

## [総 説]

## 抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序

荒川 和彦 鳥越 一宏 葛巻 直子 鈴木 勉 成田 年

星薬科大学薬品毒性学教室

(2010年12月2日受理)

**[要旨]** 抗がん剤による末梢神経障害は、古くから知られているにもかかわらず、その発生機序の詳細には不明な点が多く、未だに有効な治療法が存在しないのが現状である。末梢神経障害は、患者の Quality of Life (QOL) を低下させ、抗がん剤の投与量の減量や治療の中止を余儀なくされる場合が多く、用量制限毒性となることもある。したがって、がん化学療法を継続していくうえで、末梢神経障害の予防法と治療法の確立はきわめて重要である。本稿では、抗がん剤による末梢神経障害の分類と評価法、対処法の現状について紹介するとともに、使用頻度が高く、臨床上問題となっている抗がん剤に関連した末梢神経障害について、臨床像と臨床で実践されている対処法、さらに、発現機序の解明に関する研究報告をもとに概説する。

キーワード：抗がん剤、末梢神経障害、神経障害性疼痛、発現機序、副作用管理

## はじめに

近年のがん治療は集学的治療 (combined modality chemotherapy) が行われており、抗がん剤によるがん薬物療法は、治療効果の高い新規抗がん剤の開発や投与方法の開発によって、患者の生存期間の延長に寄与し、手術療法や放射線療法と並んで、がん治療における三大治療法として重要な役割を担っている。また、抗がん剤に対する支持療法の進歩により、多くの抗がん剤において、最大耐容量 (maximum tolerated dose : MTD) まで投与量を増やすことができるようになった。しかしながら、抗がん剤による末梢神経障害は、古くから知られているにもかかわらず、その発生機序の詳細には不明な点が多く、未だに有効な治療法が存在しないのが現状である。抗がん剤による末梢神経障害は、その出現や増悪によって患者の QOL (Quality of Life) が著しく低下し、日常生活に支障をきたす。さらに、抗がん剤の投与量の減量や治療の中止を余儀なくされる場合が多く、用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) となることもある。したがって、がん薬物療法を継続していくうえで、末梢神経障害の予防と治療の確立はきわめて重要である。

本稿では、抗がん剤による末梢神経障害の分類と評価法、対処法の現状について紹介するとともに、使用頻度が高く、かつ臨床上問題となっている抗がん剤、ピンカアルカロイド系抗がん剤である vincristine、白金製剤である cisplatin と oxaliplatin、タキサン系抗がん剤である paclitaxel、bortezomib、thalidomide に関連した末梢神経障害

について、臨床像と臨床で実践されている対処法、さらに、発現機序の解明に関する研究報告をもとに概説する。

## 抗がん剤による末梢神経障害の分類

末梢神経障害の分類には、症候学的分類や病理組織学的分類、単神経炎や多発神経炎といった障害の分布様式に基づく分類がある。本稿では、薬物による末梢神経障害の病因や発現のメカニズムに密接に関連すると考えられる症候学的分類と病理組織学的分類について述べることにする。

まず、症候学的分類は、感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害に分類される。

感覚神経障害は、感覚の鈍麻から異常感覚が種々の程度に混在したかたちで現れ、手袋や靴下を履いているような部分に神経障害が分布 (glove and stocking 型) し、末梢にいくほど症状が強くなるのが特徴である。さらに、感覚神経障害の表現型として、感覚鈍麻 (hypesthesia)、異常感覚 (dysesthesia : 刺激なし、paresthesia : 刺激あり)、感覚脱失 (anesthesia)、感覚過敏 (hyperesthesia, allodynia) に分けられる<sup>1)</sup>。運動神経障害は、感覚障害に加えて、四肢遠位部優位の筋萎縮と筋力の低下、弛緩性麻痺を呈する。四肢の腱反射の低下や消失がみられ、それは遠位にいくほど顕著となる。自律神経障害は、血圧や腸管運動、不随意筋に障害が発生し、排尿障害や発汗異常、起立性低血圧、便秘、麻痺性イレウスなどがみられることがある。

一方、病理組織学的分類としては、主たる神経の障害を受けた部位によって、軸索障害 (axonopathy)、神経細胞体障害 (neuronopathy)、髄鞘障害 (myelinopathy) に分類される<sup>2)</sup>。薬剤による末梢神経障害のイメージを図1に示す。

問合せ先：荒川和彦 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室  
E-mail: ds905@hoshi.ac.jp

