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［全文の要約］
Author(s)	齋藤, 佳敬
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：薬学部図書室】 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/65356
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshitaka_Saito_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）　氏　名　　齋藤　佳敬

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

【序論】

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、胃がんなどの薬物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。そこで本研究では Mg の経静脈前投薬単独による CIN 予防・軽減効果の評価を目的として、臨床研究を実施した。

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、Yokoo らは低 Mg 血症モデルラットで rOct2 の発現量が上昇することを報告している。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 輸送にかかわる腎トランスポータ発現に何らかの影響を与える可能性が推察される。本研究では 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。

【結果及び考察】

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)はコントロール群 89.7%、Mg 群 96.6%であり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 CIN 以外の有害事象の重症度について検討したところ、両群間で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 群で検討を行い、初回薬液投与直前、各投与 120、168 時間後に体重測定、採血を実施し、最終薬液投与の 168 時間後に腎臓を摘出した。

血清クレアチニン値は CDDP 初回投与 5 日後から有意な上昇が認められ、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、CDDP 3 回反復投与後の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 の発現量は CDDP、Mg 投与の影響を受けなかったことから、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)の発現量に CDDP および Mg が与える影響について今後検討する予定である。

CDDP による rOct2、rMate1 の発現変動が単回投与時と 3 回反復投与時で異なることが確認された。既報では rOct2 の発現量が CDDP の単回投与により低下することが示されていたが、本研究ではその発現量が上昇した。本研究で用いた CDDP の投与量である 2.5 mg/kg は CDDP 単回投与に関する既報で用いられた 7-10 mg/kg と比較すると約 30-40%と少量である。腎臓内 Pt 量が 3 回反復投与時では単回投与時と比較して約 2 倍に増加していることを考慮すると、腎臓内 Pt 量が腎トランスポータの発現量を調節する因子であり、その結果 rOct2、rMate1 の発現変動に相違がみられた可能性が考えられた。

【結論】

以下に本研究で得られた成果を示す。

1. Mg は CDDP 投与前に経静脈投与することにより、抗腫瘍効果を損なわずに CIN の出現率を低減させ、その重症化も抑制する安全かつ有用な予防法である。
2. Mg による CIN 予防・軽減効果は腎臓内 Pt 量の減少によるものである。
3. 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腎臓内 Pt 量を減少させるが、3 回反復投与時にはこれらの発現量を変化させずに腎 Pt 量を減少させる。