

## オキサリプラチン誘発性急性末梢神経障害に対する 六味丸の効果および影響因子の探索

医療・生命薬学専攻 学籍番号：15R3002 氏名：清水 加奈子

研究指導教員：山田 治美 副研究指導教員：中村 裕義

キーワード：オキサリプラチン 末梢神経障害 六味丸 影響因子 初回投与量

### 【研究目的】

オキサリプラチン (oxaliplatin : L-OHP) の副作用である末梢神経障害 (peripheral neuropathy : PN) のうち、高頻度に発現する急性 PN は冷感刺激によりしびれを誘発または増強する冷感過敏を特徴とする。

臨床では急性 PN の予防として、カルシウムおよびマグネシウム塩や牛車腎気丸 (GJG) が用いられ、ラットにおける動物実験では、L-OHP 投与により促進された *transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)* および *transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) mRNA* の発現を GJG が抑制することにより、冷感過敏を抑制することが報告されている。一方、GJG の関連方剤である六味丸 (RG) は、Ca<sup>2+</sup>チャネルの阻害作用を有し、GJG と同様に L-OHP 誘発性冷感過敏に対する効果が期待されており、RG の効果を検討することによりどの構成生薬成分が冷感過敏症に対して効果を示すのかを知る一助となると考えられる。そこでまず、RG の L-OHP 誘発性冷感過敏に対する効果と、*TRPM8* および *TRPA1 mRNA* 発現に対する影響に関して研究を行った。

次に、臨床における L-OHP 誘発性 PN に対する GJG の有効性については急性・慢性共に様々な報告があるものの、その効果や至適投与方法については未だ解明されていない。このことから、L-OHP を含む化学療法の施行患者における急性 PN 発症に対する GJG の効果について調査した。さらに、L-OHP の累積投与量により慢性 PN の発症率が増加することが報告されているが、急性 PN の発症に関する影響因子は明確になっていないため、L-OHP 誘発性急性 PN の発症に関して、その因子分析を行った。

### 【研究方法】

#### 研究 1：ラットにおける L-OHP 誘発性冷感過敏に対する RG の効果

ラットを L-OHP 単独群、L-OHP+RG 併用群、および対照群の 3 つの群に分け、L-OHP 単独群は、水を 12 日間経口投与、L-OHP を週 2 回腹腔内投与した。L-OHP+RG 併用群は、RG を 12 日間経口投与、L-OHP を週 2 回腹腔内投与した。対照群は、水を 12 日間経口投与、5%ブドウ糖液を週 2 回腹腔内投与した。コールドプレートを用いて、薬物投与後 3 および 10 日目に 10℃で冷アロディニアについて、また薬物投与後 5 および 12 日目に 4℃で冷感痛覚過敏について評価した。さらに、薬物投与後 12 日目に、L4-6 DRG における *TRPM8* および *TRPA1 mRNA* 発現を qRT-PCR 法を用いて分析した。行動試験の解析は、二元配置反復測定分散分析 (ANOVA) および Bonferroni の多重比較試験を、*TRPM8* および *TRPA1 mRNA* の発現の解析は、二元配置 ANOVA, Bonferroni の多重比較試験による統計解析を行い、有意水準を  $p < 0.05$  とした。

#### 研究 2：臨床における L-OHP 誘発性急性 PN に対する GJG の効果および因子解析

2010 年 1 月～2017 年 8 月に国際医療福祉大学三田病院において L-OHP を含む化学療法を施行

した患者 71 名を対象とし、レトロスペクティブにカルテ調査を行った。患者背景、検査値、L-OHP または GJG を含む薬物治療についての項目を調査対象とした。初回急性 PN 発症前の L-OHP 投与コース数を急性 PN 発症コース数と定義し、1 コース目に急性 PN を発症した患者を 1 コース発症群とし、その他を 1 コース非発症群とした。2 群間の比較には連続変数に対して Mann-Whitney U-test, カテゴリー変数に対して Fisher's exact test を行った。さらに、1 コース目の急性 PN 発症の有無を従属変数として多変量解析を行った。また、L-OHP の標準投与量により高用量群と低用量群に群分けし、急性 PN の発症時期について Kaplan-Meier 法 (Log Rank 検定) により比較し、有意水準を  $p < 0.05$  とした。

#### 【倫理的配慮】

国際医療福祉大学動物実験委員会 (承認番号: 13103), 同大学大学院倫理委員会 (承認番号: 15-Ig-50) および同大学三田病院倫理委員会 (承認番号: 5-15-37) の承認を得て行った。

#### 【結果】

##### 研究 1: ラットにおける L-OHP 誘発性冷感過敏に対する RG の効果

薬物投与開始後 3 日目における 10°C での冷アロディニアの評価では、L-OHP 単独群の冷感に対する行動の数 (冷感感受行動数) が対照群と比較して 2 倍以上有意に多かった。これに対し、L-OHP + RG 併用群の冷感感受行動数は、対照群と同等であった。薬物投与開始後 5 日目における 4°C での冷感痛覚過敏の評価では、L-OHP 単独群の冷感感受行動数は、対照群より 3 倍有意に多かった。L-OHP + RG 併用群の冷感感受行動数は、L-OHP 単独群より有意に減少し、対照群と同等であった。L-OHP 単独群の *TRPM8 mRNA* は対照群の *TRPM8 mRNA* よりも 7 倍以上有意に高く発現していた。一方、L-OHP + RG 併用群の *TRPM8 mRNA* は L-OHP 単独群と比較して有意に抑制され、対照群の *TRPM8 mRNA* と同等であった。*TRPA1 mRNA* においても同様であった。

##### 研究 2: 臨床における L-OHP 誘発性急性 PN に対する GJG の効果および因子解析

全 71 症例のうち 37 例 (52%) が初回投与後に急性 PN を発症していた。初回投与量は 1 コース発症群で 117.3 mg/BSA (84.7-127.4), 1 コース非発症群で 83.5 mg/BSA (80.6-85.0) と 1 コース発症群が有意に高値であった。多変量解析の結果、1 コース目の急性 PN 発症に影響する有意な要因は初回投与量のみであった。高用量群と低用量群の投与コース数における PN 累積発症率の変化を比較したところ、高用量群は低用量群と比較して投与コース数が有意に少ない段階で急性 PN を発症していた。また、その他の項目については、1 コース目における急性 PN の発症に対する影響は無かった。一方、高用量投与群における 1 コース目での急性 PN 発症者数は、GJG 併用患者では 9 例中 6 例 (66.7%), GJG 非併用患者では 19 例中 17 例 (89.5%) であり、有意差は認められなかったものの GJG 併用患者の方が急性 PN 発症の割合が低かった。

#### 【考察】

ラットにおいて L-OHP と RG の併用により L-OHP 誘発性冷感知覚過敏を有意に改善したことから、RG が急性 PN の新たな予防薬となる可能性が示唆された。今後、臨床における RG の効果についてさらに研究を行う必要がある。また、臨床において L-OHP の初回投与量は急性 PN 発症における極めて重要な要因であることから、L-OHP の初回投与量が高用量の場合では、急性 PN 発症リスクが高くなり、予防対策がより重要になると考えられる。また、臨床における GJG の効果については、高用量レジメンにおける急性 PN の発症を抑制する傾向がみられたことから、今後例数を追加してさらなる研究を行う必要がある。