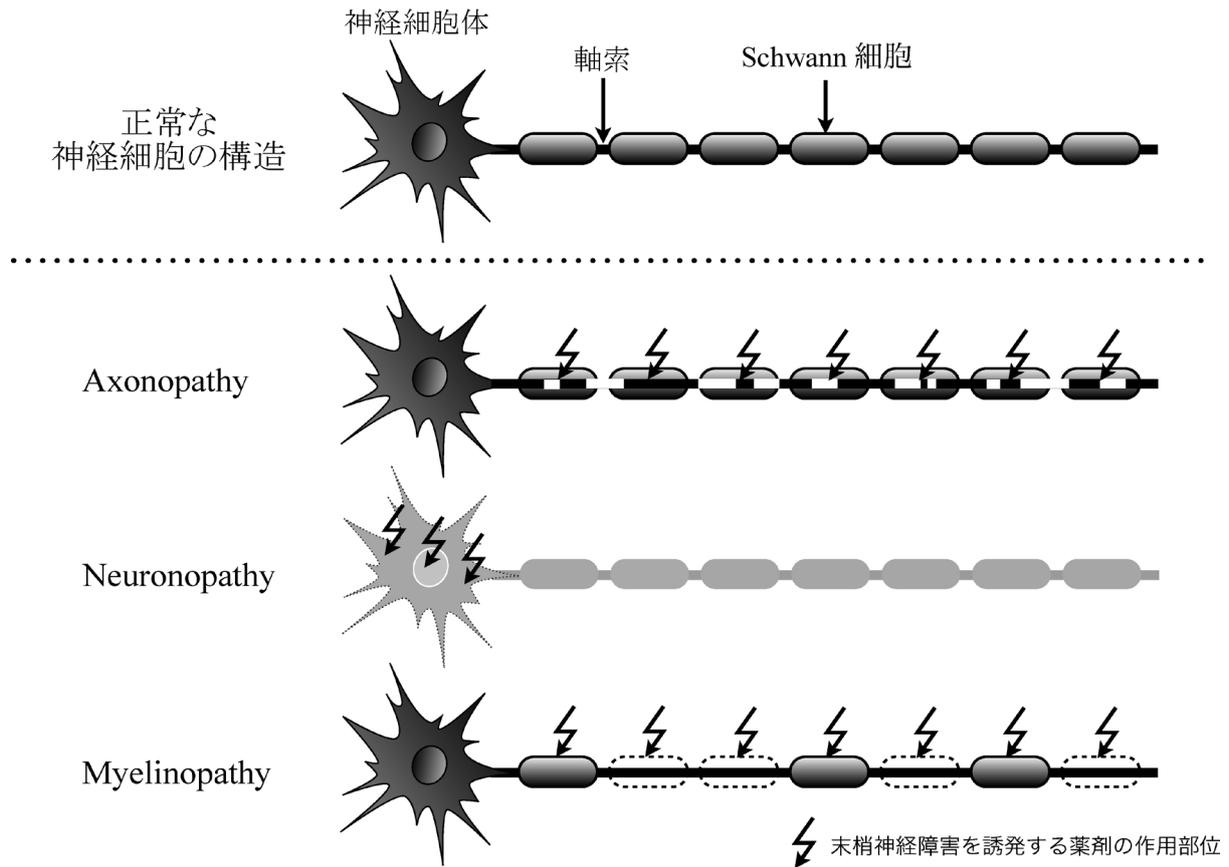


図1 薬剤性末梢神経障害の模式図（文献2より引用改変）

軸索障害は、薬剤性末梢神経障害で最も多くみられる障害である。病変の主座は軸索にあり、神経細胞体は比較的保たれ、二次的に髄鞘が障害される末梢神経障害である。一般的には太く、かつ長い軸索から障害が発生する。臨床的には、四肢末梢から始まる glove and stocking 型の感覚障害の分布を示すことが多い。神経細胞体は保たれているため、早期の薬剤中止により回復が見込まれるのが特徴である。代表的な薬剤としては、微小管障害作用を有するビンカルカロイドやタキサン系抗がん剤、また機序は不明確ではあるが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬があげられる。

神経細胞体障害は病変の主座が細胞体にあるもので、主に脊髄後根神経節（DRG：dorsal root ganglion）細胞の細胞死によって発生し、軸索や髄鞘は二次的に障害される末梢神経障害である。DRG 細胞は、血液-神経関門（BNB：blood-nerve barrier）が存在せず、脆弱であり、薬剤による障害を受けやすい構造となっている。DRG 細胞の細胞死により、神経細胞体そのものが消滅してしまうため、軸索や髄鞘の再生はみられない。よって、薬剤中止後も回復が見込めないことが多い。軸索の短い神経細胞体も障害されることから、感覚障害は四肢末梢とともに体幹や顔面にも発生する。代表的な薬剤としては、cisplatin などの白金

製剤がある。

髄鞘障害は、病変の主座が髄鞘、すなわち Schwann 細胞にある末梢神経障害である。軸索と神経細胞体は比較的保たれている。髄鞘が一時的に脱落しても、軸索が比較的保存されているため、病変としては節性脱髄を示す。節性脱髄による伝導ブロックによって、運動障害が出現しやすく、感覚障害は微弱な場合が多いことが特徴である。Schwann 細胞の髄鞘形成能は軸索の再生に比べて再生力が強いことから、早期に薬剤を中止すれば回復は良好なことが多い。しかしながら、薬剤投与の中止が遅れた場合、節性脱髄が高度となり、二次的な軸索変性が発生するため、回復が見込めないこともある。頻度は低いが、amiodarone, interferon- $\alpha$ , tacrolimus など特定の薬剤で出現する。

薬剤による末梢神経障害の分類と特徴、代表的な薬剤と、いままでに報告されている発症機序について表1にまとめた。

#### 抗がん剤による末梢神経障害の評価

がん診療における末梢神経障害の評価は、他の神経疾患（ギラン・バレー症候群：Guillain-Barré syndrome, 慢性

表 1 薬剤性末梢神経障害の分類と発症機序 (文献 2 より一部引用改変)

神経障害の分類	病変の主座	特徴	臨床症状	原因となる薬剤	想定されている発症機序
Axonopathy 軸索障害	軸索	薬剤性神経障害で最も多くみられるタイプ 遠位逆行性軸索変性の様式が多い 神経細胞体は保持され、二次的に髄鞘が障害 臨床症状が出現する前に末梢神経伝導検査において異常を検知することが可能 早期に薬剤を中止すれば改善	Glove and stocking 型の感覚障害が発生する 遠位優位の筋萎縮が起きる場合もある	Paclitaxel Vincristine Colchicine HMG-CoA Reductase inhibitor Thalidomide Bortezomib	微小管阻害作用による軸索輸送障害 Coenzyme Q10 低下による抗酸化作用の減弱 Selenoprotein 生成抑制による構造保持障害 ホメオオスターシスの破綻 微小血管障害による神経の機能低下 神経栄養因子の機能障害 微小管重合異常・細胞骨格異常に伴う軸索輸送障害・細胞死 小胞体・ミトコンドリア障害・蛋白分解阻害による脱髄 異常蛋白質蓄積による小胞体ストレス カルシウムホメオオスターシス異常に伴うアポトーシス ユビキチン化蛋白と poly(A)RNAs の核内蓄積と mRNA の転写活性の低下
Neuronopathy 神経細胞体障害	神経細胞体 (DRG)	DRG における神経細胞の細胞死によって発生し、二次的に軸索と髄鞘が障害を受ける 神経細胞体の消失によって、軸索と髄鞘の再生はみられない 薬剤中止後も回復は困難	感覚障害を呈する 四肢末梢とともに顔面や体幹の神経も障害を受ける	Cisplatin Oxaliplatin	Bax 蛋白や cytochrome c などのミトコンドリアストレス障害の経路を介した DRG のアポトーシス
Myelinopathy 髄鞘障害	髄鞘 (Schwann 細胞)	髄鞘が一時的に脱落しても軸索が比較的保存されているために節性脱髄を示す 早期に薬剤を中止すれば改善	運動障害が出現しやすく、感覚障害は微弱	Amiodarone Interferon- $\alpha$ Tacrolimus	Schwann 細胞内への薬剤やその代謝物の蓄積 T 細胞系活性化による自己免疫機序

炎症性脱髄性多発神経炎：chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 傍腫瘍性ニューロパチー：paraneoplastic neuropathy など）を鑑別したうえで、患者からの問診と身体診察所見に基づいて評価を実施しているのが現状である。知覚検査や腱反射、握力検査など、それぞれに対応した神経学的な検査法が存在するものの、神経障害を早期に予見したり、投与量の調節の判断基準にしたりする目的では用いられていない。

現在、抗がん剤による末梢神経障害により、抗がん剤の投与量の減量や休薬、治療の中止を判断する基準として National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) がある<sup>3)</sup>(表 2)。これは、患者から身のまわりの日常生活動作の制限を受けている範囲について聴取し、その程度をグレード分類するものである。このグレード評価を行ううえで注意すべき点は、患者の主観的な表現で判断せざるを得ず、さらに聴取した医療者の解釈が加わることである。特に、医師は神経障害の評価を過小評価する傾向にあることが指摘されているので、グレード判定をする際には十分注意する必要がある。また、グレードが低くても患者は不快な体験を経験していることが多く、発症早期から適切なケアが必要であることを忘れてはならない。臨床試験における神経障害に関連した QOL 評価スケールとして、Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group—Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) Questionnaire がある<sup>4)</sup>(図 2)。これは患者が質問表に記入回答するもので、NCI-CTCAE は医療者の主観的な評価であるのに対し、FACT&GOG-

