

抗がん剤による末梢神経障害および悪心・嘔吐に関する研究

辰島, 瑤子
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

<https://doi.org/10.15017/22023>

出版情報：九州大学, 2011, 博士（薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：



抗がん剤による末梢神経障害および悪心・嘔吐に関する研究

医薬品情報解析学分野 3PS09013N 辰島 瑤子

【序論】

末梢神経障害はタキサン系、プラチナ系およびビンカアルカロイド系の抗がん剤により頻発する副作用であり、特にパクリタキセルやオキサリプラチンによって高頻度で発現する。またシスプラチンによる悪心・嘔吐は発現頻度が高く、身体的および精神的状態の悪化を招くため、化学療法の継続に支障をきたす原因となることも少なくない。これらの薬剤はいずれも現在のがん化学療法の中心となる薬剤であり、末梢神経障害および悪心・嘔吐を予防あるいは軽減することは、がん患者の Quality of Life (QOL) を維持し、化学療法を継続する上できわめて重要である。

当研究室では、これまでにパクリタキセルによる過敏症（投与開始直後に生じる呼吸困難、血圧低下、肺浮腫など）にサブスタンス P が関与することを報告している。さらに、気管支喘息およびアレルギー性鼻炎に適応を有する抗アレルギー薬ペミロラストがサブスタンス P の遊離を抑制し、過敏症を改善することを明らかにしている。近年、サブスタンス P およびその主な受容体である NK₁ 受容体が、神経障害性疼痛や悪心・嘔吐に関与することが報告されている。

また、これまでの当研究室における基礎実験から、オキサリプラチンの急性神経障害でみられる低温知覚異常の発現には、カルシウムチャネル、nuclear factor of activated T-cell (NFAT) の活性化を介した transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) の発現増加が関与しており、カルシウム拮抗薬であるニフェジピンおよびジルチアゼムの予防投与が効果的であることが明らかとなっている。

本研究では、当研究室のこれまでの知見をもとに、抗がん剤による末梢神経障害および悪心・嘔吐に関する基礎研究ならびに臨床調査研究を行った。

【方法】

1. パクリタキセルによる末梢神経障害におけるサブスタンス P の関与 —オキサリプラチンとの比較研究—

(1) Sprague-Dawley 系ラットにパクリタキセル (6 mg/kg を週に 1 回、4 週間腹腔内投与) もしくはオキサリプラチン (4 mg/kg を週に 2 回、4 週間腹腔内投与) を投与し機械的アロディニアおよび低温知覚異常が発現したラットを用いて検討した。ペミロラストは経口投与し、NK₁ 受容体拮抗剤および NK₂ 受容体拮抗剤は腹腔内投与した。疼痛、しびれなどの臨床症状を反映するものとして機械的アロディニアを von Frey test で、低温知覚異常を acetone test でそれぞれ行動学的に評価した。

(2) ラットの L4-5 脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion; DRG) 細胞を初代培養し用いた。サブスタンス P 遊離量を ELISA 法により測定した。

2. シスプラチンによる悪心・嘔吐に対するペミロラストの改善作用

Wistar 系ラットにシスプラチン (5 mg/kg) を腹腔内投与し、悪心・嘔吐の指標としてカオリン摂食行動

を評価した。オンダンセトロン（2 mg/kg）およびデキサメタゾン（2 mg/kg）は腹腔内投与、アプレピタン
ト（3-30 mg/kg）およびペミロラスト（3-10 mg/kg）は経口投与した。また、シスプラチンおよびペミロラ
スト投与による脳脊髄液中サブスタンス P 量の変化を ELISA 法により測定した。

3. オキサリプラチンによる末梢神経障害に対するカルシウム拮抗薬の有用性

基礎研究で見出されたカルシウム拮抗薬の有効性を臨床において確認するため、オキサリプラチンを含
む代表的な化学療法である mFOLFOX6 療法（オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシル併
用療法）を施行された患者を対象に後向き調査を行った。急性および慢性の末梢神経障害の発現の有無は、
電子カルテに記載された患者の訴えおよび医療者の副作用評価から調査した。末梢神経障害の累積発現率
は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、その有意差検定には log-rank test を用いた。

【結果】

1. パクリタキセルによる末梢神経障害におけるサブスタンス P の関与 —オキサリプラチンとの比較研究—

ペミロラストはパクリタキセルによる機械的アロディニアおよび低温知覚異常を一時的に抑制したが
（Fig. 1）、オキサリプラチンによる機械的アロディニアおよび低温知覚異常を抑制しなかった。さらに、
NK₁ 受容体拮抗剤ならびに NK₂ 受容体拮抗剤の髄腔内投与は、パクリタキセルによる機械的アロディニア
および低温知覚異常を一時的に抑制した。また、パクリタキセルによる培養 DRG 細胞からのサブスタンス
P 遊離亢進はペミロラストによって抑制された（Fig. 2）。

