

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860109

研究課題名(和文) 抗癌剤による血管痛の誘発要因および予防策の基礎・臨床統合的検証

研究課題名(英文) Development of prophylactic method and clarification of mechanism for anti-tumor drug-induced vascular pain by using approach both basic and clinical studies

研究代表者

菅 幸生 (SUGA, YUKIO)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：00467101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ゲムシタピン塩酸塩(GEM)やオキサリプラチン(L-OHP)を末梢静脈から投与した際に生じる血管痛は、がん薬物療法を行う上での大きな問題点となっている。血管痛を予防・軽減するためには、血管痛の発現機序を明らかにしたうえで、予防対策を考案する必要がある。そこで、本申請課題では、基礎研究・臨床研究を統合し、発痛機序および予防対策について検討した。その結果、血管痛は投与する抗がん剤の投与量に依存することから、単位時間当たりの投与量を少なくする(投与時間を延長する)ことで予防できることが示唆された。また、血管痛を起こす薬剤により、発痛機序が異なる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Vascular pain induced by administration of gemcitabine (GEM) or oxaliplatin (L-OHP) via peripheral venous is major problem in patients received cancer chemotherapy. To elucidate the mechanism of vascular pain will be required before prophylactic methods are established in clinical setting. The purpose of this study was to develop a useful prophylactic method for vascular pain in clinical setting and to clarify the inciting factor of pain that occur around the injection site or peripheral vein by using approach both basic and clinical studies. The results in this study suggested that vascular pain is depend on the dosage per unit of time, resulting from that extending the administration time of GEM or L-OHP could reduce the intensity of vascular pain and the mechanism of vascular pain could differ from agents associated with this pain.

研究分野：臨床薬学

キーワード：血管痛 オキサリプラチン ゲムシタピン がん薬物療法 副作用管理

### 1. 研究開始当初の背景

再発・進行性の膵臓がんや大腸がん罹患した患者の生存期間中央値は、無治療の場合で約3か月から1年である。生命予後を延長させるためには、がん種ごとにエビデンスが確立された抗がん剤による標準的化学療法をスケジュールに従い完遂する必要がある。ゲムシタピン塩酸塩 (GEM)、オキサリプラチン (L-OHP) は、これらのがんに対する有効性が示されている。しかし、GEM、L-OHP による副作用が問題となり、治療を中断した場合には、標準的化学療法で得られる効果 (= 生命予後の延長) が失われることになる。そのため、抗がん剤による様々な副作用の予防対策を確立することは、がん患者の生命予後の延長および QOL の向上に貢献するために必要不可欠な研究課題である。本研究では、GEM、L-OHP に共通した副作用である末梢静脈を介して点滴静注した際に生じる血管痛に焦点を充てた。臨床現場では血管痛の予防・軽減を目的として、1) カテーテル挿入部位付近の加温、2) 抗がん剤投与液の pH 調節 (デキサメタゾンの添加)、3) 抗がん剤投与液の希釈などが行われているが、いずれも十分な予防効果が得られていない。これらは血管痛の発現機序などに基づく予防・軽減対策ではなく、医療者の過去の経験を基に考案された対策であることに原因があると考えられる。また、抗がん剤投与液の pH、濃度、投与時間が血管痛の発現と関連があることを示唆する少数例の患者を対象とした後方視的観察研究の結果はあるが、十分な検証が行われていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究は、GEM および L-OHP を末梢静脈から投与した際に生じる血管痛の誘発要因の解析および予防対策を構築するために、臨床研究と基礎研究のアプローチを統合して、以下の検討を行うこととした。

- (1) GEM、L-OHP 投与による動物モデルにおける血管痛の評価
- (2) L-OHP による血管痛に対する pH 調節による影響
- (3) L-OHP による血管痛に対する投与時間の影響
- (4) GEM、L-OHP による血管痛に対する Transient Receptor Potential (TRP) A1 の関与
- (5) 大腸がん患者を対象とした L-OHP による血管痛の予防対策の評価および危険因子の解析

### 3. 研究の方法

- (1) GEM、L-OHP 投与による動物モデルにおける血管痛の評価

Wister 系雄性ラットにウレタン (1.3 g/kg) またはペントバルビタール (30 mg/kg) を腹腔内投与した。その後、腹壁動脈にカテーテルを挿入し、大腿二頭筋に筋電図測定用の電