Ntx Questionnaire は患者の主観に基づく評価を行いやすいという特徴がある。

また、基礎疾患に糖尿病や遺伝性ニューロパチー、慢性アルコール中毒などの末梢神経障害をきたしやすい疾患や腎・肝機能障害を合併している症例の場合には、末梢神経障害が重症化するリスクが高まる可能性が示唆されている。よって、薬剤の特性のみならず、神経障害に影響を与える患者要因についても把握しておくことが神経障害を評価するうえで重要である。

### 抗がん剤による末梢神経障害に対する対処法

日常診療において実践されている末梢神経障害の重篤化を防ぐための方法は、2つに大別される。

ひとつは、投与量の減量または中止、休薬期間の延長によって、神経障害が重篤化するのを防ぐ方法である。抗がん剤による末梢神経障害は、薬剤の1回投与量や総投与量が多いほど出現しやすい傾向にある。よって、重篤な末梢神経障害 (NCI-CTCAE では Grade 2 以上) が出現したら、直ちに薬剤の休薬期間の延長や、投与の中止を検討する。

この投与スケジュールの工夫として、“Stop-and-Go” concept という概念がある。神経障害が発現すると予測される時期に、FOLFOX 療法のうち oxaliplatin を休薬し、増悪傾向がみられたときに再度 oxaliplatin を導入するというスケジュール (“Stop-and-Go” concept) で治療した群と、腫瘍増悪まで oxaliplatin の投与を継続した群の臨床試験がある (GERCOR study)<sup>5)</sup>。奏効率、無増悪生存

表 2 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) Version 4.0 (文献 3 より引用)

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysesthesia	Mild sensory alteration	Moderate sensory alteration; limiting instrumental ADL	Severe sensory alteration; limiting self care ADL	—	—
Paresthesia	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	—	—
Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
CTCAE v4.0 AE Term Definition					
Dysesthesia	A disorder characterized by distortion of sensory perception, resulting in an abnormal and unpleasant sensation.				
Paresthesia	A disorder characterized by functional disturbances of sensory neurons resulting in abnormal cutaneous sensations of tingling, numbness, pressure, cold, and warmth that are experienced in the absence of a stimulus.				
Peripheral motor neuropathy	A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral motor nerves.				
Peripheral sensory neuropathy	A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves.				

FACT/GOG-NTX (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<b>PHYSICAL WELL-BEING</b>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy .....	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea .....	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family .....	0	1	2	3	4
GP4	I have pain .....	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment .....	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill .....	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed .....	0	1	2	3	4

<b>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</b>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends .....	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family .....	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends .....	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness .....	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness .....	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support) .....	0	1	2	3	4
GS7	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life .....	0	1	2	3	4

English (Universal)  
Copyright 1987, 1997

16 November 2007  
Page 1 of 3

FACT/GOG-NTX (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<b>EMOTIONAL WELL-BEING</b>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad .....	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness .....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness .....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous .....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying .....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse .....	0	1	2	3	4

<b>FUNCTIONAL WELL-BEING</b>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home) .....	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling .....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life .....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness .....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well .....	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun .....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now .....	0	1	2	3	4

English (Universal)  
Copyright 1987, 1997

16 November 2007  
Page 2 of 3

FACT/GOG-NTX (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<b>ADDITIONAL CONCERNS</b>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
NTX 1	I have numbness or tingling in my hands .....	0	1	2	3	4
NTX 2	I have numbness or tingling in my feet .....	0	1	2	3	4
NTX 3	I feel discomfort in my hands .....	0	1	2	3	4
NTX 4	I feel discomfort in my feet .....	0	1	2	3	4
NTX 5	I have joint pain or muscle cramps .....	0	1	2	3	4
IB12	I feel weak all over .....	0	1	2	3	4
NTX 6	I have trouble hearing .....	0	1	2	3	4
NTX 7	I get a ringing or buzzing in my ears .....	0	1	2	3	4
NTX 8	I have trouble buttoning buttons .....	0	1	2	3	4
NTX 9	I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand .....	0	1	2	3	4
AN6	I have trouble walking .....	0	1	2	3	4

English (Universal)  
Copyright 1987, 1997

16 November 2007  
Page 3 of 3

図 2 Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group—Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) Questionnaire (Version 4) (文献 4 より引用)

期間中央値、生存期間中央値は両群とも同等の成績であり、重度の末梢神経障害は、休業した群のほうが少ない傾向にあった。この臨床試験の結果から、末梢神経障害の重篤化の予防に向けた“Stop-and-Go” concept の有用性が高く評価され、臨床において広く受け入れられている。白金製剤においては、神経障害が病勢の増悪傾向が認められたときに薬剤の投与中止後も症状が2～3週間の経過で一過性に悪化する (coasting phenomenon) 場合があり、薬剤中止後も経過観察が必要である。