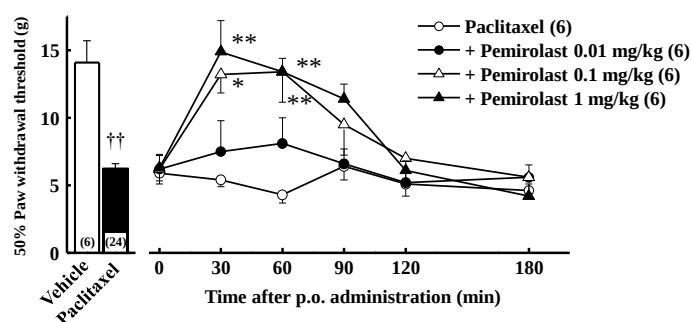


Fig. 1. Effect of pemirolast on mechanical allodynia in the von Frey test in paclitaxel-treated rats.

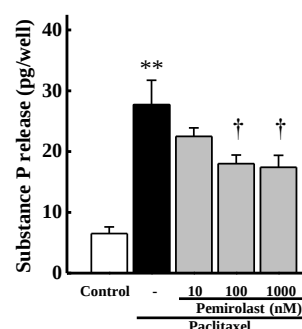


Fig. 2. Release of substance P from cultured adult rat DRG neurons.

2. シスプラチンによる悪心・嘔吐に対するペミロラストの改善作用

シスプラチンによって誘発されたカオリン摂食量の増加は、オンダンセトロン、デキサメタゾンおよび
アプレピタンによって抑制された。ペミロラストの反復投与は、シスプラチンによる遅発性のカオリン
摂食行動を抑制した（Fig. 3）。またペミロラストはシスプラチンによるサブスタンス P 遊離を抑制した（Fig.
4）。

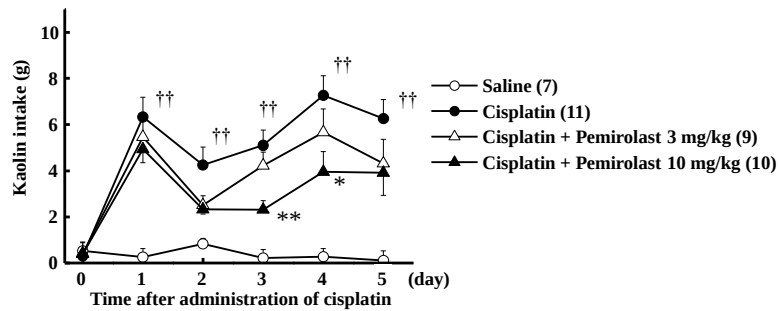


Fig. 3. Effects of pemirolast on cisplatin-induced increase in kaolin intake in rats.

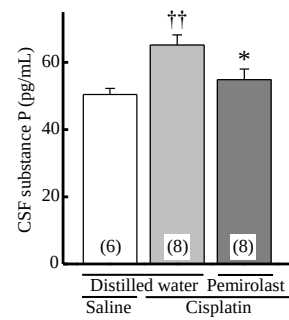
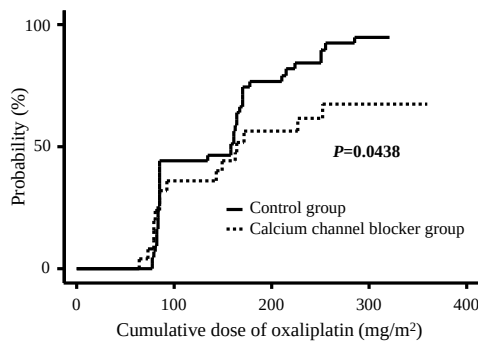


Fig. 4. Effects of cisplatin and pemirolast on substance P levels in cerebrospinal fluid (CSF) of rats.

3. オキサリプラチンによる末梢神経障害に対するカルシウム拮抗薬の有効性

2008年1月1日から2010年12月31日に九州大学病院において mFOLFOX6 療法を施行された男性患者 69 名を対象に解析を行った。カルシウム拮抗薬併用群の年齢が対照群に比べ有意に高かったものの、それ以外の項目では両群に有意な差は認められなかった。カルシウム拮抗薬併用群が使用していた薬剤はアムロジピンが最も多かった。オキサリプラチンの累積投与量増加に伴い、急性および慢性の神経障害の累積発現率も増加した (Fig. 5)。急性神経障害の累積発現率はカルシウム拮抗薬併用群において有意に低かったが (Fig. 5A)、慢性神経障害では両群に有意な差は認められなかった (Fig. 5B)。

