

松山大学博士（薬学）学位論文

オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼす

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の影響に関する研究

Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors
on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

松山大学大学院 医療薬学研究科

医薬情報解析学

内田 真美

略語一覽

AC	adenylate cyclase
ACE	angiotensin-converting enzyme
ALT	alanine aminotransferase
Ang II	angiotensin II
ARB	angiotensin II receptor blocker
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aspartate aminotransferase
AT1R	angiotensin II type 1 receptor
AT2R	angiotensin II type 2 receptor
BMI	body mass index
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CI	confidence interval
CIPN	chemotherapy-induced peripheral neuropathy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
DMSO	dimethyl sulfoxide
DRG	dorsal root ganglion
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2
FBS	fetal bovine serum
HR	hazard ratio
IQR	interquartile range
JNK	c-Jun N-terminal kinase
NGF	nerve growth factor
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug
OIPN	oxaliplatin-induced peripheral neuropathy
QOL	quality of life
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
RAS	renin-angiotensin system
SAPK	stress-activated protein kinase
SCG	superior cervical ganglion
SEM	standard error of the mean
TRPA	transient receptor potential ankyrin
TRPM	transient receptor potential melastatin

-目次-

序論	1
第1章 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼすレニン・アンジオテンシン系阻害薬の抑制効果ー単施設における後方視的研究	
1-1 緒言	3
1-2 方法	3
1-2-1 対象患者	3
1-2-2 調査方法	4
1-2-3 エンドポイント	4
1-2-4 統計解析	4
1-3 結果	5
1-3-1 オキサリプラチンによる治療	5
1-3-2 患者特性	5
1-3-3 患者背景	5
1-3-4 OIPN 発症に及ぼす RAS 阻害薬の影響	6
1-4 考察	9
第2章 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の抑制効果ー多施設における後方視的研究	
2-1 緒言	12
2-2 方法	12
2-2-1 対象患者	12
2-2-2 調査方法	13
2-2-3 急性および慢性 OIPN の定義	13
2-2-4 エンドポイント	13
2-2-5 統計解析	14
2-3 結果	14
2-3-1 患者特性	14
2-3-2 患者背景	14
2-3-3 OIPN 発症に及ぼす RAAS 阻害薬の影響	15
2-3-4 急性 OIPN の患者背景	17
2-3-5 急性 OIPN 発症に及ぼす RAAS 阻害薬の影響	18
2-3-6 慢性 OIPN の患者背景	18
2-3-7 慢性 OIPN 発症に及ぼす RAAS 阻害薬の影響	19
2-4 考察	20

第3章 オキサリプラチンの神経突起抑制作用および抗腫瘍作用に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の影響

3-1 緒言	26
3-2 材料および方法	26
3-2-1 使用薬物	26
3-2-2 細胞培養	27
3-2-3 神経突起伸長の評価	27
3-2-4 抗腫瘍作用の評価	27
3-2-5 統計解析	27
3-3 結果	28
3-3-1 PC12 細胞の神経突起伸長に及ぼす RAAS 阻害薬の影響	28
3-3-2 RAAS 阻害薬の PC12 細胞神経突起伸長作用に及ぼす ERK1/2 阻害薬および AC 阻害薬の影響	28
3-3-3 HCT116 細胞に対するオキサリプラチンの抗腫瘍作用に及ぼす RAAS 阻害薬の影響	28
3-4 考察	30
総合考察および結論	35
謝辞	36
参考文献	37
主要論文目録	44

序論

本邦における死因別死亡率に関しては、1981 年以降継続して悪性新生物が第 1 位である。2020 年における悪性新生物による死亡者数は、全死亡者数の 27.6%を示しており、今後もがん患者数は増加していくことが予測されている。2007 年に施行された「がん対策基本法」は、がんに関する専門的、学際的又は総合的な研究を推進することを基本理念の一つとしており、がんの予防及び早期発見の推進、がん医療の均てん化促進、がん研究の推進などの施策が講じられている。がん治療は、手術療法、薬物療法、放射線療法などがあり、がんの種類や進行度によって最適な治療方法を選択し、患者の生活の質（quality of life, QOL）を低下させないことが重要である。しかし、がん化学療法に伴う様々な副作用の発現は、患者 QOL の低下、治療の中断・中止や変更などに繋がり、臨床現場における大きな問題となっている。

オキサリプラチンは、大腸がん、胃がん、膵がんなどの標準治療に幅広く使用されているが、オキサリプラチン誘発末梢神経障害（oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN）を高頻度で惹き起こす。OIPN は、急性および慢性に大別され、前者は、オキサリプラチン投与患者の 85-95%に発現し（Argyriou et al., 2013）、寒冷刺激により惹起される四肢や口唇周囲の感覚異常が特徴的であり（Extra et al., 1998; Pasetto et al., 2006; Argyriou et al., 2013）、後者は、オキサリプラチン累積投与量の増加に伴って増大する四肢の感覚異常を主症状とし、進行すると感覚性機能障害や運動失調を呈する（Pasetto et al., 2006）。これまでの報告において、オキサリプラチンとその他抗がん剤による末梢神経障害

（chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN）に対して、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ 高親和性リガンドのプレガバリンおよびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬デュロキセチンが有効性を示すことが示唆されている（Saif et al., 2010; Smith et al., 2013）。米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）ガイドラインにおいて、デュロキセチンは CIPN 治療薬として推奨されているが、予防効果に関する知見は未だ得られていない（Hershman et al., 2014; Loprinzi et al., 2020）。また、CIPN に対する牛車腎気丸、ビタミン製剤、カルシウム・マグネシウム製剤、プレガバリン、アミトリプチリンなどの有効性に関する検討も行われているが、いずれの薬剤においても十分な予防・治療効果は得られていない（Kautio et al., 2009; Loprinzi et al., 2014; Oki et al., 2015; Shinde et al., 2016; de Andrade et al., 2017; Schloss et al., 2017）。

これまでの報告において、アンジオテンシン II（angiotensin II, Ang II）タイプ 1 受容体（Ang II type 1 receptor, AT1R）拮抗薬（Ang II receptor blocker, ARB）投与が脊髄後根神経節（dorsal root ganglia, DRG）細胞の神経突起を著明に伸長させることが明らかとなっている（Hashikawa-Hobara et al., 2012）。一方、オキサリプラチンは、DRG 細胞障害を介して OIPN を惹起することが報告されており（Argyriou et al., 2008）、レニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）阻害薬が、OIPN の発症および進行を抑制することが示唆される。

そこで、本研究では OIPN に着目し、OIPN の発症に及ぼす RAS 阻害薬の影響について、単施設における後方視的研究で検証した（第 1 章）。第 1 章に続いて、多施設共同研

究において、OIPN に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）阻害薬の影響について検討した（第2章）。さらに、第1および2章にて得られた結果のメカニズムを解明することを目的として、*in vitro* 評価系を用いて検討を行った（第3章）。

第1章 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼすレニン・アンジオテンシン系阻害薬の抑制効果—単施設における後方視的研究

1-1 緒言

オキサリプラチンは、第3世代の白金製剤であり、がん細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内および鎖間に白金-DNA架橋を形成して、DNA複製および転写を阻害し、大腸がん、胃がん、膵がんなどの各種化学療法〔FOLFOX療法（フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン）、CapeOX療法（カペシタビン、オキサリプラチン）、SOX療法（S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシル、オキサリプラチン）、FOLFOXIRI療法およびFOLFIRINOX療法（フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、イリノテカン）〕に用いられるキートラッグである。これまでに報告された第III相試験において、オキサリプラチン含有レジメンは、以前のレジメンと比較してがん患者の生存率およびQOLを著しく改善することが示唆されている（Cassidy et al., 2008; Conroy et al., 2011; Yamada et al., 2013; Loupakis et al., 2014; Noh et al., 2014; Yamada et al., 2015）。しかし、臨床現場において問題となるオキサリプラチンによる副作用の一つに、投与直後から数日以内に発現する急性OIPN（Pasetto et al., 2006）と累積投与量の増加に伴って出現する慢性OIPN（Giacchetti et al., 2000; Gamelin et al., 2002; Pasetto et al., 2006）が知られている。

Hobaraら（2007）は、ラット腹部大動脈と上腸間膜動脈分岐部に局所塗布したフェノールが、腸間膜動脈血管周囲に分布するカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide, CGRP）含有神経密度を低下させ、Ang IIとロサルタンの併用投与がCGRP含有神経密度の低下を有意に改善することを報告している。さらに、インスリン抵抗性高血圧モデルラットにて認められたCGRP含有神経細胞体であるDRG細胞の神経突起長の減少は、カンデサルタン投与により著明に改善されることが報告されている

（Hashikawa-Hobara et al., 2012）。オキサリプラチンは、DRG細胞障害を介してOIPNを惹起することが報告されており（Argyriou et al., 2008）、上記報告と合わせて、RAS阻害薬が、OIPNの発症および進行を抑制することが示唆される。

そこで本章では、OIPNの発症に及ぼすRAS阻害薬の影響について後方視的に検討した。

1-2 方法

1-2-1 対象患者

2009年5月から2016年12月に愛媛大学医学部附属病院において、オキサリプラチン含有レジメンを1サイクル以上受けた20歳以上のがん患者のうち、以下の除外基準に該当しない患者を対象とした。本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究

に関する倫理指針に従って行い、愛媛大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：1702010）。

除外基準

1. 他の臨床試験に参加している患者 ※1
2. 対象期間以前にオキサリプラチン含有レジメンを実施した患者
3. 転院した患者
4. オキサリプラチン以外の薬剤などが原因で神経障害を発症している患者
5. OIPN の重症度を評価できない患者
6. オキサリプラチン投与後 1 か月以内に死亡した患者

※1 オキサリプラチン含有レジメンが標準治療として確立されていないがん種に対して使用されていたため、除外した。

1-2-2 調査方法

対象患者の電子カルテ情報から以下に示す項目を抽出後、匿名化して調査した。また、本研究の目的及び実施に関する情報を愛媛大学医学部附属病院のホームページにて通知または公開し、対象患者がいつでも自由に拒否できる機会を保障して実施した。

調査項目

年齢、性別、肥満度指数（body mass index, BMI）、体表面積、合併症（糖尿病、帯状疱疹、自己免疫疾患）の有無、がん種、以前に実施した化学療法、分子標的薬、オキサリプラチンに関する各種情報（レジメン内容、投与量、投与サイクル数）、推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate, eGFR）、定期的な RAS 阻害薬および併用薬の服薬状況、OIPN の対症療法薬（牛車腎気丸、ビタミン B₁₂、プレガバリンなど）の使用、カルシウム拮抗薬、鎮痛・鎮痛補助薬〔オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）、抗てんかん薬、抗うつ薬など〕の使用、OIPN 発症の有無

1-2-3 エンドポイント

主要エンドポイントは、オキサリプラチン最終投与後 1 か月または投与期間中における OIPN 発症の有無とした（Inoue et al., 2012）。主治医、看護師および薬剤師が、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）version 4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて OIPN の重症度を判定し、グレード 2 以上の OIPN を評価対象とした。OIPN の発症が認められなかった場合、オキサリプラチン最終投与日までの投与量をオキサリプラチン累積投与量として評価した。

1-2-4 統計解析

対象患者を RAS 阻害薬投与群および非投与群に分け、患者背景および OIPN 発症の有無について比較検討した。患者背景におけるカテゴリー変数および連続変数は、それぞれ

フィッシャーの正確検定およびマン・ホイットニーの U 検定を用いて比較した。オキサリプラチン累積投与量の増加に伴う OIPN の発症率は Kaplan-Meier 法にて推定し、Log-rank 検定を用いて解析した。コックス比例ハザードモデル解析を用いて、主要エンドポイントのイベント発症までの時間を評価した。単変量コックス比例ハザードモデル解析を用いて、OIPN に対するリスク因子を特定した。粗および調整ハザード比 (hazard ratio, HR) は、それぞれ単変量および多変量コックス比例ハザードモデル解析を用いて算出した。P<0.05 を統計的有意差ありと判定した。全ての統計解析は、SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., NC, USA) を用いて行った。

1-3 結果

1-3-1 オキサリプラチンによる治療

オキサリプラチンは、250-500 mL の 5% グルコース溶液で希釈され、2 週間または 3 週間ごとにそれぞれ 85 または 130 mg/m² を 2 時間以上かけて静脈内投与された。オキサリプラチンの投与量および治療スケジュールは、発現した副作用の重症度により変更された。全ての対象患者は、レジメン開始前に制吐療法としてセロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬および 6.6 mg デキサメタゾンもしくはニューロキニン NK₁ 受容体拮抗薬を投与されていた。

1-3-2 患者特性

本研究の対象期間中にオキサリプラチン含有レジメンにて治療を受けた患者数は、191 名であり、他の臨床試験に参加している患者 [11 名: 腹膜偽粘液腫 (1 名)、膀胱がん (1 名)、尿道がん (2 名)、尿管がん (6 名) および十二指腸がん (1 名) に対して、それぞれ mFOLFOX6 および CapeOX を施行]、対象期間以前にオキサリプラチンの投与歴を有する患者 (11 名)、転院した患者 (9 名)、オキサリプラチン以外の要因にて末梢神経障害を発症している患者 (5 名)、OIPN の重症度を評価できない患者 (3 名)、オキサリプラチン投与後 1 か月以内に死亡した患者 (2 名) を除外した。150 名の評価対象患者のうち、33 名が RAS 阻害薬投与群、117 名が RAS 阻害薬非投与群であった (Figure 1)。

1-3-3 患者背景

RAS 阻害薬投与群の年齢および BMI は、非投与群と比べていずれも有意に高値を示した (Table 1)。RAS 阻害薬投与群および非投与群における糖尿病合併の割合は、それぞれ 60.6% および 22.2% であり、糖尿病合併高血圧患者では RAS 阻害薬を服用している割合が高かった。両群間における糖尿病の合併およびカルシウム拮抗薬投与の有無は、有意差が認められたが、その他の項目は、両群間において有意差は認められなかった (Table 1)。また、末梢神経障害の誘発因子となる帯状疱疹または自己免疫疾患の合併症例は、いずれの群においても認められなかった。RAS 阻害薬投与群および非投与群におけるオキサリプラチン含有レジメンの実施サイクル数の中央値は、いずれも 4 サイクル (各群の interquartile range [IQR] は、それぞれ 4-8 および 3-7) であり、オキサリプラチン累積投与量の中央値は、それぞれ 503 mg/m² (IQR, 322-734 mg/m²) および 484 mg/m² (IQR, 257-

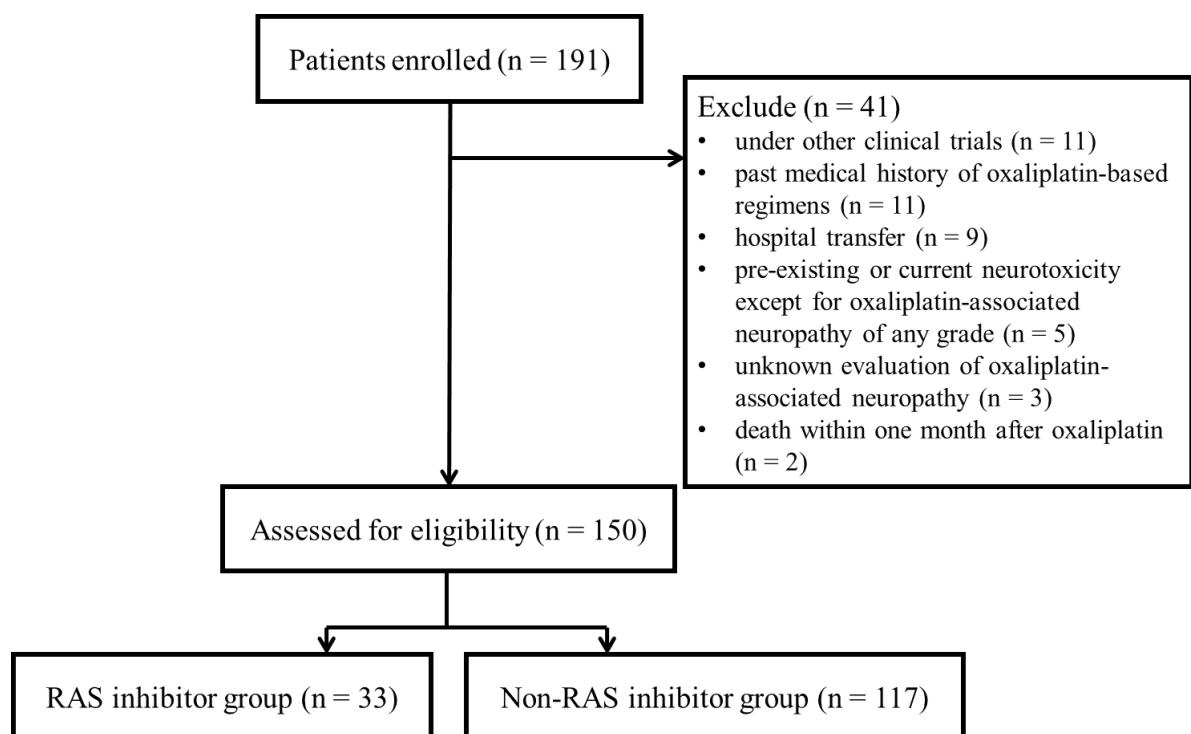


Figure 1. CONSORT diagram.

674 mg/m²) であり、両群間における差異は認められなかった。さらに、RAS 阻害薬投与群および非投与群において、ベバシズマブを投与された患者は、9 名 (27.3%) および 28 名 (23.9%) であった。RAS 阻害薬投与群および非投与群において、パニツムマブを投与された患者は、0 名および 5 名 (4.3%) であった。いずれの分子標的薬の投与に関しても、両群間における差異は認められなかった。一方、RAS 阻害薬投与群の患者が併用投与されていた RAS 阻害薬の内訳は、バルサルタン 12 名 (36.4%)、オルメサルタン 6 名 (18.2%)、テルミサルタン 5 名 (15.2%)、エナラプリル 4 名 (12.1%)、カンデサルタン 2 名 (6.1%)、イルベサルタン 2 名 (6.1%) およびアジルサルタン 2 名 (6.1%) であり、29 名 (87.9%) の患者において ARB が投与されていた。RAS 阻害薬投与群の全患者において、RAS 阻害薬は OIPN 発症前から投与されており、OIPN 発症後から投与を開始された患者は存在しなかった。

1-3-4 OIPN 発症に及ぼす RAS 阻害薬の影響

RAS 阻害薬投与群および非投与群における OIPN 発症率は、オキサリプラチン累積投与量の増加に伴っていずれも上昇した (Figure 2)。特に、オキサリプラチン累積投与量が 400 mg/m² 以上において、両群の OIPN 発症率 Kaplan-Meier 曲線の変化に大きな差が認められた。RAS 阻害薬投与群の OIPN 発症率は、非投与群と比べて低値を示したが、両群間に有意差は認められなかった ($P=0.066$)。また、RAS 阻害薬投与群で認められた遅発性 OIPN は、オキサリプラチン治療開始後早期の OIPN に比べて著しく低い値を示し

Table 1. Baseline patient characteristics.

		RAS inhibitor group (n=33)	Non-RAS inhibitor group (n=117)
Age (years) ^{※1,*}		69 [63-73]	64 [57-71]
Sex, n (%)	Female	8 (24.2)	50 (42.7)
	Male	25 (75.8)	67 (57.3)
BMI (kg/m ²) ^{※1,*}		22.9 [21.5-26.5]	22.3 [19.7-23.8]
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{※1}		69.8 [54.9-87.7]	77.6 [66.8-88.4]
Diabetes mellitus, n (%) ^{**}	Yes	20 (60.6)	26 (22.2)
	No	13 (39.4)	91 (77.8)
Supportive drugs, n (%)	Yes	6 (18.2)	32 (27.4)
	No	27 (81.8)	85 (72.6)
Calcium channel blockers, n (%) ^{**}	Yes	26 (78.8)	26 (22.2)
	No	7 (21.2)	91 (77.8)
Neurotoxicity-masked drugs, n (%) ^{※2}	Yes	14 (42.4)	40 (34.2)
	No	19 (57.6)	77 (65.8)
	Opioids	7 (21.2)	11 (9.4)
	NSAIDs	11 (33.3)	34 (29.1)
	Antiepileptic drugs	2 (6.1)	1 (0.9)
	Antidepressant drugs	0 (0.0)	1 (0.9)
Cancer type, n (%)	Colorectal	30 (90.9) ^{※3}	105 (89.7) ^{※3}
	Gastric	3 (9.1) ^{※3}	6 (5.1) ^{※3}
	Pancreatic	1 (3.0)	4 (3.4)
	Small intestinal	0 (0.0)	3 (2.6)
Regimen, n (%)	CapeOX	17 (51.5)	63 (53.8)
	mFOLFOX6	11 (33.3)	43 (36.8)
	SOX	4 (12.1)	6 (5.1)
	FOLFIRINOX	1 (3.0)	4 (3.4)
	FOLFOXIRI	0 (0.0)	1 (0.9)
In combination with monoclonal antibody, n (%)	Bevacizumab	9 (27.3)	28 (23.9)
	Panitumumab	0 (0.0)	5 (4.3)

BMI, body mass index; CapeOX, capecitabine and oxaliplatin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FOLFIRINOX, folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin; FOLFOXIRI, folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan; mFOLFOX6, folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SOX, tegafur/gimeracil/oteracil potassium and oxaliplatin. ^{※1} Median [interquartile range], ^{※2} Values include some overlapping, ^{※3} One patient was a colorectal and gastric double cancer patient in both groups.

Age and BMI, * $P<0.05$; diabetes mellitus and calcium channel blockers, ** $P<0.001$.

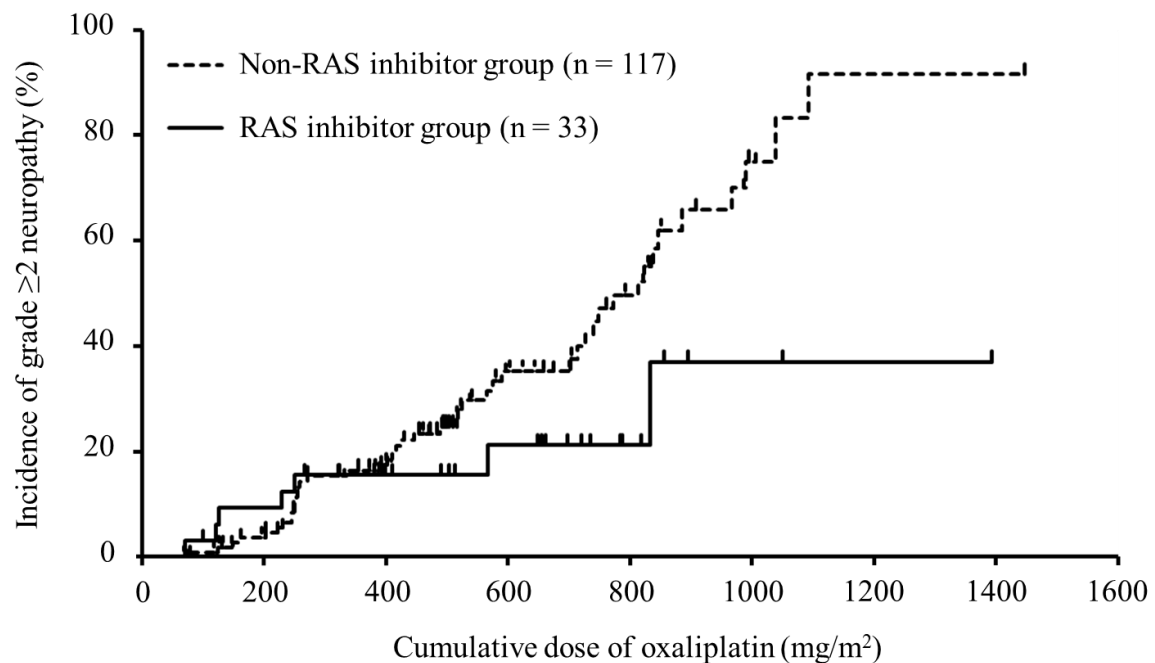


Figure 2. Effect of RAS inhibitors on the onset of grade 2 or higher OIPN.

The Kaplan-Meier curves for the cumulative dose of oxaliplatin to the onset of grade 2 or higher OIPN. Log-rank test: $P=0.066$

た。RAS 阻害薬非投与群および投与群において、オキサリプラチン累積投与量が 1,400 mg/m² 到達時の OIPN 発症率は、それぞれ 91.7% (95% confidence interval [CI], 71.3-99.3) および 36.9% (95% CI, 15.0-73.1) であり、RAS 阻害薬投与は OIPN 発症率を著しく低下させた (Figure 2)。RAS 阻害薬投与群の患者 33 名のうち ARB およびアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme, ACE) 阻害薬エナラプリルを服用していた患者は、それぞれ 29 名および 4 名存在しており、エナラプリル服用患者において OIPN の発症は認められなかった。

OIPN 発症に及ぼす各種要因の影響を単変量解析にて検討した結果、RAS 阻害薬および鎮痛・鎮痛補助薬の投与、年齢および糖尿病の合併では、有意差は認められなかった

(Table 2)。また、その他の要因 (性別、BMI、eGFR、カルシウム拮抗薬および OIPN 対症療法薬の投与) の影響も認められなかった (Table 2)。一方、多変量解析による検討の結果、RAS 阻害薬投与は OIPN 発症率の低下と強い関連性を示すことが明らかとなった (adjusted HR, 0.42; 95% CI, 0.18-0.99; $P=0.048$) (Table 2)。しかし、その他の要因 (年齢、性別、BMI、eGFR、カルシウム拮抗薬の投与) の影響は確認されなかった (Table 2)。

Table 2. Effects of various risk factors on the onset of grade 2 or higher OIPN.

					Univariate analysis	Multivariate analysis
		n	event	censored	crude HR (95% CI)	adjusted HR (95% CI)
RAS inhibitors, n	Yes	33	7	26	0.48 (0.22-1.07)	0.42 (0.18-0.99)
	No	117	45	72		
Age (10 years)					0.88 (0.69-1.11)	0.86 (0.65-1.15)
Sex, n	Female	58	21	37	1.01 (0.58-1.76)	0.94 (0.53-1.65)
	Male	92	31	61		
BMI (kg/m ²)					1.03 (0.98-1.09)	1.03 (0.97-1.09)
eGFR (10 mL/min/1.73 m ²)					0.97 (0.85-1.11)	0.92 (0.80-1.07)
Diabetes mellitus, n	Yes	46	11	35	0.62 (0.32-1.20)	
	No	104	41	63		
Supportive drugs, n	Yes	38	14	24	1.19 (0.64-2.21)	
	No	112	38	74		
Calcium channel blockers, n	Yes	52	18	34	0.98 (0.55-1.76)	1.31 (0.67-2.55)
	No	98	34	64		
Neurotoxicity-masked drugs, n	Yes	54	17	37	0.73 (0.41-1.32)	
	No	96	35	61		

Univariate and multivariate Cox proportional hazards model analyses were used to identify risk factors associated with the cumulative dose of oxaliplatin to the onset of OIPN. Diabetes mellitus was excluded from a multivariate model because the RAS inhibitors are the first-line antihypertensive drugs for hypertension patients with diabetes mellitus, suggesting that there was multicollinearity between diabetes mellitus and the RAS inhibitor group. HR, hazard ratio.

1-4 考察

本章では、OIPNの発症に及ぼすオキサリプラチン含有レジメンにおけるRAS阻害薬併用投与の影響について検討した。その結果、RAS阻害薬がOIPN（グレード2以上）の発症を有意に低下させることを明らかにした。これまでにOIPNに対する様々な薬剤の有効性を検討した複数の第III相試験が実施されているが、OIPNに対する十分かつ効果的な結果は未だに出ていない（Loprinzi et al., 2014; Oki et al., 2015; de Andrade et al., 2017）。また、フェノール誘発末梢神経障害モデルラットおよびインスリン抵抗性高血圧モデルラットにおいて認められるCGRP含有知覚神経密度とその機能の低下、DRG細胞の神経突起長の減少は、ARB投与によりいずれも著明に改善される（Hobara et al., 2007; Hashikawa-Hobara et al., 2012）ことが報告されており、ARBをはじめとするRAS阻害薬がOIPNの発症および進行を抑制することが期待されている。しかし、OIPNに対する

RAS 阻害薬の影響に関する検討は、未だ実施されていない。本研究では、ドラッグリポジショニングの視点から臨床現場のアンメットメディカルニーズに挑戦し、OIPN の発症に対する抗高血圧薬の抑制作用を見出すことができた。

オキサリプラチン累積投与量の増加に伴う OIPN の発症と RAS 阻害薬投与の影響について Kaplan-Meier 法を用いて解析した結果、RAS 阻害薬投与群における OIPN 発症率は、非投与群と比較して低下したが、統計学的に有意差は認められなかった。その原因として、患者背景の違いなどが考えられる。本章では、急性および慢性 OIPN を明確に区別して検討を行っていないが、オキサリプラチン累積投与量が 400 mg/m² 以上において、両群の OIPN 発症率 Kaplan-Meier 曲線の変化に大きな差が認められた。従って、オキサリプラチン累積投与量 400 mg/m² 以上において認められた OIPN に対する RAS 阻害薬の抑制効果は、オキサリプラチン累積投与量 400 mg/m² 未満における OIPN の発症抑制効果に比べて増大することが示唆された。

通常の診療において、RAS 阻害薬およびカルシウム拮抗薬は抗高血圧薬として使用されており、両薬剤による末梢血流改善作用が、OIPN 発症抑制に関与している可能性がある。しかし、本章において実施した多変量解析の結果、OIPN の発症は RAS 阻害薬投与により有意に抑制されたが、カルシウム拮抗薬投与による有意な OIPN 抑制作用は認められなかった。本章では、両薬剤による末梢血流改善作用強度の違いについて検討していないが、上記の結果は、RAS 阻害薬の降圧作用に伴う末梢血流改善が、OIPN 発症抑制の主な原因ではないことを示唆している。また、ARB による知覚神経伸長作用に関するこれまでの報告 (Hobara et al., 2007; Hashikawa-Hobara et al., 2012) より、RAS 阻害薬による OIPN の抑制メカニズムの一部に知覚神経再分布作用の関与が示唆されるが、その詳細については不明である。

本章では、後方視的研究にて種々の検討を行ったが、単施設における小規模な患者群を対象とした研究デザイン、RAS 阻害薬投与群および非投与群における患者背景 (年齢、BMI、糖尿病の合併、カルシウム拮抗薬投与) のばらつきなど複数の制限要因を含んでいる。糖尿病合併高血圧患者に対して選択すべき降圧薬は、ARB、ACE 阻害薬に加えてカルシウム拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬であり、尿中微量アルブミン尿 (≥30 mg/g 尿中クレアチニン値)、蛋白尿の合併がある患者では、ARB および ACE 阻害薬が選択される (高血圧治療ガイドライン 2019)。本章の対象患者のうち、RAS 阻害薬投与群では 60.6%、非投与群では 22.2% が糖尿病を合併しており、RAS 阻害薬投与群の糖尿病合併患者の割合は非投与群と比較して有意に高値を示した。糖尿病は、それ自身が糖尿病性末梢神経障害の発症リスクを上昇させることが知られており (Sadosky et al., 2013; Ennis et al., 2016)、多重共線性を示す可能性があるため、本章の多変量解析から除外して検討した。また、我々の検討において、RAS 阻害薬投与群および非投与群の患者を糖尿病の合併有無に分けた後、Kaplan-Meier 法にて個別解析した結果、糖尿病の合併有無に関わらず両群の OIPN 発症に差がないことを確認している。これらの検討結果より、糖尿病の合併が OIPN の発症に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

さらに、RAS 阻害薬投与群および非投与群の両群間で認められた患者背景のばらつきによる影響を最小限にして、OIPN の発症に及ぼす患者背景の因果効果を評価できる傾向スコア解析により検討した結果、RAS 阻害薬投与による HR は 0.50 となり、本章で得ら

れた結果とほぼ同じ値 (HR, 0.42) を示した。この結果より、本章における検討結果が、OIPN の発症に対する RAS 阻害薬の抑制効果を過大評価している可能性は低い。

以上の結果より、オキサリプラチン含有レジメンにおける RAS 阻害薬の併用投与は、OIPN の発症を抑制する有効な予防法となることが示唆される。

第2章 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の抑制効果—多施設における後方視的研究

2-1 緒言

第1章では、単施設における後方視的研究において、オキサリプラチン含有レジメンにおけるRAS阻害薬併用投与が、OIPNの発症を著明に抑制することを明らかにした(Uchida et al., 2018)。しかし、単施設での観察研究の特徴として、小規模な患者群を対象とした研究デザインであること、患者背景のばらつきが認められるなど制限要因を含んでいるほか、第1章で検討したRAS阻害薬は、アルドステロン受容体拮抗薬およびレニン阻害薬を含んでいない。また、これまでにOIPNの発症に及ぼすアルドステロン受容体拮抗薬およびレニン阻害薬の影響に関する検討や第1章と同様、急性および慢性OIPNを明確に区別して、検討がなされた報告も存在しない。近年の臨床研究において、漢方薬の牛車腎気丸および抗うつ薬デュロキセチンが、OIPNを改善することが示唆されている(Smith et al., 2013; Yoshida et al., 2013)が、オキサリプラチン投与患者において高頻度に認められる急性および慢性OIPNに対する有効な予防・治療法は未だ確立されていない。

そこで本章では、オキサリプラチン累積投与量を基準として急性および慢性OIPNを定義し、多施設における後方視的研究により急性および慢性OIPNに対するRAAS阻害薬の抑制効果について検討した。

2-2 方法

2-2-1 対象患者

2009年5月から2016年12月に愛媛大学医学部附属病院、岡山大学病院および徳島大学病院において、オキサリプラチン含有レジメンを1サイクル以上受けた20歳以上のがん患者のうち、以下の除外基準に該当しない患者を対象とした。本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行い、松山大学薬学部、愛媛大学医学部附属病院、岡山大学病院および徳島大学病院の各施設における研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（各施設の承認番号：21005、1806003、研1910-007および3275）。

除外基準

1. 他の臨床試験に参加している患者 ※1
2. 対象期間以前にオキサリプラチン含有レジメンを実施した患者
3. 転院した患者
4. オキサリプラチン以外の薬剤などが原因で神経障害を発症している患者

5. OIPN の重症度を評価できない患者
6. オキサリプラチン投与後 3 か月以内に死亡した患者
7. 神経ブロック療法を実施した患者
8. 糖尿病、自己免疫疾患、帯状疱疹による神経障害を発症している患者
9. 併用薬剤が不明の患者

除外基準 6-9 は、第 1 章の内容を一部修正もしくは新たに追加した。

※1 オキサリプラチン含有レジメンが標準治療として確立されていないがん種に対して使用されていたため、除外した。

2-2-2 調査方法

対象患者の電子カルテ情報から以下に示す項目を抽出後、匿名化して調査した。また、本研究の目的及び実施についての情報を松山大学薬学部、愛媛大学医学部附属病院、岡山大学病院および徳島大学病院の各施設のホームページにて通知または公開し、対象患者がいつでも自由に拒否できる機会を保障して実施した。

調査項目

年齢、性別、BMI、体表面積、合併症（糖尿病、帯状疱疹、自己免疫疾患）の有無、がん種、以前に実施した化学療法、分子標的薬、オキサリプラチンに関する各種情報（レジメン内容、投与量、投与サイクル数、減量・休薬の有無）、eGFR 値、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase, ALT）値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase, AST）値、定期的な RAAS 阻害薬および併用薬の服薬状況、OIPN の対症療法薬（牛車腎気丸、ビタミン B₁₂、プレガバリン、ガバペンチン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤、デュロキセチン、メキシレチンなど）の使用、カルシウム拮抗薬、鎮痛・鎮痛補助薬（オピオイド、NSAIDs、アセトアミノフェン、抗てんかん薬、抗うつ薬など）の使用、OIPN 発症の有無
上記の調査項目のうち、AST、ALT および OIPN の対症療法薬の一部の薬剤は、第 1 章の調査項目から新たに追加した。

2-2-3 急性および慢性 OIPN の定義

本章における検討では、オキサリプラチン投与後、知覚異常、感覚不全、冷感過敏症、手足および口唇周囲の自発的な痺れ感または疼痛、四肢の遠位筋萎縮および筋力低下、腱反射の低下を含む症状を呈する患者を OIPN 発症ありとして評価した。急性 OIPN は、オキサリプラチン投与直後から 2 日目までかつオキサリプラチン累積投与量 540 mg/m² 未満での発症、また、慢性 OIPN は、オキサリプラチン累積投与量 540 mg/m² 以上での発症として定義した（Cersosimo., 2005）。

2-2-4 エンドポイント

主要エンドポイントは、オキサリプラチン最終投与後 3 か月または投与期間中における OIPN 発症の有無とした（Inoue et al., 2012）。主治医、看護師および薬剤師が、CTCAE

version 4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて OIPN の重症度を判定し、グレード 2 以上の OIPN を評価対象とした。ただし、グレード評価が電子カルテに明記されていない場合、患者主訴および医療従事者による客観的情報を基に、本研究実施者（薬剤師）が OIPN の重症度を判定した。OIPN の発症が認められなかった場合、オキサリプラチン最終投与日までの投与量をオキサリプラチン累積投与量として評価した。

2-2-5 統計解析

対象患者を RAAS 阻害薬投与群および非投与群に分け、患者背景および OIPN 発症の有無について比較検討した。患者背景におけるカテゴリー変数および連続変数は、それぞれフィッシャーの正確検定またはカイ二乗検定およびマン・ホイットニーの U 検定を用いて比較した。オキサリプラチン累積投与量の増加に伴う急性または慢性 OIPN の発症率は Kaplan-Meier 法にて推定し、ログランク検定を用いて解析した。コックス比例ハザードモデル解析を用いて、主要エンドポイント検出までの時間を評価した。単変量コックス比例ハザードモデル解析を用いて、急性または慢性 OIPN に対するリスク因子を特定した。粗および調整 HR は、それぞれ単変量および多変量コックス比例ハザードモデル解析を用いて算出した。 $P < 0.05$ を統計的有意差ありと判定した。全ての統計解析は、JMP 14.2 (SAS Institute, Inc., NC, USA) を用いて行った。

2-3 結果

2-3-1 患者特性

本研究の対象期間中、オキサリプラチン含有レジメンにて治療を受けた患者数は、976 名であり、他の臨床試験に参加している患者（108 名）、対象期間以前にオキサリプラチンの投与歴を有する患者（61 名）、転院した患者（41 名）、オキサリプラチン以外の薬剤などによる神経障害を発症している患者（40 名）、神経ブロック療法を実施した患者（1 名）、OIPN の重症度を評価できない患者（5 名）、オキサリプラチン投与後 3 か月以内に死亡した患者（68 名）、糖尿病、自己免疫疾患、带状疱疹による神経障害を発症している患者（9 名）、20 歳未満の患者（1 名）、併用薬剤が不明の患者（1 名）を除外した。641 名の評価対象患者のうち、131 名が RAAS 阻害薬投与群、510 名が RAAS 阻害薬非投与群であった（Figure 3）。

2-3-2 患者背景

RAAS 阻害薬投与群の年齢および BMI は、RAAS 阻害薬非投与群と比べて、いずれも有意に高値を示した（Table 3）。しかし、RAAS 阻害薬投与群の eGFR は、RAAS 阻害薬非投与群と比べて有意に低かった（Table 3）。両群間における性別、糖尿病の合併およびカルシウム拮抗薬投与の有無は、有意差が認められたが、その他の項目は、両群間において差異は認められなかった（Table 3）。

RAAS 阻害薬投与群の患者が併用投与されていた RAAS 阻害薬の内訳は、オルメサルタン 26 名（19.3%）、バルサルタン 22 名（16.3%）、スピロノラクトン 19 名（14.1%）、カンデサルタン 17 名（12.6%）、テルミサルタン 13 名（9.6%）、アジルサルタン 11 名

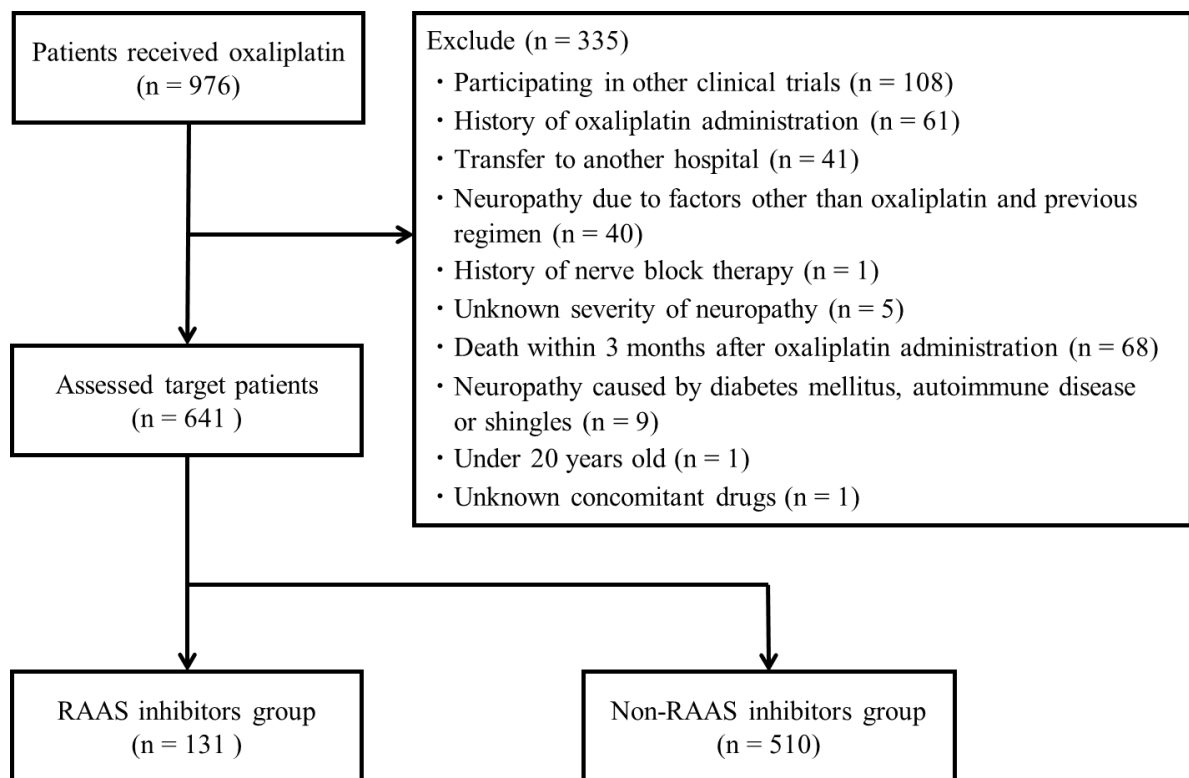


Figure 3. CONSORT diagram.

(8.1%)、ロサルタン 11 名 (8.1%)、エナラプリル 8 名 (5.9%)、イミダプリル 4 名 (3.0%)、イルベサルタン 3 名 (2.2%)、カンレノ酸 1 名 (0.7%) であり、103 名 (76.3%) の患者において ARB が投与されていた。この中には、2 剤併用（バルサルタンおよびスピロノラクトン 1 名、ロサルタンおよびスピロノラクトン 1 名）および 3 剤併用（カンデサルタン、エナラプリルおよびスピロノラクトン 1 名）の患者が含まれていた。

2-3-3 OIPN 発症に及ぼす RAAS 阻害薬の影響

RAAS 阻害薬投与群および非投与群における OIPN 発症率は、オキサリプラチン累積投与量の増加に伴っていずれも上昇した (Figure 4)。RAAS 阻害薬投与群の OIPN 発症率は、非投与群と比べて著明に低値を示した ($P=0.0001$; Figure 4)。OIPN の発症に及ぼす各種要因の影響を単変量解析にて検討した結果、RAAS 阻害薬 (HR, 0.50; 95% CI, 0.34-0.71; $P<0.0001$) およびカルシウム拮抗薬投与 (HR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.79; $P=0.0005$)、糖尿病の合併 (HR, 0.53; 95% CI, 0.36-0.76; $P=0.0003$) は、いずれも OIPN 発症率の低下と有意な関連性が認められた (Table 4)。さらに、多変量解析の結果においても、RAAS 阻害薬投与 (adjusted HR, 0.64; 95% CI, 0.42-0.95; $P=0.027$) および糖尿病の合併 (adjusted HR, 0.61; 95% CI, 0.41-0.89; $P=0.008$) は、いずれも OIPN 発症率の低下と有意な関連性が認められた (Table 4)。

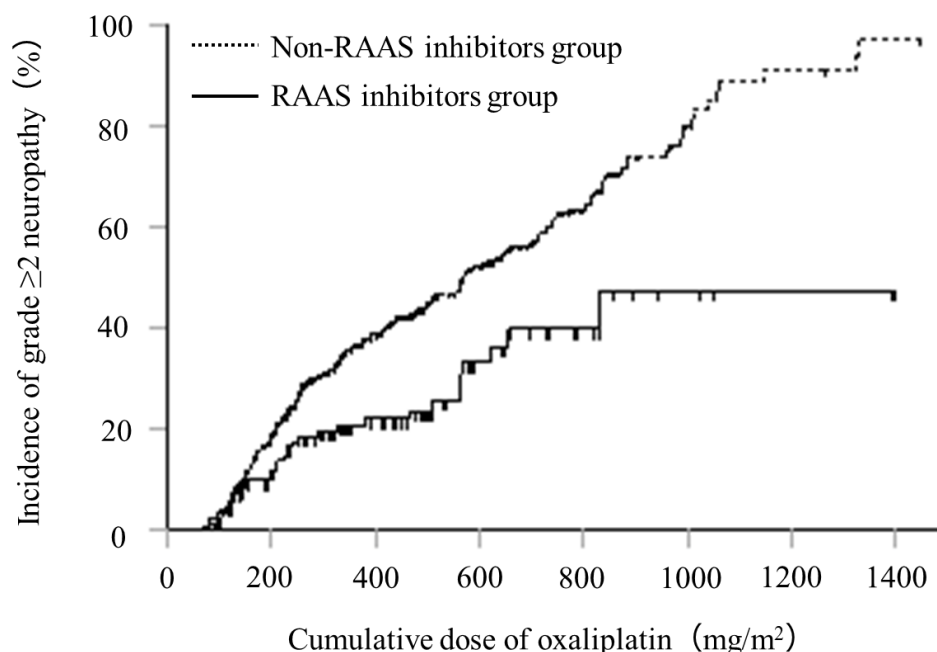
Table 3. Basic characteristics of the patients.

		RAAS inhibitors group (n=131)	Non-RAAS inhibitors group (n=510)
Age (year) ※1 ***		67 [63-73]	63 [55-70]
Sex, n (%) **	Female	39 (29.8)	225 (44.1)
	Male	92 (70.2)	285 (55.9)
BMI (kg/m ²) ※1 ***		23.2 [21.2-25.5]	21.7 [19.6-23.8]
eGFR (mL/min/1.73m ²) ※1 ***		67.3 [56.9-80.0]	79.0 [66.5-90.0]
Diabetes mellitus, n (%) ***	Yes	47 (35.9)	61 (12.0)
	No	84 (64.1)	449 (88.0)
Autoimmune disease, n (%)	Yes	1 (0.8)	5 (1.0)
	No	130 (99.2)	505 (99.0)
Shingles, n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (0.2)
	No	131 (100)	509 (99.8)
Supportive drugs, n (%)	Yes	23 (17.6)	110 (21.6)
	No	108 (82.4)	400 (78.4)
	Goshajinkigan	13 (9.9)	61 (12.0)
	Vitamin B	12 (9.2)	44 (8.6)
	Pregabalin	5 (3.8)	24 (4.7)
	Neurotropin	0 (0.0)	4 (0.8)
	Duloxetine	0 (0.0)	3 (0.6)
	Ninjinyoeito	0 (0.0)	1 (0.2)
Calcium channel blockers, n (%) ***	Yes	71 (54.2)	62 (12.2)
	No	60 (45.8)	448 (87.8)
Analgesic drugs / analgesic adjuvant, n (%)	Yes	47 (35.9)	193 (37.8)
	No	84 (64.1)	317 (62.2)
	Opioid	13 (9.9)	55 (10.8)
	NSAIDs	34 (26.0)	149 (29.2)
	Acetaminophen	10 (7.6)	39 (7.6)
	Antiepileptics	3 (2.3)	6 (1.2)
	Antidepressants	3 (2.3)	6 (1.2)
Cancer type, n (%)	Colorectal	108 (82.4) ※2	390 (76.5) ※2
	Gastric	11 (8.4) ※2	60 (11.8) ※2
	Pancreatic	12 (9.2)	41 (8.0)
	Ovary	0 (0.0)	13 (2.5) ※2
	Small intestinal	1 (0.8)	7 (1.4) ※2
	Esophageal	0 (0.0)	3 (0.6)
	Testicular	0 (0.0)	1 (0.2)
	Mediastinum villous	0 (0.0)	1 (0.2)
	Mucinous adeno	0 (0.0)	1 (0.2) ※2
Regimen, n (%)	mFOLFOX6	65 (49.6)	204 (40.0)
	CapeOX	36 (27.5)	159 (31.2)
	SOX	12 (9.2)	67 (13.1)
	FOLFIRINOX	10 (7.6)	34 (6.7)
	FOLFOXIRI	7 (5.3)	34 (6.7)
	Oxaliplatin	0 (0.0)	6 (1.2)
	SOXIRI	1 (0.8)	4 (0.8)
	GO	0 (0.0)	2 (0.4)
In combination with monoclonal antibody, n (%)	Yes	52 (39.7)	192 (37.6)
	No	79 (60.3)	318 (62.4)
	Bevacizumab	40 (30.5) ※3	145 (28.4) ※3
	Panitumumab	5 (3.8)	27 (5.3) ※3
	Cetuximab	8 (6.1) ※3	17 (3.3) ※3
	Trastuzumab	0 (0.0)	5 (1.0)

※1 Median [interquartile range], ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

※2 Double cancer (colorectal and gastric cancer, n=6; colorectal and small intestinal cancer, n=1; ovarian cancer and mucinous adenocarcinoma, n=1).

※3 Change in medication during treatment (bevacizumab ↔ cetuximab; n=2, bevacizumab ↔ panitumumab; n=1).



No. at risk								
RAAS inhibitors group, n	131	117	107	102	100	99	99	99
Non-RAAS inhibitors group, n	510	418	342	308	290	273	267	265

Figure 4. Effects of the co-administration of RAAS inhibitors and oxaliplatin-containing regimen on grade 2 or higher OIPN.

"No. at risk" indicates the number of patients who did not develop grade 2 or higher OIPN for each 200 mg/m² increased cumulative dose of oxaliplatin. Log-rank test: $P=0.0001$

糖尿病合併患者を除いて解析した結果、RAAS 阻害薬投与群の OIPN 発症率は、非投与群と比べて著明に低値を示した ($P=0.010$; Figure 5)。OIPN の発症に及ぼす各種要因の影響を単変量解析にて検討した結果、RAAS 阻害薬 (HR, 0.57; 95% CI, 0.36-0.86; $P=0.0065$) およびカルシウム拮抗薬投与 (HR, 0.70; 95% CI, 0.47-0.99; $P=0.045$) は、いずれも OIPN 発症率の低下と有意な関連性が認められた (Table 5)。さらに、多変量解析の結果においても、RAAS 阻害薬投与 (adjusted HR, 0.62; 95% CI, 0.38-0.97; $P=0.035$) は、OIPN 発症率の低下と有意な関連性が認められた (Table 5)。

2-3-4 急性 OIPN の患者背景

評価対象患者 641 名のうち、急性 OIPN を発症した患者は 489 名 (76.3%) であり、101 名 (20.7%) が RAAS 阻害薬投与群、388 名 (79.3%) が非投与群であった。RAAS 阻害薬投与群と非投与群の年齢、性別、BMI、eGFR、糖尿病の合併、カルシウム拮抗薬投与において、有意差が認められた (Table 6)。

RAAS 阻害薬投与群の患者が併用投与されていた RAAS 阻害薬の内訳は、オルメサル

Table 4. Effects of various risk factors on the onset of grade 2 or higher OIPN.

					Univariate analysis	Multivariate analysis
		n	Event	Censored	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
RAAS inhibitors, n	Yes	131	32	99	0.50 (0.34-0.71)	0.64 (0.42-0.95)
	No	510	245	265		
Age (year)					0.81 (0.43-1.57)	1.13 (0.58-2.26)
Sex, n	Female	264	121	143	1.12 (0.88-1.42)	1.04 (0.81-1.32)
	Male	377	156	221		
BMI (kg/m ²)					0.54 (0.15-1.86)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)					0.75 (0.27-2.06)	
Diabetes mellitus, n	Yes	108	32	76	0.53 (0.36-0.76)	0.61 (0.41-0.89)
	No	533	245	288		
Supportive drugs, n	Yes	133	78	55	1.54 (1.18-1.99)	1.50 (1.14-1.96)
	No	508	199	309		
Calcium channel blockers, n	Yes	133	40	93	0.57 (0.40-0.79)	0.76 (0.52-1.08)
	No	508	237	271		
Analgesic drugs / analgesic adjuvant, n	Yes	240	112	128	1.17 (0.92-1.49)	
	No	401	165	236		

Univariate and multivariate Cox proportional hazards model analyses were used to identify risk factors associated with the cumulative dose of oxaliplatin to the onset of grade 2 or higher OIPN.

タン 20 mg（投与量は中央値を示す）：18 名、バルサルタン 80 mg: 16 名、スピロノラクトン 25 mg: 16 名、カンデサルタン 8 mg: 15 名、ロサルタン 50 mg: 10 名、アジルサルタン 20 mg: 10 名、テルミサルタン 40 mg: 9 名、エナラプリル 5 mg: 5 名、イミダプリル 5 mg: 4 名、カンレノ酸 100 mg: 1 名であった。この中には、2 剤併用（ロサルタンおよびスピロノラクトン）および 3 剤併用（カンデサルタン、エナラプリルおよびスピロノラクトン）の患者が各 1 名ずつ含まれていた。

2-3-5 急性 OIPN 発症に及ぼす RAAS 阻害薬の影響

急性 OIPN の発症率に及ぼす各種要因の影響を単変量解析にて検討した結果、RAAS 阻害薬（HR, 0.45; 95% CI, 0.29-0.67; $P<0.0001$ ）およびカルシウム拮抗薬投与（HR, 0.54; 95% CI, 0.36-0.79; $P=0.001$ ）、糖尿病の合併（HR, 0.57; 95% CI, 0.36-0.86; $P=0.007$ ）は、いずれも急性 OIPN の発症率の低下と有意な関連性が認められた（Table 7）。さらに、多変量解析の結果においても、RAAS 阻害薬投与（adjusted HR, 0.59; 95% CI, 0.36-0.91; $P=0.017$ ）および糖尿病の合併（adjusted HR, 0.64; 95% CI, 0.40-0.99; $P=0.044$ ）は、いずれも急性 OIPN の発症率の低下と有意な関連性が認められた（Table 7）。

2-3-6 慢性 OIPN の患者背景

評価対象患者 641 名のうち、慢性 OIPN を発症した患者は 152 名（23.7%）であり、30 名（19.7%）が RAAS 阻害薬投与群、122 名（80.3%）が非投与群であった。RAAS 阻害薬投与群と非投与群の年齢、糖尿病の合併およびカルシウム拮抗薬投与において、有意差

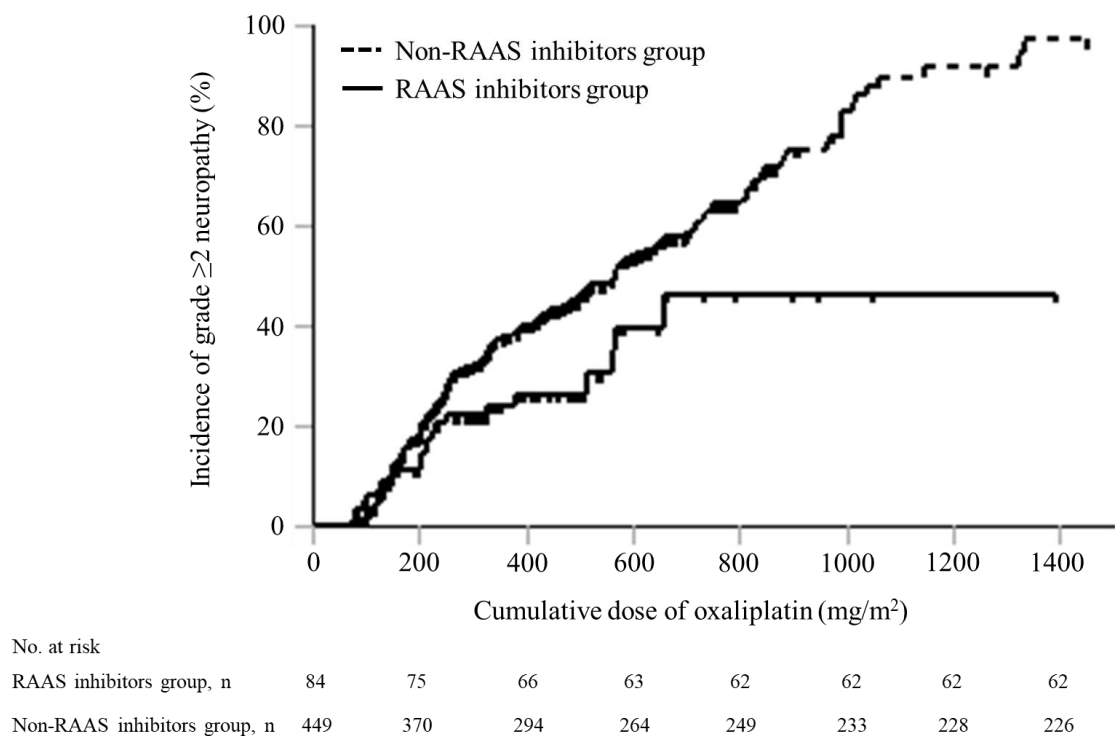


Figure 5. Effects of the co-administration of RAAS inhibitors and oxaliplatin-containing regimen on grade 2 or higher OIPN.

The curves from the Cox proportional hazards model in RAAS or Non-RAAS inhibitors group without diabetes mellitus. "No. at risk" indicates the number of patients who did not develop grade 2 or higher OIPN for each 200 mg/m² increased cumulative dose of oxaliplatin. Log-rank test: $P=0.0104$

が認められた (Table 8)。

RAAS 阻害薬投与群の患者が併用投与されていた RAAS 阻害薬の内訳は、オルメサルタン 20 mg (投与量は中央値を示す) : 8 名、バルサルタン 40 mg: 6 名、テルミサルタン 40 mg: 4 名、イルベサルタン 100 mg: 3 名、エナラプリル 5 mg: 3 名、スピロノラクトン 不明: 3 名、カンデサルタン 2 mg: 2 名、ロサルタン 不明: 1 名、アジルサルタン 20 mg: 1 名であった。この中には、2 剤併用 (バルサルタンおよびスピロノラクトン) の患者が 1 名含まれていた。

2-3-7 慢性 OIPN 発症に及ぼす RAAS 阻害薬の影響

慢性 OIPN の発症に及ぼす各種要因の影響を単変量および多変量解析にて検討した結果、RAAS 阻害薬投与は、慢性 OIPN の発症率の低下と有意な関連性が認められた (HR, 0.44; 95% CI, 0.17-0.94; $P=0.033$ および adjusted HR, 0.37; 95% CI, 0.14-0.81; $P=0.011$) (Table 9)。しかし、その他の要因は、慢性 OIPN の発症に影響を及ぼさなかった (Table 9)。

Table 5. Effects of various risk factors on the onset of grade 2 or higher OIPN.

					Univariate analysis	Multivariate analysis
		n	Event	Censored	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
RAAS inhibitors, n	Yes	84	22	62	0.57 (0.36-0.86)	0.62 (0.38-0.97)
	No	449	223	226		
Age (year)					1.23 (0.62-2.50)	1.36 (0.66-2.83)
Sex, n	Female	231	111	120	1.12 (0.87-1.43)	1.03 (0.79-1.33)
	Male	302	134	168		
BMI (kg/m ²)					0.51 (0.13-1.91)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)					0.44 (0.14-1.29)	
Supportive drugs, n	Yes	109	68	41	1.63 (1.23-2.15)	1.51 (1.13-2.00)
	No	424	177	247		
Calcium channel blockers, n	Yes	98	33	65	0.70 (0.47-0.99)	0.80 (0.53-1.17)
	No	435	212	223		
Analgesic drugs / Analgesic adjuvant, n	Yes	196	99	97	1.30 (1.01-1.68)	1.29 (0.99-1.67)
	No	337	146	191		

Univariate and multivariate Cox proportional hazards model analyses were used to identify risk factors associated with the cumulative dose of oxaliplatin to the onset of grade 2 or higher OIPN.

2-4 考察

本章では、多施設における後方視的研究により OIPN の発症に及ぼす RAAS 阻害薬投与の影響について検討した。その結果、第 1 章の結果と同様、OIPN（グレード 2 以上）の発症率は、オキサリプラチン含有レジメンにおける RAAS 阻害薬併用投与により有意に低値を示した。さらに、本章の結果は、急性および慢性 OIPN の発症が RAAS 阻害薬投与によりいずれも著明に抑制されることを明らかにした。

急性および慢性 OIPN は、化学療法中止、薬剤の変更・減量など、がん治療に様々な悪影響を及ぼすのみならず、患者の QOL を著しく低下させる (Selvy et al., 2020)。Ewertz ら (2015) は、オキサリプラチン累積投与量が 1,170 mg/m² 以上に到達した患者の 50% において、グレード 3 の重篤な OIPN を惹き起こす可能性があることを報告している。さらに、急性 OIPN で認められた重症度は、慢性 OIPN で出現する症状の重症度と関連していることも示唆されている (Pachman et al., 2015)。しかし、本章の結果は、RAAS 阻害薬投与が急性 OIPN の発症とそれに続く慢性 OIPN の発症および進行も軽減する可能性を示している。

第 1 章では、急性および慢性 OIPN それぞれに対する RAS 阻害薬の抑制効果を検討していない (Uchida et al., 2018)。また、Cersosimo (2005) は、オキサリプラチン累積投与量 540 mg/m² 以上で慢性 OIPN の発症が高頻度に観察されることを報告している。本章では、上記の報告を参考にし、オキサリプラチン累積投与量 540 mg/m² を基準として急性および慢性 OIPN を定義した。評価対象患者 641 名のうち、急性および慢性 OIPN を発症した患者はそれぞれ 489 名 (76.3%) および 152 名 (23.7%) であり、慢性 OIPN に比べて急

Table 6. Basic characteristics of the patients with acute OIPN.

		RAAS inhibitors group (n=101)	Non-RAAS inhibitors group (n=388)
Age (year) ^{※1} ***		67 [63-74]	63 [55-70]
Sex, n (%) *	Female	31 (30.7)	170 (43.8)
	Male	70 (69.3)	218 (56.2)
BMI (kg/m ²) ^{※1} ***		23.4 [21.0-25.2]	21.5 [19.4-23.6]
eGFR (mL/min/1.73m ²) ^{※1} ***		65.9 [54.5-78.1]	79.0 [65.7-90.0]
Diabetes mellitus, n (%) ***	Yes	32 (31.7)	42 (10.8)
	No	69 (68.3)	346 (89.2)
Autoimmune disease, n (%)	Yes	1 (1.0)	5 (1.3)
	No	100 (99.0)	383 (98.7)
Shingles, n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (0.3)
	No	101 (100)	387 (99.7)
Supportive drugs, n (%)	Yes	18 (17.8)	83 (21.4)
	No	83 (82.2)	305 (78.6)
	Goshajinkigan	9 (8.9)	49 (12.6)
	Vitamin B	11 (10.9)	29 (7.5)
	Pregabalin	3 (3.0)	20 (5.2)
	Neurotropin	0 (0.0)	4 (1.0)
	Duloxetine	0 (0.0)	1 (0.3)
	Ninjinyocito	0 (0.0)	1 (0.3)
Calcium channel blockers, n (%) ***	Yes	51 (50.5)	43 (11.1)
	No	50 (49.5)	345 (88.9)
Analgesic drugs / analgesic adjuvant, n (%)	Yes	36 (35.6)	154 (39.7)
	No	65 (64.4)	234 (60.3)
	Opioid	10 (9.9)	44 (11.3)
	NSAIDs	25 (24.8)	117 (30.2)
	Acetaminophen	10 (9.9)	35 (9.0)
	Antiepileptics	1 (1.0)	5 (1.3)
	Antidepressants	3 (3.0)	5 (1.3)
Cancer type, n (%)	Colorectal	79 (78.2)	284 (73.2) ^{※2}
	Gastric	10 (9.9)	53 (13.7) ^{※2}
	Pancreatic	11 (10.9)	33 (8.5)
	Ovary	0 (0.0)	11 (2.8) ^{※2}
	Small intestinal	1 (1.0)	5 (1.3) ^{※2}
	Esophageal	0 (0.0)	3 (0.8)
	Testicular	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mediastinum villous	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mucinous adeno	0 (0.0)	1 (0.3) ^{※2}
Regimen, n (%)	mFOLFOX6	45 (44.6)	142 (36.6)
	CapeOX	28 (27.7)	120 (30.9)
	SOX	11 (10.9)	58 (14.9)
	FOLFIRINOX	9 (8.9)	26 (6.7)
	FOLFOXIRI	7 (6.9)	32 (8.2)
	Oxaliplatin	0 (0.0)	4 (1.0)
	SOXIRI	1 (1.0)	4 (1.0)
	GO	0 (0.0)	2 (0.5)
Treatment cycles ^{※1}	mFOLFOX6	5 [4-6]	4 [3-6]
	CapeOX	3 [2-4]	3 [2-4]
	SOX	3 [2-4]	3 [2-5]
	FOLFIRINOX	3 [2-4]	5 [2-6]
	FOLFOXIRI *	6 [4-13]	4 [2-5]
	Oxaliplatin	—	6 [5-7]
	SOXIRI	2 [2-2]	2 [2-2]
	GO	—	2 [2-2]
In combination with monoclonal antibody, n (%)	Yes	37 (36.6)	132 (34.0)
	No	64 (63.4)	256 (66.0)
	Bevacizumab	28 (27.7) ^{※3}	93 (24.0) ^{※3}
	Panitumumab	3 (3.0)	22 (5.7) ^{※3}
	Cetuximab	7 (6.9) ^{※3}	14 (3.6) ^{※3}
	Trastuzumab	0 (0.0)	5 (1.3)

※1 Median [interquartile range], * $P<0.05$, *** $P<0.001$

※2 Double cancer (colorectal and gastric cancer, n=2; colorectal and small intestinal cancer, n=1; ovarian cancer and mucinous adenocarcinoma, n=1).

※3 Change in medication during treatment (bevacizumab ↔ cetuximab; n=2, bevacizumab ↔ panitumumab; n=1).

Table 7. Effects of various risk factors on acute OIPN.

					Univariate analysis	Multivariate analysis
		n	Event	Censored	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
RAAS inhibitors, n	Yes	101	26	75	0.45 (0.29-0.67)	0.59 (0.36-0.91)
	No	388	190	198		
Age (year)					0.51 (0.25-1.03)	0.80 (0.39-1.68)
Sex, n	Female	201	98	103	1.23 (0.94-1.60)	1.15 (0.88-1.52)
	Male	288	118	170		
BMI (kg/m ²)					0.44 (0.17-1.10)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)					1.74 (0.57-5.17)	
Diabetes mellitus, n	Yes	74	23	51	0.57 (0.36-0.86)	0.64 (0.40-0.99)
	No	415	193	222		
Supportive drugs, n	Yes	101	64	37	1.69 (1.25-2.25)	1.76 (1.30-2.35)
	No	388	152	236		
Calcium channel blockers, n	Yes	94	29	65	0.54 (0.36-0.79)	0.71 (0.46-1.08)
	No	395	187	208		
Analgesic drugs / analgesic adjuvant, n	Yes	190	91	99	1.14 (0.86-1.49)	
	No	299	125	174		

Univariate and multivariate Cox proportional hazards model analyses were used to identify risk factors associated with the cumulative dose of oxaliplatin to the onset of grade 2 or higher acute OIPN.

性 OIPN の発症率が高いことを確認した。急性および慢性 OIPN の発症に及ぼす各種要因の影響を検討した結果、急性および慢性 OIPN の発症リスクは RAAS 阻害薬投与によりいずれも有意に低下した。特に、急性 OIPN に対する RAAS 阻害薬の抑制作用は、オキサリプラチン治療開始後早期から持続的に認められており、急性 OIPN に対する有効な予防・治療法が存在しない状況を改善できる可能性がある。

これまでの報告において、OIPN 発症に関与するリスク因子として、オキサリプラチン累積投与量、若年者、低体重、体表面積 2.0 未満、過去の治療による持続的神経障害、手術などが示されている (Gornet et al., 2002; Alejandro et al., 2013)。本章での急性 OIPN の発症に及ぼす各種要因の影響を検討した多変量解析において、急性 OIPN の発症率の低下と RAAS 阻害薬投与、糖尿病の合併が有意な関連性を示した。さらに、第 1 章および第 2 章において、RAS 阻害薬および RAAS 阻害薬投与群の各処方薬の内訳は、ARB がそれぞれ 87.9%および 76.3%、続いて ACE 阻害薬が高値を示していたが、本章の結果より、スピロノラクトンの処方割合も高いことが明らかとなった。実際に、第 1 章および第 2 章の結果では、糖尿病の合併と RAAS 阻害薬投与群との間に多重共線性が認められていた

(Uchida et al., 2018; 高血圧治療ガイドライン 2019)。しかし、本章では、スピリアマンの順位相関係数は 0.26 を示したため、2 つの要因は独立した説明変数として解析に用いた。また、本章における対象患者から糖尿病合併患者を除いて解析した結果、OIPN 発症率は、RAAS 阻害薬投与により有意に低下した。急性 OIPN の検討において、RAAS 阻害薬を併用投与されていた糖尿病患者 (74 名) および非糖尿病患者 (415 名) は、それぞれ

Table 8. Basic characteristics of the patients with chronic OIPN.

		RAAS inhibitors group (n=30)	Non-RAAS inhibitors group (n=122)
Age (year) ^{※1} *		66 [63-72]	62 [56-70]
Sex, n (%)	Female	8 (26.7)	55 (45.1)
	Male	22 (73.3)	67 (54.9)
BMI (kg/m ²) ^{※1}		22.8 [21.5-25.8]	22.4 [20.2-23.9]
eGFR (mL/min/1.73m ²) ^{※1}		74.4 [65.7-88.8]	78.9 [67.8-90.4]
Diabetes mellitus, n (%) ^{***}	Yes	15 (50.0)	19 (15.6)
	No	15 (50.0)	103 (84.4)
Supportive drugs, n (%)	Yes	5 (16.7)	27 (22.1)
	No	25 (83.3)	95 (77.9)
	Goshajinkigan	4 (13.3)	12 (9.8)
	Vitamin B	1 (3.3)	15 (12.3)
	Pregabalin	2 (6.7)	4 (3.3)
	Duloxetine	0 (0.0)	2 (1.6)
Calcium channel blockers, n (%) ^{***}	Yes	20 (66.7)	19 (15.6)
	No	10 (33.3)	103 (84.4)
Analgesic drugs / analgesic adjuvant, n (%)	Yes	11 (36.7)	39 (32.0)
	No	19 (63.3)	83 (68.0)
	Opioid	3 (10.0)	11 (9.0)
	NSAIDs	9 (30.0)	32 (26.2)
	Acetaminophen	0 (0.0)	4 (3.3)
	Antiepileptics	2 (6.7)	1 (0.8)
	Antidepressants	0 (0.0)	1 (0.8)
Cancer type, n (%)	Colorectal	29 (96.7) ^{※2}	106 (86.9) ^{※2}
	Gastric	1 (3.3) ^{※2}	7 (5.7) ^{※2}
	Pancreatic	1 (3.3)	8 (6.6)
	Ovary	0 (0.0)	2 (1.6)
	Small intestinal	0 (0.0)	2 (1.6)
Regimen, n (%)	mFOLFOX6	20 (66.7)	62 (50.8)
	CapeOX	8 (26.7)	39 (32.0)
	SOX	1 (3.3)	9 (7.4)
	FOLFIRINOX	1 (3.3)	8 (6.6)
	FOLFOXIRI	0 (0.0)	2 (1.6)
	Oxaliplatin	0 (0.0)	2 (1.6)
Treatment cycles ^{※1}	mFOLFOX6	10 [8-13]	10 [9-12]
	CapeOX	7 [5-13]	6 [5-8]
	SOX	5 [5-5]	6 [3-6]
	FOLFIRINOX	7 [7-7]	13 [11-16]
	FOLFOXIRI	—	6 [4-7]
	Oxaliplatin	—	13 [10-15]
In combination with monoclonal antibody, n (%)	Yes	15 (50.0)	60 (49.2)
	No	15 (50.0)	62 (50.8)
	Bevacizumab	12 (40.0)	52 (42.6)
	Panitumumab	2 (6.7)	5 (4.1)
	Cetuximab	1 (3.3)	3 (2.5)

※1 Median [interquartile range], * $P<0.05$, *** $P<0.001$

※2 Double cancer (colorectal and gastric cancers, n=4)

Table 9. Effects of various risk factors on chronic OIPN.

					Univariate analysis	Multivariate analysis
		n	Event	Censored	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
RAAS inhibitors, n	Yes	30	6	24	0.44 (0.17-0.94)	0.37 (0.14-0.81)
	No	122	55	67		
Age (year)					2.04 (0.53-8.62)	3.54 (0.86-16.02)
Sex, n	Female	63	23	40	0.83 (0.49-1.39)	0.73 (0.42-1.23)
	Male	89	38	51		
BMI (kg/m ²)					7.31 (0.83-41.97)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)					0.58 (0.08-3.92)	
Diabetes mellitus, n	Yes	34	9	25	0.59 (0.27-1.13)	
	No	118	52	66		
Supportive drugs, n	Yes	32	14	18	1.19 (0.63-2.12)	
	No	120	47	73		
Calcium channel blockers, n	Yes	39	11	28	0.77 (0.38-1.43)	
	No	113	50	63		
Analgesic drugs / analgesic adjuvant, n	Yes	50	21	29	0.86 (0.50-1.44)	
	No	102	40	62		

Univariate and multivariate Cox proportional hazards model analyses were used to identify risk factors associated with the cumulative dose of oxaliplatin to the onset of grade 2 or higher chronic OIPN.

32 名（43.2%）および 69 名（16.6%）であった。また、第 1 章において、OIPN 発症率は糖尿病の罹患有無の違いによる影響を受けていない（Uchida et al., 2018）。これらの結果と本章の結果より、糖尿病の合併において認められる急性 OIPN の発症抑制は、RAAS 阻害薬の高い処方率、潜在する知覚・感覚異常、カルシウム拮抗薬の服用、年齢など他の交絡因子の影響も関与している可能性がある。しかし、本章における検討では、糖尿病による神経障害を除外しているため、今回の結果に対する既存の糖尿病性神経障害および糖尿病合併の影響は低いと考えられる。

一方、本章の対象患者は 9 種類の異なるがんを罹患しており、それぞれに対して計 8 種類のレジメンが実施されていた。8 種類のレジメンのうち、mFOLFOX6、FOLFIRINOX、FOLFOXIRI は、オキサリプラチンの 1 回投与量が 85 mg/m²、CapeOX、SOX は 130 mg/m²であり、実施されるレジメンによってオキサリプラチンの投与量が異なる。RAAS 阻害薬投与群と非投与群における各レジメンの実施割合は異なっていたが、有意差は認められなかった。さらに、急性および慢性 OIPN の各検討において、RAAS 阻害薬投与群および非投与群のオキサリプラチン含有レジメンによる治療サイクル数の違いを検証した結果、急性 OIPN の検討において、RAAS 阻害薬投与群の FOLFOXIRI 治療サイクル数は、非投与群と比較して有意に高値を示した。しかし、その他のレジメンについては、急性および慢性 OIPN いずれの検討においても、RAAS 阻害薬投与群と非投与群との間に有意差は認められなかった。急性および慢性 OIPN の発症に及ぼす各種レジメン治療サイクル数

の影響を単変量解析にて検討した結果、急性 OIPN の発症は全てのレジメンによる影響を受けないことが明らかとなった。しかし、慢性 OIPN の発症は、mFOLFOX6 および CapeOX による治療により著明に低値を示した。この原因として、mFOLFOX6 および CapeOX 実施中に発生したオキサリプラチンの減量・中止、投与サイクルの延長、実施時期、各レジメンの対象患者数が少ないなどの理由が考えられる。

第 1 章の結果と同様、急性および慢性 OIPN の発症は、カルシウム拮抗薬投与による影響を受けなかった。この結果は、RAAS 阻害薬もしくはカルシウム拮抗薬による末梢血流改善作用が、急性および慢性 OIPN の発症抑制に関連している可能性が低いことを示唆している。また、本章の検討において、OIPN の発症はスピロラク톤およびカンレノ酸などのアルドステロン受容体拮抗薬により抑制されることも見出した。

第3章 オキサリプラチンの神経突起抑制作用および抗腫瘍作用に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の影響

3-1 緒言

オキサリプラチンは、それ自身もしくは代謝物のオキサレート基とカルシウム結合によるキレート形成を介して、DRG 細胞のナトリウムチャンネルを直接的もしくは間接的に阻害し、OIPN を惹起することが報告されている (Adelsberger et al., 2000; Gamelin et al., 2002; Krishnan et al., 2006; Argyriou et al., 2008; Park et al., 2011)。また、オキサリプラチンは、後根神経や三叉神経終末に発現し侵害受容性および炎症性疼痛の発現に関与する transient receptor potential ankyrin, TRPA1 (辛島, 2017)、ハッカ油の主成分であるメントール受容体として同定されたカルシウム透過性の非選択性陽イオンチャンネル TRP melastatin, TRPM8 (Bautista et al., 2007; Dhaka et al., 2007) などの発現・感受性を増加させ、急性 OIPN を惹起することも示唆されている (Gauchan et al., 2009; Zhao et al., 2012)。一方、慢性 OIPN の発症には、DRG 細胞に蓄積したオキサリプラチンが細胞代謝を低下させ、軸索変性および軸索輸送障害を誘導することが関与している (Argyriou et al., 2008)。しかし、OIPN 発症メカニズムの詳細は、未だ解明されていない。

第1章および第2章において、OIPN の発症は RAS 阻害薬および RAAS 阻害薬により著明に抑制されることを明らかにした。これまでに、ARB もしくは ACE 阻害薬による知覚神経伸長作用が報告されている (Hobara et al., 2007; Hashikawa-Hobara et al., 2012) が、RAAS 阻害薬による OIPN の発症抑制メカニズムの詳細については、未だ検討されていない。

そこで本章では、OIPN に対する各種薬剤の影響を検討する目的で使用されているラット副腎髄質褐色細胞腫由来の PC12 細胞を用いて、RAAS 阻害薬の神経突起伸長作用メカニズムを解明することを目的として、検討を行った。また、ヒト大腸がん HCT116 細胞を用いて、オキサリプラチンの抗腫瘍作用に及ぼす RAAS 阻害薬の影響についても検討した。

3-2 材料および方法

3-2-1 使用薬物

アジルサルタン、アリスキレンヘミフマル酸塩、イルベサルタン、オキサリプラチン、カンデサルタンシレキセチル、マレイン酸エナラプリルは、いずれも富士フィルム和光純薬株式会社 (大阪) から購入した。アムロジピンベシル酸塩、エプレレノン、スピロノラクトン、デュロキセチン塩酸塩、SQ22536 は、いずれも東京化成工業株式会社 (東京) から購入した。SCH772984 は、Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI, USA) より購入した。

オキサリプラチン、エナラプリルおよびアリスキレン、デュロキセチン、SQ22536 は、RPMI 1640 培地（ナカライテスク株式会社，京都）にて溶解・希釈して、最終濃度に調製した。カンデサルタンおよびスピロノラクトン、SCH772984、アジルサルタン、イルベサルタンおよびエプレレノン、アムロジピンは、ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide, DMSO）に溶解し、RPMI 1640 培地にて最終濃度まで希釈した。

3-2-2 細胞培養

PC12 細胞は、理化学研究所バイオリソース研究センター（茨城）より入手した。PC12 細胞は、37°C、5% CO₂ の条件下で、10% 非働化ウマ血清（Life Technologies NZ Ltd., Auckland, NZ）、5% ウシ胎児血清（fetal bovine serum, FBS; Life Technologies Corporation, Grand Island, NY, USA）、1% ペニシリン-ストレプトマイシン混合溶液（ナカライテスク株式会社）を含む RPMI 1640 培地で培養した。PC12 細胞を 96 ウェルプレートに 1.0×10^3 細胞/well ずつ播種し、24 時間培養した。その後、100 ng/mL pro-NGF（nerve growth factor; Alomone Labs, Jerusalem, Israel）を含む無血清培地に交換した。pro-NGF を加えた 48 時間後に神経突起が伸長していることを確認し、オキサリプラチンおよび RAAS 阻害薬、デュロキセチンまたはアムロジピンを含む無血清培地に交換し、2 日間培養した。SCH772984 および SQ22536 は、オキサリプラチンおよび RAAS 阻害薬と同時に添加し、上記と同法にて検討した。

HCT116 細胞（理化学研究所バイオリソース研究センター）は、37°C、5% CO₂ の条件下で、2 mM L-グルタミンおよび 10% FBS を含むダルベッコ改変イーグル培地（Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM, Gibco, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA）で培養した。HCT116 細胞をコラーゲンコーティングされた 24 ウェルプレート（Thermo Fisher Scientific Inc.）に 2.0×10^4 細胞/well ずつ播種し、24 時間培養した。その後、10 μ M オキサリプラチンおよび 10 μ M カンデサルタンシレキセチル（東京化成工業株式会社）、10 μ M エナラプリル、1 μ M アリスキレンまたは 1 μ M スピロノラクトンの存在下で 2 日間培養した。

3-2-3 神経突起伸長の評価

神経突起伸長の評価は、デジタルカメラ（E330-ADU12X; オリンパス，東京）を接続した位相差顕微鏡（CKX41; オリンパス，東京）を用いて撮影した PC12 細胞の最も伸長している突起の長さ（ μ m）を計測して行った。各 well あたり 1 個の細胞における神経突起長を 3 well 測定し、その平均値を各実験の代表値（n=1）とした。神経突起長は、Image J（NIH, Bethesda, MD, USA）を用いて測定した。

3-2-4 抗腫瘍作用の評価

細胞生存率は、WST-8 法（Cell Counting Kit-8; 同仁化学研究所，熊本）を用いて評価した。

3-2-5 統計解析

神経突起長の評価における各群のデータは、平均値±標準誤差（standard error of the

mean, SEM) として表した。統計解析は、一元配置分散分析後、Tukey's test または Dunnett's test の多重比較検定法を用いて行い、二群間比較では Student's t-test を行った。 $P<0.05$ を統計的有意差ありと判定した。統計ソフトは、JMP 14.2 (SAS Institute Inc., NC, USA) を用いた。また、抗腫瘍作用の評価における各群のデータは、平均値±標準誤差 (SEM) として表した。統計解析は、一元配置分散分析後、Tukey's test の多重比較検定法を用いて行い、 $P<0.05$ を統計的有意差ありと判定した。統計ソフトは、Statview (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA) を用いた。

3-3 結果

3-3-1 PC12 細胞の神経突起伸長に及ぼす RAAS 阻害薬の影響

pro-NGF により伸長した PC12 細胞の神経突起は、0.1-10 μM オキサリプラチンにより濃度依存的に抑制され、10 μM オキサリプラチン群のみ有意な低下が認められた。10 μM オキサリプラチンにより惹起された神経突起長の減少は、1 および 10 μM カンデサルタン、エナラプリルおよびアリスキレン、1 μM スピロラクトンによりいずれも有意に抑制され、カンデサルタンおよびエナラプリルによる抑制作用は、濃度依存性が確認された (Figures 6A、6B、6C および 6D)。しかし、10 μM スピロラクトン、10 および 100 μM デュロキセチンによる抑制作用は、認められなかった (Figures 6D および 6E)。

10 μM オキサリプラチンにより誘発された神経突起長の減少は、10 μM アジルサルタン、イルベサルタンおよびエプレレノンにより著明に抑制された (Figures 7A、7B および 7C) が、30 μM アムロジピンによる影響は、認められなかった (Figure 7D)。一方、10 μM エナラプリルおよびイルベサルタン単独添加時の PC12 細胞の神経突起は、コントロール群と比べて有意に伸長したが、30 μM アムロジピン単独添加により顕著に減少した (Figures 6B、7B および 7D)。

3-3-2 RAAS 阻害薬の PC12 細胞神経突起伸長作用に及ぼす細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 阻害薬およびアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase, AC) 阻害薬の影響

10 μM カンデサルタンおよびエナラプリルの神経突起伸長作用は、選択的 ERK1/2 阻害薬 SCH772984 (1 μM) もしくは AC 阻害薬 SQ22536 (500 μM) の存在下において、いずれもオキサリプラチンによる神経突起抑制と同程度であった (Figures 8A、8B、9A および 9B)。一方、1 μM アリスキレンおよびスピロラクトンの神経突起伸長作用は、1 μM SCH772984 および 500 μM SQ22536 により変化しなかった (Figures 8C、8D、9C および 9D)。

3-3-3 HCT116 細胞に対するオキサリプラチンの抗腫瘍作用に及ぼす RAAS 阻害薬の影響

10 μM オキサリプラチンは、コントロール群と比べて HCT116 細胞の生存率を著しく低下させた (Figure 10)。しかし、神経突起伸長作用を示した 10 μM カンデサルタンおよび 10 μM エナラプリル、1 μM アリスキレンおよび 1 μM スピロラクトンは、オキサリプ

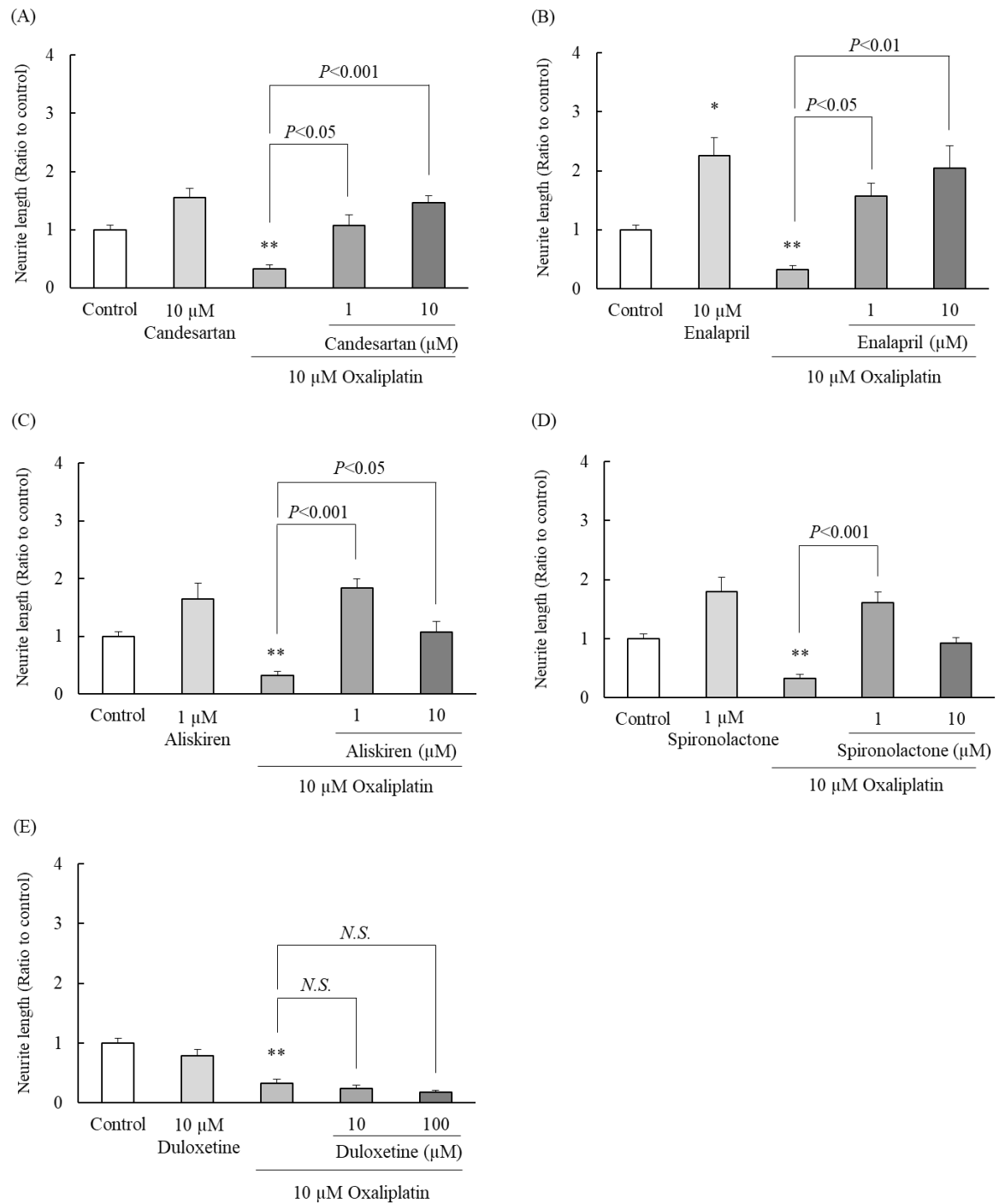


Figure 6. Effects of RAAS inhibitors (A. candesartan, B. enalapril, C. aliskiren, D. spironolactone) and duloxetine (E) on the decreased neurite length induced by oxaliplatin treatment in PC12 cells.

Each bar indicates the mean \pm standard error of the mean (SEM) of 7-8 preparations.

* $P<0.05$ and ** $P<0.001$ vs. control.

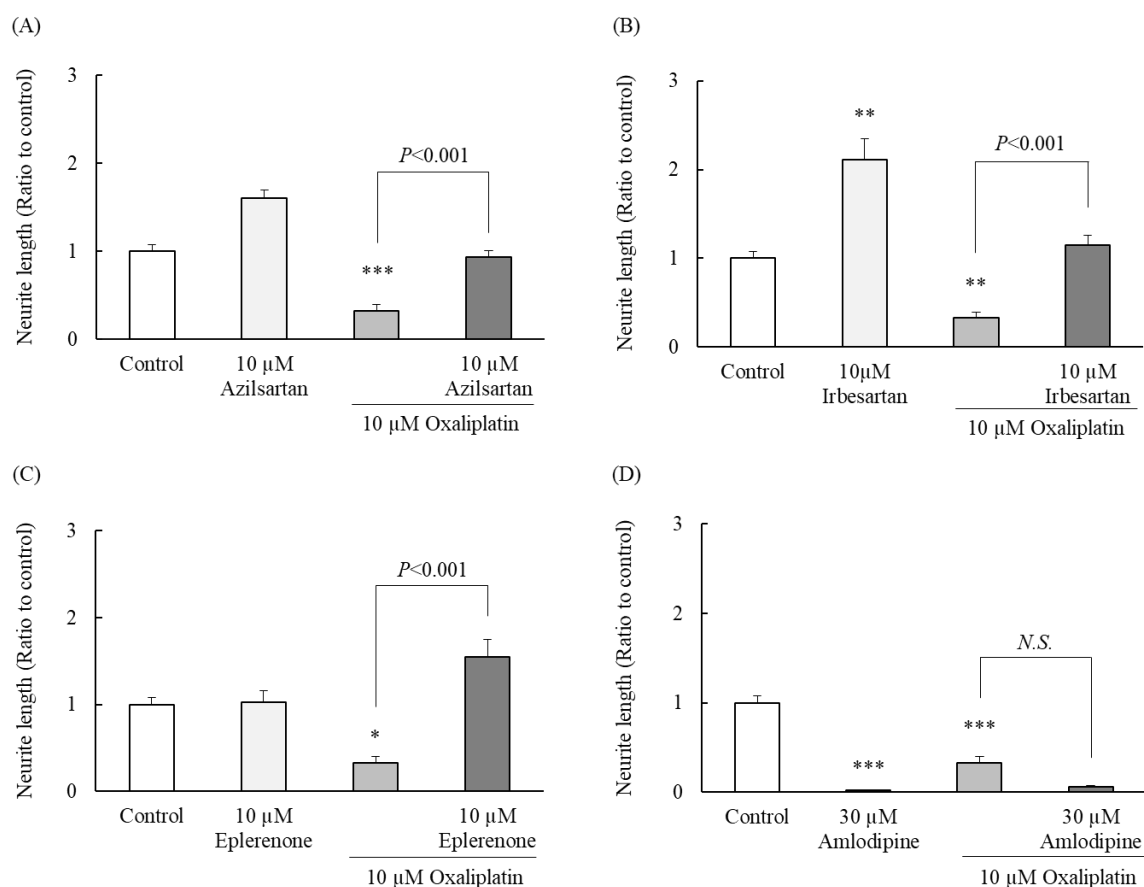


Figure 7. Effects of RAAS inhibitors (A. azilsartan, B. irbesartan, C. eplerenone) and amlodipine (D) on the decreased neurite length induced by oxaliplatin treatment in PC12 cells. Each bar indicates the mean \pm standard error of the mean (SEM) of 7-8 preparations.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ and *** $P<0.001$ vs. control.

ラチンの細胞毒性に大きな影響を及ぼさなかった (Figure 10)。

3-4 考察

本章では、第1章および第2章において認められた RAAS 阻害薬による OIPN 抑制機序の解明を目的として、PC12 細胞を用いて検討した結果、ARB (10 μM アジルサルタン、10 μM イルベサルタン、1, 10 μM カンデサルタン) および ACE 阻害薬 (1, 10 μM エナラプリル)、アルドステロン受容体拮抗薬 (1 μM スピロノラクトン、10 μM エプレレノン)、レニン阻害薬 (1, 10 μM アリスキレン) は、10 μM オキサリプラチンによる神経突起長の減少を有意に改善させることを見出した。さらに、カンデサルタンおよびエナラプリルによる神経突起伸長作用には、ERK1/2 および AC の活性化が関与していることが示唆された。

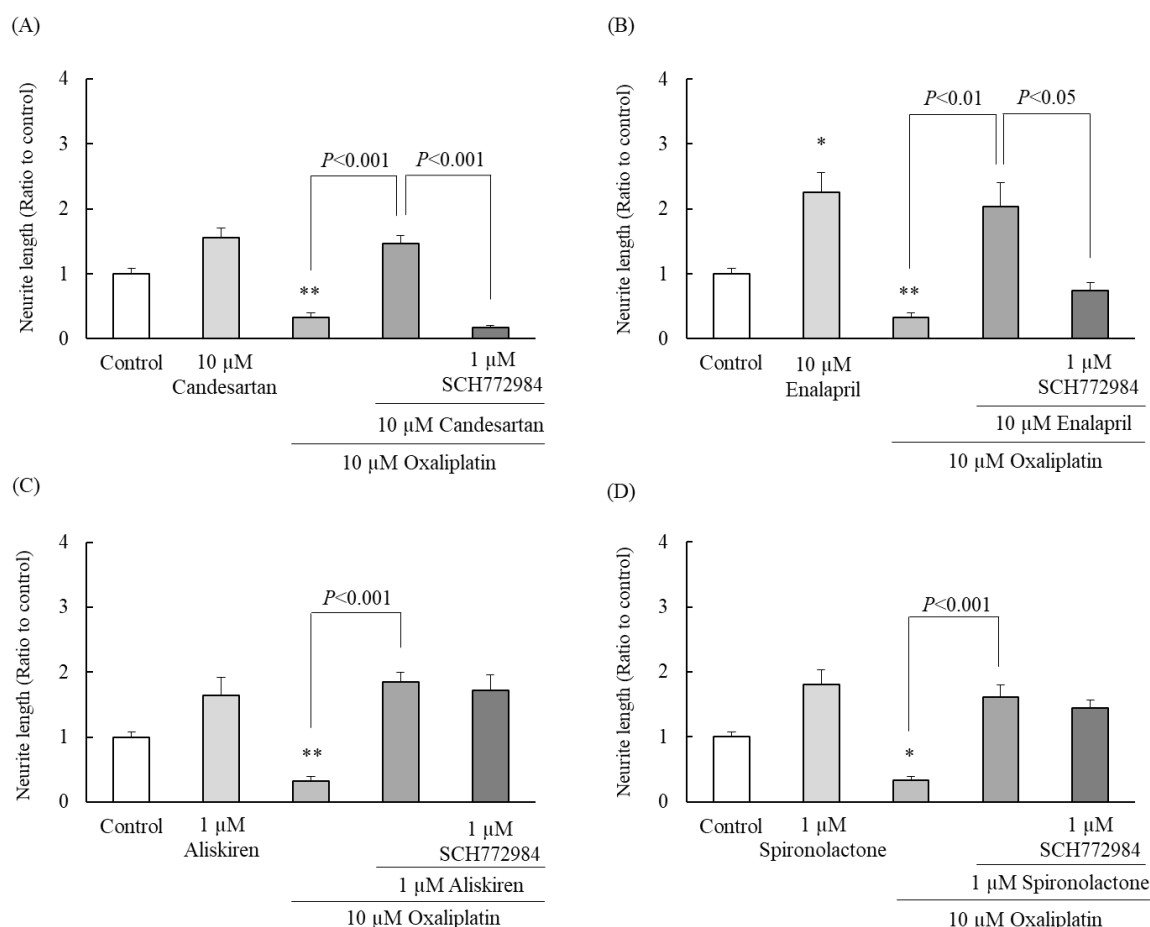


Figure 8. Effects of ERK1/2 inhibitor on RAAS inhibitors (A. candesartan, B. enalapril, C. aliskiren, D. spironolactone)-induced neuroprotective effects in PC12 cells.

Each bar indicates the mean \pm standard error of the mean (SEM) of 7-8 preparations.

* $P<0.05$ and ** $P<0.001$ vs. control.

PC12 細胞は、神経生物学および神経毒性学的研究において広く使用される神経分化モデル細胞であり、これまでに実施された多くの報告において、オキサリプラチンによる神経障害作用が評価されている (Takeshita et al., 2011; Ceresa et al., 2014; Suzuki et al., 2015; Cho et al., 2016; Kawashiri et al., 2019)。オキサリプラチンによる PC12 細胞の神経突起伸長阻害作用は、酸化ストレスおよび細胞内カルシウム濃度の低下に起因していることが報告されている (Takeshita et al., 2011; Kawashiri et al., 2019) が、OIPN 発症メカニズムの詳細は、未だ解明されていない。

本章における評価で用いたオキサリプラチンの濃度 (0.1-10 μ M) は、大腸がん患者における非結合型オキサリプラチンの血中濃度に近似している (Zhang et al., 2008; Ito et al., 2012)。また、pro-NGF は、マウス上頸神経節 (superior cervical ganglion, SCG) 細胞の生存およびアポトーシスに影響を与えることなく、SCG 細胞および PC12 細胞の神経突起伸

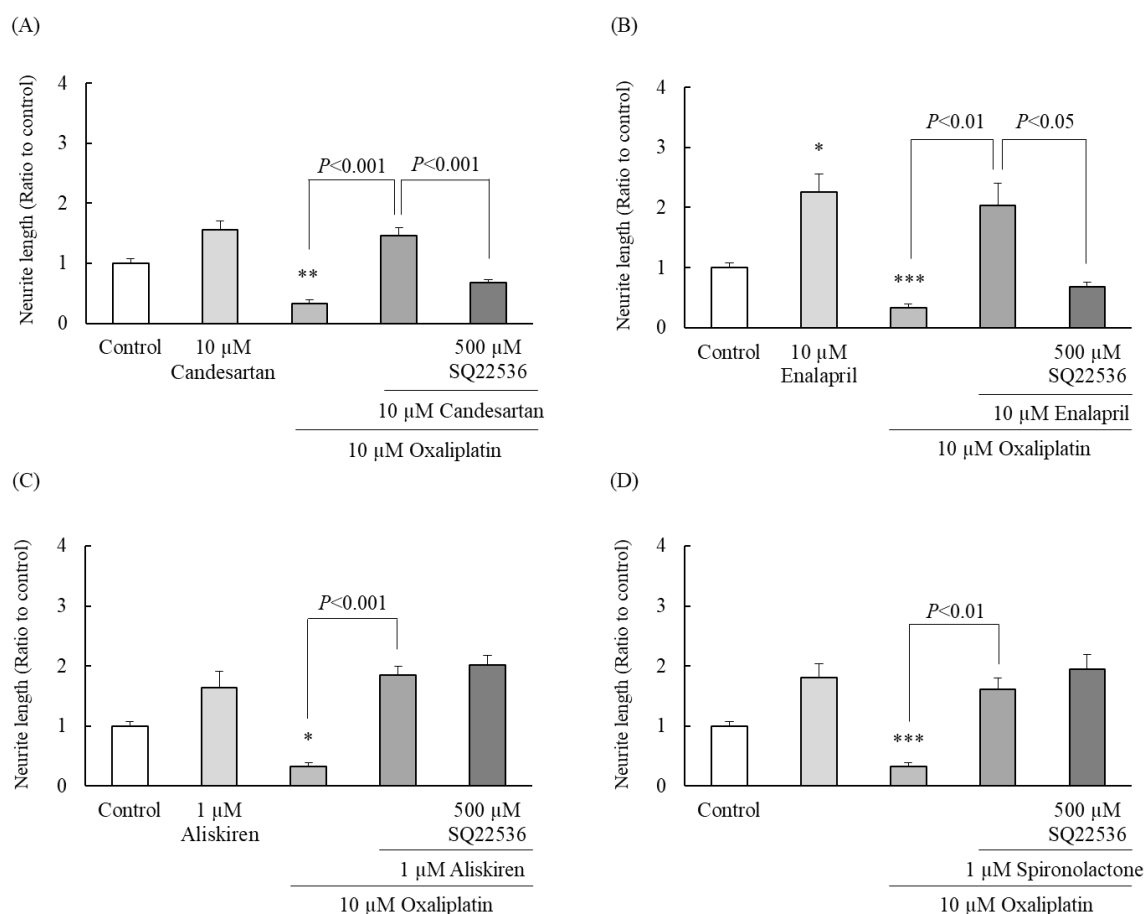


Figure 9. Effects of AC inhibitor on RAAS inhibitors (A. candesartan, B. enalapril, C. aliskiren, D. spironolactone)-induced neuroprotective effects in PC12 cells.

Each bar indicates the mean \pm standard error of the mean (SEM) of 7-8 preparations.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ vs. control.

長作用を示すことが報告されている (Fahnestock et al., 2004)。オキサリプラチン (0.1-10 μ M) は、pro-NGF により伸長した PC12 細胞の神経突起を濃度依存的に減少させた。オキサリプラチンは、ヒト血漿タンパク結合率が約 87~94%と高い薬剤である (エルプラット®点滴静注液 インタビューフォーム) が、本検討では無血清培地を用いて試験溶液を調製しているため、結合型ではなく非結合型オキサリプラチンが神経障害を惹起している可能性が高い。一方、DRG 細胞を用いた検討において、オキサリプラチンの長期曝露は、神経細胞のアポトーシスを媒介する ERK1/2 および c-Jun N 末端キナーゼ (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /ストレス活性化プロテインキナーゼ (stress-activated protein kinase, SAPK) の活性を阻害し、高濃度 NGF (100 μ M) は ERK1/2 および JNK/SAPK リン酸化を回復させ、神経細胞の生存率を増加させることが報告されている (Scuteri et al., 2010)。本章における検討と使用する細胞種は異なるが、上記の報告は、PC12 細胞を用いたカンデサルタンおよびエナラプリルの神経突起伸長メカニズムに ERK1/2 活性が関与している

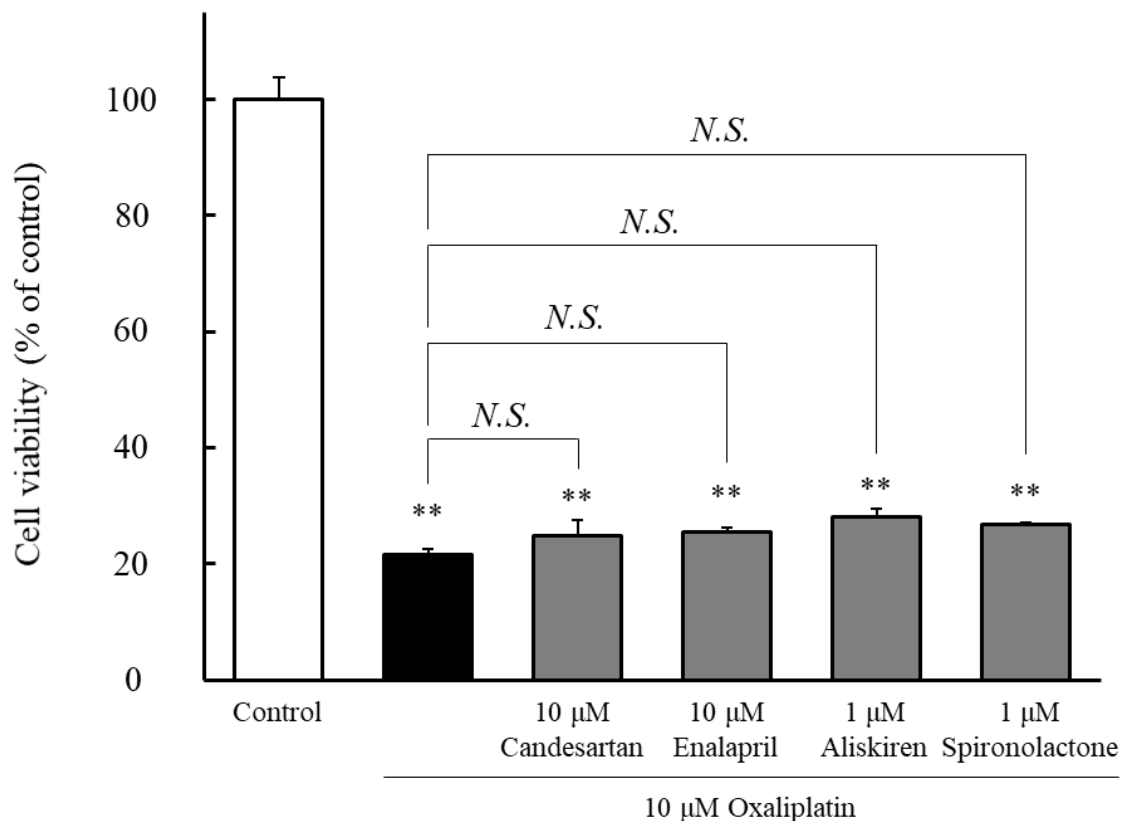


Figure 10. Effects of RAAS inhibitors on the antitumor activity of oxaliplatin.

HCT116 were incubated with 10 μ M oxaliplatin in the presence or absence of 10 μ M candesartan, 10 μ M enalapril, 1 μ M aliskiren, or 1 μ M spironolactone for 48h. Cell viability was assessed using the WST-8 method. Cell viability is expressed as the mean \pm standard error (n=4).

** $P < 0.01$ vs. control.

ことを示唆した本章の結果と類似している。

PC12 細胞は、内因性 Ang II タイプ 2 受容体 (Ang II type 2 receptor, AT2R) を発現しているが、AT1R、アンジオテンシノーゲンおよびレニンの発現は認められていない (Saito et al., 2008) ため、カンデサルタンによる AT1R 拮抗作用は発現しない。さらに、ラット血管平滑筋細胞および AT1R を発現させた PC12 細胞において、AT1R は ERK1/2 を活性化させることが報告されている (Ishida et al., 1998; Saito et al., 2008)。また、エナラプリルは ACE 阻害薬であるため、ATR を介した作用は発現しない。これらの報告より、カンデサルタンおよびエナラプリルは、AT1R 拮抗作用および ACE 阻害を介さずに ERK1/2 および AC を活性化させることが示唆される。

一方、アリスキレンおよびスピロラク톤の神経突起伸長作用には、ERK1/2 および AC の活性化が関与していなかった。アリスキレンは、スーパーオキシドジスムターゼお

よびグルタチオンペルオキシダーゼ活性増強などの抗酸化作用を介して、糖尿病性神経障害の発症・進行を抑制することが報告されている (Alkhudhayri et al., 2020)。これまでの報告では、PC12 細胞におけるオキサリプラチン誘発神経障害に対するスピロノラクトンの神経保護効果は、未だ解明されていない。従って、アリスキレンおよびスピロノラクトンほか、アジルサルタン、イルベサルタン、エプレレノンによる神経突起伸長作用の発現機序の解明、AT2R の関与の有無などについての検討が必要である。

ヒト大腸がん細胞 HCT116 を用いた抗腫瘍作用の検討において、HCT116 細胞の生存率は、10 μ M オキサリプラチンにより著しく低下した。しかし、HCT116 細胞におけるオキサリプラチンの抗腫瘍作用は、10 μ M カンデサルタン、10 μ M エナラプリル、1 μ M アリスキレンおよび 1 μ M スピロノラクトンにより影響を受けなかった。これらの結果より、上記の RAAS 阻害薬が、オキサリプラチンの抗腫瘍作用を低下させる可能性は低く、神経突起を伸長させることが示唆される。

総合考察および結論

本研究で得られた新たな知見を以下に示す。

本研究では、「OIPN に及ぼす RAAS 阻害薬の影響」に関する検討を行った。

第 1 章では、単施設の後方視的研究において、オキサリプラチン含有レジメンにおける RAS 阻害薬の併用投与が OIPN（グレード 2 以上）の発症を抑制し、その効果はオキサリプラチン累積投与量の増加に伴って強く発現することを明らかにした。また、傾向スコア解析により、患者背景のばらつきによる影響を最小限にして検討した場合においても同様の結果を得た。OIPN に対して確実な有効性を示す予防・治療法は確立されていないため、臨床現場の問題点に対してアプローチし、RAS 阻害薬の OIPN に対する抑制作用を見出すことができた。

第 2 章では、オキサリプラチン累積投与量 540 mg/m^2 を基準として急性および慢性 OIPN を定義し、急性および慢性 OIPN に及ぼす抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬を追加した RAAS 阻害薬の影響を多施設後方視的研究により検討した。その結果、オキサリプラチン含有レジメンにおける RAAS 阻害薬の併用投与は、急性および慢性 OIPN の発症をいずれも顕著に抑制することを見出した。

第 3 章では、ラット副腎褐色細胞腫由来 PC12 細胞を用いて、RAAS 阻害薬の神経突起伸長作用メカニズムを検討した。カンデサルタンおよびエナラプリルは、それぞれ AT1R 拮抗作用および ACE 阻害作用を介さずに ERK1/2 および AC を活性化させることにより、神経突起伸長を促進することが示唆された。また、神経突起伸長作用を示す同濃度のカンデサルタン、エナラプリル、アリスキレンおよびスピロノラクトンは、ヒト大腸がん細胞 HCT116 におけるオキサリプラチンの抗腫瘍作用に影響を及ぼさないことを確認した。この結果は、上記の RAAS 阻害薬が、オキサリプラチンの抗腫瘍作用に影響を及ぼすことなく、末梢神経を伸長させることを示唆している。

以上を示した本研究の結果より、抗高血圧薬である RAAS 阻害薬が、急性および慢性 OIPN の発症を有意に抑制すること、カンデサルタン、エナラプリル、アリスキレンおよびスピロノラクトンは、オキサリプラチンによる抗腫瘍作用を低下させることなく、神経突起を伸長させる可能性を明らかにすることができた。これらの知見は、今後、OIPN に対する有効な予防・治療法もしくは新規治療薬の開発を促進させるほか、ドラッグリポジショニング研究の発展にも貢献することが期待される。

謝辞

本研究の遂行および本論文の作成に際し、終始懇切な御指導と御鞭撻を賜りました松山大学大学院 医療薬学研究科 高取 真吾 准教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり、御指導激励を賜りました 松山大学薬学部 医薬情報解析学 柴田 和彦 教授、武智 研志 准教授ならびに川崎 博己 先生に謹んで感謝申し上げます。

単施設および多施設後方視的研究の遂行にあたり、多大なる御指導と御助言を賜りました 慶応義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門 河添 仁 専任講師、松山大学薬学部 臨床薬学 難波 弘行 教授、済生会西条病院 薬剤部 田中 亮裕 先生ならびに荒木 博陽 先生に謹んで感謝申し上げます。

単施設後方視的研究における統計解析において、特別なる御協力および御助言を賜りました 京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学 魚住 龍史 講師に謹んで感謝申し上げます。

多施設後方視的研究の遂行にあたり、多大なる御協力および御助言を賜りました 愛媛大学医学部附属病院薬剤部 薬剤部長 田中 守 准教授、副薬剤部長 飛鷹 範明 助教、岡山大学病院薬剤部 薬剤部長 座間味 義人 教授、牛尾 聡一郎 先生、徳島大学病院薬剤部 薬剤部長 石澤 啓介 教授、新村 貴博 先生、就実大学薬学部 臨床薬学部門 北村 佳久 教授、千堂 年昭 先生 ならびに諸先生方に謹んで感謝申し上げます。

オキサリプラチンの抗腫瘍効果に対する RAAS 阻害薬の影響に関する検討において、多大なる御協力を賜りました 九州大学大学院薬学研究院 臨床育薬学分野・臨床薬学教育センター 島添 隆雄 准教授ならびに川尻 雄大 助教に謹んで感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、種々の御協力を頂きました松山大学薬学部 医薬情報解析学研究室諸氏に感謝いたします。

大学院研究報告会にて、御助言を賜りました松山大学薬学部教員の皆様に心より御礼申し上げます。

なお、本研究の遂行にあたり、奨学金給付による経済的支援を賜りました 日本薬学会 長井記念薬学研究奨励金 (Nagai Memorial Research Scholarship from the Pharmaceutical Society of Japan) に謝意を表します。

最後に、これまで私を支えてくれた家族、全ての友人に心より感謝いたします。

参考文献

- Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. (2000) The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na (+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol.*, 406, 25-32.
- Alejandro LM, Behrendt CE, Chen K, Openshaw H, Shibata S. (2013) Predicting acute and persistent neuropathy associated with oxaliplatin. *Am J Clin Oncol.*, 36, 331-337.
- Alkhudhayri S, Sajini R, Alharbi B, Qabbani J, Al-Hindi Y, Fairaq A, Yousef A. (2020) Investigating the beneficial effect of aliskiren in attenuating neuropathic pain in diabetic Sprague-Dawley rats. *Endocrinol Diabetes Metab.*, 4, e00209.
- Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M, Alberti P, Bergamo F, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Papadimitriou K, Kalofonos HP. (2013) Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer.*, 119, 438-444.
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. (2008) A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.*, 34, 368-377.
- Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. (2007) The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature.*, 448, 204-208.
- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. (2008) Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 26, 2006-2012.
- Ceresa C, Avan A, Giovannetti E, Geldof AA, Avan A, Cavaletti G, Peters GJ. (2014) Characterization of and protection from neurotoxicity induced by oxaliplatin, bortezomib and epothilone-B. *Anticancer Res.*, 34, 517-523.
- Cersosimo RJ. (2005) Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother.*, 39, 128-135.
- Cho ES, Yi JM, Park JS, Lee YJ, Lim CJ, Bang OS, Kim NS. (2016) Aqueous extract of *Lithospermum radix* attenuates oxaliplatin-induced neurotoxicity in both in vitro and in vivo models. *BMC Complement Altern Med.*, 16, 419.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M, Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.*, 364, 1817-1825.

de Andrade DC, Teixeira MJ, Galhardoni R, Ferreira KSL, Mileno PB, Scisci N, Zandonai A, Teixeira WGJ, Saragiotto DF, Silva V, Raicher I, CuryRG, Macarenco R, Heise CO, Brotto MWI, de Mello AA, Megale MZ, Dourado LHC, Bahia LM, Rodrigues AL, Parravano D, Fukushima JT, Lefaucheur JP, Bouhassira D, Sobroza E, Riechelmann RP, Hoff PM, PreOx Workgroup; da Silva FV, Chile T, Dale CS, Nebuloni D, Senna L, Brentani H, Pagano RL, de Souza ÂM. (2017) Pregabalin for the prevention of oxaliplatin-induced painful neuropathy: A randomized, double-blind trial. *Oncologist.*, 22, 1154-e105.

Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ, Patapoutian A. (2007) TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron.*, 54, 371-378.

Ennis SL, Galea MP, O'Neal DN, Dodson MJ. (2016) Peripheral neuropathy in the hands of people with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.*, 119, 23-31.

Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. (1998) Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin Oncol.*, 25, 13-22.

Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. (2015) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.*, 54, 587-591.

Fahnestock M, Yu G, Michalski B, Mathew S, Colquhoun A, Ross GM, Coughlin MD. (2004) The nerve growth factor precursor proNGF exhibits neurotrophic activity but is less active than mature nerve growth factor. *J Neurochem.*, 89, 581-592.

Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. (2002) Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol.*, 29, 21-33.

Gauchan P, Andoh T, Kato A, Kuraishi Y. (2009) Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. *Neurosci Lett.*, 458, 93-95.

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. (2000) Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 18, 136-147.

Gornet JM, Savier E, Lokiec F, Cvitkovic E, Misset JL, Goldwasser F. (2002) Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann Oncol.*, 13, 1315-1318.

Hashikawa-Hobara N, Hashikawa N, Inoue Y, Sanda H, Zamami Y, Takatori S, Kawasaki H. (2012) Candesartan cilexetil improves angiotensin II type 2 receptor-mediated neurite outgrowth via the PI3K-Akt pathway in fructose-induced insulin-resistant rats. *Diabetes.*, 61, 925-932.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL, American Society of Clinical Oncology. (2014) Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.*, 32, 1941-1967.

Hobara N, Goda M, Yoshida N, Takatori S, Kitamura Y, Mio M, Kawasaki H. (2007) Angiotensin II type 2 receptors facilitate reinnervation of phenol-lesioned vascular calcitonin gene-related peptide-containing nerves in rat mesenteric arteries. *Neuroscience.*, 150, 730-741.

Inoue N, Ishida H, Sano M, Kishino T, Okada N, Kumamoto K, Ishibashi K. (2012) Discrepancy between the NCI-CTCAE and DEB-NTC scales in the evaluation of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.*, 17, 341-347.

Ishida M, Ishida T, Thomas SM, Berk BC. (1998) Activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) by angiotensin II is dependent on c-Src in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.*, 82, 7-12.

Ito H, Yamaguchi H, Fujikawa A, Tanaka N, Furugen A, Miyamori K, Takahashi N, Ogura J, Kobayashi M, Yamada T, Mano N, Iseki K. (2012) A full validated hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the quantification of oxaliplatin in human plasma ultrafiltrates. *J Pharm Biomed Anal.*, 71, 99-103.

Kautio AL, Haanpää M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. (2009) Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res.*, 29, 2601-2606.

Kawashiri T, Shimizu S, Shigematsu N, Kobayashi D, Shimazoe T. (2019) Donepezil ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via a neuroprotective effect. *J Pharmacol Sci.*, 140, 291-294.

Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. (2006) Oxaliplatin and axonal Na⁺ channel function in vivo. *Clin Cancer Res.*, 12, 4481-4484.

Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Lavoie Smith EM, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. (2020) Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.*, 38, 3325-3348.

Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn KA, Atherton P, Seisler D, Qamar R, Lewis GC, Grothey A. (2014) Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol.*, 32, 997-1005.

Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. (2014) Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.*, 371, 1609-1618.

Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, Kim HH, Choi JH, Kim HK, Yu W, Lee JI, Shin DB, Ji J, Chen JS, Lim Y, Ha S, Bang YJ, CLASSIC trial investigators. (2014) Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 15, 1389-1396.

Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, Kon M, Ogata Y, Takahashi K, Ishida H, Saeki H, Sakaguchi Y, Yamanaka T, Kono T, Tomita N, Baba H, Shirabe K, Kakeji Y, Maehara Y. (2015) Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol.*, 20, 767-775.

Pachman DR, Qin R, Seisler DK, Smith EML, Beutler AS, Ta LE, Lafky JM, Wagner-Johnston ND, Ruddy KJ, Dakhil S, Staff NP, Grothey A, Loprinzi CL. (2015) Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: Results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.*, 33, 3416-3422.

Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. (2011) Dose effects of oxaliplatin on persistent and transient Na⁺ conductances and the development of neurotoxicity. *PLoS One.*, 6, e18469.

Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. (2006) Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Crit Rev Oncol Hematol.*, 59, 159-168.

Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, Nalamachu S, Nieshoff E, Stacey BR, Anschel A, Tuchman M. (2013) Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 6, 79-92.

Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. (2010) Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res.*, 30, 2927-2933.

Saito M, Shinohara Y, Sasaki H, Netsu Y, Yoshida M, Nakahata N. (2008) Type 1 angiotensin receptor (AT1-R)-mediated decrease in type 2 angiotensin receptor mRNA level is dependent on Gq and extracellular signal-regulated kinase 1//2 in AT1-R-transfected PC12 cells. *J Neuroendocrinol.*, 20, 299-308.

Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci P, Linnane AW, Vitetta L. (2017) A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Support Care Cancer.*, 25, 195-204.

Scuteri A, Galimberti A, Ravasi M, Pasini S, Donzelli E, Cavaletti G, Tredici G. (2010) NGF protects dorsal root ganglion neurons from oxaliplatin by modulating JNK/Sapk and ERK1/2. *Neurosci Lett.*, 486, 141-145.

Selvy M, Pereira B, Kerckhove N, Gonneau C, Feydel G, Pétorin C, Vimal-Baguet A, Melnikov S, Kullab S, Hebbar M, Bouché O, Slimano F, Bourgeois M, Lebrun-Ly V, Thuillier F, Mazard T, Tavan D, Benmammer KE, Monange B, Ramdani M, Péré-Vergé D, Huet-Penz F, Bedjaoui A, Genty F, Leyronnas C, Busserolles J, Trevis S, Pinon V, Pezet D, Balayssac D. (2020) Long-term prevalence of sensory chemotherapy-induced peripheral neuropathy for 5 years after adjuvant FOLFOX chemotherapy to treat colorectal cancer: A multicenter cross-sectional study. *J Clin Med.*, 9, 2400.

Shinde SS, Seisler D, Soori G, Atherton PJ, Pachman DR, Lafky J, Ruddy KJ, Loprinzi CL. (2016) Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy? An ACCRU pilot trial. *Support Care Cancer.*, 24, 547-553.

Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL. (2013) Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.*, 309, 1359-1367.

Suzuki T, Yamamoto A, Ohsawa M, Motoo Y, Mizukami H, Makino T. (2015) Ninjin'yoeito and ginseng extract prevent oxaliplatin-induced neurodegeneration in PC12 cells. *J Nat Med.*, 69, 531-537.

Takeshita M, Banno Y, Nakamura M, Otsuka M, Teramachi H, Tsuchiya T, Itoh Y. (2011) The pivotal role of intracellular calcium in oxaliplatin-induced inhibition of neurite outgrowth but not cell death in differentiated PC12 cells. *Chem Res Toxicol.*, 24, 1845-1852.

Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fuji H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. (2015) Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.*, 26, 141-148.

Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi K, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. (2013) Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 14, 1278-1286.

Yoshida N, Hosokawa T, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Nakanishi M, Kokuba Y, Otsuji E, Kuroboshi H, Taniwaki M, Taguchi T, Hosoi H, Nakamura T, Miki T. (2013) Efficacy of goshajinkigan for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol.*, 2013, 139740.

Zhang W, Seymour L, Chen E.X. (2008) Determination of intact oxaliplatin in human plasma using high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B: Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 876, 277-282.

Zhao M, Isami K, Nakamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. (2012) Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. *Mol Pain.*, 8, 55.

エルプラット®点滴静注液 インタビューフォーム 第16版. 株式会社ヤクルト本社

辛島 裕士. (2017) 炎症性疼痛と TRPA1. 日本ペインクリニック学会誌, 24, 4, 308-317

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. (2019) 高血圧治療ガイドライン 2019. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版

主要論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Uchida M, Kawazoe H, Takatori S, Namba H, Uozumi R, Tanaka A, Kawasaki H, Araki H. (2018) Preventive effects of renin-angiotensin system inhibitors on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A retrospective observational study. *Clin Ther.*, 40 (7), 1214-1222, doi: 10.1016/j.clinthera.2018.05.011.
2. Uchida M, Ushio S, Niimura T, Takechi K, Kawazoe H, Hidaka N, Tanaka A, Araki H, Zamami Y, Ishizawa K, Kitamura Y, Sendou T, Kawasaki H, Namba H, Shibata K, Tanaka M, Takatori S. (2022) Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors prevent the onset of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A retrospective multicenter study and *in vitro* evaluation. *Biol. Pharm. Bull.*, 45 (2), 226-234, doi: 10.1248/bpb.b21-00852