もうひとつは、神経障害の発症・進行を予防する薬物療法との併用やセルフケアの実践によって、積極的に神経障害を軽減させる方法である。

末梢神経障害の疼痛軽減に対する薬物療法は、ビタミン剤 (ビタミン B 群, ビタミン E), アミノ酸類, 電解質類 (マグネシウム, カルシウム), 抗けいれん薬, 抗うつ薬, ナトリウムチャンネル遮断薬, NMDA 受容体拮抗薬, 鎮痛薬 (NSAIDs, オピオイド), 血行循環改善薬, アドレナリン受容体作動薬, 漢方製剤が、経験的に症状緩和を目的として試みられている。しかし、これらの薬物療法の効果は不確実で、経験的に症状緩和を試みているに過ぎない。鎮痛薬や一般に称されている鎮痛補助薬の使用については、新たに副作用管理が必要になることから、併用には患者の合併症などを考慮した注意が必要となる。また、漢方製剤には多種類の成分が含まれていることから、有効成分の特定と、その効果と力価の評価が今後の課題となる。

さらに、oxaliplatin とカルシウム剤やマグネシウム剤との併用で大腸がん化学療法に対する効果が減弱した報告 (CONcept trial)<sup>6)</sup>があるように、副作用に対する支持療法の併用によって、抗がん剤のもつ抗腫瘍効果に与える影響についても評価する必要がある。

セルフケアとしては、末梢循環改善を目的とした温罨法や保温のための靴下や手袋の着用、マッサージやストレッチなどがあげられるが、いずれも効果は限定的ではあるものの、セルフケアとして患者へ指導しているのが実際である。

抗がん剤による末梢神経障害のほとんどが可逆的な障害であるといわれているが、がん診療においては、実際に末梢神経障害を発症してしまった場合、現在実践されている支持療法では効果が不十分なことが多いため、結果として神経障害の回復は遷延し、障害が長期間持続したり、何らかの後遺症を呈したりすることが多く、がん薬物療法を継続していくうえで患者の QOL の低下をきたす要因となっている。

## 抗がん剤に関連した末梢神経障害

### 1. Vincristine

Vincristine は、血液腫瘍 (白血病, 悪性リンパ腫, 多

発性骨髄腫), 神経膠腫に対して用いられている抗がん剤であり、ビンカルカロイド系抗がん剤の中で vincristine が最も強く神経毒性を発症し、DLT となっている。紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させることで、抗腫瘍作用を発揮すると考えられている<sup>7)</sup>。

臨床上観察される末梢神経障害は、混合性で、感覚・運動・自律神経障害をきたし、両側性に出現する特徴がある。1回の投与量と累積投与量が、神経障害の発症頻度と相関している<sup>8)</sup>。1回の投与量が2mg以上投与された症例では高率に神経毒性が生じたことから、1回の投与量の上限は2mgに制限されている<sup>9)</sup>。累積投与量が5～6mgから神経障害を自覚し、15～20mgで異常感覚が起こる。さらに、肝機能低下例においては、神経障害が重篤化する可能性が示唆されている。血液・脳関門は通過しないため、中枢神経は一般的に障害されない。遺伝性感覚ニューロパチー I 型であるシャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease) が疑われる場合は、投与により神経障害が悪化、著明な脱力をきたす可能性が高いため、投与は禁忌になっている。末梢神経障害の初発症状は、ほとんど例外なく指趾尖端の異常感覚 (しびれ感, ピリピリした感じ), 腱反射の減弱で発症する。足趾よりも手指の尖端に障害が現れやすいのが特徴である。また、感覚障害, 運動障害とともに下肢よりも上肢に早く出現し、また、その程度も上肢に強いといわれている。運動障害としては、手の動きにくさ, 運動後の下肢の筋けいれんが初期に現れる。筋力低下は、手指や手首の伸筋, 足の背筋が障害されやすい。自律神経障害としては、便秘, 排尿困難, 起立性低血圧があげられる。ときとして、麻痺性イレウスが致死的となる。動眼神経障害などの脳神経障害を発症することも少なくないので、注意が必要である。

対処法としては、1回の投与量の上限 (2mg/body) を厳守したうえで、神経障害の程度に合わせて投与量の減量や中止を行う。一般に薬剤中止により月単位で徐々に改善するといわれているが、高齢者や総投与量が多い症例では、感覚異常が残存する場合がある。自律神経障害に起因した便秘は、発現頻度が高く、便秘傾向の患者へ投与する場合は、緩下剤を予防的に投与する場合もある。

末梢神経障害の発現機序としては、vincristine が末梢神経の小径繊維の微小管と結合し、チューブリンの重合が阻害されることによる微小管機能不全のため軸索変性が起こるとされる。軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害される。速い軸索流を障害し、微小管の崩壊, ニューロフィラメントの蓄積などを引き起こす。また、障害された軸索に対して、軸索の修復や再生を障害すると考えられている。ラットの腹腔内または腹腔内へ vincristine を反復投与した感覚障害モデルによると、機械刺激に対する疼

