

## 抗がん剤による末梢神経障害

大石, 了三  
九州大学 : 名誉教授

江頭, 伸昭  
九州大学病院薬剤部

<https://doi.org/10.15017/27200>

---

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 104 (5), pp.171-180, 2013-05-25. 福岡医学会  
バージョン :  
権利関係 :

---

---

## 総 説

---

---

### 抗がん剤による末梢神経障害

九州大学病院 薬剤部

大石 了三\*, 江頭 伸昭

#### はじめに

白金製剤, タキサン系, ビンカアルカロイドなどの抗がん剤はしばしば手足のしびれや痛み, 感覚異常などの末梢神経障害 (peripheral neuropathy) を発現する. ひどい場合には, 箸を握ったり, ボタンをかけたたりする手先の作業が困難になったり, 歩行困難になることもある. これらの症状は抗がん剤を中止しても回復するまで長期間かかることもあり患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる. 末梢神経障害が発現した場合には重篤化を防ぐために減量, あるいは中止されることもあるが, 治療が有効な場合や術後補助療法の場合はできるだけ続けることが患者利益につながり, できれば症状をコントロールしながら治療を続けることが望まれる. 末梢神経障害に対しては, メコバラミンや牛車腎気丸などの薬剤が使用されることが多いが, 十分なエビデンスは示されていないのが現状である. しかも, 抗がん剤による末梢神経障害の発現機序が不明のまま臨床試験が先行されることが多く, 発現機序に基づいた予防策の提唱もほとんど行われていない. 本稿では抗がん剤, とくにオキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序, 予防薬の臨床試験の現状について概説する.

#### 1. 末梢神経障害をおこしやすい抗がん剤

末梢神経障害を起こしやすい抗がん剤を表1に示した. シスプラチンは古くから多くのがん種に用いられている薬剤で, 手足のしびれ, 疼痛, 感覚異常などの神経障害を誘発することが知られている. シスプラチンによる神経障害は遅発性で, 累積投与量が  $500\text{mg}/\text{m}^2$  を越えると発現率が高くなり症状も長期間継続する. オキサリプラチンはシスプラチンと同様な慢性の障害に加えて, 投与直後から数日みられる手足や口の周り, 咽頭部や喉頭部における低温知覚過敏, 知覚異常などの急性障害を発現するのが特徴であり, その発現頻度はほとんど100%である. 反復投与により急性障害と慢性障害が混在することになり, 低温知覚過敏, 手足のしびれや痛み, 文字が書きにくくなったり, 箸を握ったりボタンをかけるのが困難になる.

タキサン類やビンカアルカロイドなどの微小管に作用する抗がん剤は末梢神経障害を起こしやすいと考えられているが, とくにパクリタキセルとビンクリスチンでは発現頻度が高い. パクリタキセルによる末梢神経障害は遅発性で, 手足の指のしびれ, 刺すような痛み, 感覚麻痺などの症状が, 一般に投与3~5日後より発現し, 反復投与によりその程度も強くなる. tri-weekly レジメン ( $175\text{mg}/\text{m}^2$  を3週間ごとに投与) よりも weekly レジメン ( $80\text{mg}/\text{m}^2$  を1週間ごとに3回投与し1週休薬) の方が重篤になることが多く, 白金製剤との併用, 高齢者, 糖尿病やアルコール中毒がある場合は発現頻度が高くなり, 総投与量が一定量 (tri-weekly レジメンで  $715\text{mg}/\text{m}^2$ ) を超えると発現しやすい<sup>1)~3)</sup>. アルブミン懸濁型のパクリタキセル注射剤 (アブラキサン) は過敏反応を引き起こさない<sup>4)</sup>ので, 1回に  $260\text{mg}/\text{m}^2$  を投与できるため, 抗腫瘍効果は強くなるが末梢神経障害の発現頻度も高くなる<sup>4)5)</sup>. ビンクリスチンによる末梢神経障害は, 通常,

表1 末梢神経障害を起こしやすい抗がん剤

分類	抗がん剤	適応	発現率 (承認時)
白金製剤	オキサリプラチン	進行再発大腸癌, 結腸癌術後補助療法	100
	シスプラチン	多くの癌腫	8
タキサン類	パクリタキセル	非小細胞肺癌, 胃癌, 子宮体癌, 乳癌, 卵巣癌	60
	ドセタキセル	乳癌, 非小細胞肺癌, 胃癌, 卵巣癌, 食道癌, 子宮体癌, 前立腺癌	8
	ビンクリスチン	白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, ほか	63
ビンカアルカロイド	ビンデシン	白血病, 悪性リンパ腫, ほか	28
	ビンブラスチン	悪性リンパ腫, 尿路上皮癌, ほか	10
	ビノレルピン	非小細胞肺癌, 乳癌	10
プロテアソーム阻害薬	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫	38

