

Paclitaxel による末梢神経障害重篤化のリスク因子解析及び基礎的研究

川上 和宜

【諸言】

わが国においてがんは死亡率第 1 位であり、2009 年にがんで死亡した人は約 34 万人と報告されている。近年、多くの抗がん剤が開発され臨床現場で使用されているが、副作用により抗がん剤の減量や治療法の変更をしなければならないケースがある。特に、末梢神経障害は重篤化しても客観的な変化に乏しいため、重篤度の評価が難しく臨床現場では問題となる場合が多い。末梢神経障害を誘発する抗がん剤として、Paclitaxel や Oxaliplatin 等があげられる。その中で Paclitaxel は非小細胞肺癌、乳がん等に対して標準療法として広く用いられる薬剤で、副作用対策が臨床現場で課題となっている。

そこで、本研究では、現在臨床現場で有効な対処方法が存在しない Paclitaxel の末梢神経障害に対して、末梢神経障害の重篤化を回避するため、そのリスク因子を明らかにすることとした。さらに、末梢神経障害の発現メカニズムとその治療薬の可能性について検討を行ったので、以下に詳述する。

【結果・考察】

1. Paclitaxel+Carboplatin 療法における末梢神経障害重篤化の発現リスク因子解析

2009 年 5 月 20 日から 2010 年 11 月 30 日に、がん研有明病院にて 1 次治療として Paclitaxel+Carboplatin 療法を開始した患者（50 名）を対象とし、NCI-CTCAE version 3.0 の peripheral neuropathy; sensory の項目に従って、薬剤師が末梢神経障害の評価を行った。末梢神経障害重篤化の発現リスク因子解析は、Grade 3 を末梢神経障害の重篤化群、Grade 2 以下あるいは発現のなかった場合を非重篤化群とし、これら 2 群間の比較を単変量解析した後、 $p < 0.2$ であった因子を独立変数として多変量解析を行った。

その結果、クレアチニンクリアランスの調整ハザード比が 0.945、95%信頼区間 [0.904-0.988]、 p 値が 0.013、喫煙指数は調整ハザード比が 1.140、95%信頼区間 [1.027-1.265]、 p 値が 0.014 であった (Table 1)。

Table 1 比例ハザードモデルによる末梢神経障害 Grade 3 発現のリスク因子解析

因子	調整ハザード比	95%信頼区間	p 値
クレアチニンクリアランス (mL/min)	0.945	0.904 – 0.988	0.013
喫煙指数 (本/日×年)	1.140	1.027 – 1.265	0.014

以上より、Paclitaxel+Carboplatin 療法投与前にクレアチニンクリアランスが低い、あるいは喫煙指数が高値である症例では、末梢神経障害重篤化のリスクが高く、注意深く末梢神経障害をモニタリングしていく必要があると考えられる。

2. Paclitaxel の末梢神経障害発現メカニズムの基礎的研究

Paclitaxel 投与による末梢神経障害では、初期症状としてしびれなど症状を生じ、症状の進行に伴って痛みを発症することが多い。末梢神経からの痛みは、その伝達路である脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) において、ナトリウムチャンネルや電位依存性カルシウムチャンネル等により修飾される。本研究では、Paclitaxel 投与後の電位依存性カルシウムチャンネル機能の変化に注目した。方法としては、Paclitaxel 誘発末梢神経障害モデルラットを作製し、von Frey hair test により機械刺激に対する逃避反応の発生頻度を評価したとともに、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta-1$ リガンドである Gabapentin の作用を検討した。また、pacth clump 法を用いて、DRG におけるカルシウムチャンネル電流に及ぼす影響を検討した。

その結果、Paclitaxel の反復投与により、von Frey hair test では control 群と比較して有意な逃避反応の増加がみられ、allodynia および hyperalgesia が発現した。また、Paclitaxel による hyperalgesia は、Gabapentin (100 mg/kg, p.o.) の投与により有意に抑制された。Pacth clump 法を用いた検討では、Paclitaxel はカルシウムチャンネル電流のピーク時の振幅を用量依存的に増大させたが、この作用は高濃度 (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の Gabapentin 処置により有意に抑制された。また Gabapentin による抑制作用は、小型よりも中型 DRG 神経細胞において強く認められた (Fig. 1)。以上の結果から、Paclitaxel は電位依存性カルシウムチャンネルの活性化を介して、allodynia や hyperalgesia といった末梢神経障害を発症させている可能性が示唆された。また、Gabapentin が Paclitaxel の作用に拮抗したことから、カルシウムチャンネルにおける $\alpha_2\delta-1$ サブユニットは、末梢神経障害治療薬の標的分子となる可能性が推測された。今後は、臨床現場で得られた情報と基礎研究で得られた知見を、それぞれ交換しながら研究を進めていくことが必要である。