痛過敏反応を誘発する<sup>10</sup>。熱刺激に対する痛覚過敏反応の有無については、疼痛過敏反応を示す場合と疼痛鈍麻を示す場合があるが、影響しないとの報告もある<sup>11, 12</sup>。冷刺激に関しては、感覚異常を示す報告がある<sup>10</sup>。

Vincristine による病理組織学的な所見としては、神経繊維の微小管密度の減少や坐骨神経の腫脹<sup>13</sup>、有髄神経の脱落やミエリン鞘の変性がみられる<sup>14, 15</sup>。電気生理学的な変化としては、坐骨神経の伝導速度の減少<sup>14</sup>、持続的な機械刺激による C 繊維の発火数の増加や、後発射 (after-discharge) の頻度が増加するという報告がある<sup>16</sup>。末梢血流速の変化は認められず、プロスタグランジン E1 誘導体である limaprost は無効であったとの報告がある<sup>17</sup>。Vincristine で生じる機械的痛覚過敏は、DRG および脊髄後角における  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル  $\alpha_2\delta$  サブユニットの発現上昇を誘発しないが、gabapentin の投与により有意にアロディニアが抑制されたとの報告がある<sup>18, 19</sup>。また、この機械的痛覚過敏が、Transient Receptor Potential Vanilloid 4 (TRPV4) 欠損あるいは末梢神経における TRPV4 の発現低下により抑制されることから、vincristine による神経障害性疼痛の発現に TRPV4 の関与が示唆されている<sup>20</sup>。

## 2. Cisplatin・Oxaliplatin

Cisplatin は、幅広い固形腫瘍や再発・難治性の悪性リンパ腫に対して用いられ、oxaliplatin は結腸・直腸癌に対して用いられている抗がん剤である。白金製剤である carboplatin は、通常量の使用では神経障害をきたすことは少なく、大量化学療法時に cisplatin と同様の神経障害が問題になることがある。白金製剤は、腫瘍細胞内の DNA 鎖と共有結合することにより、DNA 鎖内および鎖間の両者の白金-DNA 架橋が DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製および転写を阻害し、細胞増殖抑制作用を発揮すると考えられている<sup>21</sup>。

Cisplatin と oxaliplatin は同じ白金製剤でありながら、神経毒性に関する臨床像は異なっている。Cisplatin の神経毒性は、末梢神経障害と中枢神経障害（聴神経障害）であり、腎障害と並び DLT のひとつとなっている。末梢神経障害は用量依存性であり、1 回の投与量が 50～75 mg/m<sup>2</sup>、総投与量が 300 mg/m<sup>2</sup> を超えると、アキレス腱反射の低下を伴う下肢優位の振動覚の低下が出現する。位置覚や表在覚の障害は比較的軽い。総投与量が 500～600 mg/m<sup>2</sup> に達すると、全例に何らかの神経症候を認めるが、運動神経には異常をきたさないことが多い<sup>1, 22</sup>。神経伝導速度検査では、知覚神経の活動電位の低下と伝導速度の遅延を認めるが、運動神経伝導検査では正常なことが多い。聴神経障害も用量依存性であり、1 日の投与量が 80 mg/m<sup>2</sup> 以上、総投与量では 300 mg/m<sup>2</sup> を超えると、発現頻度が上昇する傾向にある。4,000 Hz 以上の高音域に対する感音性難聴を特徴とし、とくに照射を併用している際には、

より少量で難聴が出現しやすく、多くの場合は不可逆的である。対処法としては、末梢神経障害の症状を患者の間診等によって評価し、休薬や投与の中止を行う。聴覚障害に対しては、定期的に聴覚検査を行い、早期発見および投与の中止を行う。

一方、oxaliplatin は、投与開始後数時間以内に出現する急性神経障害と、累積投与量の増加に伴う蓄積性神経障害とに分けられる。急性神経障害は、寒冷刺激によって悪化する四肢末端や口唇周囲の知覚異常を特徴とする。発生頻度は高く、投与直後から 1～2 日以内に 85～90% の症例に出現する。まれに咽頭、喉頭の知覚異常による呼吸困難や、嚥下障害を伴う咽頭喉頭の絞扼感が出現することもある。1 回の投与量が 130 mg/m<sup>2</sup> 以上の場合や、投与速度が早い場合に出現しやすい。多くは一過性であり、休薬により回復するケースが多い。蓄積性神経障害は DLT であり、総投与量が 800 mg/m<sup>2</sup> を超えると、感覚性の機能障害を伴う神経障害の頻度が高くなる。症状が高度になると、感覚性運動失調を呈することもある。対処法としては、急性神経障害の場合と蓄積性神経障害の場合とで対処法が異なる。急性神経障害においては、寒冷刺激で誘発されることから、冷たいものを飲む、冷たいものに触るといったような行為を避けることが必須で、とくに冬は肌が外気にさらされないように、外出時には手袋を装着するなどの対策が必要である<sup>23, 24</sup>。蓄積性神経障害においては、NCI-CTCAE の Grade 2 の障害が継続する場合、前述した“Stop-and-Go” concept にのっとり、神経障害の症状を軽減するまで oxaliplatin を休薬する対処法がとられる。

