

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

1-2：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

D) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価

担当責任者

山内 英子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長
住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授（部長）
下條 信威 筑波大学 医学医療系臨床医学域 救急・集中治療部 講師
齋藤 繁 群馬大学 大学院医学系研究科 麻酔神経科学 教授
緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所
障害者健康増進・スポーツ科学支援センター センター長

研究協力者

名取 亜希奈 聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科 フェロー
喜多 久美子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 クリニカルフェロー
周尾 卓也 聖路加国際大学 研究センター 主任研究員

研究要旨

リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNF-H）は中枢神経系有髄線維の髄鞘に含まれるタンパク質で脱髄に伴って血中に漏出する。化学療法によるpNF-H陽性率からケモブレイン重症度指標としての妥当性を検証する。がん手術後に発症するせん妄についてもpNF-HとTNF α を計測し中枢神経系の炎症と神経細胞死の関連から早期診断法を確立する。

A. 研究目的

がん治療において化学療法剤は極めて重要な治療法であるが、近年、ChemoBrainと呼ばれるがん化学療法誘発性認知機能障害が副作用として考えられることが報告されている。認知機能の変化は個人差が大きく報告によって異なるが、がん化学療法の既往歴がある患者では脳白質の萎縮が認められることが示され、これまで末梢神経障害が起こるとされてきたがん化学療法による神経毒性が中枢神経系に対しても悪影響を与えていることが報告されている。このような中枢神経系に対する神経毒性の評価方法の開発は、がん化学療法の用量設定や投与タイミングの決定、認容性の規定に有用であると考えられるが、未だ定量的評価法は確立されていない。

がん化学療法誘発性認知機能障害では、計算能力やエピソード記憶能力等の比較的高度な認知機能が低下するため通常の就労が困難にな

る要因にも考えられている。したがって、がん化学療法を治療中あるいは治療の既往のある労働生産年齢のがん患者の就労を維持あるいは復職を容易にすることにより、がん患者のQOLを改善するだけでなく、労働人口の確保を達成し、広く国民に利する研究とする。

B. 研究方法

早期乳がん患者のうち18歳以上70歳以下の患者で、化学療法1クール施行、3クール施行、7クール施行、化学療法終了後24ヶ月以上経過している患者の67例が参加した。化学療法施行中の患者は、各クールの化学療法投与後2週間目の時点の血液を採取し、リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNF-H）をELISA法で計測し70.5pg/mlをカットオフ値とした。

さらに、我々が日本語版の妥当性を検証した神経障害性疼痛スクリーニング質問票のpain drawingで四肢末端に対象性の疼痛を持つ患者

を化学療法誘発性末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) と評価し、pNF-H 陽性例と CIPN 陽性例の割合をカイ二乗検定し $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

聖路加国際病院倫理委員会の承認を得て研究を実施し、研究の参加にあたって患者から書面でのインフォームドコンセントを取得した。

C. 研究結果

8 人の患者が CIPN を持ち、痛みの強さは 0-10 までの 11 段階 numerical rating scale で 3.5 ± 1.9 と軽症～中等度の疼痛であった。また、しびれの強さは $NRS = 2.4 \pm 1.4$ で軽度であった。研究参加者 67 人のうち 18 人が pNF-H 陽性であり、その内訳は CIPN 陽性群 3 人 (/8 人)、CIPN 陰性群 15 人 (/59 人) で有意差はなかった ($p = 0.17$)。

D. 考察

がん化学療法による pNF-H 陽性患者数は化学療法のクール数に応じて増加することから、化学療法の神経毒性が累積的に生じることが示されている。pNF-H は軸索を構成するタンパク質であるため末梢神経線維にも含まれるため、化学療法による末梢神経障害でも増加し中枢神経系に対する神経毒性の biomarker ではない可能性が考えられるが、本研究では化学療法誘発性末梢神経障害と pNF-H 陽性は相関せず、末梢神経障害の biomarker とは言えない。したがって、pNF-H は中枢神経系の障害を反映していると推察される。

E. 結論

化学療法施行後に観察される神経軸索傷害 biomarker である pNF-H は、化学療法誘発性末梢神経障害とは関連づけられず中枢神経系の傷害と関連していると考えられ、化学療法誘発性認知

機能障害の定量的評価としての有用性を示唆する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1348-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2775. Epub 2015 Jan 14.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし