

令和 2 年 5 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08397

研究課題名(和文) がん薬物療法における血管痛発現機序の解明および新規予防法の開発

研究課題名(英文) Development of new preventive strategy and elucidation of mechanism for cancer chemotherapy-induced vascular pain

研究代表者

菅 幸生 (SUGA, YUKIO)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：00467101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がん治療のKey drugであるオキサリプラチン(L-OHP)を末梢静脈から投与した際に生じる血管痛の発現機序および有効な予防対策の確立に取り組んだ。その結果、L-OHPによる血管痛は、プロカイン、ルテニウムレッド(TRP非選択的阻害薬)、HC030031(TRPA1選択的阻害薬)、PBN(抗酸化剤)で抑制された。この結果から、L-OHPによる血管痛には、TRPA1および活性酸素が関与していることが明らかとなった。TRPA1の活性化を抑制できる抗酸化剤は、有効性の高い血管痛の予防対策となる可能性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキサリプラチン(L-OHP)を末梢静脈から投与した時に生じる血管痛は、治療の中断につながる可能性がある副作用である。そのため、血管痛が生じる原因を明らかとして、血管痛の発現機序に基づく予防対策を確立することで、L-OHPを含むがん薬物療法の完遂率が向上することが期待される。本研究で得られた知見は、がん薬物療法による血管痛に苦しむがん患者の減少につながる点で社会的意義があり、注射薬の投与時に生じる末梢性疼痛の発現機序の一つを解明した点で学術的な意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate the mechanism of vascular pain caused by oxaliplatin (L-OHP), a key drug for treatment of colorectal cancer, and to establish effective preventive methods in clinical practice. L-OHP-induced vascular pain was suppressed by procaine, ruthenium red (TRP non-selective inhibitor), HC030031 (TRPA1 selective inhibitor), and PBN (antioxidant). The TRPA1 suppressive therapy could be considered as highly effective preventive methods against L-OHP-induced vascular pain.

研究分野：臨床薬学

キーワード：血管痛 予防対策 オキサリプラチン TRPA1 抗酸化剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤を用いたがん薬物療法は、がんの再発抑制や延命などに重要な役割を果たしている。一方で、これらの恩恵と引き換えに、がん薬物療法を受けた患者は抗がん剤の副作用に苦しんでいる現状がある。抗がん剤による重篤な副作用の一例として白血球減少があり、肺炎などの感染症を併発すると致死的な経過をたどることがある。白血球減少による感染症を回避するための研究が進み、現在では白血球減少の対策をまとめた G-CSF 製剤適正使用ガイドライン等が公表されている。その結果、白血球減少に伴う感染症の合併率は低下し、がん薬物療法の安全性やがん患者の QOL は大きく向上した。しかし、すべての副作用に対する対策が確立しているわけではなく、特に致死的ではない副作用については、医療者の対応が後手になり、がん患者に大きな苦痛を与えたままである。本課題では、このような副作用の一つであるオキサリプラチン (L-OHP) による血管痛に焦点を当てた。抗がん剤である L-OHP を末梢静脈から投与された患者では、点滴静注している間に、カテーテル挿入部位付近にズキズキとした痛み (=血管痛) が高頻度に生じる。さらに、その痛みが重篤な場合には患者から L-OHP の投与を拒否されることもあり、血管痛は L-OHP を含む標準的薬物療法を遂行する上での大きな問題となっている。L-OHP による血管痛に関する基礎研究の報告はなく、少数の臨床研究は行われているものの [Okada Y., et al, Clin., J., Oncol., Nurs., 2013]、研究規模が小さいため有効性の高い予防対策の確立には至っていない。そのため、医療現場から L-OHP による血管痛の効果的な予防対策の確立が強く望まれている。血管痛に対する効果的な予防対策の確立は、血管痛による不快感から患者を解放するとともに、血管痛が原因となった治療の中断を回避し、L-OHP を含む標準的薬物療法による治療効果を最大限発揮させるための重要な研究課題である。

2. 研究の目的

L-OHP による血管痛は患者 QOL を大きく損ねる副作用であり、治療拒否につながる臨床上の重要な問題となっている。申請者のこれまでの研究で、現在の臨床で実施されている予防対策を行っても、約 60% の患者に血管痛が生じており、現状の予防対策では有効性が乏しいことを示唆する結果を得た。これは、L-OHP による血管痛の発現機序が不明であるために、医療者の経験に基づき起案された予防対策であることに原因があると考えられた。血管痛の完全回避を達成するための根幹は、その発現機序を明らかにすることにある。そこで、基礎研究・臨床研究を複合した研究手法により、L-OHP による血管痛の発現機序の解明および臨床で実施可能な有効性の高い予防対策を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 血管痛抑制効果を有する薬剤の探索

2011 年 4 月から 2014 年 3 月の期間に石川県内の 5 施設において、末梢静脈から L-OHP を投与された大腸がん患者を対象とした。対象患者の診療記録に記載された以下の項目について調査した；患者背景 (性別、年齢、BMI)、L-OHP の希釈液量、血管痛の有無、ホットパックの有無、大腸がんの臨床病期、過去の化学療法歴、体表面積当たりの L-OHP 投与量、鎮痛剤 (オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)) 投与の有無、併用薬、DEX 添加の有無。対象患者のデータ選択は、全クールのうち、1 回でも血管痛があった場合は、血管痛有りとし、初めて血管痛が起きたクールを解析に用いた。1 回も血管痛が起きなかった場合は、血管痛無しとして 1クール目のデータを解析に用いた。

集められたデータを集計し、血管痛と併用薬の関連について、単変量解析を行った。さらに、単変量解析において $P < 0.20$ となった薬剤について、交絡因子を排除するために多変量ロジスティック回帰分析を行った。なお、本検討は、金沢大学の医学倫理審査委員会および各参加施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

2) ラット血管痛モデルの作成

8-11 週齢の Wistar 系雄性ラットを使用した。ウレタン麻酔科で後腹壁動脈にカテーテルを挿入し、血管痛誘発物質 (L-OHP 等) を 1 分間で動脈内投与した。発痛に伴う大腿二頭筋の屈筋反射を筋電図で測定した。1 分間の薬剤投与により得られた筋電図からその積分値 (EMG 値) を算出し、血管痛を定量的に評価した。

3) L-OHP による血管痛発現機序の検討

プロカイン (電位依存性 Na チャネル阻害薬)、ルテニウムレッド (非選択的 TRP 阻害薬)、HC030031 (選択的 TRPA1 阻害薬)、AMG-9810 (選択的 TRPV1 阻害薬) による血管痛抑制効果を評価した。各阻害薬を L-OHP 投与前に、後腹壁動脈に挿入したカテーテルから投与した。

3) L-OHP の分解物による血管痛発現機序の検討

プロカイン、ルテニウムレッド、HC030031、AMG-9810 による血管痛抑制効果を評価した。各阻害薬をオキサレート、Pt(DACH)Cl₂ の投与前に、後腹壁動脈に挿入したカテーテルから投与した。

4) 抗酸化剤による血管痛抑制効果の評価

抗酸化剤である N-tert-Butyl- α -phenylnitron (PBN) による血管痛抑制効果を評価した。PBN を L-OHP の投与前に、後腹壁動脈に挿入したカテーテルから投与した。

4. 研究成果

1) 血管痛抑制効果を有する薬剤の探索

大腸がん患者 190 例を対象とした解析を実施した。血管痛の発現患者群および非発現患者群に分類し、非発現患者群で併用割合の高い薬剤を解析したが、血管痛の発現率が有意に低くなる併用薬はなかった。原因としては、基礎疾患の有無などにばらつきが予想よりも大きく、今回収集した症例数では検出力が不十分であったことが考えられた。当初計画では、この解析で血管痛抑制効果を有する可能性がある薬剤をラット血管痛モデルによりその抑制効果を評価する予定であったが、該当薬剤が見出せなかったため、本検討は中止した。有意差はなかったものの、NSAIDs やオピオイド鎮痛薬を使用していた患者では、血管痛の発現率が低下する傾向がみられた。