白金製剤による末梢神経障害の機序としては、DRG を主病変とし、白金製剤が DRG の神経細胞の DNA 合成を阻害し、また分裂促進因子活性化蛋白キナーゼ (mitogen-activated protein kinase) の活性化に基づいたアポトーシスを引き起こすことによる神経細胞死、すなわち neuropathy によるものと考えられており、二次的に大径有髄繊維が障害され、急性の軸索変性や大径有髄神経繊維の脱落をきたすと考えられている。Oxaliplatin をラットに単回または複数回投与すると、機械刺激による痛覚過敏やアロディニア、冷刺激に対する過敏反応が誘発される<sup>25</sup>。冷刺激による過敏反応は急性神経障害に特徴的な冷温知覚異常を、機械刺激に対する過敏反応は蓄積性神経障害でみられる疼痛やしびれ、感覚異常をそれぞれ反映していると想定して、実験モデルが作製されている。臨床においては蓄積性神経障害の症状として運動機能異常が誘発されることもあるが、動物実験においては筋力や協調運動能に影響を与えず、運動機能障害は確認されていないとの報告が多く、臨床像を再現するには限界があるかもしれない<sup>26, 27</sup>。電気生理学的には坐骨神経の伝導速度の低下、また病理組織学的には、DRG における大型神経細胞の割合の減少と、

中型/小型の神経細胞の割合の増加が観察され、それらが感覚障害の発生に寄与している可能性が示唆されている<sup>28)</sup>。

Oxaliplatin 誘発末梢神経障害の原因物質の検索として、oxaliplatin の代謝物による報告がある。Oxaliplatin は、非酵素的な物理化学的過程、生体内変換 (biotransformation) によってオキサレート基 (シュウ酸ナトリウム) が脱離し、ジクロロ-1,2-ジアミノシクロヘキサン白金 [Pt(dach)Cl<sub>2</sub>] などの活性体へと変換される。脱離基であるオキサレートをラットの腹腔内に反復投与すると、神経細胞の電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルに作用して神経細胞の興奮性を増加させたり<sup>29, 30)</sup>、アセトン試験における逃避反応が上昇したりすることから<sup>27)</sup>、急性神経障害に特徴的な低温知覚異常に関与していることが示唆されている。一方、Pt(dach)Cl<sub>2</sub> をラットの腹腔内に反復投与すると、機械的刺激によるアロディニアを誘発する。機械的刺激に対する過敏な反応は、蓄積性神経障害にみられる疼痛、しびれ、感覚異常をそれぞれ反映していると考えられることから、Pt(dach)Cl<sub>2</sub> が蓄積性神経障害に関与している可能性を示唆している。さらに、オキサレート基とキレートを形成するグルコン酸カルシウムおよび硫酸マグネシウムを oxaliplatin 投与直前に静脈内投与した検討では、低温知覚異常の発現予防には有効な手段ではあったが、機械刺激によるアロディニアの発現予防や発現した末梢神経障害に対する改善作用は示さなかった<sup>27)</sup>。この結果は、臨床で観察される症状と一致している。

Oxaliplatin の投与により末梢血流速度の減少が認められ、疼痛反応と相関し、血流の改善により疼痛反応が回復することから、血流低下も感覚障害の誘発に寄与する可能性が示唆されている<sup>17)</sup>。Oxaliplatin 単回投与によって誘発される急性神経障害は、抗酸化剤 (acetyl-L-carnitine,  $\alpha$ -lipoic acid, vitamin C) やミトコンドリア電子伝達鎖阻害剤の投与、isolectin B4 (IB4) 陽性神経の破綻で抑制されたことから、活性酸素種ならびに IB4 陽性神経の関与が示唆されている<sup>26)</sup>。Oxaliplatin により低温アロディニアが発現しているときに、温度感受性チャンネルである transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) チャンネルの mRNA が増加し、TRPM8 拮抗作用を有する capsazepine がこの低温アロディニアを抑制することから、急性神経障害における TRPM8 チャンネルの関与が示唆されている<sup>31)</sup>。Oxaliplatin により、機械的刺激によるアロディニアが発現しているときの DRG における Ca<sup>2+</sup>チャンネル  $\alpha_2\delta$  サブユニットの mRNA の増加が誘発され、gabapentin が白金製剤による神経障害性疼痛を抑制するとの報告<sup>32)</sup>や、痛覚過敏に視床および中脳水道灰白質のプロテインキナーゼ C が関与しているという報告<sup>33)</sup>もあり、これらの関与の可能性が示唆されている。

