

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月18日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究B

研究期間：2009～2011

課題番号：21791563

研究課題名（和文） パクリタキセル投与時の過敏症発現の解明および予防に関する研究

研究課題名（英文） The Study of Prevention and Solution of Hypersensitivity Reaction in Administration of Paclitaxel

研究代表者

矢幡 秀昭 (YAHATA HIDEAKI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30404065

研究成果の概要（和文）：パクリタキセル（以下TXL）は卵巣癌をはじめ、婦人科悪性腫瘍に対して広く使用されている抗悪性腫瘍剤であるが、呼吸困難や紅潮などの過敏症（以下HSR）により治療に苦慮することがある。動物実験においてTXLのHSRにはsubstance PやCGRPなどの神経伝達物質が関連し、ヒスタミンはHSR発症に因果関係が低いことを証明した。TXL投与によるSubstance PやCGRPの血中濃度の変化をTXL投与前および投与5分後に採血により測定し、HSR発症との関連について検討を行った。HSR発症群においてSubstance PやCGRPの血清濃度は上昇している傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

研究成果の概要（英文）：Paclitaxel is an important agent for gynecologic malignancies, but sometimes this agent provokes hypersensitive reaction. In the animal experiment, neurotransmitter, such as substance P and CGRP, related to HSR of TXL, and it proved that causal relationship of histamine is low to HSR development of symptoms. Change of the blood concentration of Substance P by TXL medication or CGRP was measured by blood collecting 5 minutes before TXL medication and after medication, and relation with HSR development of symptoms was considered. Although the serum concentration of Substance P or CGRP accepted the tendency to go up, in the HSR development-of-symptoms group, the significant difference did not accept.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：産科婦人科

科研費の分科・細目：科学研究費・若手研究

キーワード：過敏症反応、パクリタキセル

1. 研究開始当初の背景

① 卵巣癌は固形腫瘍の中でも化学療法によ

る奏効率が比較的高く、子宮体癌でも化学療法の有用性が示されてきている。卵巣癌

化学療法の標準治療はパクリタキセル＋カルボプラチン療法（以下 **TC療法**）と考えられている。また、子宮体癌に対しても本邦で2005年に保険適応があり、**TC療法**の有用性が示されている。パクリタキセル（以下 **TXL**）は米国における第I相試験の初期段階では1および3時間点滴静注で試みられ、重篤な過敏症の発現が認められた。**Kris MG**らによると、17例中3例（18%）に重篤な過敏症が発現し、いずれも呼吸困難、紅斑を伴い、うち2例は回復したが1例は死亡（血圧低下、心停止）との報告がある。このため副腎皮質ステロイド剤およびヒスタミンH₁、H₂受容体拮抗剤の前投薬の予防処置が施行されるようになり、重篤な過敏症の発現は稀とされている。前投薬施行下での過敏症の発現は国内第II相試験（3時間および24時間投与477例）において、重篤な過敏反応が0.8%（4例）に発現しており、対症療法により回復している。その他の過敏症関連症状としては、顔面潮紅5.7%（27例）、発疹13.8%（66例）、発赤1.5%（7例）などが報告されている。**TXL**の過敏症の発現機序は、I型過敏症に類似しているため免疫学的関与、あるいは初回投与での発現例もあることからヒスタミン遊離作用等による非免疫学的機序も示唆されているが、明らかな機序は不明とされている。**TXL**の前投薬は当初、**TXL**投与前12～14時間前および6～7時間前にリン酸デキサメタゾン20mgを静注し、**TXL**投与前30分前に塩酸ジフェンヒドラミン50mg経口投与と塩酸ラニチジン50mgを静注するものであった（long premedication：以下**LP法**）。これは米国における造影剤による過敏症を抑えるためのレジメンであり、**TXL**の過敏症予防に試したところ有用であったために採用されたものである。その後、**TXL**投与前30分前に上記3薬剤を投与する簡易型前投薬（Short premedication：以下**SP法**）の用法用量が当初の方法と同等の効果があるとして2001年に国内において承認され、簡便な方法であるために普及し