投与後2週間で発現し, 手指, 足先のしびれや痛みが生じる。

ボルテゾミブも比較的高頻度に末梢神経障害を引き起こす。疼痛, 感覚異常を含む知覚神経障害のほか, 運動障害, 自律神経障害を誘発する場合もある。症状が重篤化すると回復するまでに長期間かかることもある。

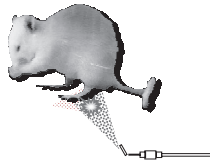
## 2. オキサリプラチンによる末梢神経障害

オキサリプラチンは, 「治癒切除不能な進行および再発結腸・直腸癌」および「結腸癌における術後補助化学療法」に対して使用される大腸がん治療のキードラッグである。オキサリプラチンは生体内でオキサレート基が脱離し, これが電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルを介して末梢神経障害の発現に関与することが示唆されている<sup>6)7)</sup>。このオキサレート基をキレートする目的でオキサリプラチンの投与前後に Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>を静注すると末梢神経障害が軽減されることも報告されている。我々は, オキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序を解明し対策を見出すために, 低温知覚過敏に対して Acetone test, 機械的アロディニア (疼痛過敏) に対して von Frey test のラット病態モデル (図1) を用いて行動学的に検討を行った<sup>8)</sup>。図2に示すように, オキサリプラチンを投与したラットは3日後より有意な低温知覚過敏を発現し, 3週後より機械的アロディニアを発現した。この結果は臨床の急性および慢性障害の発現パターンと類似している。さらに, オキサレートの投与は低温知覚過敏のみを発現し, 機械的アロディニアは発現しなかった。逆に, オキサレート基が脱離した後のジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は低温知覚過敏を発現しないが機械的アロディニアを発現した。さらに, Ca<sup>2+</sup>あるいは Mg<sup>2+</sup>の前投与は, オキサリプラチンの低温知覚過敏のみを抑制し機械的アロディニアは抑制しなかった。以上の結果から, オキサリプラチンによる末梢神経障害の症状において, 急性障害で見られる低温知覚過敏にはオキサレート基が, 慢性障害で見られる機械的アロディニアには白金化合物がそれぞれ関与することが明らかとなった。Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>の予防効果に関してはこれまでに多くの臨床試験が行われており, すでに4つのメタ解析が報告されている (表2)。そのうち3つは予防効果あり, 1つは予防効果なしと結論されているが, これらの結果の違いは Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>が慢性障害を抑制しにくいことによるのかもしれない。また, オキサリプラチンの抗腫瘍効果に対してはいずれの報告でも影響は認められていない。

### 2-1. オキサリプラチンによる低温知覚過敏

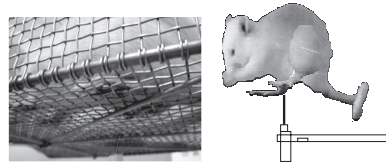
オキサリプラチンによる低温知覚過敏には温度感受性チャネルとして知られる transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) や TRP ankyrin 1 (TRPA1) が関与することが報告されている<sup>9)10)</sup>。我々は, オキサリプラチンおよびオキサレートが脊髄の後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) 細胞において

低温知覚過敏  
Acetone test



アセトン噴霧し、40秒間の回避反応数を測定

機械的アロディニア  
von Frey test



強度の違うフィラメントを足底に刺し、50%回避反応を起こすフィラメント強度（閾値）を測定

図1 末梢神経障害の動物実験モデル

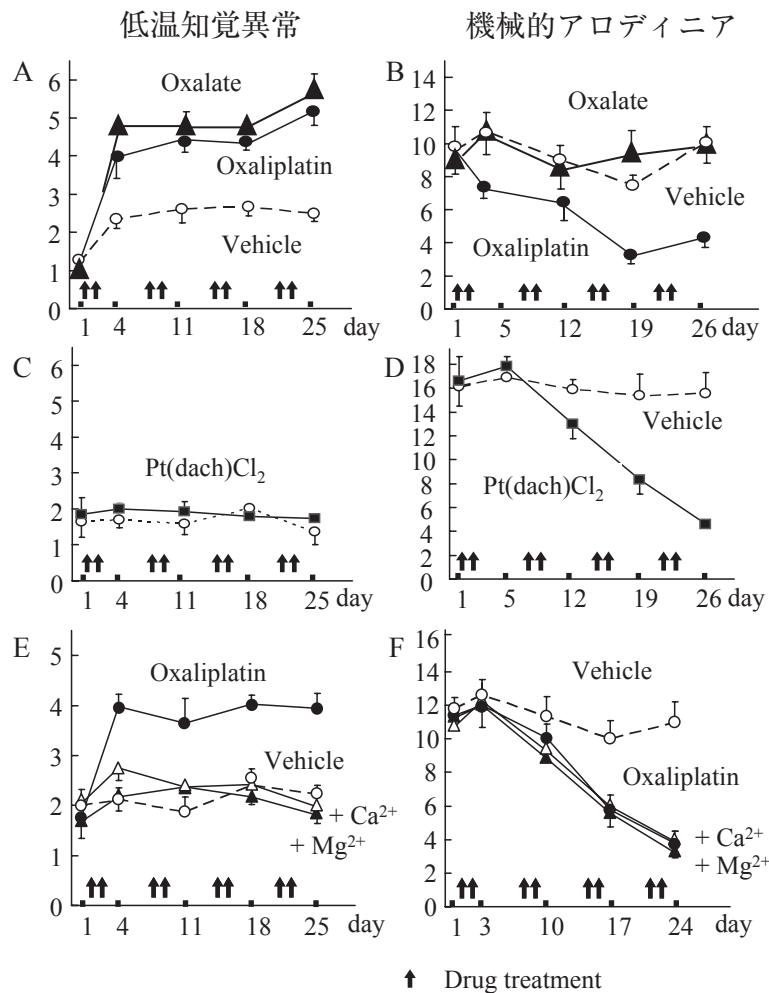


図2 オキサリプラチンによる末梢神経障害発現におけるオキサレートおよび白金化合物の役割<sup>8)</sup>  
 ラットにオキサリプラチン (4mg/kg), オキサレート (シュウ酸 Na, 1.3mg/kg) またはジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金 (3.8mg/kg) を週に2回, 4週間腹腔内投与した。低温知覚過敏を Acetone test における逃避反応回数にて, 機械的アロディニアを von Frey test における逃避反応閾値にて, それぞれ評価した。グルコン酸カルシウム (0.5 mmol/kg), 硫酸マグネシウム (0.5 mmol/kg) は上記薬剤投与前に静注した。A, C, E: Acetone test; B, D, F: von Frey test. N=6-8. 平均値±標準誤差。文献 (8) を改変。

表2 国内で抗がん剤による末梢神経障害に使用される医薬品の臨床試験のエビデンス

薬剤	結果 (症例数)	レベル	文献
Ca/Mg	予防効果なし (4 RTC + 3 cohorts, 1238 名)	I a	16
	予防効果あり (4 RTC, 202 名)	I a	17
	予防効果あり (4 RTC + 3 retro, 1170 名)	I a	18
	予防効果あり (16 試験, 1765 名)	I a	19
カルバマゼピン	予防効果なし (ランダム化, 36 名)	I b	20
	予防効果あり (パイロット研究, 10 名)	II b	21
ガバペンチン	予防効果なし (比較試験, 81 名)	II a	22
プレガバリン	改善効果あり (ケースシリーズ研究, 23 名)	III	23
牛車腎気丸	予防効果あり (比較試験, 45 名)	II a	24
	予防効果あり (後ろ向き研究, 90 名)	III	25
ノイトロピン	予防効果あり (ランダム化, 79 名)	I b	26

Na<sup>+</sup>の流入, Ca<sup>2+</sup>の流入, nuclear factor of activated T-cell (NFAT) の活性化による核内移行, TRPM8 の合成促進を起こすことによって低温知覚過敏を発現することを明らかにした (図3)<sup>11)</sup>. オキサリプラチンによる DRG 細胞における Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇, NFAT の核内移行, TRPM8 の発現増加は, いずれも電位依存性 L 型, L/T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬であるニフェジピン, ジルチアゼム, あるいは Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬であるメキシレチンの処置により抑制された. また, オキサリプラチンによる低温知覚過敏もこれらの薬剤により抑制された (図4) が, とくにメキシレチンは臨床用量において著明な効果を示し予防薬としての可能性が期待される.

大腸がんの患者は高齢者が多いことから高血圧で Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬を服用している患者も多いものと思われ, そのような患者では急性の末梢神経障害が少ないのではないかと推察された. そこで mFOL-FOX6 療法を施行された患者のカルテを 3 年間分調査すると, 基準を満たす男性患者 69 名中 26 名が Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬を服用しており, その患者群では急性末梢神経障害と考えられる症状の発現率が低いことが分かった (図5)<sup>12)</sup>.

## 2-2. オキサリプラチンによる機械的アロディニア

慢性の末梢神経障害である機械的アロディニアは, 神経細胞内に溜まった白金化合物による細胞体の障害によって起こると考えられている. グルタミン酸の受容体の一つである NMDA 受容体は痛覚過敏状態に関与していることが知られており, 絞扼性神経損傷モデルにおける痛覚過敏が NMDA 受容体拮抗薬で抑制され, 坐骨神経部分結紮やホルマリン皮下投与により痛覚過敏と NMDA 受容体の発現量の増加が報告されている. さらに NMDA のサブユニットの一つである NR2B の選択的阻害薬が炎症性疼痛や神経因性疼痛に有効であることが報告されている. 我々は, オキサリプラチンが機械的アロディニアを発現する 4 週目に脊髄における NR2B サブユニットの発現量の増加を確認し, オキサリプラチンによる機械的アロディニアは NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 およびメマンチンの髄腔内投与, または NR2B サブユニット阻害薬である Ro 25-6981 の髄腔内投与により抑制されることを明らかにした<sup>13)</sup>. さらに, アミトリプチリンの反復予防投与はオキサリプラチンによる NR2B サブユニットの発現量の増加を抑制し, 機械的アロディニアの発現を抑制した (図6)<sup>14)</sup>.

