日本から発信！抗がん薬による痛みへの対応法

オキサリプラチンによる末梢神経障害の 発現機序と治療薬の基礎的エビデンス

江頭 伸昭, 川尻 雄大, 大石 了三

要約：白金系抗がん薬であるオキサリプラチンは、大腸がん治療のキードラッグであるが、急性および慢性の末梢神経障害を高頻度で発現し、身体的苦痛から患者の quality of life (QOL) を著しく低下させるだけでなく、がん治療の変更や中止を余儀なくさせることから、臨床上大きな問題となっている。オキサリプラチンによる末梢神経障害に対しては、エビデンスレベルの高い確立された予防・治療法はなく、症状が強くなった場合には休薬、減量、他薬への切り替えが行われているのが現状である。著者らは、オキサリプラチンによる末梢神経障害動物モデルを作製し、急性末梢神経障害である冷感過敏の発現には、オキサレート基による Na^+ チャネル/ Ca^{2+} チャネル/nuclear factor of activated T-cell (NFAT) 経路を介した transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) の発現増加が、慢性末梢神経障害である機械的アロディニアの発現には、白金を含有する部分による NMDA 受容体 NR2B サブユニットを介した nitric oxide (NO) の合成酵素 (NOS) や Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) の活性化がそれぞれ関与していることを明らかにした。さらに、その発現機序に基づいた予防・治療候補薬をいくつか見出した。今後はさらに詳細な発現機序の解明を行い、その発現機序に基づいた取り組みによって確かなエビデンスを構築していくことが重要である。

1. はじめに

タキサン類（パクリタキセル、ドセタキセル）、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン）、白金製剤（オキサリプラチン、シスプラチン）などの抗がん薬は、がん化学療

法において汎用される薬剤であるが、手足のしびれや痛みなどを伴う末梢神経障害（peripheral neuropathy）をしばしば誘発する。そのなかでも、オキサリプラチンは最も末梢神経障害を引き起こしやすい薬剤で、国内第Ⅱ相臨床試験においては末梢神経障害の発現頻度は 100% である。これらの神経障害は、患者の quality of life (QOL) を著しく低下させるだけでなく、抗がん薬治療の変更や中止を余儀なくさせることから、臨床上大きな問題となっている。しかし、これらの抗がん薬による末梢神経障害の発現機序は明らかになっておらず、有効な予防策や治療法も国内外において未だに確立されていないのが現状である。そのため、基礎研究により、発現機序を解明し、それに基づいた有効な予防策・治療法を早期に確立することが重要である。本稿では臨床現場において特に問題となっているオキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序ならびに治療薬に関する最近の基礎研究の知見を、著者らが作製したオキサリプラチンによる末梢神経障害動物モデルを用いた研究成果を中心に紹介する。

2. オキサリプラチンによる末梢神経障害の特徴とその対処法の現状

まず、オキサリプラチンによる末梢神経障害の特徴とその対処法の現状について概説する。

1) 特徴

オキサリプラチンは、本邦においては「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん」および「結腸がん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。しかしながら、オキサリプラチンは、重篤な副作用として末梢神経障害を高頻度で引き起こし、その障害はオキサリプラチンの

キーワード：がん化学療法、オキサリプラチン、末梢神経障害、副作用、発現機序

九州大学病院 薬剤部（〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1）

E-mail: n-egashi@pharm.med.kyushu-u.ac.jp 原稿受領日：2012 年 10 月 30 日、依頼原稿

Title: Evidence from basic studies on mechanisms and treatment drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