2) L-OHP による血管痛発現機序の検討

ラット血管痛モデルにおいて、12.6 mM の L-OHP 投与により血管痛が発現した。電位依存性 Na チャネル阻害薬であるプロカインの投与により、この反応は抑制された (Fig. 1)。同様に、非選択的 TRP 阻害薬であるルテニウムレッド、TPRA1 阻害薬である HC030031、TRPV1 阻害薬である AMG9810 の前投与により、L-OHP による血管痛は有意に抑制された (Fig. 1)。TRPA1 を発現させた HEK293 細胞を使用した実験でも L-OHP の効果は、HC030031 で抑制されることが報告されており、L-OHP の血管痛に TRPA1 が関与することが示唆された。

これまで、L-OHP による血管痛の原因は、投与液の pH が主因と考えられていたが、本研究の結果から、TRPA1 や TRPV1 が関与するというこれまでに明らかとなっていない知見が得られた。これは、臨床で血管痛の予防対策を検討するうえで、意義のある結果であると考えられる。

3) L-OHP の分解物による血管痛発現機序の検討

L-OHP は生体内で、oxalate と Pt(DACH)Cl₂ に分解される。投与直後の分解率は、約 1% であることが報告されている。そこで、本研究の実験条件下での分解率を 1% と設定し、126 μM の oxalate、Pt(DACH)Cl₂ および両者を併用した際の血管痛発現の有無を検討した。すべての条件において、L-OHP 投与群とは有意差があり、ネガティブコントロールである 5% ブドウ糖群とは有意差がなかったことから、本研究の検討濃度では、oxalate、Pt(DACH)Cl₂ が血管痛の発現に対する寄与が小さいことが考えられた。このことから、臨床で生じている L-OHP による血管痛は、分解物による寄与は小さく、未変化体の L-OHP が血管痛を引き起こしていることが推測された。

一方、12.6 mM の L-OHP が 100% 分解した時に生成する oxalate 濃度 (12.6 mM) では、血管痛が発現した (Fig. 3)。L-OHP と同様に、プロカイン、ルテニウムレッド、HC030031、AMG9810 で oxalate (12.6 mM) による血管痛が抑制された。この結果から、oxalate による血管痛も L-OHP と同様に TRPA1、TRPV1 が関与していることが示唆された。L-OHP 投与時に、L-OHP の分解が亢進すると、oxalate が原因となった血管痛が生じる可能性があり、L-OHP の混合輸液にも注意が必要であるものと考えられた。

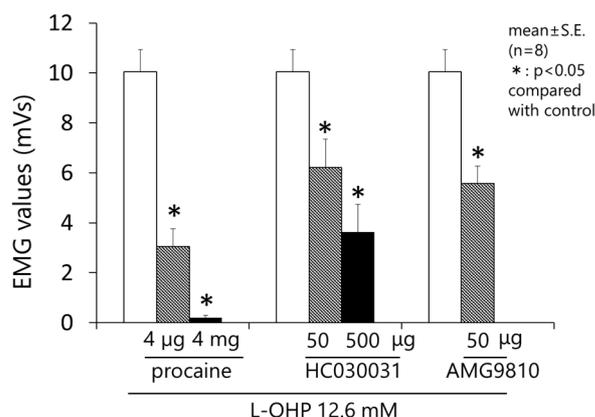


Fig. 1 Inhibitive effect of procain, HC030031 and AMG9810 on L-OHP-induced vascular pain