NMDA 受容体の刺激によって細胞内への Ca<sup>2+</sup>流入が起こり, Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II) の活性化が起こることが知られている. CaMK II は様々な神経機能に関与するが, 脊髄後角の表層や DRG 細胞に多く存在していることから痛覚伝達への関与も示唆されている. 我々は, オキサリプラチン反復投与 25 日目に脊髄におけるリン酸化 CaMK II が有意に増加し, それが CaMK II 阻害薬および NMDA 受容体 NR2B 阻害薬により抑制されることを明らかにした<sup>15)</sup>. 抗精神病薬であるトリフロパーザジンはカルモジュリン阻害作用を有しており, 臨床用量においてオキサリプラチンによるリン酸化 CaMK II の増加を著明に抑制し, 機械的アロディニアも一過性ではあるが著明に抑制した (図7)<sup>15)</sup>.

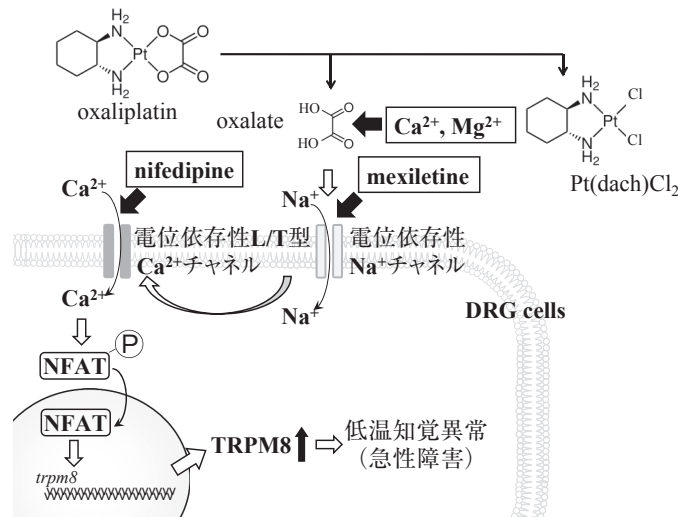


図3 オキサリプラチンによる低温知覚過敏の発現機序<sup>11)</sup>  
 NFAT : nuclear factor of activated T-cell, TRPM8 : transient receptor potential melastatin 8

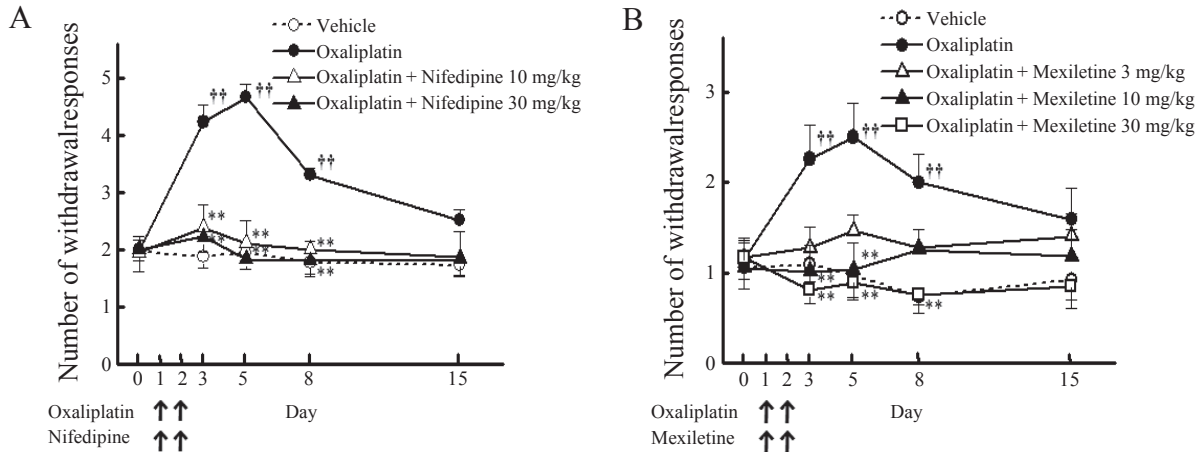


図4 オキサリプラチンによる低温知覚過敏に対するニフェジピンおよびメキシレチンの効果  
 ラットにオキサリプラチン (4mg/kg) を2日間腹腔内投与し、低温知覚過敏を Acetone test で評価した。ニフェジピン (A) およびメキシレチン (B) はオキサリプラチンと同時に経口投与した。N=6-10。平均値±標準誤差。†† p < 0.01 vs. vehicle 群。\*\*p < 0.01 vs オキサリプラチン群。文献 (11) を改変。

