

# 抗がん剤による末梢神経障害に関する臨床的および基礎薬学的研究

松尾 宏一

薬学部・大学院薬学研究科・博士課程（後期） 臨床疾患薬理学教室

## Clinical and Basic Research of an Antineoplastic Drug-induced Persistence Sensory Neuropathy

### Abstract

Monitoring of side effects by a pharmacist helped with the early detection of various side effects such as peripheral neuropathy caused by anticancer drugs. However, it is thought that pharmacists should fully plan for countermeasures against side effects and perform pharmacological studies and research, so that they can exercise their abilities as pharmacists in providing treatments that can completely satisfy patients.

The increasing use of oxaliplatin has helped greatly for its therapeutic effect against progressive recurring colorectal cancers that cannot be surgically removed; however, many side effects have been observed because of prolonged periods of treatment. Among these side effects, peripheral neuropathy has been a factor that diminishes patient QOL as well as prevents patients from receiving continuous treatment due to suffering. The effectiveness of drugs used to treat peripheral neuropathy is insufficient and the mode of action of these drugs is still not clear.

Therefore, clinical and basic pharmacological studies related to the treatment of peripheral neuropathy with oxaliplatin were conducted in this research. First, for clinical pharmacological studies, the relationship of skin temperature changes and skin conditions to neurological disorders was studied and examined from the aspect of epidemiological studies of peripheral neuropathy; furthermore, monitoring and treatment of side effects by clinical pharmacists were conducted. Next, for basic pharmacological studies, a peripheral neuropathy rat model was constructed and used to investigate pharmacological behavior and histological mechanisms involved in the expression of peripheral neuropathy. Furthermore, using cultured nerve cells, neurotransmitter release mechanisms as well as the extension activity of neurites were examined to investigate in detail the expression mechanisms.

Finally, the effect of powdered processed aconite roots on preventing peripheral neuropathy was examined.

It was found that there are two types of pain caused by peripheral neuropathy: an acute “cold-sensitive type,” which involves ion channels located at nerve endings, and a persistent “hyperalgesia type,” which involves apoptosis of dorsal root ganglions and neurite extension activity. Moreover, the possibility of developing novel drugs targeting ion channels located at nerve endings was indicated due to the effectiveness of powdered processed aconite roots.

**Keyword** Oxaliplatin, FOLFOX, neuropathy, cold-sensitive, hyperalgesia

### 【要旨】

がん治療が高度化や進歩に伴い、その専門性を生かしたより良質の医療を提供するという社会的要請に応えるため、がん専門薬剤師が初めて認定された。薬剤師による独自の副作用モニタリングの開始は、抗がん剤による末梢神経障害や味覚障害、食欲不振、皮膚障害、爪の変形、脱毛などさまざまな副作用の早期発見につながった。副作用管理を行うことは、多くの臨床上の疑問を生じさせたが、それらを個々

に調査・研究を行い、その原因を薬学的に追求する事は、過去にはほとんど行われていないのが現状であった。しかしながら、患者満足度が高い治療を行うためには、薬剤師がそれらの副作用対策を十分に行い、薬学的な調査や研究を行う事は、今後の薬剤師職能を發揮する上でもぜひ必要であると考ええる。

白金錯体系抗悪性腫瘍剤のオキサリプラチン（エルプラット®）および5-FU、葉酸の3剤が併用されたFOLFOX療法は、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対する治療効果を近年、大幅に上げたが、生存期間の延長のため、FOLFOX療法による副作用も多くみられるようになった。なかでも、FOLFOX療法に含まれるオキサリプラチンによる末梢神経障害は、患者のQOLの低下を招く原因となり、それに苦しむために治療を継続できない症例を多く経験してきた。その末梢神経障害の治療方法として用いる薬剤の効果は十分ではないし、その作用機序もいまだ明らかになっていない点が多い。

そこで、本研究では、FOLFOX療法に含まれるオキサリプラチンによる末梢神経障害に関する臨床および基礎薬学的研究を行った。まず、臨床薬学的研究として、FOLFOX療法を施行した患者への末梢神経の疫学的な研究から、その対策として皮膚温度の変化や皮膚状態と神経障害の関係の調査・研究を行い、臨床薬剤師による副作用モニタリングとその治療法に関して論述した。次に、FOLFOX療法に含まれるオキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序を調べるために、基礎薬学的研究として、オキサリプラチンによる末梢神経障害モデルをラットで構築し、その発現機序を行動薬理学的および組織学的に調べた。さらに、オキサリプラチンによる末梢神経障害の詳細な発現機序を追求するために培養神経細胞を用いて、神経伝達物質の放出機構や神経突起の伸展作用について調べた。最後に、オキサリプラチンによる末梢神経障害を回避するための対策として、散寒薬として知られ、牛車腎気丸などの漢方薬にも含まれる加工ブシの影響を検討した。