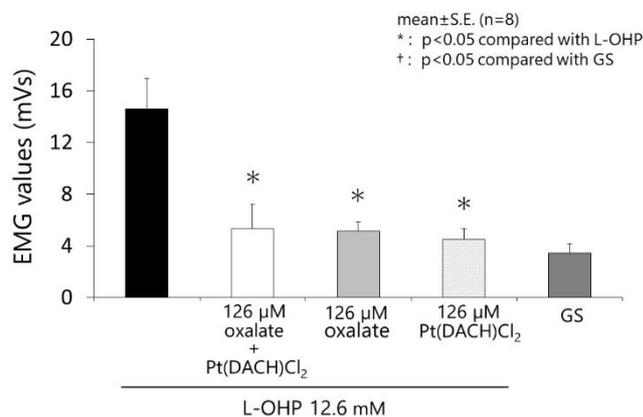


Fig. 2 Vascular pain induced by oxalate and Pt(DACH)Cl₂

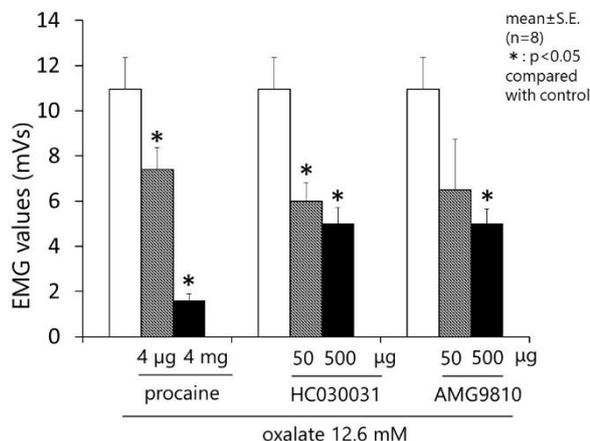


Fig. 3 Inhibitive effect of procain, HC030031 and AMG9810 on oxalate-induced vascular pain

4) 抗酸化剤による血管痛抑制効果の評価

活性酸素(ROS)は、TRPA1のアゴニストであることが報告されており、これまでの検討でL-OHPによる血管痛にROSが関与していることが示唆されていることから、抗酸化剤により血管痛が抑制できるとの仮説を立てた。L-OHPの投与前に、抗酸化剤であるPBNを投与したところ、L-OHPによる血管痛を有意に抑制した(Fig. 4)。PBNは臨床で使用できない抗酸化剤であるが、ROSを除去する効果を有する薬剤は、L-OHPによる血管痛を抑制できる可能性があることが示唆された。抗酸化剤を血管痛の予防薬としての使用は、現状の臨床にはない新しい視点からの予防対策となり得るため、臨床応用を検証する意義があると考えられる。

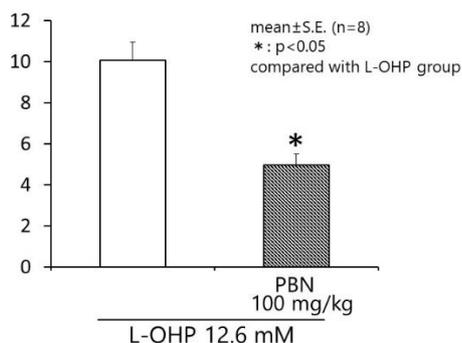


Fig. 4 Inhibitive effect of PBN on L-OHP-induced vascular pain

【総括】

本研究により、L-OHPによる血管痛の発現には、TRPA1およびROSが関与していることを明らかとした。これまで臨床で生じる血管痛の主因は、投与液のpHや滴定酸度と考えられており、現状行われている予防対策は、この考えに基づいたものである。しかし、我々は、pH、滴定酸度の是正を目的とした予防対策の有効性は乏しいことをすでに報告している。本研究で明らかとなったTRPA1やROSを標的とした予防対策は、現状の予防対策よりも有効性の高いものとなる可能性がある。特に、抗酸化剤が血管痛の抑制に有効であるとの結果が得られており、すでに臨床で抗アレルギー薬として投与されているグルタチオンは、血管痛の抑制効果を示すことが期待される。本研究ではグルタチオンによる血管痛の抑制効果を検証することはできなかったが、ドラッグリポジショニングを目指した研究を展開することで、既存臨床にはない新しい予防対策の確立につながるものと考えられる。また、本研究で得られた知見は、注射薬の投与により血管周囲で生じる痛みの発現にTRPA1が関与することを明らかとし、末梢性疼痛のメカニズムの全容解明に貢献できるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suga Y, Ikeda N, Maeda M, Staub AY, Shimada T, Yonezawa M, Kitade H, Katsura H, Okada M, Ishizaki J, Sai Y, Matsushita R	4. 巻 4
2. 論文標題 Risk factors for oxaliplatin-induced vascular pain in patients with colorectal cancer and comparison of the efficacy of preventive methods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Pharm. Health Care Sci.	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-018-0117-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分 担 者	嶋田 努 (Shimada Tsutomu) (90409384)	金沢大学・附属病院・准教授 (13301)	