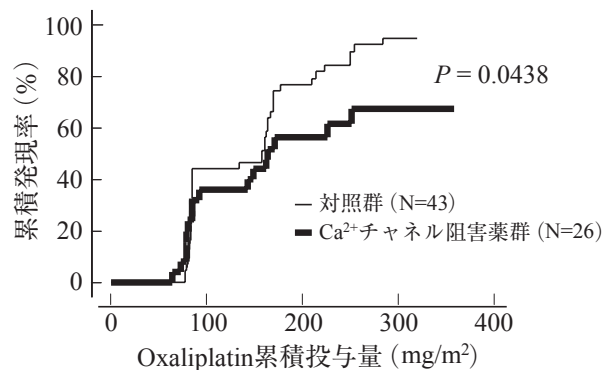


図5 オキサリプラチンによる急性末梢神経障害に及ぼす Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害薬の影響<sup>13)</sup>  
 2008年1月から2010年12月までに mFOLFOX 療法が施行された患者のうち、基準を満たす男性患者 69 名を後ろ向き調査した。カルテに低温による口周囲の感覚異常、嚥下困難、咽頭と顎の緊張、咽頭と顎の緊張、発声困難などの症状が書かれている場合を症状陽性と判断した。

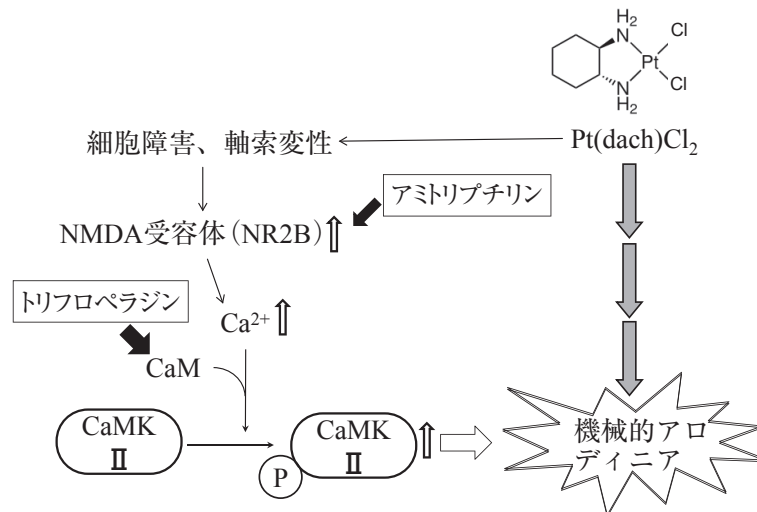


図6 オキサリプラチンによる機械的アロディニア発現におけるNMDA受容体、Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼIIの関与<sup>13)-15)</sup>

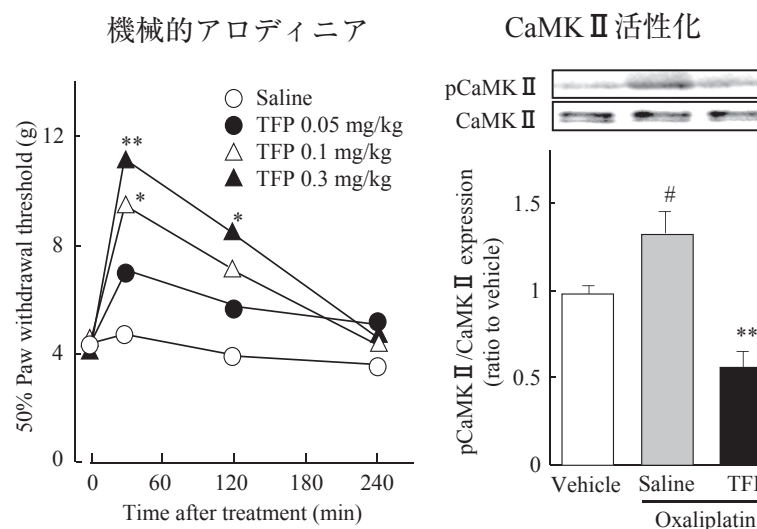


図7 オキサリプラチンによる機械的アロディニアおよびカルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMK II) 活性化に対するトリフロペラジン (TFP) の効果  
 ラットにオキサリプラチン (4mg/kg) を週に2回、4週間腹腔内投与した。最終投与2日後にTFPを経口投与した。機械的アロディニアは von Frey test で評価した。N=8。平均値±標準誤差。\*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs vehicle 群。CaMK II 活性化は TFP 0.3mg/kg 投与後30分における脊髄の Thr286 リン酸化 CaMK II をウェスタンブロット法で測定した。文献 (15) を改変。