## 1) 臨床薬学的研究：大腸がん治療、FOLFOX療法における神経障害と皮膚障害の発生状況の解析

### 1-1) 疫学調査：

#### FOLFOX療法による持続性末梢神経障害の発現状況

FOLFOX療法による神経障害は、本剤の投与直後から手、足や唇周囲部等の感覚異常や知覚不全（末梢神経症状）がほとんど全例に現れ、その末梢神経症状は、「急性の冷感過敏的な症状」と進行性の感覚障害、感覚鈍麻、体性知覚の消失などを伴う「持続性の痛覚過敏的な症状」に分類される。そこで、持続性の末梢神経障害の発現状況を調査した結果、症状は用量依存的に発現し、増悪して行くことが確認された。また、これらは休薬によって、次第に改善していく可逆的な障害であることがわかった。今後は、FOLFOX療法による末梢神経障害の発症を軽減、重篤化させない併用薬剤か、または発症後に使用する治療薬の開発が非常に有効であり、FOLFOX療法による治療の充実のためには不可欠であると考ええる。

そこで、次に、その治療対策として、臨床薬学的観点から、我々は患者の皮膚温に注目し、皮膚温度の測定がFOLFOX療法による末梢神経障害の予測因子にならないか検討した。

### 1-2) 治療対策：

#### FOLFOX療法による皮膚温度の変化に伴う皮膚反応と神経障害の発現状況

抗がん薬による皮膚障害や神経障害は、治療回数が増えることにより蓄積的に増加し、患者の生活の質を低下させるが、原因究明が進んでいないために、満足な治療方法が無いのが現状である。そこで、我々は、FOLFOX療法による末梢神経障害の予測因子として、患者の皮膚温に注目した。その結果、施行回数が増えるに伴い、皮膚温度が‘治療前より約0.7℃程度低下する’と皮膚障害の発症を自覚した。その後、皮膚温度が‘治療前より0.9℃程度上昇する’とその皮膚障害の症状が悪化した。これらの上昇と前

後し、神経障害を自覚する症例も多く認められた。皮膚障害の原因としては、FOLFOX療法による皮膚の新陳代謝が低下し、それにより角質の肥厚化が起き、皮膚障害が発現していると予想され、新陳代謝低下時に皮膚温度の低下が認められるのではないかと予想される。また、皮膚温度の低下後は皮膚の炎症が著明となり、次第に皮膚温度も上昇していったと考えられた。皮膚温度の低下は、皮膚症状の悪化の予測因子となり、この時点での外用薬の開始は、その後の症状悪化の予防につながると考えられる。今回の結果は、FOLFOX療法による皮膚炎が、皮膚内の自由神経終末の表面まで広がり、オキサリプラチンによる神経過敏を助長する因子となったと予想された。これらの温度変化を確認することは、皮膚炎症だけでなく、神経過敏の自覚時期の指標としても利用できると考えられる。

以上の臨床薬学的研究から、FOLFOX療法を施行した患者の副作用として、「急性の冷感過敏的な症状」と「持続性の痛覚過敏的な症状」の2つの症状を併せ持つ末梢神経障害を示すこと、そのFOLFOX療法による副作用対策として、皮膚温度の変化が予測因子になることを明らかにした。

## 2) 基礎薬学的研究：オキサリプラチンによる末梢神経障害モデルラット

### 2-1) モデルの構築とその発現機序の追求

#### 2-1-1) オキサリプラチンによる疼痛行動の2応性の経目的変化：冷感過敏から痛覚過敏へ

オキサリプラチンは、投与直後から冷感過敏行動を、その後の連続投与によって持続性の痛覚過敏行動が発現し、オキサリプラチンによる末梢神経障害は、「急性期での冷感過敏行動」と「慢性期での持続性の痛覚過敏行動」の2つの特徴的な疼痛行動を示した。オキサリプラチンは、投与直後において脊髄などの組織変化はなく、連続投与によって脊髄後根神経節に核の萎縮やアポトーシスがみられ、これらが痛覚過敏行動に関与していることが示唆された。これらの疼痛行動の変化は、臨床的にも非常に類似していることから、ラットでのオキサリプラチンによる末梢神経障害モデルは、その発現機序や治療戦略を調べるうえでも非常に有用なモデルである。

#### 2-1-2) 冷感過敏行動の発現機序1：シュウ酸のカルボキシル基の重要性

オキサリプラチンに脱離基にオキサレート基を導入したことで腎毒性および骨髄機能抑制が軽減されたが、このオキサレート基はオキサリプラチンから脱離し、生体内でNa<sup>+</sup>チャンネル電流に変化を及ぼすことが報告されている。そこで、今回、このオキサレート基を構成するシュウ酸ナトリウム、その関連物質として、同じくカルボキシル基を持つギ酸とクエン酸、メチルグリオキサールを投与し、それらによる末梢神経障害の発現状況を観察した。その結果、シュウ酸ナトリウムとクエン酸が冷感過敏行動を、ギ酸が痛覚過敏行動を発現したことから、オキサリプラチンによる冷感過敏行動には、シュウ酸のカルボキシル基の関与が示唆された。