Author: Nobuaki Egashira, Takehiro Kawashiri, Ryozi Oishi

用量規制因子となっている。この末梢神経障害には投与直後から数日以内に出現する急性末梢神経障害と、治療の継続に伴って遅発性に現れる慢性末梢神経障害がある(1)。急性末梢神経障害の症状は、手足や口の周り、咽頭部や喉頭部における知覚異常が主体で、運動機能の異常はあまりない。また、その症状は、低温刺激により出やすくなったり、増悪したりする。このような急性末梢神経障害は、オキサリプラチンに特徴的であり、他の白金製剤ではみられない。一方、慢性末梢神経障害は、持続する手足のしびれや感覚異常、疼痛を呈し、進行例では文字を書いたり、箸を握ったり、ボタンをかけるのが困難になり、さらには歩行困難なども現れ、日常生活に支障をきたす運動機能障害が出現する。これは他の白金製剤であるシスプラチンによる末梢神経障害でも同様にみられる。

オキサリプラチンによる急性末梢神経障害はほとんどの場合、はじめは一過性で数時間から数日で元に戻る。しかし、繰り返し投与によって、症状発現期間や重症度は増加する。また、急性と慢性の末梢神経障害が混在することになる。

2) 対処法

オキサリプラチンによる末梢神経障害を軽減することは、患者のQOLを向上させるだけではなく、治療の継続の可能性を上げることになる。特に、術後補助療法は完遂することにより再発率の低下につながるため、末梢神経障害に対する対策は重要である。

オキサリプラチンによる末梢神経障害の対処としては、まず、十分な観察を行い、そのまま治療を継続することが困難と考えられる場合には、減量あるいは休薬などの適切な処置を行う方法が一般的である。一方、薬剤による対処としては、カルシウム／マグネシウム（グルコン酸カルシウム／硫酸マグネシウム）のオキサリプラチン投与前後の静脈内投与が、無作為化二重盲検比較試験においてオキサリプラチンによる末梢神経障害に対して改善効果を示すことが報告されている(2)。しかし、現在では否定されているが、一時オキサリプラチンの抗腫瘍効果に対する影響が懸念されたこともあり、あまり使用されていない。さらに、最近のメタ解析の結果では、カルシウム／マグネシウムの静脈内投与は有意な予防効果が認められる(3)という報告がある一方で、有意な予防効果は認められない(4)という報告もあり、一致していない。また、グルタチオン(5)やグルタミン(6)が予防効果を示すことが報告されているが、いずれも大量投与によるものであることから、ほとんど使用されていない。一方、カルバマゼピン(7)ならびにガバペンチン(8)については無

効であることが報告されている。その他、メコバロミン、プレガバリン(9)、牛車腎気丸(10)、ビタミンEなどの薬剤が対症療法として使用される場合があるが、その効果に関する報告は少なく、エビデンスレベルも高くない。

以上のように、オキサリプラチンの末梢神経障害に対して、エビデンスレベルの高い確立された予防・治療はなく、症状が強くなった場合には休薬、減量、他薬への切り替えが行われているのが現状である。そのため、発現機序の解明と、それに基づく有効な予防策や治療法の確立が望まれる。

3. オキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序ならびに治療薬に関する基礎研究

次に、オキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序ならびに治療薬に関する基礎研究について概説する。

1) 急性末梢神経障害の発現機序

オキサリプラチンは生体内でオキサレート基が脱離し、オキサレート基と白金を含有する部分とに分かれる(11)。オキサリプラチンによる末梢神経障害の発現には、電位依存性 Na^+ チャネルやオキサレート基が関係することが示唆されている(12,13)。また、低温知覚異常の発現には、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(14-16)。

著者らは、動物実験において、オキサレート基（シュウ酸ナトリウム）の投与により、オキサリプラチンの投与と同様に急性期から冷感過敏が起きることを確認した(17)。一方、オキサレート基の投与では、オキサリプラチンの投与で遅発的に起こる機械的アロディニアは発現しなかった(17)。これらのことから、オキサリプラチンによる末梢神経障害の症状の中で急性末梢神経障害である冷感過敏にはオキサレート基が関与していることが考えられた。さらに、この冷感過敏の発現には、 Na^+ チャネル/ Ca^{2+} チャネル/nuclear factor of activated T-cell (NFAT)経路を介したTRPM8の発現増加が関与していることを明らかにした(18,19)（図1）。

2) 慢性末梢神経障害の発現機序

慢性末梢神経障害の原因は、神経細胞内に溜まった白金化合物により神経節細胞や神経線維が障害されることによると考えられており(20)、著者らは、動物実験において、オキサリプラチンの白金を含有する部分dichloro(1,2-diaminocyclohexane)platinum

図1 オキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序の模式図

CaMKII : Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase II, DRG : dorsal root ganglia, NFAT : nuclear factor of activated T-cell, NOS : nitric oxide synthase, Pt(dach) Cl_2 : dichloro(1,2-diaminocyclohexane)platinum, TRPM8 : transient receptor potential melastatin 8. 文献 19 の図を改変.

[Pt(dach) Cl_2] だけの投与によって冷感過敏が発現せず、遅発的に機械的アロディニアが発現することを確認している(17). このことは、オキサリプラチンによる慢性末梢神経障害に白金を含有する部分に関与していることを示している. さらに、著者らは、オキサリプラチン 4 mg/kg を週 2 回 4 週間投与されて機械的アロディニアを発現したラットの脊髄において、グルタミン酸受容体の 1 つである NMDA 受容体の NR2B サブユニットの発現量の増加とその下流の標的分子である nitric oxide (NO) の合成酵素 (NOS) の活性の上昇や Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) のリン酸化の増加を見出した(21, 22). さらに、NMDA 受容体拮抗薬である MK-801, NR2B 阻害薬である Ro 25-6981, NOS 阻害薬である L-NAME, nNOS 阻害薬である 7-nitroindazole および CaMKII 阻害薬である KN-93 によって機械的アロディニアが抑制された(21, 22) ことから、NMDA 受容体の NR2B サブユニットを介した NOS や CaMKII の活性化がオキサリプラチンによる慢性末梢神経障害に関与していることが考えられた (図 1).

3) 治療薬

これまで著者らは、オキサリプラチンの末梢神経障害の発現機序に基づいて予防薬や治療薬の探索を行ってきた (表 1).

まず、動物実験の結果からオキサレート基が冷感過

敏を発現することがわかったので、オキサレート基をキレートするカルシウム (グルコン酸カルシウム) およびマグネシウム (硫酸マグネシウム) の効果について検討を行った. その結果、カルシウムおよびマグネシウムのオキサリプラチン投与前の静脈内投与は、急性の冷感過敏を予防するが、遅発性の機械的アロディニアには無効であった(17). また、治療効果は全くみられなかった.

オキサレート基は、 Na^+ チャネルに作用して活動電位を上昇し、脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion : DRG) への Ca^{2+} 流入を誘導することで、NFAT の核内移行と TRPM8 の発現を増加する. そこで、 Ca^{2+} チャネルおよび Na^+ チャネルブロッカーの冷感過敏に対する予防効果について検討を行った. L 型 Ca^{2+} チャネルブロッカーのニフェジピン、L/T 型 Ca^{2+} チャネルブロッカーのジルチアゼムおよび Na^+ チャネルブロッカーのメキシレチンは、オキサリプラチン投与と同時に経口投与を行ったところ、DRG における TRPM8 の発現を抑制して冷感過敏を予防した(18). 一方、T 型 Ca^{2+} チャネルブロッカーのエトスクシミドは大量で冷感過敏の発現を抑制した. これらのことから、急性末梢神経障害である冷感過敏の予防には、カルシウムおよびマグネシウムの静脈内投与の他に、ニフェジピン、ジルチアゼムおよびメキシレチンの経口投与が効果的であることがわかった. さらに著者らは、大腸がんに対

