

リアルワールドデータを用いたオキサリプラチン誘発 末梢神経障害に対する予防薬の検討

武智 研志

座間味義人

石澤 啓介

リアルワールドデータを用いたオキサリプラチン誘発 末梢神経障害に対する予防薬の検討

Prophylactic drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using real world data

武智 研志^{*1} 座間味 義人^{*2} 石澤 啓介^{*3}

Key words：多施設共同研究、スタチン系薬剤、ドラッグリポジショニング、オキサリプラチン、末梢神経障害

要 旨

目的 オキサリプラチンは、様々な化学療法に用いられているが有害反応として末梢神経障害が高頻度でみられ、予防法の確立が喫緊の課題である。一方、ビッグデータ解析と基礎研究により、スタチン系薬剤がオキサリプラチン誘発末梢神経障害（OIPN）に有効である可能性が見出され、ドラッグリポジショニングの観点からも臨床応用が期待されている。本研究では、スタチン系薬剤の OIPN に対する効果をリアルワールドデータで明らかにすることを目的とした。

方法 オキサリプラチンの投与を受けた患者に関する後方視的カルテ調査を多施設共同研究で検討した。

結果 グレード 2 以上の OIPN の発現率は、解析対象全体では、スタチン服用群と非服用群での差は認められなかった。しかし、大腸がん患者では、スタチン服用群は非服用群に比して有意に OIPN の発現率低下が認められた。

結論 本研究の結果から、スタチン系薬剤が OIPN の予防薬として有効であることが示唆され、OIPN に対する新たな予防法の確立が期待される。

はじめに

オキサリプラチンは、大腸がんや膵がんなどで各種がん治療に使用されており、化学療法における重要なキードラッグの 1 つである。一方、オキサリプラチンの有害反応として、末梢神経障害の発現頻度が高いことが報告されており、投与直後から数日以内に見られる急性末梢神経障害および治療が継続することによって生じる慢性末梢神経障害が問題となっている^{1,2)}。実際、オキサリプラチン誘発末梢神経障害（OIPN）によるしびれや痛覚過敏は、難治性であることから、患者の身体的苦痛を増悪させ抗がん剤の減量・中止に繋がるだけでなく、治療期間の延長による経済的損失も少なく

ない。したがって、オキサリプラチンによる、有害反応の発現に対する予防戦略の確立は喫緊の課題と考えられる。各種抗がん剤の投与により発現する末梢神経障害の予防対策として、牛車腎気丸やビタミン製剤、カルシウムやマグネシウム製剤の使用が検討されているが、それらの効果はいずれも不十分であり、未だ有効な予防法は確立されていない¹⁻³⁾。また、米国臨床腫瘍学会（ASCO）および日本ペインクリニック学会のガイドラインにおいて推奨される神経障害性疼痛治療に用いる薬剤は、デュロキセチンおよびプレガバリンであるが、抗がん剤誘発末梢神経障害に対して著効を示す薬剤は存在していないのが現状である^{1,2)}。一方、OIPN は知覚神経細胞体への直接的な障害やオキサリプ

*1 TAKECHI KENSHI 松山大学 薬学部 医療薬学科 医薬情報解析学

*2 ZAMAMI YOSHITO 岡山大学病院 薬剤部

*3 ISHIZAWA KEISUKE 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬理学分野、徳島大学病院 薬剤部、徳島大学病院 総合臨床研究センター

ラチンから脱離したオキサレート基の影響により生じると考えられている⁴⁾。しかし、そのメカニズムの詳細は未だ明らかとなっておらず、予防薬の開発に難渋しているのが現状である。

近年、臨床現場で使われている既存承認薬の新しい薬効を発見し、その薬を別の疾患の治療薬として開発するドラッグリポジショニングという創薬手法が提唱されている。既存承認薬はヒトに対する安全性や薬物動態に関する情報が蓄積されており、迅速に臨床応用することができる利点がある。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、高脂血症や家族性高コレステロール血症などの生活習慣病の患者に対して用いられる高脂血症治療薬として知られている。近年、動物実験により HMG-CoA 還元酵素阻害薬が神経障害性疼痛を軽減させることが報告された。また、細胞を用いた基礎実験においても HMG-CoA 還元酵素阻害薬が高血糖性の神経細胞障害を抑制することが報告されている。このように HMG-CoA 還元酵素阻害薬には、神経保護効果があることが報告されているが、OIPN に対する有効性は、不明確であった。そこで、座間味らは、大規模情報データベースの1つである、FDA 有害反応データベース (FAERS) を活用して、オキサリプラチン使用患者における、末梢神経障害に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の影響を解析した⁵⁾。その結果、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用していた患者は、非併用患者に比して、末梢神経障害発現率の有意な低下が認められた。しかし、FAERS を用いたこの解析では、患者の一部情報しか解析できないという医療ビッグデータの限界があり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による末梢神経障害への効果をよりの確に検証するためには、病期などがんそのものの情報や HMG-CoA 還元酵素阻害薬や他剤の服用・投与量などの詳細な情報を加えた解析を行うことが重要であり、そのためには詳細なカルテベースの調査が必要であると考えた。

そこで我々は、ドラッグリポジショニングの概念を基盤とし、オキサリプラチン投与患者での HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用患者の存在が重要

となり、症例数の観点からも多施設共同研究によるカルテ調査を検討した。本研究では、オキサリプラチンを使用したがん化学療法により誘発される末梢神経障害に着目し、高脂血症治療薬 (スタチン系薬剤) が予防効果を示すか否かについて検証した。

対象と方法

多施設共同研究による後方視的カルテ調査

OIPN の発現に影響を与える因子ならびにスタチン系薬剤の OIPN への影響を検討するために多施設共同臨床研究を実施した。2009 年 4 月から 2019 年 12 月までの九州大学病院、岡山大学病院、昭和大学病院、福岡大学病院、愛媛大学医学部附属病院、浜松医科大学医学部附属病院、関西医科大学病院、横浜市立大学附属病院、徳島大学病院、東邦大学医療センター大森病院、川崎市立多摩病院、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターおよび旭川医科大学病院の計 13 施設の患者データを後方視的に収集した。オキサリプラチンの投与を受けた 18 歳以上の患者をカルテ調査の対象とした。オキサリプラチンの既往歴のある患者、他の抗がん剤や疾患による末梢神経障害の既往歴のある患者、臨床試験参加者、神経ブロック療法を受けたことのある患者、オキサリプラチンを含むレジメンに 1 サイクル以下で参加したことのある患者は除外した。

有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE ver 4.0) に基づくグレード評価により OIPN を定義し発現の有無を調査した。同時に、各種医薬品の併用の有無および患者背景 (年齢、性別、検査値、がん種、がんステージ等) についても調査した。

倫理的配慮

本研究は、徳島大学病院倫理審査委員会での一括審査 (承認番号 3275) あるいは各施設での倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い実施した。

統計解析

2群間の差は、連続変数およびカテゴリー変数は、Mann-Whitney U 検定、Fisher の正確検定または χ^2 検定を用いて解析した。末梢神経障害の発現率については、Kaplan-Meier 法を用いて log-rank 検定を行った。慢性末梢神経障害の発現率の解析には、傾向スコアマッチングを用いた。傾向スコアは、年齢、Body Mass Index (BMI)、推算糸球体濾過量 (eGFR)、糖尿病、およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) およびカルシウム拮抗薬との併用薬の常用を共変量として用いて算出した。マッチングはキャリパー係数を 0.2 としたロジスティック回帰分析を用いて行われた。 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意と判断した。

結 果

患者背景

オキサリプラチンによる化学療法を受けた患者 2657 例のうち、368 例 (14%) がオキサリプラチンを含むレジメンの開始前および開始中にスタチンを服用されていた。スタチン服用の有無による患者背景を表 1 に示す。スタチン服用群は、非服用群より高齢、BMI 高値、eGFR は低値であり、糖尿病の有病率が高く、ARB、ACEI、カルシウム拮抗薬の使用率が有意に高かった。

OIPN の発現率

オキサリプラチンを投与された 2657 例において、グレード 2 以上の OIPN の発現率は 24.7% であった。また、スタチン服用群では 23.0%、スタチン非服用群では 25.0% であった。両群における、オキサリプラチンの累積投与量や神経障害による治療中止率に有意な差はなかった。次に、末梢神経障害の発現に影響を及ぼす可能性のある患者背景の違いを補正するために、傾向スコアマッチングを行い解析した。傾向スコアマッチングの結果、両群間で年齢、合併症および併用薬剤に有意な差

はなかった (表 1)。OIPN の発現率は、マッチングされた両群間で有意な差はなかった (スタチン服用群 22.0%、スタチン非服用群 24.9%) (図 1)。神経障害の重症度と末梢神経障害によるオキサリプラチンの中止率は、両群で同程度であった。オキサリプラチンの累積投与量とグレード 2 以上の OIPN の発現率との関係を log-rank 検定を用いて検討したところ、スタチン服用群とスタチン非服用群の OIPN の累積発現率に有意差は認められなかった (図 2)。

大腸がん患者における OIPN に対するスタチンの有効性の検討

大腸がん (CRC) 患者におけるスタチンの効果について解析した。表 2 は、CRC 患者における患者背景を示す。CRC 患者では、スタチン服用群は非服用群に比べて有意に高齢、BMI 高値、eGFR は低値、糖尿病の有病率が高く、ARB、ACEI、カルシウム拮抗薬の使用率が高かった。CRC 患者においてもスタチン服用群とスタチン非服用群の両群間におけるグレード 2 以上の OIPN 発現率に差はなかった (スタチン服用群 21.5%、スタチン非服用群 25.1%) (図 1)。さらに、傾向スコアマッチングを用いて CRC 患者におけるスタチン服用と OIPN との関連を解析した。傾向スコアマッチングの結果、両群間で年齢、合併症および併用薬剤に有意差はなかった (表 2)。両群を比較すると、グレード 2 以上の OIPN の発現率はスタチン服用患者で有意に低かった (スタチン服用群 19.8% vs スタチン非服用群 28.3%、 $p < 0.03$) (図 1)。神経障害のためにオキサリプラチンを中止した患者の割合も、スタチン非服用群 (14.8%) に比べてスタチン服用群 (11.5%) で低かったが、その差は有意ではなかった。CRC 患者における末梢神経障害の累積発現率を log-rank 検定を用いて検討した。Kaplan-Meier 曲線は、スタチン服用群が末梢神経障害の発現リスクを低下させる傾向を示した (図 3)。

表1 スタチン系薬剤服用群とスタチン系薬剤非服用群の比較

	全患者				傾向スコアによるマッチング後		
	合計 n=2657	スタチン 非服用群 n=2289	スタチン 服用群 n=368	p-value	スタチン 非服用群 n=361	スタチン 服用群 n=361	p-value
年齢、歳							
中央値（四分位範囲）	64 (57.0, 71.0)	64 (55.0, 70.0)	69 (63.8, 74.0)	<0.001	70 (64.0, 74.0)	69 (63.0, 74.0)	0.194
性別、例数 (%)							
男性	1566 (58.9)	1351 (59.0)	215 (58.4)	0.864	230 (63.7)	212 (58.7)	0.194
女性	1091 (41.1)	938 (41.0)	153 (41.6)		131 (36.3)	149 (41.3)	
BMI (kg/m ²)							
中央値（四分位範囲）	21.7 (19.6, 24.0)	21.5 (19.4, 23.7)	23.0 (20.8, 25.7)	<0.001	22.8 (20.8, 25.6)	22.9 (20.7, 25.5)	0.825
がん種別の例数 (%)							
大腸がん	1866 (70.2)	1602 (70.0)	264 (71.7)	0.848	253 (70.1)	258 (71.9)	0.858
胃がん	435 (16.4)	374 (16.3)	61 (16.6)		63 (17.5)	58 (16.2)	
膵がん	239 (9.0)	202 (8.8)	37 (10.1)		35 (9.7)	37 (10.3)	
その他の癌	117 (4.4)	111 (4.8)	6 (1.6)		10 (2.8)	8 (2.2)	
併存疾患、例数 (%)							
糖尿病	389 (14.6)	265 (11.6)	124 (33.7)	<0.001	119 (33.0)	118 (32.7)	1
帯状疱疹	14 (0.5)	11 (0.5)	3 (0.8)	0.428	4 (1.1)	3 (0.8)	1
自己免疫疾患	42 (1.6)	33 (1.4)	9 (2.4)	0.172	5 (1.4)	9 (2.5)	0.419
臨床検査値、							
中央値（四分位範囲）							
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	76.7 (65.00, 89.65)	77.6 (66.2, 90.2)	70.8 (58.0, 82.62)	<0.001	70.0 (61.0, 81.1)	70.9 (58.8, 82.7)	0.864
ALT (U/L)	16 (12.0, 26.0)	16 (12.0, 26.0)	17 (12.0, 27.3)	0.077	17 (12.0, 24.0)	18 (12.0, 28.0)	0.079
AST (U/L)	21 (16.5, 28.0)	21 (16.0, 28.0)	21 (17.0, 27.0)	0.192	21 (17.0, 27.0)	21 (17.0, 27.0)	0.493
HbA1c (%)	5.8 (5.5, 6.3)	5.8 (5.4, 6.2)	6.1 (5.8, 7.0)	<0.001	6.1 (5.6, 6.8)	6.1 (5.7, 6.9)	0.314
併用薬、例数 (%)							
ARBまたはACEI	477 (18.0)	316 (13.8)	161 (43.8)	<0.001	144 (39.9)	154 (42.7)	0.496
カルシウム拮抗薬	544 (20.5)	386 (16.9)	160 (43.5)	<0.001	141 (39.1)	153 (42.4)	0.405
オピオイド	184 (6.9)	162 (7.4)	22 (6.3)	0.577	19 (5.4)	22 (6.4)	0.631
NSAIDs	536 (20.2)	459 (20.9)	77 (22.0)	0.622	73 (20.9)	76 (22.2)	0.712
抗てんかん薬	51 (19.2)	40 (1.8)	11 (3.1)	0.102	7 (2.0)	11 (3.2)	0.349
抗うつ薬	79 (3.0)	66 (3.3)	13 (4.0)	0.508	15 (4.6)	12 (3.8)	0.696
オキサリプラチン							
用量、mg（範囲）	150 (47, 290)	150 (47, 290)	150 (47, 277)	0.083	150 (48, 286)	150 (47, 277)	0.907
累積投与量、mg（四分位範囲）	900 (525, 1350)	900 (521, 1350)	890 (550, 1350)	0.786	939 (560, 1410)	880 (550, 1350)	0.158
投与クール数、例数（四分位範囲）	6 (4, 9)	6 (4, 9)	6 (4, 9)	0.340	6 (4, 9)	6 (4, 9)	0.183
減量あり、例数 (%)	398 (14.9)	356 (15.6)	42 (11.4)	0.041	56 (15.5)	42 (11.6)	0.158
中止あり、例数 (%)	391 (14.7)	348 (15.2)	43 (11.7)	0.081	52 (14.4)	41 (11.4)	0.267
化学療法中止、例数 (%)	271 (10.2)	237 (11.8)	34 (10.2)	0.459	37 (11.2)	32 (9.8)	0.611
スタチンの使用、例数 (%)	368 (13.8)	0 (0)	368 (100)	—	0 (0)	361 (100)	—
スタチンの種類、例数 (%)							
アトルバスタチン	118 (32)	—	118 (32)	—	—	115 (32)	—
ロスバスタチン	117 (32)	—	117 (32)	—	—	115 (32)	—
ピタバスタチン	61 (17)	—	61 (17)	—	—	61 (17)	—
プラバスタチン	60 (16)	—	60 (16)	—	—	59 (16)	—
フルバスタチン	7 (2)	—	7 (2)	—	—	7 (2)	—
シンバスタチン	5 (1)	—	5 (1)	—	—	4 (1)	—

BMI: Body Mass Index、eGFR: 推算糸球体濾過量、ALT: アラニンアミトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、HbA1c: ヘモグロビンA1c、ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬、NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

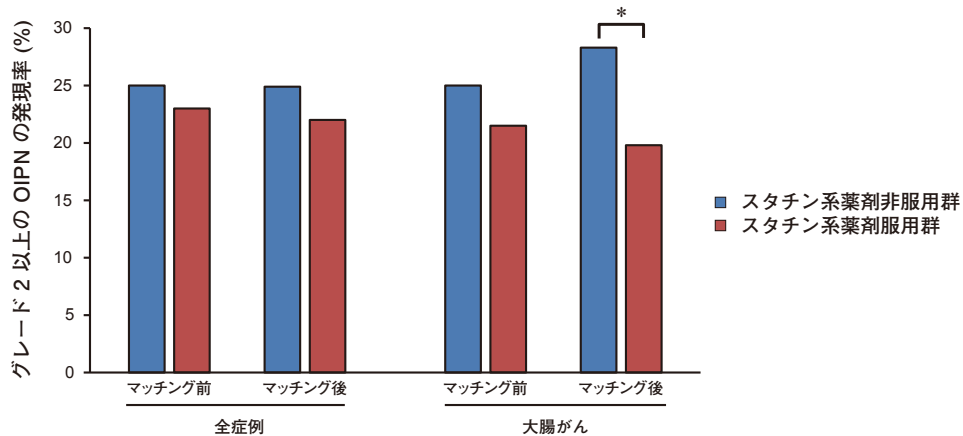


図1 グレード2以上のOIPNの発現率

全集団および大腸がん患者における傾向スコアマッチング前後のスタチン系薬剤服用群と非服用群におけるグレード2以上のOIPNの発現率。OIPN：オキサリプラチン誘発末梢神経障害、* $p < 0.03$ 、非服用群と比較

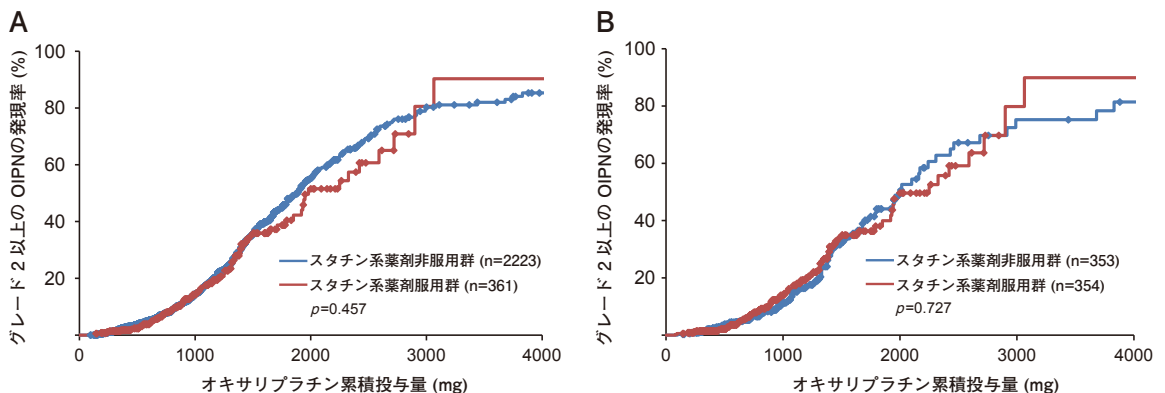


図2 スタチン系薬剤服用によるOIPN発現までのオキサリプラチン累積投与量への影響

スタチン系薬剤服用群およびスタチン系薬剤非服用群の患者におけるグレード2以上のOIPN発現までのオキサリプラチン累積投与量をKaplan-Meier法により表記し、log-rank検定を行った。(A) 全症例、(B) 傾向スコアマッチング後

考 察

化学療法を施行されたほとんどの患者において有害反応は生じるが、中でもCIPN（化学療法誘発性末梢神経障害）は最も頻度が高く、生涯何らかの障害が残ることも稀ではない事象の1つである。CIPNは、患者の日常生活に悪影響を及ぼし、QOL全体に影響を及ぼす。様々ながんに対してCIPN誘発剤の使用が増加しており、化学療法の中止を余儀なくされる重要な用量制限因子

であることを考慮すると、適切な薬理学的および非薬理的な管理が必要である。しかし、CIPNは未だにがん治療における重要な課題のままであり^{1,2)}、米国国立がん研究所はトランスレーショナルリサーチの優先課題として指定している⁶⁾。今回の多施設共同研究による後方視的カルテ調査の結果から、スタチンを服用しているCRC患者ではOIPNの発現率が低いことが示され、スタチンの神経保護作用の可能性が示唆された。

表2 大腸がん患者におけるスタチン系薬剤服用群とスタチン系薬剤非服用群の比較

	全患者			傾向スコアによるマッチング後		
	スタチン 非服用群 n=1602	スタチン 服用群 n=264	p-value	スタチン 非服用群 n=255	スタチン 服用群 n=255	p-value
年齢、歳						
中央値（四分位範囲）	63 (55.0, 70.0)	69 (62.0, 74.0)	<0.001	69 (64.0, 74.0)	69 (62.0, 73.0)	0.241
性別、例数（%）						
男性	899 (56.1)	146 (55.3)	0.841	162 (63.5)	140 (54.9)	0.058
女性	703 (43.9)	118 (44.7)		93 (36.5)	115 (45.1)	
BMI（kg/m ² ）						
中央値（四分位範囲）	21.8 (19.7, 24.0)	23.2 (21.1, 26.2)	<0.001	23.1 (21.3, 25.6)	23.1 (21.0, 25.8)	0.759
併存疾患、例数（%）						
糖尿病	167 (10.4)	83 (31.4)	<0.001	76 (29.8)	76 (29.8)	1
带状疱疹	9 (0.6)	2 (0.8)	0.661	1 (0.4)	2 (0.8)	1
自己免疫疾患	24 (1.5)	6 (2.3)	0.423	1 (0.4)	6 (2.4)	0.122
臨床検査値、						
中央値（四分位範囲）						
eGFR（mL/min/1.73 m ² ）	77.6 (66.1, 89.9)	68.9 (58.0, 81.3)	<0.001	69.0 (58.9, 80.0)	69.4 (58.7, 82.1)	0.852
ALT（U/L）	16 (12.0, 25.0)	18 (12.0, 26.3)	0.081	15 (11.0, 22.0)	18 (12.5, 26.5)	0.002
AST（U/L）	20 (16.0, 28.0)	21 (17.0, 27.0)	0.07	20 (16.0, 27.0)	21 (17.0, 27.0)	0.098
HbA1c（%）	5.7 (5.4, 6.1)	6.1 (5.7, 6.9)	<0.001	6.0 (5.6, 6.5)	6.1 (5.7, 6.9)	0.185
併用薬、例数（%）						
ARBまたはACEI	241 (15.0)	121 (45.8)	<0.001	112 (43.9)	112 (43.9)	>0.95
カルシウム拮抗薬	279 (17.4)	128 (48.5)	<0.001	118 (46.3)	119 (46.7)	>0.95
オピオイド	85 (5.5)	9 (3.6)	0.282	18 (7.3)	8 (3.3)	0.068
NSAIDs	301 (19.5)	48 (19.1)	0.932	55 (22.4)	45 (18.6)	0.314
抗てんかん薬	28 (1.8)	7 (2.8)	0.320	5 (2.0)	6 (2.5)	0.771
抗うつ薬	44 (3.1)	8 (3.4)	0.839	12 (5.3)	7 (3.1)	0.349
オキサリプラチン						
用量、mg（範囲）	150 (47, 290)	161 (47, 277)	0.008	145 (48, 260)	160 (47, 277)	0.023
累積投与量、mg（四分位範囲）	960 (570, 1380)	920 (608, 1395)	0.703	960 (553, 1376)	910 (600, 1391)	0.767
投与クール数、例数（四分位範囲）	6 (4, 9)	6 (4, 9)	0.243	7 (4, 9)	6 (4, 9)	0.181
減量あり、例数（%）	259 (16.2)	27 (10.2)	0.013	43 (16.9)	26 (10.2)	0.038
中止あり、例数（%）	255 (15.9)	33 (12.5)	0.168	43 (16.9)	31 (12.2)	0.166
化学療法の中止、例数（%）	184 (12.8)	29 (12.0)	0.834	34 (14.8)	27 (11.5)	0.337
スタチンの使用、例数（%）	0 (0)	264 (100)	—	0 (0)	255(100)	—
スタチンの種類、例数（%）						
アトルバスタチン	—	86 (33)	—	—	85 (33)	—
ロスバスタチン	—	84 (32)	—	—	80 (31)	—
ピタバスタチン	—	48 (18)	—	—	46 (18)	—
プラバスタチン	—	37 (14)	—	—	36 (14)	—
フルバスタチン	—	4 (2)	—	—	4 (2)	—
シンバスタチン	—	5 (2)	—	—	4 (2)	—

BMI: Body Mass Index、eGFR: 推算糸球体濾過量、ALT: アラニンアミトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、HbA1c: ヘモグロビンA1c、ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬、NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

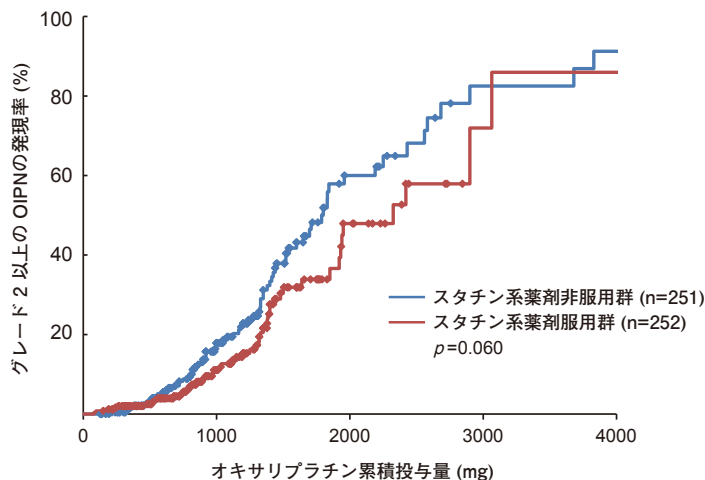


図3 大腸がん患者におけるスタチン系薬剤服用による OIPN 発現までのオキサリプラチン累積投与量への影響

スタチン系薬剤服用群およびスタチン系薬剤非服用群の患者におけるグレード2以上のOIPN発現までのオキサリプラチン累積投与量をKaplan-Meier法により表記し、log-rank検定を行った。

薬剤性の有害反応は、同じ薬剤においてもヒトによって異なる有害反応を引き起こすことから、特定の有害反応の予防を標的とした薬剤の開発は、疾患を対象とした創薬に比べて、研究開発が進んでいないのが現状である。一方、ドラッグリポジショニングは、既存の医薬品の適応症以外の新たな作用を特定する創薬開発である。この開発戦略は、安全性プロファイルや薬物間相互作用のリスクがすでに特定されており、探索段階の試験を減らすことができ、医薬品開発にかかる時間とコストを大幅に削減することができる。このようなメリットを考慮すると、特に有効な既存の治療薬がない有害反応において、ドラッグリポジショニングによる薬剤開発が大いに期待できる。CIPNは推奨される予防法や治療法のない重篤な有害反応であり、ドラッグリポジショニングによる創薬戦略を含む多角的な介入が緊急に必要と考えられる。スタチン系薬剤は、ラットのOIPNモデルにおいてオキサリプラチンによる神経軸索の変性を抑制することを座間味らは報告しており⁵⁾、スタチン系薬剤が薬物のドラッグリポジショニングに基づくOIPN管理のための新たな薬剤となる可能性を示唆した。最近、岡本らは、OIPNの発現率に対するスタチン系薬剤

の効果をレトロスペクティブな研究で検討したが⁷⁾、OIPNの発現率および重症度に対する有意な効果を認めなかった。しかし、これは少数の患者を対象とした単一施設での研究であり、スタチンの効果を明らかにするためには、より多くの患者を対象としたさらなる研究が必要と考えられる。

オキサリプラチンは、大腸がん、胃がん、膵がんなど様々ながんの治療に用いられており、急性および慢性のCIPNの発現率が高い^{1,2)}。そこで我々は、オキサリプラチンを含む化学療法施行患者、特にCRC患者における末梢神経障害に対するスタチンの効果を調査するために、多施設共同の観察研究を実施した。全2657例およびCRC患者1866例におけるグレード2以上のOIPNの発現率は、それぞれ24.7%および24.5%であり、過去の報告と一致した^{9,10)}。CIPNに関連する指標（グレード3の発現率、重症度、オキサリプラチン中止の割合）にはいずれも有意差はなかった。糖尿病、肥満および高齢は、CIPNのリスク因子として報告されている^{11,12)}。これらの因子を含む、末梢神経障害と密接に関連すると考えられる複数の因子が、スタチン服用群とスタチン非服用群で異なっていたため、傾向スコアマッチングを用いて解析を行った。

CRC 患者におけるスタチン服用群におけるグレード 2 以上の OIPN の発現率は、傾向スコアマッチング後、スタチン非服用群よりも有意に低かった。また、スタチンは CRC 患者の末梢神経障害発現リスクを、オキサリプラチンの累積投与量に応じて低下させる傾向がみられた。本結果は、スタチン系薬剤が CRC 患者における OIPN の予防に役立つ可能性が考えられる。

本研究によりスタチン系薬剤の OIPN に対する有効性は認められたが、スタチン系薬剤が OIPN の発現を抑制するメカニズムは不明である。そのメカニズムには、脊髄後根神経節におけるグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) のアップレギュレーションが関与している可能性があり、これにより神経保護がもたらされる⁵⁾。OIPN の動物モデルにおいて、スタチンは GSTM1 の mRNA 発現を増加させ、神経細胞における活性酸素種レベルを低下させた可能性がある。この知見は、スタチンが PC12 モデル神経細胞をオキサリプラチン誘発性の細胞死から保護し、この効果は、細胞内の酸化ストレスや反応性化合物の解毒に関与する酵素である GST の遮断によって逆転したことを示す *in vitro* の研究により示されている⁵⁾。シンバスタチンは、腰部脊髄におけるオキサリプラチン誘導性の ERK1/2 のリン酸化を阻害することで、OIPN に対する保護作用のメカニズムが考えられる。さらに、内皮機能の改善、血栓形成反応の抑制、末梢の炎症反応の調節が、スタチンの神経保護機序の可能性が考えられている。相澤らは、スタチンが免疫細胞の活性を調節し、GST 経路を活性化することで、末梢神経障害の発生が抑制されることを示唆した¹³⁾。

スタチンは、親水性やコレステロールの低下作用の違いからサブグループに分けられる。本研究では、6 種類のスタチンが使用されていたが、OIPN の発現率は、親水性と疎水性のスタチン系薬剤服用群で比較したが、同程度であった。一方、脂質低下作用はスタチンによって異なり、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンは脂質低下作用

の強いストロングスタチンに分類される。ストロングスタチンを服用した患者における OIPN の発現率は 19.8% であり、他のスタチン (スタンダードスタチン) を服用した患者では 20.0% であり、両群に有意な差はなかった。このことから、CIPN に対するスタチンの予防効果は、スタチンの pleiotropic なクラス効果である可能性があり、予防効果は脂質低下作用とは異なるメカニズムを有している可能性が考えられる。

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。第 1 に、後方視的研究であり、CIPN の評価はカルテの臨床記録に基づいている。CIPN の評価は、神経障害を誘発する薬剤の使用や神経症状を含む患者の臨床歴に基づいて行われる²⁾。神経学的検査は CIPN の診断に用いることができるが、通常の日常診療では用いられるケースは少ない²⁾。グレード 1 の末梢神経障害は、無症状であり、深部腱反射の低下や知覚異常が特徴である。そのため今回の観察研究では、グレード 1 の CIPN 評価の信頼性は十分とは言えず、自覚症状に基づくグレード 2 以上の CIPN を評価の対象とした。実際にグレード 2 以上の CIPN の発現率は全 2657 例で 24.7% であり、過去の報告と一致した^{9,10)}。一方、深部腱反射の低下や知覚異常も組み込んだ前向きな研究であれば、スタチン系薬剤の OIPN に対するより鋭敏な効果が評価できることが考えられる。第 2 に、本研究では、主に CRC 患者を対象として、OIPN に対するスタチン系薬剤の効果を分析したが、症例数が限られていたため、他のがん種患者におけるスタチンの有効性は分析できなかった。そのため、本研究で認められた CRC 患者における OIPN に対するスタチン系薬剤の有効性が CRC 患者に限定された効果であるか否かは不明である。第 3 に、今回の解析では日本人患者のみを対象としたが、CIPN のリスクは人種によって異なる可能性がある。Schneider らは、黒色人種が CIPN 発現リスクの増加と関連していることを示した¹⁴⁾。さらに、神経障害と関連する可能性のある遺伝的変異は解析していない¹⁵⁾。また、スタチン服用群とスタチン非服

用群における群間の特徴を調整するために傾向スコアマッチングを用いて解析を行い、スコアマッチングの結果、患者背景に差はみられなくなったが、未同定の交絡因子が残っている可能性がある。特にCRC患者において有効性がみられたことから、今後CRCに関連した詳細な因子を含めて検討していく必要が考えられた。

本研究では、スタチン系薬剤の服用がCRC患者におけるOIPNの発現率を減少させることが明らかとなり、スタチン系薬剤の使用はOIPNの予防薬

となりうる事が考えられる。今後、臨床応用の可能性を見据えて、OIPNの発現までの期間などを評価指標に加え、患者背景を一致させた更なる前向き研究が必要である。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財団法人臨床薬理研究振興財団に心より感謝申し上げます。

共同研究者

川尻 雄大	KAWASHIRI TAKEHIRO	九州大学大学院 薬学研究院 臨床育薬学分野
峯 圭佑	MINE KEISUKE	九州大学大学院 薬学研究院 臨床育薬学分野
小林 大介	KOBAYASHI DAISUKE	同 上
牛尾聡一郎	USHIO SOICHIRO	福岡大学 薬学部 救急・災害医療薬学研究室
濱野 裕章	HAMANO HIROFUMI	岡山大学病院 薬剤部
岡野志のぶ	OKANO SHINOBU	同 上
肥田 典子	HIDA NORIKO	昭和医科大学大学院 薬学研究科 臨床研究開発学分野
百 賢二	MOMO KENJI	昭和医科大学大学院 薬学研究科 病院薬剤学分野
内山 将伸	UCHIYAMA MASANOBU	福岡大学 薬学部 腫瘍・感染症薬学研究室
内田 真美	UCHIDA MAMI	福岡大学病院 薬剤部
田中 守	TANAKA MAMORU	愛媛大学医学部附属病院 薬剤部
飛鷹 範明	HIDAKA NORIAKI	同 上
安井 秀樹	YASUI HIDEKI	浜松医科大学 臨床研究センター、浜松医科大学 臨床薬理学講座
上田 昌宏	UEDA MASAHIRO	摂南大学
藤井 良平	FUJII RYOHEI	関西医科大学附属病院
橋本みさき	HASHIMOTO MISAKI	同 上
坂本 靖宜	SAKAMOTO YASUTAKA	横浜市立大学附属病院薬剤部
宇山 佳奈	UYAMA KANA	同 上
新村 貴博	NIMURA TAKAHIRO	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬理学分野、徳島大学病院 総合臨床研究センター
花井 雄貴	HANAI YUKI	東邦大学 薬学部 臨床薬学研究室
坪谷 綾子	TSUBOYA AYAKO	川崎市立多摩病院 薬剤部、昭和大学 薬学部 病院薬剤学講座
鈴木 啓介	SUZUKI KEISUKE	国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター
柴田久美子	SHIBATA KUMIKO	同 上
神山 直也	KAMIYAMA NAOYA	旭川医科大学病院
中馬 真幸	CHUMA MASAYUKI	同 上
萩原 宏美	HAGIWARA HIROMI	名古屋市立大学病院
岡田 直人	OKADA NAOTO	山口大学医学部附属病院 薬剤部

文 献

- 1) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleer J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; **32(18)**: 1941-67.
- 2) Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; **38(28)**: 3325-48.
- 3) Toftagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *J Palliat Med* 2010; **13(11)**: 1389-91.
- 4) Cheng F, Zhang R, Sun C, Ran Q, Zhang C, Shen C, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients: Mechanisms, pharmacokinetics and strategies. *Front Pharmacol* 2023; **14**: 1231401.
- 5) Zamami Y, Niimura T, Kawashiri T, Goda M, Naito Y, Fukushima K, et al. Identification of prophylactic drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using big data. *Biomed Pharmacother* 2022; **148**: 112744.
- 6) Bae EH, Greenwald MK, Schwartz AG. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Mechanisms and therapeutic avenues. *Neurotherapeutics* 2021; **18(4)**: 2384-96.
- 7) Okamoto K, Nozawa H, Emoto S, Muroto K, Sasaki K, Ishihara S. Does statin suppress oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer? A single-center observational study. *Support Care Cancer* 2023; **31(12)**: 660.
- 8) Ben Mahmoud IT, Ben Said A, Berguiga S, Houij R, Cherif I, Hamdi A, et al. Incidence and risk factors associated with development of oxalipatin-induced acute peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2023; **29(2)**: 311-8.
- 9) Pachman, DR, Qin R, Seisler DK, Smith EML, Beutler AS, Ta LE, et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: Results from the randomized Phase III trial N08CB (alliance). *J Clin Oncol* 2015; **33(10)**: 3416-22.
- 10) Brozou V, Vadalouca A, Zis P. Pain in platin-induced neuropathies: A systematic review and meta-analysis. *Pain Ther* 2018; **7(1)**: 105-19.
- 11) Mahmoud ITB, Said AB, Berguiga S, Houij R, Cherif I, Handi A, et al. Incidence and risk factors associated with development of oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2023; **29(2)**: 311-8.
- 12) Hines RB, Schoborg C, Sumner T, Zhu X, Elgin EA, Zhang S. The association between sociodemographic, clinical, and potentially preventive therapies with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2023; **31(7)**: 386.
- 13) Aizawa F, Kajimoto H, Okabayashi A, Moriyama D, Yagi K, Takahashi S, et al. Statins ameliorate oxaliplatin- and paclitaxel-induced peripheral neuropathy via glutathione S-transferase. *Neurochem Int* 2024; **180**: 105863.
- 14) Schneider BP, Li L, Radovich M, Shen F, Miller KD, Flockhart DA, et al. Genome-wide association studies for taxane-induced peripheral neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199. *Clin Cancer Res* 2015; **21(22)**: 5082-91.
- 15) Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol* 2011; **12(12)**: 1151-61.