#### 2-1-3) 冷感過敏行動の発現機序2：

##### オータプス細胞を用いたオキサリプラチンによる興奮性伝達物質の放出作用

オキサリプラチンによる末梢神経障害のうち、急性期での冷感過敏行動に、シナプスの放出機能の亢進が起き、伝達機能が一過性に亢進し、感覚受容体やイオンチャネルの活性化などを起こしていると考えられる。そこで、シナプス小胞の蛍光指示薬のFM1-43FXを用いた放出機能の評価を行った。その結果、オキサリプラチンの低用量は、シナプス機能の亢進がみられたことから、神経終末にあるイオンチャネルに作用していることが示唆された。

#### 2-1-4) 痛覚過敏行動の発現機序：

##### ヒト神経芽腫細胞、IMR-32細胞でのオキサリプラチンによる神経突起伸長作用

オキサリプラチンによる末梢神経障害のうち、慢性期での痛覚過敏行動に、オキサリプラチンによる神経細胞毒性より、むしろ神経細胞の突起伸長を起こしていると考えられる。そこで、ヒト神経芽腫細胞のIMR-32細胞を用いて、オキサリプラチンによる神経突起伸長作用を調べた。その結果、オキサリプラチンは神経突起を伸長したことから、オキサリプラチンによる末梢神経障害には、神経突起伸長作用が関与する可能性が考えられた。

#### 2-2) 治療対策：

##### オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する加工ブシの改善作用

加工ブシ (300-600 mg/kg) は、オキサリプラチンの投与直後からみられる冷感過敏行動と慢性期にみられる痛覚過敏行動を用量依存的に改善した。さらに、加工ブシの水抽出は、ヒト神経芽腫細胞、IMR-32細胞でのオキサリプラチンによる抗がん作用に影響しなかった。つまり、加工ブシは、オキサリプラチンによる抗がん作用には影響せず、オキサリプラチンによる末梢神経障害のみを改善した。これらの結果から加工ブシの臨床的な有用性が示唆された。

以上の基礎薬学的研究からも、オキサリプラチンによる末梢神経障害には、2つの疼痛行動があり、急性な「冷感過敏型」には神経終末にあるイオンチャネルの関与が、持続的な「痛覚過敏型」には脊髄後根神経節でのアポトーシスや神経突起伸長作用が関与していることがわかった (図1)。このように、オキサリプラチンによる末梢神経障害は、最初に冷覚機能に異常をきたし、その冷感過敏が広がり、連鎖的に痛覚過敏が生じていることが示唆された。また、加工ブシが有用であることから、神経終末に存在するイオンチャネルをターゲットにした新薬開発の可能性を示した。

本研究では、オキサリプラチンによる末梢神経障害について、臨床薬学的研究からアプローチし、その不明点を基礎薬学的研究によって明らかにした。さらに、基礎薬学的研究から発見した内容を臨床薬学的研究にフィードバックした。このようなトランスレーショナルリサーチを行うことによって、オキサリプラチンによる末梢神経障害には2種類の痛覚変化があることとその治療対策を示した。

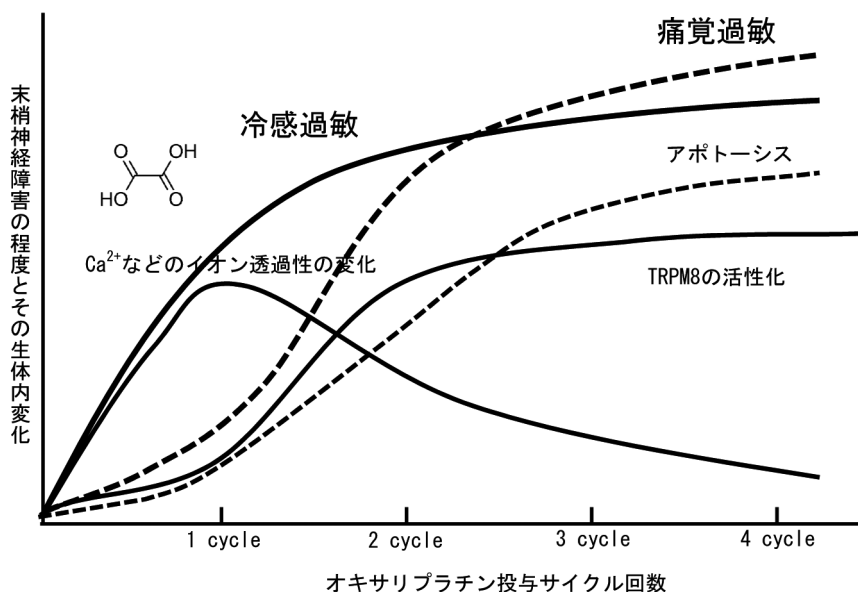


図1 オキサリプラチンによる末梢神経障害の発現機序 (仮説)