### 2-3. オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する対策

オキサリプラチンの投与開始時から発現する急性末梢神経障害は、はじめは一過性で数時間から数日で元に戻るが、繰り返し投与によって急性と慢性の障害が混在することになり、症状の期間や重症度も増加する。対処法としては、減量あるいは「Stop & Go」すなわち一旦中止して回復を待って再開する方法が一般的であるが、オキサリプラチンだけを中止してレボホリナート/フルオロウラシル (1-LV / 5-FU) 療法を継続するという選択肢、FOLFIRI 療法へ切り替える方法もある。評価を的確に行い、治療目的も考慮して対応を決定することが大切である。

前述のように  $\text{Ca}^{2+}$  /  $\text{Mg}^{2+}$  の予防効果は動物実験では急性の低温知覚過敏に対してのみの効果であるが、臨床試験のエビデンスとしてはかなり確立していると考えられ、日常的に使用している施設もある。しかし、適応がないことや投与が煩雑になることもあり現状では使用していない施設の方が多いと思われる。

我が国ではオキサリプラチンによる末梢神経障害に対して、適応に末梢神経障害の記載があるメコバラミン、プレガバリン、メキシレチン、しびれや痛みの記載がある牛車腎気丸、ノイロトロピン、鎮痛補助薬として使用されているアミトリプチリン、カルバマゼピンなどが治療に用いられることが多い。しかし、プラセボを用いた大規模の前向き二重盲検比較試験の報告は少なく、しっかりしたエビデンスは示されていない(表2)。プレガバリンの効果にはかなり期待されているが、眠気、めまい、浮腫などの副作用がある。現状では、報告されている臨床試験の結果と動物モデルでの研究成果、副作用などを併せて考えていく必要がある。

ラットにおいて、牛車腎気丸の予防投与は急性の低温知覚過敏を抑制したが、慢性の機械的アロディニアは抑制しなかった<sup>27)</sup>。牛車腎気丸は臨床試験においても予防効果が報告されているが、最近のプラセボ対照多施設二重盲検比較試験ではその効果は示されていない。

ノイロトロピンの予防投与はラットにおいて低温知覚過敏を抑制せず、機械的アロディニアを抑制した<sup>29)</sup>。また、オキサリプラチンは坐骨神経の軸索変性を引き起こし、PC12細胞や培養DRG細胞における神経突起の進展を阻害するが、ノイロトロピンはこれらの作用をいずれも抑制することが明らかとなった<sup>28)</sup>。

### 3. パクリタキセルによる末梢神経障害

パクリタキセルは、非小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌などに適応を有している使用頻度の高い抗がん剤の一つである。微小管構造蛋白であるチューブリンの重合を促進し、脱重合を抑制することによって細胞分裂時の紡錘体の形成を阻害し、細胞周期をG2/M期で停止させる。パクリタキセルの末梢神経障害は、主に微小管への作用による軸索障害が引き金となって起こるものと考えられる。 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル $\alpha 2\delta 1$ サブユニットの発現増加、末梢におけるマクロファージおよび脊髄におけるミクログリアの活性化、TRP vanilloid 4 (TRPV4)、TRPA1やT型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの関与なども報告されている。しかし、依然として詳細な発現機序は不明である。

パクリタキセルの末梢神経障害に対する対策としては減量、休薬、ひどくなれば中止が基本である。治療薬としては、オキサリプラチンの場合と同様な薬剤が使用されているが、臨床試験のエビデンスは十分ではない。ラットにおいて、ノイロトロピンの予防投与はパクリタキセルによる蓄積性の機械的アロディニアを抑制した<sup>29)</sup>。さらに、オキサリプラチンの場合と同様に、パクリタキセルによる坐骨神経の軸索変性および培養細胞における神経突起の進展阻害作用を抑制した<sup>29)</sup>。現在これらの知見を基に、パクリタキセル誘発末梢神経障害に対するノイロトロピンの作用について臨床試験を実施している。

パクリタキセルはラット脊髄DRG細胞においてサブスタンスPを遊離する<sup>30)</sup>。我々は、抗アレルギー薬であるペミロラストがこの遊離を抑制し、機械的アロディニアを抑制することを明らかにした(図8)<sup>31)</sup>。パクリタキセルは筋肉痛、関節痛といった特徴的な副作用を発現するが、このような作用にもサブスタンスPの遊離が関与しているのかもしれない。

### 4. ビンクリスチンおよびボルテゾミブによる末梢神経障害

ビンカルカロイド系薬剤の神経への作用点は主に軸索である。さらに、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル $\alpha 2\delta 1$ サブユニットの発現増加やランゲルハンス細胞の活性化などの神経変性に続く二次的な変化が関与していることが報告されている。

ボルテゾミブは末梢の神経細胞に対して軸索障害、細胞骨格障害、ミトコンドリア機能異常および脱髄などを引き起こすことが報告されているが、末梢神経障害の明確な発現機序は不明である。



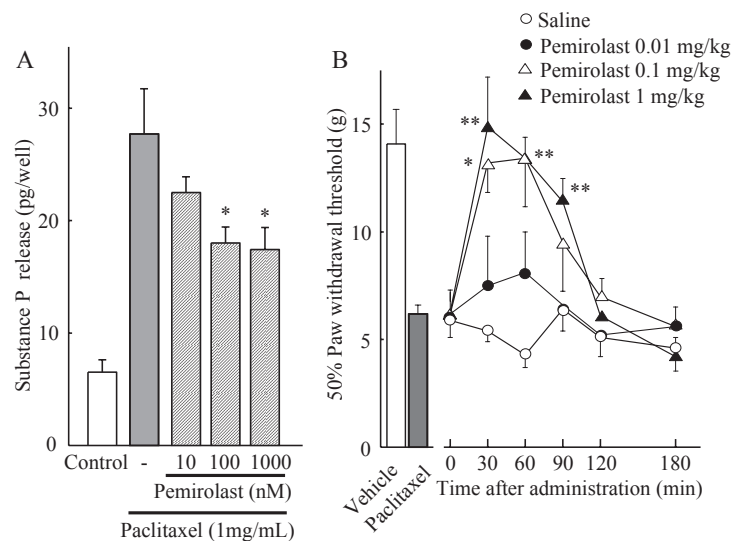


図8 パクリタキセルによる機械的アロディニアおよびラット後根神経節細胞(DRG)からのサブスタンス P 遊離に対するペミロラストの効果  
培養 DRG 細胞に Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) に溶解したペミロラストを 3 時間処置し、パクリタキセルを 10 分間暴露した。サブスタンス P は酵素免疫法で測定した。  
ラットにパクリタキセル (6mg/kg) を週に 1 回、4 週間腹腔内投与した。最終投与 2 日後にペミロラストを経口投与した。機械的アロディニアは von Frey test で評価した。N=6。平均値±標準誤差。\*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs vehicle。文献 (31) を改変。

## おわりに

抗がん剤による末梢神経障害は患者の QOL を著しく低下させるだけでなく、症状が強くなれば有効な治療や術後補助療法を中止せざるを得なくなる。臨床現場ではいろいろな薬剤が用いられているが、末梢神経障害の発現機序や薬剤の作用機序に関する研究はまだ少ない。また、しびれや痛みに対する臨床試験ではとくにプラセボ効果が出やすいが、プラセボとの二重盲検無作為化比較試験の報告は少なく、臨床試験のエビデンスは十分ではない。抗がん剤の末梢神経障害をターゲットとした医薬品の開発も進められているが、未だ前臨床試験段階である。本稿で述べたように、我々は国内の承認薬の中から効果が期待できるいくつかの薬剤を見出しており、今後の臨床試験に期待したい。

## 参考文献

- 1) Lee JJ and Swain SM : Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol.* 24 : 1633-1642, 2006.
- 2) Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML and Ravdin PM : Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 23 : 5542-5551, 2005.
- 3) Mielke S, Sparreboom A and Mross K : Peripheral neuropathy : a persisting challenge in paclitaxel-based regimes. *Eur J Cancer.* 42 : 24-30, 2006.
- 4) Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M and O'Shaughnessy J : Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 23 : 7794-7803, 2005.
- 5) Yamashita Y, Egashira N, Masuguchi K, Ushio S, Kawashiri T and Oishi R : Comparison of peripheral neuropathy induced by standard and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in rats. *J Pharmacol Sci.* 117 : 116-120, 2011.
- 6) Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F and Lersch C : The chemotherapeutic

- oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol.* 406 : 25-32, 2000.
- 7) Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M and Gamelin E : A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol.* 85 : 2293-2297, 2001.
  - 8] Sakurai M, Egashira N, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H and Oishi R : Oxaliplatin-induced neuropathy in the rat : involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia. *Pain.* 147 : 165-174, 2009.
  - 9) Nassini R, Gees M, Harrison S, De Siena G, Materazzi S, Moretto N, Failli P, Preti D, Marchetti N, Cavazzini A, Mancini F, Pedretti P, Nilius B, Patacchini R and Geppetti P : Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 receptor stimulation. *Pain.* 152 : 1621-1631, 2011.
  - 10) Gauchan P, Andoh T, Kato A and Kuraishi Y : Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. *Neurosci Lett.* 458 : 93-95, 2009.
  - 11] Kawashiri T, Egashira N, Kurobe K, Tsutsumi K, Yamashita Y, Ushio S, Yano T and Oishi R : L type Ca<sup>2+</sup> + channel blockers prevent oxaliplatin-induced cold hyperalgesia and TRPM8 overexpression in rats. *Mol Pain.* 8 : 7, 2012.
  - 12] Tatsushima Y, Egashira N, Narishige Y, Fukui S, Kawashiri T, Yamauchi Y and Oishi R : Calcium channel blockers reduce oxaliplatin-induced acute neuropathy : a retrospective study of 69 male patients receiving modified FOLFOX6 therapy. *Biomed Pharmacother.* 67 : 39-42, 2013.
  - 13] Mihara Y, Egashira N, Sada H, Kawashiri T, Ushio S, Yano T, Ikesue H and Oishi R : Involvement of spinal NR2B-containing NMDA receptors in oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. *Mol Pain.* 7 : 8, 2011.
  - 14) Sada H, Egashira N, Ushio S, Kawashiri T, Shirahama M and Oishi R : Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. *J Pharmacol Sci.* 118 : 547-551, 2012.
  - 15] Shirahama M, Ushio S, Egashira N, Yamamoto S, Sada H, Masuguchi K, Kawashiri T and Oishi R : Inhibition of Ca<sup>2+</sup> /calmodulin-dependent protein kinase II reverses oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. *Mol Pain.* 8 : 26, 2012.
  - 16) Wu Z, Ouyang J, He Z and Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 48 : 1791-1798, 2012.
  - 17) Ao R, Wang YH, Li RW and Wang ZR. Effects of calcium and magnesium on acute and chronic neurotoxicity caused by oxaliplatin : A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 4 : 933-937, 2012.
  - 18] Wen F, Zhou Y, Wang W, Hu QC, Liu YT, Zhang PF, Du ZD, Dai J and Li Q. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer : a meta-analysis. *Ann Oncol.* 24 : 171-178, 2013.
  - 19) Xu XT, Dai ZH, Xu Q, Qiao YQ, Gu Y, Nie F, Zhu MM, Tong JL and Ran ZH : Safety and efficacy of calcium and magnesium infusions in the chemoprevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy in digestive tract cancers : A meta-analysis. *J Dig Dis.* Epub 2013 Feb 21.
  - 20) Lersch C, Schmelz R, Eckel F, Erdmann J, Mayr M, Schulte-Frohlinde E, Quasthoff S, Grosskreutz J and Adelsberger H. Prevention of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy by carbamazepine in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2 : 54-58, 2002.
  - 21) von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, Obermeier F, Erdmann J, Schmelz R, Quasthoff S, Adelsberger H, Bredenkamp R, Schmid RM and Lersch C. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer : final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs.* 25 : 173-180, 2007.
  - 22) Mitchell PL, Goldstein D, Michael M, Beale P, Friedlander M, Zalcborg J, White S, Thomson JA and Clarke S. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer.* 6 : 146-151, 2006.
  - 23) Saif MW, Syrigos K, Kaley K and Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res.* 30 : 2927-2933, 2010.
  - 24) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T and Kono T. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol.* 16 : 322-327, 2011.
  - 25) Kono T, Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, Watari J, Yamamoto Y, Suzuki S, Asama T, and Kamiya K. Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* Epub 2011 Jan 11.

- 26) Zhang RX, Lu ZH, Wan DS, Wu XJ, Ding PR, Kong LH, Pan ZZ and Chen G. Neuroprotective effect of neurotrophin on chronic oxaliplatin-induced neurotoxicity in stage II and stage III colorectal cancer patients : results from a prospective, randomised, single-centre, pilot clinical trial. *Int J Colorectal Dis.* 27 : 1645-1650, 2012.
- 27]** Ushio S, Egashira N, Sada H, Kawashiri T, Shirahama M, Masuguchi K and Oishi R : Goshajinkigan reduces oxaliplatin-induced peripheral neuropathy without affecting anti-tumour efficacy in rodents. *Eur J Cancer.* 48 : 1407-1413, 2012.
- 28]** Kawashiri T, Egashira N, Watanabe H, Ikegami Y, Hirakawa S, Mihara Y, Yano T, Ikesue H and Oishi R : Prevention of oxaliplatin-induced mechanical allodynia and neurodegeneration by neurotrophin in the rat model. *Eur J Pain.* 15 : 344-350, 2011.
- 29]** Kawashiri T, Egashira N, Itoh Y, Shimazoe T, Ikegami Y, Yano T, Yoshimura M and Oishi R : Neurotrophin reverses paclitaxel-induced neuropathy without affecting anti-tumour efficacy. *Eur J Cancer.* 45 : 154-163, 2009.
- 30) Miyano K, Tang HB, Nakamura Y, Morioka N, Inoue A and Nakata Y : Paclitaxel and vinorelbine, evoked the release of substance P from cultured rat dorsal root ganglion cells through different PKC isoform-sensitive ion channels. *Neuropharmacology.* 57 : 25-32, 2009.
- 31]** Tatsushima Y, Egashira N, Kawashiri T, Mihara Y, Yano T, Mishima K and Oishi R : Involvement of substance P in peripheral neuropathy induced by paclitaxel but not oxaliplatin. *J Pharmacol Exp Ther.* 337 : 226-235, 2011.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)