

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08903

研究課題名(和文) シスプラチン投与時の倦怠感克服を目的とした新規支持療法(カルニチン補充療法)開発

研究課題名(英文) Development of new supportive therapy about fatigue mitigation after the cisplatin administration in cancer patients - Carnitine substitution therapy

研究代表者

田辺 公一 (Tanabe, Kouichi)

名城大学・薬学部・准教授

研究者番号：30709704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、シスプラチン投与により血中カルニチンが有意に低下するかどうかを定量的に確認する観察試験を行い、シスプラチン投与後にカルニチンが尿中を通じて大量に漏出すること、この漏出は尿細管障害のマーカーである 2-ミクログロブリンの上昇と並行して推移することから、尿細管障害による漏出であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined observation to confirm quantitatively whether blood carnitine significantly decreased by the cisplatin dosage, and what carnitine leaked through the whole urine after the cisplatin dosage. This leakage changed parallel to a rise of the 2-microglobulin which was the marker of tubular impairment, we clarified that it was the leakage due to tubular impairment.

研究分野：Medical oncology and supportive care

キーワード：倦怠感 カルニチン がん 化学療法 支持療法 緩和医療

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法において、倦怠感緩和の臨床的重要性は年々高まっている。がん対策基本法の施行以来、がん治療の本質だけでなく、サポート・ケアにも注意が払われるようになり、一見、化学療法を受ける患者の身体的苦痛は軽減している。特に、欧米と同様の薬剤が使用できるようになった悪心・嘔吐に対する症状緩和成績は目覚ましく改善したが、がん関連倦怠感に関しては研究が遅れており、多くの患者が苦痛に感じる症状の上位に位置付けられるようになった。がん関連倦怠感とは、“がんやがん治療に関係した、身体的 (physical) 精神的 (emotional)、認知的 (cognitive) な持続する疲労感という主観的な感覚” と定義され、抗がん剤治療を受けるがん患者の約 70% に、あるいは進行がん・終末期では、多くの患者が訴える症状の一つで、患者に多大な苦痛をもたらす、入院期間の延長、および著しい活動度や QOL の低下を引き起こす。がん関連倦怠感の発症機序は明確になっていないが、抗がん剤治療、放射線治療、がん性悪液質、疼痛、貧血、脱水、精神疲労、睡眠障害、栄養障害などが関連因子として考えられている。また、近年の研究では、アミノ酸の一種であるカルニチンの血漿中濃度と、倦怠感との関連性が示唆されている (Yaris N, et al: *Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 19(1), 1-8)。

カルニチンは、食事からの摂取、または生体内で生合成され、その約 98% が骨格筋内に保存されることが知られている物質で、その主たる作用は、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内膜への輸送であり、エネルギー産生 (ATP) に重要な役割を果たしている。プラチナ系抗がん剤の投与では、尿細管に存在するカルニチントランスポーターの障害を来し、再吸収が妨げられることでカルニチンの尿中排泄が高まることが最近の基礎研究で明らかとなった (Haschke M, et al: *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(2), 426-33)。一方、担がん動物においては、カルニチンの投与が、摂餌量の回復、体重減少の抑制、筋肉量減少の抑制につながり、活動量を回復させることが報告されていることから、倦怠感 (疲労) に対する臨床効果が推察・指摘されている (Liu S, et al: *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(2), 125-30)。

実際、カルニチン欠乏を呈したがん患者の倦怠感にカルニチン投与が有効であったとの報告があるが (Cruciani RA, et al: *J Pain Symptom Manage*, 2006, 32(6), 551-9) (Graziano F, et al: *Br J Cancer*, 2002, 86(12), 1854-7) 介入試験での症例数が少ないこと、放射線照射療法を併用されている患者が含まれること、抗がん剤投与前の時点ですでにカルニチン欠乏状態であった患者が含まれていたこと等、研究の限界も指摘され

ており、抗がん剤投与に伴うカルニチン動態の変化も十分明らかにされていない。また、これまで本邦ではカルニチンのサプリメントや経口剤しか入手できず、十分量を投与することが不可能だったが、注射剤の上梓に伴いこれが可能となった。