表1 オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する各種薬剤の作用

薬剤	投与量	投与経路	冷感過敏 (急性)	機械的アロディニア (慢性)	備考
Ca (Calcium gluconate)	0.5 nmol/kg	i.v.	発現抑制 (予防) 治療効果なし	予防効果なし 治療効果なし	オキサレート基のキレート
Mg (Magnesium sulfate)	0.5 nmol/kg	i.v.	発現抑制 (予防) 治療効果なし	予防効果なし 治療効果なし	オキサレート基のキレート
Nifedipine	10, 30 mg/kg	p.o.	発現抑制 (予防)		L 型 Ca^{2+} チャネル阻害
Diltiazem	10, 30 mg/kg	p.o.	発現抑制 (予防)		L/T 型 Ca^{2+} チャネル阻害
Ethosuximide	300 mg/kg	p.o.	中程度発現抑制 (予防)		T 型 Ca^{2+} チャネル阻害
Mexiletine	10, 30 mg/kg 100 mg/kg	p.o. p.o.	発現抑制 (予防) 改善 (治療)	改善 (治療)	Na^{+} チャネル阻害 Na^{+} チャネル阻害
Lidocaine	30 mg/kg	i.p.	改善 (治療)	改善 (治療)	Na^{+} チャネル阻害
MK-801	10 nmol	i.t.		改善 (治療)	NMDA 受容体阻害
Memantine	1 μmol	i.t.		改善 (治療)	NMDA 受容体阻害
Ro 25-6981	300 nmol	i.t.		改善 (治療)	NR2B 阻害
Ifenprodil	50 mg/kg	p.o.		弱い改善 (治療)	NR2B 阻害
L-NAME	300 μg	i.t.		改善 (治療)	NOS 阻害
7-Nitroindazole	100 μg	i.t.		改善 (治療)	nNOS 阻害
KN-93	50 nmol	i.t.	治療効果なし	改善 (治療)	CaMKII 阻害
Trifluoperazine	0.1, 0.3 mg/kg	p.o.		改善 (治療)	CaMKII 阻害
Amitriptyline	5, 10 mg/kg	p.o.	予防効果なし	発現抑制 (予防)	NR2B 発現抑制
Neurotrophin	200 NU/kg 100, 200 NU/kg	p.o. p.o.	予防効果なし 改善 (治療)	中程度発現抑制 (予防) 改善 (治療)	軸索変性の抑制 下行性抑制系?
Goshajinkigan	0.3, 1 g/kg 0.3, 1 g/kg	p.o. p.o.	発現抑制 (予防) 改善 (治療)	予防効果なし 弱い改善 (治療)	
Pemirolast	0.01~1 mg/kg	p.o.	治療効果なし	治療効果なし	サブスタンス P 遊離の抑制

して汎用されているオキサリプラチンの主要レジメン (治療計画書) である mFOLFOX6 療法 (オキサリプラチン, フルオロウラシル, レボホリナート併用療法) 施行男性患者 69 名の診療録を調査して, Ca^{2+} チャネルブロッカー併用群では急性末梢神経障害の発現が有意に低いことを確認した (23). 近年, オキサリプラチンには多くの場合に血管新生阻害薬であるベバシズマブが併用される. この薬剤の副作用の一つに血圧上昇があるので, 降圧薬を使用する場合には今回の結果を考慮する必要がある.

遅発的に発現する機械的アロディニアには, NMDA 受容体の NR2B サブユニットを介した NOS や CaMKII の活性化が関与することが考えられた. そこで次に, 機械的アロディニアに対するこれらの関連薬剤の効果について検討を行ったところ, NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチン, NR2B 阻害作用を有するイフェンプロジルおよびカルモジユリン阻害作用を有し CaMKII 活性を抑制するトリフロペラジン (TRIF) は機械的アロディニアを一時的に改善し (21, 22), これらの薬剤が慢性末梢神経障害に対して有用である可能性が示唆された. さらに, アミトリプチリンは NR2B の発現を抑制して機械的アロディニアを予防する (24) ことや,

Na^{+} チャネルブロッカーであるメキシレチンは, リドカインと同様に, 冷感過敏ならびに機械的アロディニアのどちらも一過性に改善させる (25) ことも見出した.

ノイロトロピンはワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液で, 帯状疱疹後神経痛, 腰痛症, 頸肩腕症候群, 肩関節周囲炎, 変形性関節症, 亜急性脊髄視神経ニューロパチー (SMON) 後遺症状の冷感・異常知覚・痛みに対して用いられている. 著者らは, これまでにノイロトロピンの予防投与がパクリタキセルによる軸索変性を抑制して末梢神経障害の発現を抑制することを報告している (26). そこで, オキサリプラチンによる末梢神経障害に対するノイロトロピンの効果について検討を行った. その結果, ノイロトロピンはオキサリプラチンによる DRG の細胞障害を抑制しなかったが, 坐骨神経の軸索変性を予防して機械的アロディニアの発現を中程度抑制することが明らかとなった (27). 一方, ノイロトロピンは冷感過敏に対して予防効果はなかった. さらに著者らはノイロトロピンの治療効果についても検討を行ったところ, 作用機序については不明であるが, 冷感過敏ならびに機械的アロディニアのどちらも一過性に改善させることを見出した (未発表データ). また, 著者らはノイロトロピンがオ

キサリプラチンの抗腫瘍効果に影響しないことも確認した。最近、大腸がん患者においてオキサリプラチンによる末梢神経障害に対するノイロトロピンの予防効果が報告されている(28)。

牛車腎気丸は下肢痛、腰痛、しびれ、排尿困難、むくみなどに対して効能、効果を有しており、オキサリプラチンによる末梢神経障害に対してしばしば使用される漢方薬である。これまでに mFOLFOX6 療法施行患者において牛車腎気丸併用群は、DEB-NTC による感覚性毒性基準において、末梢神経の機能障害の発現を抑制することが報告されている(29)。そこで著者らは、動物実験においてオキサリプラチンによる末梢神経障害に対する牛車腎気丸の作用について検討を行った。その結果、牛車腎気丸の予防投与は冷感過敏を抑制するが、機械的アロディニアには予防効果がないことを明らかにした(30)。さらに牛車腎気丸は冷感過敏に対しては一過性の治療効果があるが、機械的アロディニアには治療効果が弱いことも見出した。これらのことから、牛車腎気丸は知覚異常などのグレードの低い神経障害に対しては有効であるが、機能障害が含まれるグレードの高い神経障害に対してはむしろ効果が弱いことが示唆された。また著者らは、牛車腎気丸がオキサリプラチンの抗腫瘍効果に影響しないことも確認した(30)。

パクリタキセルは DRG の培養細胞においてサブスタンス P を遊離する(31, 32)。著者らは、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て、パクリタキセルによる末梢神経障害を一時的に抑制することを報告している(32)。一方、ペミロラストはオキサリプラチンによる冷感過敏と機械的アロディニアには全く改善作用を示さなかった(32)。また、オキサリプラチンは DRG の培養細胞においてサブスタンス P を遊離しなかった。これらのことから、オキサリプラチンによる末梢神経障害にはサブスタンス P の関与が少ないことが示唆された。

その他、動物実験において、ミノサイクリンやアセチル-L-カルニチンがオキサリプラチンによる末梢神経障害に予防効果があることが報告されている(33, 34)。

4. おわりに

現在、オキサリプラチンによる末梢神経障害に対していろいろな予防薬や治療薬が試みられているが、有効な予防策・治療法は未だに確立されていない。著者らは、基礎研究により、その発現機序の一部を解明し、それに基づいた予防薬・治療薬をいくつか見出し

た。今後、有効な予防策や治療法を確立するためには、さらに詳細な発現機序の解明と、その発現機序を考慮した予防薬・治療薬の検討を行い、より確かなエビデンスを構築していくことが重要である。