(A) Acute neuropathy



(B) Chronic neuropathy

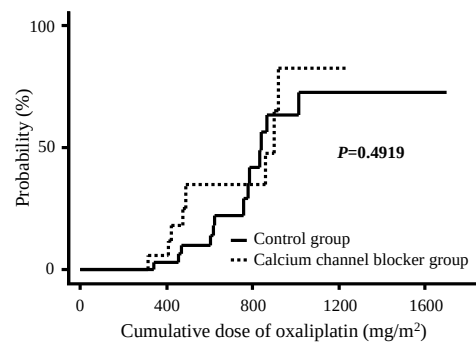


Fig. 5. Probability of acute neuropathy (A) and chronic neuropathy (B) by cumulative dose of oxaliplatin in patients treated with or without calcium channel blockers.

【考察】

第1章の検討より、サブスタンス P はパクリタキセルによる機械的アロディニアおよび低温知覚異常に関与しているが、オキサリプラチンによる機械的アロディニアおよび低温知覚異常には関与していないことが示唆された。また、ペミロラストはパクリタキセルによるサブスタンス P の過剰な遊離を抑制することによ

って、機械的アロディニアおよび低温知覚異常を改善すると考えられた。ペミロラストはパクリタキセルによるサブスタンス P 遊離亢進を完全には抑制しなかったが、パクリタキセルによって誘発された機械的アロディニアおよび低温知覚異常をほぼ完全に抑制した。したがって、ペミロラストはサブスタンス P のみならず calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの他の知覚神経ペプチドの遊離も抑制している可能性がある。これらの結果から、ペミロラストはパクリタキセルによる末梢神経障害に有用であることが示唆された。

第 2 章の検討では、シスプラチンによるカオリン摂食行動は、オンダンセトロン、デキサメタゾンおよびアプレピタントによって抑制され、臨床における制吐作用を反映した指標であることが確認された。ペミロラストの反復投与は、シスプラチンによる遅発性のカオリン摂食行動を抑制すると同時に、脳脊髄液中サブスタンス P 量の増加を抑制した。シスプラチンは脳および消化管においてサブスタンス P の mRNA 量およびタンパク量を増加させることが報告されている。また、ヒトにおいて、シスプラチンなどの抗がん剤によって血清サブスタンス P 量が増加することが確認されており、血清中のサブスタンス P は血液脳関門を通過し、中枢へ移行する。したがってペミロラストは、シスプラチンによる脳および消化管からのサブスタンス P 遊離を抑制することによって脳脊髄液中のサブスタンス P 量を減少させ、カオリン摂食行動を抑制すると考えられる。ペミロラストは副作用が少ないだけでなく、既存の制吐薬に比べ薬価が安く、相互作用もないことから臨床において使用しやすい薬剤であると考えられる。以上のことからペミロラストはシスプラチンによる悪心・嘔吐のコントロールに有用である可能性が示唆された。

さらに、第 3 章により、ヒトにおいても急性神経障害に対してカルシウム拮抗薬が予防的効果を有する可能性が示唆された。カルシウム拮抗薬は急性神経障害の発現を有意に抑制する一方で、慢性神経障害の発現には影響しなかった。カルシウム拮抗薬併用群は対照群に比べて有意に年齢が高かったが、これは高齢の患者の方が高血圧などの疾患によってカルシウム拮抗薬の使用頻度が高いためと考えられる。なお、オキサリプラチンや他の抗がん剤による末梢神経障害においては、年齢はリスク因子とならないことが示されており、両群の年齢差は今回の末梢神経障害の発現率には影響していないと考えられる。カルシウム拮抗薬はオキサリプラチンとの相互作用がなく、その抗腫瘍効果や副作用への影響を示唆する報告もない。大腸がん治療においてはオキサリプラチンにベバシズマブが併用されることも多いが、副作用として高血圧を引き起こすことも知られている。このような場合にも、末梢神経障害の予防の観点からカルシウム拮抗薬の使用が適していると考えられる。

【発表論文】

Tatsushima Y, Egashira N, Kawashiri T, Mihara Y, Yano T, Mishima K, Oishi R. Involvement of substance P in peripheral neuropathy induced by paclitaxel but not oxaliplatin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 337: 226-235.

Tatsushima Y, Egashira N, Matsushita N, Kurobe K, Kawashiri T, Yano T, Oishi R. Pemirolast reduces cisplatin-induced kaolin intake in rats. *Eur J Pharmacol*. 2011; 661: 57-62.

Tatsushima Y, Egashira N, Narishige Y, Fukui S, Kawashiri T, Oishi R. A hypothesis based on a retrospective chart review: calcium channel blockers reduce oxaliplatin-induced acute neuropathy. *Submitted*.