極を留置した。カテーテルから試験液として GEM は 5 mg、10 mg、15 mg/body (0.4 mL) を 30 秒かけて投与、L-OHP は 0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg/body (1 mL) を 1 分間かけて腹壁動脈に挿入したカテーテルから投与した。本モデルでは、試験液の投与により痛みが生じた場合に、痛みからの逃避行動として大腿二頭筋の屈筋反射が生じる。この屈筋反射の筋電図 (PowerLab 2/26, Bio Amp FE132, LabChart v7 for Windows & MacOS; ADInstruments.Com, Australia) を血管痛の大きさとして評価した。筋電図の波形の積分値を比較した。コントロールには、GEM 群については生理食塩液、L-OHP 群については 5%ブドウ糖液を用いた。また、L-OHP 試験液の浸透圧が低値であったため (L-OHP 5 mg/mL 溶液で 13 mOsm/L)、試験液の浸透圧と血管痛の関連を評価した。

2) - 4) の検討でも上記のラット血管痛評価モデルを用いた。

- (2) L-OHP による血管痛に対する pH 調節による影響

エルプラット®注射液 0.5、1 mg/mL 溶液 50 mL にデキサート®注射液を 20 µL ずつ添加し、溶液の pH を段階的に測定した。また、ラット血管痛評価モデルを用いて、pH を 7 に調節したオキサリプラチン 5.0 mg/body (1 mL) と pH を調整しないオキサリプラチンによる血管痛を比較した。pH の調整には、デキサート®注射液 (デキサメタゾン: DEX) を用いた。

- (3) L-OHP による血管痛に対する投与時間の影響

ラット血管痛評価モデルを用いて、L-OHP 2.5 mg/body (1 mL) を投与する際に、投与時間を 30 秒、1 分、2 分に变化させた時の血管痛を比較した。また、オキサリプラチン投与中のラットの動作を撮影し、足の屈曲運動がみられた時間を測定した。

- (4) GEM、L-OHP による血管痛に対する TRPA1 の関与

ラット血管痛評価モデルを用いて、GEM 15 mg/body (0.4 mL) を投与する 1 時間前に TRPA1 拮抗薬である HC030031 を 10 mg/kg、30 mg/kg で腹腔内投与した。同様に L-OHP では、L-OHP の投与量を 5 mg/body (1 mL) とし、HC030031 を 30 mg/kg、100 mg/kg で腹腔内投与した。

- (5) 大腸がん患者を対象とした L-OHP による血管痛の予防対策の評価および危険因子の解析

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(NSAID))投与の有無, DEX添加の有無. 対象患者のデータ選択は, 全クルのうち, 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クル目を解析に用いた. 集められたデータを集計し, 以下の解析を行った. 各予防対策(ホットパックの使用, DEXの添加, 希釈量の増量)の有無により2群に分類し, <sup>2</sup>検定を用いて血管痛の発現率を比較した. 血管痛と臨床的因子の関連について, 単変量解析を行った. また, 単変量解析において  $P < 0.20$  となった因子について, 交絡因子を排除するために多変量解析を行った. 患者のもつ危険因子数により3群に分類し, <sup>2</sup>検定を用いて血管痛の発現率を比較した. なお, 本研究は, 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.

#### 4. 研究成果

##### (1) GEM, L-OHP 投与による動物モデルにおける血管痛の評価

GEM 投与による血管痛は, コントロール群と比較して, 15 mg 投与群において有意な増大がみられた. また, L-OHP 投与による血管痛は, コントロール群と比較して, 2.5 mg, 5 mg 投与群において有意な増大がみられた. この結果から, GEM, L-OHP による血管痛は, いずれも投与量に依存することが示された. 一方で, 投与液の浸透圧と血管痛の関連を検討したところ, 本モデルにおいて, 投与液の浸透圧が 100 mOsm/L 以下の投与液で有意に血管痛が増大した. そのため, 投与液の浸透圧が血漿浸透圧(約 300 mOsm/L)より著しく低い場合には, 浸透圧が血管痛の原因となる可能性が示された.