【本研究の誌上発表】

- 1 Kawakami K, Tunoda T, Takiguchi T, Shibata K, Ohtani T, Kizu J, Nishio M, Horai T, Hama T, Taguchi K; Factors exacerbating peripheral neuropathy induced by paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*, **20**, 179-185 (2012).
- 2 Kawakami K, Chiba T, Katagiri N, Saduka M, Abe K, Utsunomiya I, Hama T, Taguchi K; Paclitaxel increases high voltage-dependent calcium channel current in dorsal root ganglion neurons of the rat. *J Pharmacol Sci*, **120**, 187-195 (2012).

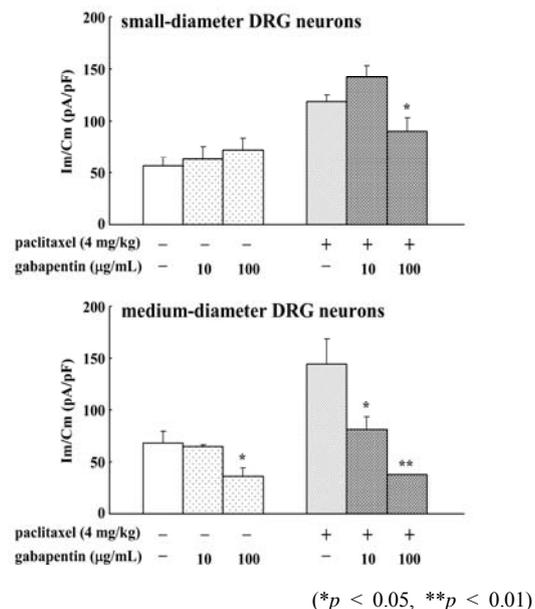


Fig.1 Paclitaxel による電位依存性カルシウムチャンネル電流量の増加に対する Gabapentin の影響

Paclitaxel による末梢神経障害重篤化のリスク因子解析 および基礎的研究

申請者氏名 川上 和宜

【論文内容の要旨】

本研究は、Paclitaxel による末梢神経障害発症とその重症度に影響を及ぼすリスクファクターを明らかにすべく、非小細胞肺癌患者に Paclitaxel と Carboplatin との併用療法を行った患者（50名）について、末梢神経障害の重症度分類を行い、重症度と患者の家族歴、既往歴、嗜好、一般血液検査、生化学検査の各データについて、単変量解析、及び比例ハザードモデルによるリスク因子解析を行い、喫煙指数とクレアチニンクリアランスとを末梢神経障害重篤化のリスク因子として示唆した。

上記臨床研究の分子基盤を探るべく、Paclitaxel による末梢神経障害発症ラットの脊髄後根節（DRG）神経細胞の電位依存性カルシウムチャネルのチャネル活性解析と、その阻害剤である Gabapentin の末梢神経障害発症抑制効果について検討し、DRG 神経細胞の電位依存性カルシウムチャネルが、Paclitaxel 投与によって、そのチャネル活性が増大することが末梢神経障害重篤化に関与する可能性を示唆した。

以上の臨床研究と基礎研究から、Paclitaxel による末梢神経障害の重篤化には、喫煙指数とクレアチニンクリアランスとが関与していること、そのメカニズムとして、DRG 神経細胞での電位依存性カルシウムチャネルを介した電流増大が関与していることから、リスクの高い患者には、電位依存性カルシウムチャネルの阻害剤である Gabapentin の予防的投与が有効である可能性が示唆された。

【審査結果の要旨】

本研究は臨床研究で得られた知見を基礎研究で確認しようとした意欲的な研究であり、研究デザイン、方法、得られた結果とその評価、考察いずれについても妥当になされている。特に、基礎研究では、DRG 神経細胞をパッチクランプ法にて解析し、カルシウム電流を直接測定し、Gabapentin の阻害効果を検討して得た知見は、臨床にフィードバック・応用される可能性を示唆し、意義深い。以上のことを鑑み、本論文は博士（薬学）の学位を受けるに値するものであり、合格と判定する。

平成25年9月

（主査） 水谷 顕洋

（副査） 濱本 知之

（副査） 堀口 よし江