てきた。われわれも**SP法**に変更し治療を行ったが、当初**LP法**に比べ過敏症の発現が多いことを報告した（19% vs 4% χ^2 , $P < 0.05$ ）。同様に**Kwon J. S**らもレトロスペクティブな解析ではあるが、107例の**LP法**に対し110例の**SP法**が過敏症発現が有意に高いと報告されている（7.5% vs 17.3% χ^2 , $P = 0.047$ ）。このように現行の**SP法**では**TXL**の過敏症を十分に抑制できないと考え、われわれは**TXL**過敏症発現の機序の解明と有効な薬剤の探索を開始した。そこで**Itoh**らは動物実験においてラットに**TXL**（15mg/kg）の静脈内投与を行い、肺組織への**Evans blue**の漏出、肺胞洗浄液中の神経伝達物質および酸素分圧の測定を行い、抗アレルギー剤であるペミロラストを投与する群と非投与群で前述の項目について検討を行った。**TXL**投与されたラットの肺組織への**Evans blue**の漏出はペミロラスト投与群で有意に減少し、肺胞洗浄液では**substance P**や**CGRP**などの神経伝達物質は上昇し、ペミロラスト投与にて有意に低下したが、ヒスタミンには変化を認めなかった。（ $P < 0.05$, Dunnett' test）

2. 研究の目的

ペミロラストの併用により**HSR**発現をより抑制できる可能性が示唆されたため、本試験の主たる研究仮説は試験治療（**SP法**＋ペミロラストカリウム）群の過敏症発現割合が標準治療（**SP法**＋プラセボ）群に対し有意に下回った場合、試験治療群を有用なpremedicationと判断し得る。また、**TC療法**を行う患者血清を採取し、**HSR**発現群と非発現群においてヒスタミンのみならず、基礎実験でその関与の可能性が示唆されている**Substance P**や**CGRP**などを測定し、いまだ原因が解明されていない**HSR**発現機序を解明することを目的とする。また、最近国内承認された**NK1**の選択的拮抗薬であるアプレピタントは主に**NK1**覚神経ペプチドを抑制して**Substance P**を低下させ、遅延性悪心・嘔吐を予防する薬剤であるが、前述の我々の研究結果からも分かるように、**TXL**

のHSR発症を予防する可能性を有している。そこで今回我々はTC療法におけるアプレピタントのHSRの予防効果について二重盲検法で検討した。また、TXLにより惹起される関節痛や筋肉痛も知覚神経ペプチドが関連していることが報告されており、HSR発症と同時に遅延性悪心・嘔吐や関節痛、筋肉痛についても検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 動物実験によりラットにおいてパクリタキセル過敏反応のモデルにおいて従来の前投薬の目的であるヒスタミンは関与していないことを我々は解明した。そこで、肥満細胞およびヒスタミン以外のメディエーターとして知覚神経の神経ペプチドに着目して検討を行い、TXL投与後のラット肺胞洗浄液中のSubstance PやCGRP濃度が上昇し、TXL誘発肺血管透過性亢進に対しNK1およびNK2受容体拮抗薬が抑制効果を示したことから、これらの肺障害に神経ペプチドが大きく関与していることが明らかとなった。そこでヒト卵巣癌患者においてもラットと同様、HSR発症に神経ペプチドが関与しているかを検討するため、パクリタキセル投与によるSubstance PやCGRPの血中濃度の変化をTXL投与前および投与5分後に採血により測定し、HSR発症との関連について検討を行った。

(2) 上記動物実験によりSubstance PやCGRPなどの神経伝達物質がHSR発症に深く関わっていると考えられたため、抗アレルギー剤であるペミロラストを用いて、TXLを含む化学療法を施行された患者を、倫理委員会承認のもとで従来のSP法のみを施行する群とSP法に加えてペミロラスト10mgをTXL投与2時間前に経口投与する群の2群に分けて過敏症反応(HSR)の発現率を検討した。