謝辞：本研究はJSPS 科研費 21590285, 22590242 の助成を受けて行われたものである。

文 献

- 1) Pasetto LM, et al. Crit Rev Oncol Hemat. 2006;59:159-168.
- 2) Grothey A, et al. J Clin Oncol. 2011;29:421-427.
- 3) Wen F, et al. Ann Oncol. [Epub ahead of print]
- 4) Wu Z, et al. Eur J Cancer. 2012;48:1791-1798.
- 5) Cascinu S, et al. J Clin Oncol. 2002;20:3478-3483.
- 6) Wang WS, et al. Oncologist. 2007;12:312-319.
- 7) von Delius S, et al. Invest New Drugs. 2007;25:173-180.
- 8) Mitchell PL, et al. Clin Colorectal Cancer. 2006;6:146-151.
- 9) Saif MW, et al. Anticancer Res. 2010;30:2927-2933.
- 10) Nishioka M, et al. Int J Clin Oncol. 2011;16:322-327.
- 11) Graham MA, et al. Clin Cancer Res. 2000;6:1205-1218.
- 12) Adelsberger H, et al. Eur J Pharmacol. 2000;406:25-32.
- 13) Grolleau F, et al. J Neurophysiol. 2001;85:2293-2297.
- 14) Nassini R, et al. Pain. 2011;152:1621-1631.
- 15) Gauchan P, et al. Neurosci Lett. 2009;458:93-95.
- 16) Zhao M, et al. Mol Pain. 2012;8:55.
- 17) Sakurai M, et al. Pain. 2009;147:165-174.
- 18) Kawashiri T, et al. Mol Pain. 2012;8:7.
- 19) 大石了三, 他. がん化学療法ワークシート第4版. じほう; 2012. p. 287.
- 20) Ta LE, et al. Neurotoxicology. 2006;27:992-1002.
- 21) Mihara Y, et al. Mol Pain. 2011;7:8.
- 22) Shirahama M, et al. Mol Pain. 2012;8:26.
- 23) Tatsushima Y, et al. Biomed Pharmacother. In press.
- 24) Sada H, et al. J Pharmacol Sci. 2012;118:547-551.
- 25) Egashira N, et al. J Pharmacol Sci. 2010;112:473-476.
- 26) Kawashiri T, et al. Eur J Cancer. 2009;45:154-163.
- 27) Kawashiri T, et al. Eur J Pain. 2011;15:344-350.
- 28) Zhang RX, et al. Int J Colorectal Dis. [Epub ahead of print]
- 29) Nishioka M, et al. Int J Clin Oncol. 2011;16:322-327.
- 30) Ushio S, et al. Eur J Cancer. 2012;48:1407-1413.
- 31) Miyano K, et al. Neuropharmacology. 2009;57:25-32.
- 32) Tatsushima Y, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2011;337:226-235.
- 33) Ghirard O, et al. Anticancer Res. 2005;25:2681-2688.
- 34) Boyette-Davis J, et al. Exp Neurol. 2011;229:353-357.

著者プロフィール

江頭 伸昭 (えがしら のぶあき)

九州大学病院 薬剤部, 准教授・副薬剤部長,
九州大学大学院 薬学府 医薬品情報解析学講座, 准教授, 博士(薬学)。

本誌 136 巻 5 号 279 頁 (2010) をご参照下さい。

川尻 雄大 (かわしり たけひろ)

九州大学病院 薬剤部, 薬剤師, 博士(薬学)。

本誌 136 巻 5 号 279 頁 (2010) をご参照下さい。

大石 了三 (おおishi りょうぞう)

九州大学病院 薬剤部, 教授・薬剤部長,
九州大学大学院 薬学府 医薬品情報解析学講座, 教授, 薬学博士。
本誌 136 巻 5 号 279 頁 (2010) をご参照下さい。