##### (2) L-OHP による血管痛に対する pH 調節による影響

臨床での投与量を基に, 試験液の L-OHP 濃度を 0.5 mg/mL, 1 mg/mL に設定した. この溶液に DEX をデキサート®注射液 1.65 mg 1A 相当量ずつ添加していったところ, 投与液 pH の上昇がみられた. 臨床で用いられるデキサート®注射液 1.65 mg 1A の添加により, 0.5 mg/mL 溶液では pH 5.8, 1 mg/mL 溶液では pH 6.4 に上昇した(無添加時は約 pH 4.7).

pH を 7 に調節した L-OHP 溶液と調節しない L-OHP 溶液による血管痛に有意な違いはみられなかった. このことから, L-OHP による血管痛に pH は関与しないことが示唆された.

##### (3) L-OHP による血管痛に対する投与時間

#### の影響

L-OHP 2.5 mg/body (1 mL) を 1 分間で投与したときの血管痛をコントロールとして, 投与時間を 30 秒, 2 分間に変更した際の血管痛の変化を評価した. その結果, 痛みの合計量を表す筋電図の積分値に違いはみられなかった (Fig. 1A). L-OHP を投与している際のラットの様子をデジタルビデオカメラで撮影し, 試験時間中のラットの足の動きを観察した. その結果では, L-OHP の投与時間に依存して, ラットが足を動かした時間が延長した (Fig. 1B). ラットは血管痛による痛みを感じた時に足を動かしていると考えられたことから, 筋電図の積分値を痛みの合計量と仮定し, 足を動かした時間との比を算出した. 筋電図の積分値/足を動かした時間の比は, 投与時間が長いほど低下した (Fig. 1C). このことから, L-OHP の単位時間当たりの投与量を小さくするほど, ラットが感じる痛みが軽減することが考えられた. すなわち, L-OHP の投与時間を延長することで, L-OHP による血管痛が軽減することが示唆された.

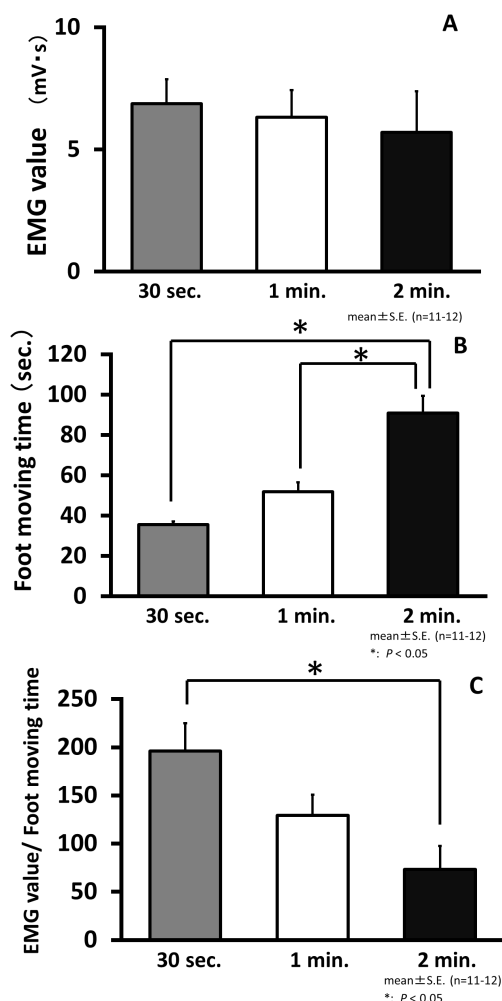


Fig. 1 The relationship of EMG value (A), foot moving time (B), the ratio of Foot moving time to EMG value (C) and infusion time of oxaliplatin.

#### (4) GEM, L-OHP による血管痛に対する TRPA1 の関与

GEM 投与による血管痛は, TRPA1 拮抗薬である HC030031 30 mg/kg の前処置により, 有意に軽減した. 一方で, L-OHP 投与による血管痛は, HC030031 30 および 100 mg/kg の前処置を行っても軽減しなかった. この結果から, TRPA1 は GEM による血管痛には関与するが, L-OHP による血管痛には関与しないことが示唆された. 血管痛を起こす薬剤により痛みの発現機序が異なることが示され, 血管痛の予防対策を検討する際に留意すべき点であると考えられた.

