型 (n=43)
強度 VAS (0-100)	M±SD (範囲)	27.5 ± 21.5 (1~71)	$P=0.014$		23.5 ± 20.6 (1~55)	28.6 ± 21.8 (1~71)
			19.7 ± 16.7 (1~52)	34.8 ± 23.1 (1~71)		
言語表現(人数)						
			7	11	3	15
手指だけにある		18				
手指と足にあり, 手指の方が強い		9	7	2	1	8
手指と足にあり, 同じぐらい強い		7	2	5	2	5
手指と足にあり, 足の方が強い		14	5	9	3	11
なんとも言えない違和感*		1	0	1	0	1
ないとは思うけど変な感じ*		1	1	0	0	1
薬投与開始から今まで何も感じない*		4	4	0	2	2
合計		54	26	28	11	43

*, これらの言語表現をした6名のしびれのVAS値は1~18の範囲であった. P値はMann-Whitney U 検定による.

表7. 触覚感受性別にみた対象患者の手指を使う趣味や仕事

触覚感受性	性別	化学療法中から続けている趣味や仕事等*
正常群 (26)	男 (14)	<ul style="list-style-type: none"> ・手の爪にマニキュアを塗りはじめた (3) ・マラソンを止めノルディックウォーキング**に変えた(1) ・和菓子職人である(1) <p style="text-align: right;">該当なし(9)</p>
	女 (12)	<ul style="list-style-type: none"> ・手足の爪にマニキュアを塗りはじめた (3) ・ジェルネイルを施術してもらう(1) ・琴を弾く(1) <p style="text-align: right;">該当なし(7)</p>
低下群 (28)	男 (20)	<ul style="list-style-type: none"> ・仕事でパソコンを使う(4) ・ジムで筋力トレーニングをする(2) ・ギターやウクレレを弾く(2) ・バイオリンを練習する(1) ・ピアノを弾く(1人) ・彫刻刀で仏像を彫る(1) ・柔道を教えている(1) <p style="text-align: right;">該当なし(8)</p>
	女 (8)	<ul style="list-style-type: none"> ・仕事でパソコンを使う(1) ・ピアノを教えている(1) ・お菓子やパンをよく作る(1) <p style="text-align: right;">該当なし (5)</p>

註) ()内の数値は人数. *, 主に手指を使うものを1人1つだけ挙げてもらった. 「該当なし」は日常特に習慣的に続けていることがないことを示す. **, 2本のポール(杖)を握って地面を突きながら, 大きな歩幅で速く歩くスポーツ.