(3) 最近国内承認されたNK1の選択的拮抗薬であるアプレピタントは主にNK1知覚神経ペプチドを抑制してSubstance Pを低下させ、遅延性悪心・嘔吐を予防する薬剤であるが、前述の我々の研究結果からも分かるように、TXLのHSR発症を予防する可能性を有してい

る。そこで今回我々はTC療法におけるアプレピタントのHSRの予防効果について二重盲検法で検討した。また、TXLにより惹起される関節痛や筋肉痛も知覚神経ペプチドが関連していることが報告されており、HSR発症と同時に遅延性悪心・嘔吐や関節痛、筋肉痛についても検討を行うこととした。

4. 研究成果

(1) HSR発症群においてSubstance PやCGRPの血清濃度は上昇している傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

(2) TXL投与中断に至るHSRの発現率はペミロラスト投与群で0/39例(0%)、非投与群で5/46例(11%)であり、非投与群で有意に高かった($p<0.05$, χ^2 検定)。TXL投与時に現行のSP法単独ではHSR発現を十分に抑えられないが、ペミロラストの併用によりHSR発現をより抑制できる可能性があり、有効な追加前投薬となる可能性が示された。

(3) 婦人科悪性腫瘍でTC療法を行い、研究に同意が得られた症例に対し、試験治療(SP法+アプレピタント)群および標準治療(SP法+プラセボ)群に振り分け、二重盲検法を行った。本試験の主たる研究仮説は試験治療(SP法+アプレピタント)群の過敏症発現割合が標準治療(SP法+プラセボ)群に対し有意に下回った場合、試験治療群を有用な治療法と判断する。従って、本試験では過敏症発現を13%減少させることを期待することとし、 α (両側)=0.05、 β =0.1で過敏症発現の閾値発現割合17%、期待発現割合を7%とすると必要症例数を各群146例と計算し、登録期間2年で脱落例を加味して各群160例、両群計320例を登録予定症例数とした。現在、九州大学産婦人科の関連病院との多施設共同研究とし、現在、試験開始1年で約140例の症例の集積を行った。

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2件)

① Ogawa S, Kobayashi H, Anada S, Yahata H, Sonoda K, Abe K, Baba S, Sasaki M, Kaku T, Wake N. Sentinel node detection with (^{99m}Tc) phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol*. Feb; 15(1): 52-8, 2010

② Hrakawa M, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Ishigami K, Yahata H, Wake N, Honda H. Uterine artery embolization along with the administration of methotrexate for cervical ectopic pregnancy: technical and clinical outcomes. *AJRA Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun; 192(6): 1601-7, 2009

[学会発表] (計 5 件)

① 矢幡秀昭、TC療法後 6 ヶ月以上経過し再発した子宮体癌に対するタキサン+プラチナ製剤再投与に関する検討、第 46 回日本婦人科腫瘍学会、平成 21 年 7 月 11 日、新潟市

② 矢幡秀昭、タキサン不応の進行・再発子宮体癌に対する塩酸ジェムシタビン+ドセタキセル併用療法の使用経験、第 48 回日本婦人科腫瘍学会、平成 22 年 7 月 9 日、筑波市

③ 矢幡秀昭、感受性再発卵巣癌に対する CBDC+ PLD 併用療法と CBDC+ Taxane 併用療法との比較検討、第 50 回日本婦人科腫瘍学会、平成 23 年 7 月 24 日、札幌市

④ 矢幡秀昭、感受性再発卵巣癌に対するカルボプラチン+リポソーマルドキソルピシン併用療法の検討、第 63 回日本産科婦人科学会、平成 23 年 8 月 30 日、大阪市

⑤ Hdeaki Yahata, Sentinel node detection with (^{99m}Tc) phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, 2nd Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology, Seoul Korea

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢幡 秀昭 (Yahata Hdeaki)
九州大学病院 産科婦人科 助教
研究者番号：30404065

(2) 研究分担者

和氣 徳夫 (Wake Norio)
九州大学病院 産科婦人科 教授
研究者番号：50158606