#### (5) 大腸がん患者を対象とした L-OHP による血管痛の予防対策の評価および危険因子の解析

解析対象は 190 例で, L-OHP の投与回数の合計は 1264 回であった. 190 例中 124 例 (65.3%) に血管痛がみられた. 現在の臨床で実施されている予防対策であるホットパックの使用, L-OHP 投与液への DEX の添加, L-OHP 投与液の希釈 (250-500 mL) を行っても, 血管痛の発現率は低下しなかった. 血管痛の発現に関与する危険因子についての単変量解析の結果では, 臨床病期 (I > II), 化学療法歴 (無 > 有), L-OHP 投与量 (減量なし > 減量あり) が, 血管痛の発症に関与する因子であった. また,  $P < 0.10$  の因子としては, BMI (22 未満 > 22 以上) であった. 単変量解析において  $P < 0.20$  の因子について, 多変量解析を行ったところ, L-OHP 投与量 (減量なし > 減量あり), 臨床病期 (I > II), BMI (22 未満 > 22 以上) が血管痛の発症に関連する独立した危険因子であることが明らかとなった (Table 1). 多変量解析で独立した危険因子であった 3 つの因子の保有数で患者を分類し, 血管痛の発現率を比較したところ, 危険因子を 2 つ以上有する患者では, 危険因子を有さない患者と比較して, 血管痛の発現率が有意に高かった (79.6% vs. 41.2%,  $P < 0.05$ ).

Table 1 Multivariate analysis for risk factor of oxaliplatin-induced vascular pain

		Adjusted odds ratio	95%CI	P value
BMI	$\geq 22$	0.48	0.26-0.91	0.025
	$< 22$			
Stage	IV	0.52	0.27-0.97	0.041
	I-III			
History of chemotherapy	2nd	0.43	0.15-1.28	0.129
	1st			
L-OHP dosage	$< 130 \text{ mg/m}^2$	0.51	0.27-0.98	0.042
	$130 \text{ mg/m}^2$			

CI: confidence interval

以上の結果から, L-OHP 標準投与量 (130

$\text{mg/m}^2$ ), 臨床病期 I, BMI 22 未満の患者は血管痛のリスクが高いため, L-OHP による血管痛の予防措置を初回投与時から実施することの必要性が示唆された. また, 動物実験で得られた結果と同様に, L-OHP の投与量が血管痛と関連することが考えられた.

本研究の結果, GEM, L-OHP による血管痛は単位時間当たりの投与量に依存するため, 投与時間を延長することで, 痛みを軽減できる可能性が示された. また, TRPA1 は GEM による血管痛にのみ関与しており, 血管痛を引き起こす薬剤により, 発痛機序が異なることが示唆された. そのため, 血管痛の予防・軽減対策を検討する際は, 薬剤毎の発痛機序を明らかにし, 機序に沿った対策を考案することが重要であると考えられた.

#### 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1件)

菅 幸生, 医療者の認知度が低い副作用の発見・評価・予防対策によるがん薬物療法の質的向上, 医療薬学, 42, 137-144, 2016 査読有

[学会発表](計3件)

池田菜々, 菅 幸生, 前田真奈美, 岡田守弘, 桂 英之, 北出鉦規, 米澤美和, 石崎純子, 嶋田 努, 柏原宏暢, 崔 吉道, 松下 良, オキサリプラチンによる血管痛の予防対策の評価および危険因子の解析, 第 25 回日本医療薬学会年会, 2015, 11, 21-23, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

前田真奈美, 菅 幸生, 石崎純子, 坂口百合野, 崔 吉道, 松下 良, オキサリプラチン溶液の浸透圧が血管痛におよぼす影響, 第 24 回日本医療薬学会年会, 2014, 9, 27-28, 名古屋国際会議場 (愛知県, 名古屋市)

菅 幸生, 前田真奈美, 坂口百合野, 石崎純子, 松下 良, 崔 吉道, 宮本謙一, 生理的条件以下の投与液浸透圧とオキサリプラチンによる血管痛の関連, 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014, 7, 17-19, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

菅 幸生 (SUGA YUKIO)

金沢大学・医薬保健研究域・薬学系・助教  
研究者番号: 00467101

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし