HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マグネシウム投与によるシスプラチン起因性腎障害の予防効果およびその機序の解明［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	齋藤, 佳敬
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第12744号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65355
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshitaka_Saito_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）氏　名　　齋藤　佳敬

審査担当者	主　査	教　授	井関　健
	副　査	教　授	菅原　満
	副　査	准教授	武隈　洋
	副　査	准教授	小林　正紀

学 位 論 文 題 名

マグネシウム投与によるシスプラチン起因性腎障害の予防効果およびその機序の解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

シスプラチン(CDDP)は DNA 鎖内・鎖間に架橋を形成し抗腫瘍効果を発揮する、肺がん、胃がんなどの治療におけるキードラッグである。その投与に伴い出現する有害事象の中でも腎障害(CDDP-induced nephrotoxicity; CIN)は、当薬物の用量制限毒性としてそのマネージメントが特に重要視されている。近年マグネシウム(Mg)の投与が CIN の予防・軽減に有用であることが報告されたが、これらの報告は内服・経静脈投与の併用時の結果であり、内服の不確実さ、Mg のバイオアベイラビリティの低さなどが問題点として挙げられる。そこで著者は臨床研究で Mg の経静脈前投薬単独による CIN 予防・軽減効果を評価した。
また、CIN は近位尿細管の障害が主であると報告されているが、同部位での CDDP の取り込みには側底膜側の organic cation transporter 2 (OCT2)の関与が、同部位からの排出には刷子縁膜側に存在する multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) の関与が示唆されている。さらに、低 Mg 血症モデルラットで rOct2 の発現量が上昇することが報告されている。Mg は Na^+/K^+ ATPase をはじめとした数多くの酵素の補因子としてエネルギー代謝、細胞膜構造の安定化等に寄与していることから、Mg が CDDP 輸送に関わる腎トランスポータ発現に影響を与える可能性が推察される。そこで著者は Mg の CIN に対する予防・軽減機序が rOct2、rMate1 の発現量調節による腎プラチナ(Pt)量の減少であると仮説を立て、基礎的な検証を行った。

1. 頭頸部がん患者における Mg 経静脈前投薬による CIN 予防・軽減効果の検証(臨床研究)

本検討では Mg の CIN に対する腎保護作用について、併用抗がん薬の影響を排除できる単一の化学療法レジメンで検討を行った。頭頸部がん治療における DCF (CDDP、ドセタキセル、フルオロウラシル)療法において、従来のハイドレーション+マンニトールによる CIN 予防法に Mg 硫酸塩 20 mEq/回の経静脈前投薬を追加し、Mg 未投与のコントロール群と CIN の出現率、重症度について比較検討した。

両群間(各 29 名)での治療プロトコルは Mg 投与の有無以外はすべて同一であり、かつ患者背景に差はみられなかった。主評価項目に設定した DCF 全治療コースにおける CIN の出現は Mg 群では 0 名、コントロール群では 6 名(20.7%)であり、Mg の前投薬により有意に CIN の出現が抑制された。また、副次的評価項目として設定した CDDP 投与に伴う血清クレアチニン値の上昇およびクレアチニンクリアランスの低下についても Mg の併用により 1 サイクル目から各々有意に抑制

された。CIN の出現に関するリスク・予防因子を単変量解析にて検討したところ、治療開始前の患者の臨床検査値はその出現に影響を与えないこと、Mg の前投薬がその予防因子である一方で、非ステロイド性抗炎症薬の併用がそのリスク因子であることが明らかとなった。

DCF 療法の奏効率(完全奏効＋部分奏効)は両群間で差は認められず、Mg の併用は DCF 療法の抗腫瘍効果に影響を与えなかった。また、DCF 療法に伴う有害事象の重症度について検討したところ、両群間で有意な差はみられなかった。このことから、Mg の投与は CDDP を含む化学療法の抗腫瘍効果ならびに CIN 以外の有害事象のプロファイルに影響を与えないことが示唆された。

これらの結果から、Mg の経静脈前投薬は CDDP を含む化学療法の抗腫瘍効果、安全性に影響を与えることなく CIN を予防・軽減することが示唆された。

2. Mg 投与による CIN 予防・軽減機構の検証(基礎研究)

既報を参考に 2.5 mg/kg の CDDP を週 1 回腹腔内投与し、これを単回あるいは 3 回反復投与することにより CDDP 投与モデルラットを作成した。生理食塩水のみ投与のコントロール群、Mg (40 mg/kg)単独群、CDDP 単独群、CDDP + Mg (40 mg/kg)併用群の 4 群で検討を行った。

血清クレアチニン値は CDDP 初回投与 5 日後から有意に上昇し、その後も高値が持続したが、この上昇は Mg の併用により有意に抑制された。また、腎サンプルから抽出した近位尿細管障害マーカーである kidney injury molecule-1 の mRNA 発現量も Mg の併用により低下したため、Mg の投与が CIN を軽減したことが確認された。腎臓内 Pt 量について検討したところ、単回投与後、3 回反復投与後ともに Mg の併用により有意に低下した。

CDDP の単回投与に伴い rOct2 発現量は有意に上昇したが、rMate1 発現量は不変であった。これらの発現変動は Mg の併用により更なる変動が認められ、CDDP 単独投与時と比較して rOct2 発現量は約 60%低下し、rMate1 発現量は約 1.7 倍に上昇した。このことから、単回投与時の Mg による CIN 軽減機序は rOct2 の発現量低下ならびに rMate1 発現量上昇に伴う腎 Pt 量の減少であると考えられた。一方、3 回反復投与後では rOct2、rMate1 の発現量が CDDP、Mg 投与の影響を受けなかったため、近位尿細管への CDDP の取り込みに関与が示唆されている copper transporter 1 (rCtr1)の発現量を検討したところ、CDDP と Mg の併用によりその発現量が有意に低下した。単回投与時には Ctr1 の発現量が CDDP、Mg 投与の影響を受けなかったことから 3 回反復投与後の腎 Pt 量の低下には Ctr1 の発現量低下が関与している可能性が示唆された。

また、Mg が投与量依存的に CIN を軽減するかを CDDP 単回投与、20 mg/kg の Mg を用いて検討したところ、40 mg/kg の Mg を併用した群で認められた血清クレアチニン値の上昇抑制、腎臓内 Pt 量の低下は 20 mg/kg　Mg 併用群では確認されなかった。また、rMate1 の発現量は Mg 投与量の影響を受けなかったが、rOct2 は Mg の投与量依存的に発現量が低下した。これらの結果から単回投与時には Mg が投与量依存的に rOct2 の発現量を低下させることにより腎 Pt 量を減少させ、CIN を軽減する可能性が示唆された。この結果を受けて著者は今後 Mg を CIN 予防目的に用いる際の至適投与量を探索する臨床研究を実施予定である。

以上、著者は Mg の経静脈前投薬は CIN の出現・重症化を抑制可能な安全性が高い予防法であることを臨床研究で明らかにした。また、基礎研究でその効果は腎臓内 Pt 量の減少によること、Mg は単回投与時には rOct2、rMate1 の発現量を調節することにより、3 回反復投与時には rCtr1 の発現量を低下させることにより腎臓内 Pt 量を減少させることを明らかにした。また、Mg は投与量依存的に CIN を軽減する可能性があることを見出し、トランスレーショナルリサーチの基礎を構築した。本検討の結果は CDDP を用いた化学療法の安全な施行、治療効果の向上に大きく貢献するものである。

よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。