2. 研究の目的

(1) シスプラチン投与により血中カルニチンが有意に低下するかどうかを定量的に確認する事 (非介入・観察研究)

(2) シスプラチン投与を受けて血中カルニチンが低下した患者に、カルニチンを投与することで倦怠感が軽減するかどうかを検証する事 (介入研究)

3. 研究の方法

本研究では以下の 2 つの手法を用いた。

(1) シスプラチン投与、血漿中カルニチン濃度の変化、および倦怠感の変化との関係を明らかにする非介入試験 (観察試験)。

試験デザイン

同意取得後、シスプラチンを含む薬剤の day1 (投与前) day2 (投与 24hr 後) day3 (投与 48hr 後) day4 (投与 72hr 後) day7 (投与 1 週間後) に血液ならびに 0-24 時間の尿を採取し、血漿中ならびに尿中の遊離カルニチン濃度、総カルニチン濃度、およびアシルカルニチン濃度を、株式会社ビー・エム・エルにて測定。また、day1 および day7 に、栄養評価指標の測定と患者自身による倦怠感指数 (FACIT-F 質問票) への記入を行う。同時に客観的指標として、医療者側で Support Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 日本語版、および以下の倦怠感関連因子の記録も行う。

シスプラチンを含む薬剤の投与前より投与 1 週間後まですべての採取ポイントで採血・採尿し、一回の採血量は 5.0 ml (最低でも 1.5 ml) とする。また、同時に臨床所見および発現した有害事象を記録する。なお、患者のがん腫は限定しない。

対象患者: シスプラチンを含む化学療法を行う予定のがん患者 (目標症例数: 20 例)

選択基準

- 1) シスプラチンを含む化学療法を行う予定のがん患者 (原則として入院化学療法が可能な患者)
- 2) PS (ECOG) 0-1
- 3) 文書による同意が得られた患者
- 4) 同意取得時点で年齢が 75 歳未満の患者

除外基準

- 1) 余命 3 カ月未満の患者
- 2) ヘモグロビン値が 10g/dL 未満の患者
- 3) 手術後あるいは放射線療法治療終了後 1 カ月未満の患者。
- 4) 上記以外で、医師が不適当と判断した患者。

倦怠感関連因子

- 1) シスプラチンを含む薬剤の実投与量・併用剤・投与期間(併用抗がん剤、オピオイド、ステロイド等)
- 2) 末梢血算:(白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数)
- 3) 電解質:(カルシウム, カリウム, ナトリウム, クロライド, リン)
- 4) 生化学:(アルブミン, トランスサイレチン, T-Bil, AST (GOT), ALT (GPT), クレアチニン, 尿素窒素, LDH, γ -GTP, コリンエステラーゼ, CPK, アミラーゼ, CRP, 血糖値, 総コレステロール, トリグリセリド)
- 5) 尿中:(カルニチン, タンパク, 2 ミクログロブリン, アセチルグルコサミニターゼ)
- 6) 栄養評価指標: 上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕周囲長、上腕筋囲
- 7) 患者背景・基本情報: Performance status(PS)、身長、体重、体表面積、家族歴・合併症等

統計解析

シスプラチンを含む薬剤投与前の血漿中カルニチン濃度ならびに 0-24 時間尿中排泄量について、シスプラチン投与後の血漿中濃度ならびに尿中排泄量を Student's t-test にて解析すると共に、シスプラチン投与を受けたがん患者の薬物動態学的パラメータを算出する。また、血漿中カルニチン濃度と倦怠感のスコアとの関連性ならびに、尿中カルニチン排泄量と倦怠感のスコアとの関連性を Spearman の相関係数で評価する。

(2) シスプラチン投与を受けるがん患者にカルニチン投与を行う非盲検ランダム化比較試験(介入試験)。

対象患者: シスプラチンを含む化学療法を行う予定のがん患者(目標症例数: 200 例)

選択基準

- 1) シスプラチンを含む化学療法を行う予定のがん患者(原則として入院化学療法が可能な患者)
- 2) PS(ECOG)0-1
- 3) 文書による同意が得られた患者

- 4) 同意取得時点で年齢が 75 歳未満の患者

除外基準

- 1) 余命 3 カ月未満の患者
- 2) ヘモグロビン値が 10g/dL 未満の患者
- 3) 手術後あるいは放射線療法治療終了後 1 カ月未満の患者。
- 4) 上記以外で、医師が不適当と判断した患者。

倦怠感関連因子

- 1) シスプラチンを含む薬剤の実投与量・併用剤・投与期間(併用抗がん剤、オピオイド、ステロイド等)
- 2) 末梢血算:(白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数)
- 3) 電解質:(カルシウム, カリウム, ナトリウム, クロライド, リン)
- 4) 生化学:(アルブミン, トランスサイレチン, T-Bil, AST (GOT), ALT (GPT), クレアチニン, 尿素窒素, LDH, γ -GTP, コリンエステラーゼ, CPK, アミラーゼ, CRP, 血糖値, 総コレステロール, トリグリセリド)
- 5) 尿中:(カルニチン, タンパク, 2 ミクログロブリン, アセチルグルコサミニターゼ)
- 6) 栄養評価指標: 上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕周囲長、上腕筋囲
- 7) 患者背景・基本情報: Performance status(PS)、身長、体重、体表面積、家族歴・合併症等

統計解析

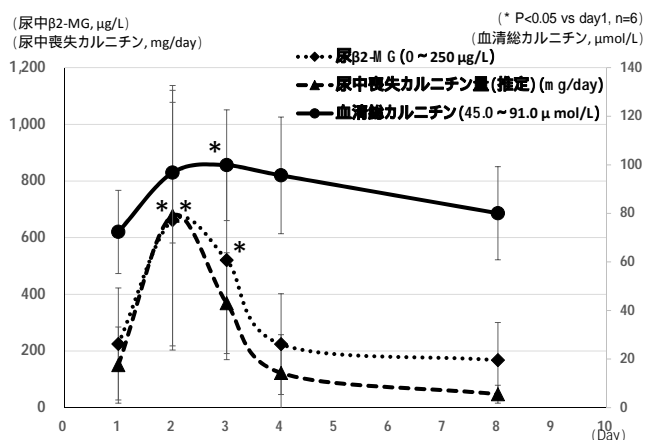
年齢、骨格筋量、腎機能(eGFR)にて層別化し、対照群であるベストサポータティブケア群(BSC: 主治医が最も良いと判断した倦怠感に対する支持療法を受ける群)と、カルニチン補充療法群との群間でランダム化を行う。予備検討の結果から得られた FACIT-F スコアの変化(図 2)より見積もられた必要症例数は 92 例であり、脱落例を考慮すると片群 100 例以上は必要と考えられる。両群間で背景因子に予期しない偏りが認められた時は、多変量解析または傾向スコアマッチング法によりバランスを調整し、できる限りの交絡要因を除外する。

得られた結果(FACIT-F スコア)を両群間で比較し、最適投与方法とその効果量に関する知見を得る。

4. 研究成果

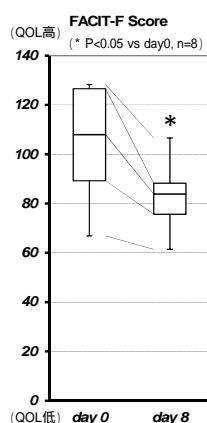
シスプラチン投与を初めて受ける 11 症例の予備的検討の結果、シスプラチン投与開始直前(Day1)と比較して、投与後 2 日目には尿細管障害のマーカーである尿中尿 2-ミ

クログロブリンの有意な上昇 (P=0.023)、尿中喪失カルニチン量の有意な増加 (P=0.026) を認めた (図1)。



(図1)

また、1週間経過後には倦怠感による quality of life(QOL) の有意な低下 (P=0.050) を認め (図2)、基礎研究結果の再現性が臨床でも確認された。尿細管上皮細胞からの逸脱が原因と推察される一時的な血清総カルニチンの上昇を認めたが、初回投与時のみ認められる現象が、繰り返し投与により以後は減少するかどうかについては、症例を増やして再現性があるかどうかを検討する必要があると考えられる。



(図2)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Tomoaki Ikezaki, Kensuke Suzuki, Kenta Kanbara, Minehiko Inomata, Seisuke Okazawa, Shinya Kajiura, Toshiro Miwa,

Kouichi Tanabe, Tatsuhiko Kashii. Relationship between carnitine pharmacokinetics and fatigue in patients treated with cisplatin-containing chemotherapy. 査読有, Oncology Research and Treatment, Vol.40, No.1-2, 2017, pp.42-45.

DOI: 10.1159/000455255

[学会発表](計 8 件)

Kashii T, Ikezaki T, Kajiura S, Miwa T, Tanabe K. The relationship between carnitine pharmacokinetics and fatigue in cancer patients treated with cisplatin-containing chemotherapy. 2016 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO 2016), 2016年06月03日~2016年06月07日, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA.

菓子井達彦、岡澤成祐、神原健太、猪又峰彦、鈴木健介、三輪敏郎、梶浦新也、池崎友明、田辺公一、戸邊一之. シスプラチンを含む化学療法におけるカルニチン動態と倦怠感の関連. 第56回日本肺癌学会学術集会, 2015年11月26日~2015年11月28日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

池崎友明、鈴木健介、神原健太、猪又峰彦、岡澤成祐、安田初奈、梶浦新也、三輪敏郎、田辺公一、菓子井達彦. シスプラチン含有化学療法におけるカルニチン動態と倦怠感の関連. 第25回日本医療薬学会年会, 2015年11月21日~2015年11月23日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Kashii T, Kajiura S, Miwa T, Ikezaki T, Tanabe K. Is pharmacokinetics of carnitine a prediction factor of fatigue in cancer patients treated with cisplatin-containing chemotherapy? European Society for Medical Oncology 2015 Congress (ESMO 2015) - European Cancer Congress 2015 (ECCO 2015) combines, 2015年09月25日~2015年09月29日, Vienna, Austria.

Kashii T, Miwa T, Suzuki K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Ikezaki T, Tanabe K, Yasuda H, Kajiura S. The relationship between carnitine pharmacokinetics and fatigue in thoracic cancer patients treated with cisplatin-containing chemotherapy. The 16th World Conference on Lung Cancer (WCLC/IASLC 2015), 2015年09

月 06 日 ~ 2015 年 09 月 09 日, Colorado Convention Center, Denver, Colorado, USA.

菓子井達彦、三輪敏郎、梶浦新也、田辺公一、岡澤成祐、神原健太、猪又峰彦、鈴木健介。肺がん化学療法におけるカルニチン動態と倦怠感の関連。第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2015 年 07 月 16 日 ~ 2015 年 07 月 18 日, ロイトン札幌・札幌市教育文化会館 (北海道・札幌市)

田辺公一、菓子井達彦、三輪敏郎、梶浦新也、岡澤成祐、神原健太、猪又峰彦、鈴木健介。がん化学療法における血漿中および尿中カルニチン動態と倦怠感の関連。第 20 回日本緩和医療学会学術大会, 2015 年 06 月 18 日 ~ 2015 年 06 月 20 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Kashii T, Tanabe K, Kajiura S, Miwa T. The relationship between carnitine pharmacokinetics and fatigue in patients treated with cisplatin containing chemotherapy. 2015 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO 2015), 2015 年 05 月 29 日 ~ 2015 年 06 月 02 日, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

田辺 公一 (TANABE, Kouichi)
名城大学・薬学部 (医薬品情報学研究室)
准教授
研究者番号 : 3 0 7 0 9 7 0 4

(2) 研究分担者

菓子井 達彦 (KASHII, Tatsuhiko)
富山大学附属病院・臨床腫瘍部・特命教授
研究者番号 : 0 0 3 1 3 6 1 9

梶浦 新也 (KAJIURA, Shinya)
富山大学附属病院・臨床腫瘍部・特命助教
研究者番号 : 7 0 4 5 6 3 8 3

(4) 研究協力者

池崎 友明 (IKEZAKI, Tomoaki)

新田 淳美 (NITTA, Atsumi)

三輪 敏郎 (MIWA, Toshiro)

細川 歩 (HOSOKAWA, Ayumu)

安田 初奈 (YASUDA, Hatsuna)