

氏名 (生年月日) 久米 学^{まなぶ} (1973年9月12日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博 第192号

学位授与の日付 2014年3月15日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 シスプラチンを含むがん化学療法時の血中白金濃度推移と腎機能マーカーの変動に関する研究

論文審査委員 (主査) 教授 安井 裕之

(副査) 教授 西口 工司

(副査) 教授 矢野 義孝

論文内容の要旨

シスプラチン (CDDP) は、固形癌に対して世界中で幅広く使用されている抗癌剤の1つである。しかし、投与後に発現する末梢神経障害や腎障害などの用量制限毒性が問題となり、治療完遂に至らないケースも認められる。CDDPは主に腎臓から体外へ排泄され、血漿中の遊離体 CDDP は投与後速やかに消失するが、血漿中の総 CDDP は相対的に半減期が長く、投与後も血漿中あるいは組織中に長期間滞留することが報告されている。加えて、血漿中に長期間残存する白金 (Pt) 濃度と CDDP による末梢神経障害や聴覚毒性の重篤度との関連が報告されている。

シスタチン C (CysC) は、腎糸球体濾過によって体内から消失すること、その体内産生量が年齢、性別、筋肉量や運動などの影響を受けにくいことの原因から、クレアチニン (Cr) に代わる糸球体濾過速度マーカーとして期待されている。CDDP による腎障害は近位尿細管を傷害することにより発現することが知られており、CDDP を含むがん化学療法施行時における腎機能低下を検出するマーカーとして、CysC は Cr よりも優れていると報告されている。一方で、CysC は薬剤や炎症状態等の病態により影響を受けることから、その変動要因について検討する必要があると考えられる。

本研究では、CDDPの適正使用を目的として、食道癌に対する標準的治療法である5-FU/CDDP (FP) 療法を取り上げ、血中Pt濃度推移と腎機能マーカーとの相関性ならびにそれらの変動要因について検討を行った。第1章ではFP療法施行時のPt、Cr及びCysCの血中濃度推移、第2章では血中Pt濃度に及ぼす手術の影響、第3章では培養癌細胞におけるCysC分泌に及ぼすDEXの影響について検討を行い、以下の結論を得た。

第1章：5-FU/CDDP療法施行時の白金、クレアチニン及びシスタチンCの血中濃度推移

食道癌術前化学療法あるいは術後補助化学療法としてFP療法を施行した食道癌患者6例を対象として、血漿中Pt濃度推移と血清Cr濃度及び血清CysC濃度との相関性に基づき、血清CysC濃度の変動要因について検討した。FP療法は、5-FU (800 mg/m²) / CDDP (80 mg/m²) 2サイクルを1コースとして行なった。血清Crは、CDDP投与後7日以内に変動は認められなかった。一方、血清CysC濃度は、全被験者において、第1サイクル、第2サイクルともにCDDP投与後7日以内に上昇 (123%~143%) が認められ、10日程度でベースライン値へ回復した。また血清Cr濃度では各サイクル開始時に有意差は認められなかったが、血清CysC濃度では第1サイクル開始時と比較して第2

サイクル開始時では有意な上昇が認められた。これらのことから、血清CysC濃度の変化から、CDDPによる早期の腎機能低下を評価できる可能性が示された。一方、CDDP投与2日後の血漿中Ptの消失と血清CysC濃度の変動の間に相関が認められなかったことから、CDDP投与初期においては血清CysC濃度は腎機能以外の要因でも変動する可能性が示唆された。この場合、血清CysC濃度を用いてGFRを推定すると、血清Crと比べて19%あるいはそれ以上に腎機能を低く見積もることが示唆された。

第2章：血漿中白金濃度に及ぼす手術の影響

手術に伴う全身状態の変化が血漿中Pt濃度に及ぼす影響を検討することを目的として、術前FP療法施行後に胸腔鏡下食道亜全摘術を施行した食道癌患者6症例を対象に、手術前後における血漿中Pt濃度、血清Cr濃度及び血清CysC濃度の変動について検討した。CDDP最終投与から手術までの期間は、中央値として34日であった。CRPの中央値は、手術前の0.13 mg/dLから手術7-8日後の8.3 mg/dLへと有意に上昇した ($p<0.05$)。血漿中Pt濃度は、手術前の中央値である330 ng/mLから手術1日後の中央値である99.0 ng/mLへと顕著に低下したが、手術に伴う出血量や輸血量との間に相関は認められなかった。また、一次消失を仮定した血漿中Ptの半減期は手術後に延長する傾向を認めた。一方、血清Cr濃度および血清CysC濃度は手術後に低下する傾向を認めたが、手術前後において統計学的な有意差は認められず、これらの変動が血漿中Pt濃度に与える影響は小さいと考えられた。血清アルブミン (Alb) は手術前と比較して手術7日後まで有意な低下が認められた ($p<0.05$)。術後のAlbの低下は、手術に伴う全身炎症状態により血管透過性が亢進したことで、Albが組織間隙へ移行したためと考えられた。血漿中のCDDPは90%程度がAlbとの結合体で存在していることから、手術後の急激な血漿中Pt濃度の低下は、腎排泄能の亢進に比して、血中から組織間隙へのAlbの移行に伴う結合体Ptの組織間隙への移行による影響が大きいと考えられ、手術による全身炎症状態と血中でのCDDPの長期滞留との関連が示唆された。

第3章：培養癌細胞におけるシスタチンC分泌に及ぼすデキサメタゾンの影響

血清CysC濃度はステロイド投与によって上昇することが報告されており、基礎的研究においても、デキサメタゾン (DEX) は子宮頸癌由来 HeLa 細胞からのCysC細胞外分泌を亢進することが報告されている。そこで、FP療法開始時に前投薬として使用されるDEXに着目し、食道癌由来を含む3種類の培養細胞 (食道癌由来 KYSE150 細胞、肺癌由来 A549 細胞、腎癌由来 Caki-2 細胞) を用いて、細胞からのCysC分泌量に対するDEXの影響について検討するとともに、CDDP、5-FU 及び glucocorticoid receptor antagonist である mifepristone (RU-486) の影響について検討を行った。用いた細胞において、CysCの細胞外分泌量は培養日数の経過にともない上昇し、DEX添加によりその分泌量はさらに増加した。DEXによるCysC分泌量の増加は、CDDP及び5-FU併用の影響を受けず、DEXによるCysC分泌量の増加はRU-486併用によりほぼ完全に抑制された。また、食道癌由来 KYSE150 細胞において、臨床血中濃度ではDEXによる細胞毒性は認められなかった。以上のことから、第1章で観察されたCDDP投与初期の血清CysC濃度の一過性の上昇は、腎機能低下以外にFP療法開始時に前投薬として使用されるDEXとの関連が示唆された。

本研究では、CDDPの適正使用を目的として、血漿中Pt濃度、血清中Cr及びCysC濃度の相関解析に基づき、FP療法施行時の長期Pt血中濃度推移と腎機能マーカーの相関性ならびにそれらの変動要因について検討を行った。その結果、FP療法を施行した食道癌患者において、(1) 血清CysC濃度の変動にDEXが関与すること、(2) 血漿中Pt濃度は手術に伴う全身炎症状態により低下すること、を明らかにした。これらの成果は、血漿中Pt濃度及び血清CysC濃度が腎機能以外の要因で変動することを明らかにしたものである。(1) より、血清CysC濃度は腎機能の変化に加えて、糖質コルチコイド濃度によっても影響を受ける可能性があることから、ステロイド使

用時は CysC を腎機能マーカーとして使用すべきではないと考えられた。(2) より、手術に伴う全身炎症状態によって、Pt の血中から末梢組織への移行量が増大することならびに全身炎症状態と CDDP の長期滞留との関連が示唆されたことは、CDDP による神経障害の発現要因の解明につながる有用な知見であると考えられた。

以上のことから、本研究成果は CDDP の適正使用に貢献できるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

シスプラチン (CDDP) は、固形癌に対して世界中で幅広く使用されている抗癌剤の 1 つであるが、投与後に発現する末梢神経障害や腎障害などの用量制限毒性が問題となり、治療完遂に至らないケースも認められる。CDDP は主に腎臓から体外へ排泄されるが、血漿中の総 CDDP は相対的に半減期が長く、投与後も血漿中あるいは組織中に長期間滞留することが報告されている。最近では、血漿中に長期間残存する白金 (Pt) 濃度と CDDP による末梢神経障害や聴覚毒性の重篤度との関連が報告されている。

一方、シスタチン C (CysC) は、腎糸球体濾過によって体内から消失すること、その体内産生量が年齢、性別、筋肉量や運動などの影響を受けにくいことの原因から、クレアチニン (Cr) に代わる糸球体濾過速度マーカーとして期待されている。CDDP による腎障害は近位尿細管を傷害することにより発現することが知られており、CDDP を含むがん化学療法施行時における腎機能低下を検出するマーカーとして、CysC は Cr よりも優れていると報告されている。しかし、CysC は薬剤や炎症状態等の病態により影響を受けることから、その変動要因について検討する必要があると考えられている。

このような背景を踏まえ、著者は CDDP の適正使用を目的として、食道癌に対する 5-FU/CDDP (FP) 療法を施した患者検体を用いて、血中 Pt 濃度推移と腎機能マーカーとの相関性ならびにそれらの変動要因に関する研究を行い、その成果を三章にわたり記述した。

第 1 章では、FP 療法を施行した食道癌患者 6 例を対象として、血漿中 Pt 濃度と血清 Cr 濃度及び血清 CysC 濃度との相関性に基づき、血清 CysC 濃度の変動要因について検討した。その結果、血清 CysC 濃度の変化から、CDDP による早期の腎機能低下を評価できる可能性が示された。一方、CDDP 投与 2 日後の血漿中 Pt の消失と血清 CysC 濃度の変動の間に相関が認められなかったことから、CDDP 投与初期における血清 CysC 濃度は、腎機能以外の要因でも変動する可能性が示唆された。

第 2 章では、手術に伴う全身状態の変化が血漿中 Pt 濃度に及ぼす影響を目的として、術前 FP 療法施行後に胸腔鏡下食道亜全摘術を施行した食道癌患者 6 症例を対象に、手術前後における血漿中 Pt 濃度について検討した。その結果、血清アルブミン (Alb) は手術前と比較して術後に有意な低下が認められた。血漿中の CDDP は 90% が Alb と結合していることから、手術後の急激な血漿中 Pt 濃度の低下は、腎排泄能の亢進と比べて、血中から組織間隙への Alb の移行に伴う結合体 Pt の組織間隙への移行による影響が大きいと考えられ、手術による全身炎症状態と血中での CDDP の長期滞留との関連が示唆された。

第 3 章では、血清 CysC はステロイドによって上昇することが報告されているため、FP 療法開始時に前投薬されるデキサメタゾン (DEX) に着目し、食道癌由来を含む 3 種類の培養細胞を用いて CysC 分泌に対する DEX の影響について検討した。DEX による CysC 分泌量の増加は、glucocorticoid receptor antagonist である mifepristone によりほぼ完全に抑制されたため、第 1 章で観察された CDDP 投与初期の血清 CysC 濃度の一過性の上昇は、腎機能低下以外に前投薬として使用される DEX との関連が示唆された。

以上、3 章にわたる研究の成果は、臨床のがん治療における CDDP の適正使用において基本となる知見および情報を提供するものである。