### 3. Paclitaxel

Paclitaxel は、固形がん (卵巣がん、非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、子宮体がん) に用いられる抗がん剤であり、微小管重合を促進・安定化することで、細胞分裂期 (M 期) における紡錘体 (微小管からなる) の形成や機能に影響を及ぼし、細胞周期を M 期に停止させて細胞障害性を発揮すると考えられている<sup>34)</sup>。タキサン系抗がん剤である docetaxel の末梢神経障害は、paclitaxel より頻度は低く、好中球減少症や浮腫が問題になることが多い。

臨床で観察される末梢神経障害は、混合性多発神経障害で、用量依存性に起こり、paclitaxel の血中濃度が 0.05  $\mu\text{mol/l}$  以上の持続時間と末梢神経障害の発症リスクが相関することが示唆されている<sup>35)</sup>。投与間隔が 3 週間の場合は 1 回の投与量が 175 mg/m<sup>2</sup> 以上、毎週投与の場合は 100 mg/m<sup>2</sup> 以上で発症のリスクが高まる。症状としては、手足のしびれ感で自覚することが多い。症状が進行すると、四肢遠位部優位の焼けるような異常感覚、全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消失、感覚性運動失調、無症候性徐脈性不整脈などの自律神経症状を起こし、筋力低下は軽度である。糖尿病を合併していたり、アルコール多飲で増悪し、vinorelbine や cisplatin などの神経障害を有する薬剤の前治療歴があったり、それらの薬剤と併用することで、神経障害の発症のリスクが高まることが知られている。また、paclitaxel は、投与日から数日以内に一過性の筋肉痛や関節痛が生じることがある。

末梢神経障害の発現機序としては、paclitaxel がチューブリンに高い親和性を有しており、末梢神経の軸索において微小管の重合を阻害し、それにより軸索の変性と軸索内の微小管の濃度の低下が起こり、軸索輸送が阻害され、軸索輸送の途絶によって発症すると考えられている。Paclitaxel を腹腔内へ単回または複数回投与すると、機械刺激による痛覚過敏を誘発する<sup>36, 37)</sup>。冷刺激に対する異常反応を認めるという報告もある<sup>38)</sup>。熱刺激に対しては、痛覚過敏あるいは痛覚鈍麻の両方が報告されているが、総投与量が多くなると痛覚鈍麻になる傾向がある<sup>36, 37)</sup>。Paclitaxel の投与により、末梢血流速度の減少が認められ、疼痛反応と相関し、血流の改善により疼痛反応が回復することから、血流低下も感覚障害の誘発に関与していることが示唆されている<sup>17)</sup>。電気生理学的な所見としては、坐骨神経の伝導速度の低下がみられる<sup>36)</sup>。Paclitaxel 投与による組織病理学的な知見としては、軸索の腫脹<sup>36)</sup>、神経繊維中のミトコンドリアの肥大化<sup>39)</sup>、DRG での小型細胞の割合の増加<sup>40)</sup>、転写因子 ATF-3 (activating transcription factor-3) および c-Jun の発現増加<sup>41, 42)</sup>、DRG での GFAP 陽性サテライト細胞や Schwann 細胞の増加と CD68 陽性活性化マクロファージの増加、および脊髄後角で OX42 陽性マクログリアの増加が観察されている<sup>41)</sup>。有髄 A 繊維の過敏

化 (hypersensitization) と、中径および大径の DRG 神経細胞における  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル  $\alpha_2\delta$  サブユニットの mRNA ならびに蛋白質の発現の増加が認められ、gabapentin が paclitaxel による神経障害性疼痛を抑制するとの報告もある<sup>32, 43)</sup>。Paclitaxel の投与によって、神経への血流量の減少、栄養血管数の減少による神経の機能低下がみられ、血管内皮細胞成長因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を投与するとそれらが改善されることから、微小血管障害の関与が示唆されている<sup>44)</sup>。また、paclitaxel による機械的痛覚過敏が TRPV4 欠損あるいは末梢神経における TRPV4 の発現低下により抑制されることから、神経障害性疼痛の発現に TRPV4 の関与が示唆されている<sup>20)</sup>。

#### 4. Bortezomib

Bortezomib は、再発または難治性の多発性骨髄腫に対して用いられる抗がん剤である。その作用機序は、プロテアソームのキモトリプシン様活性を有する  $\beta 5$  サブユニットの活性中心に結合して、20S プロテアソームを特異的かつ可逆的に阻害することにより、 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  の分解を抑制、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$  の活性化を抑制する。骨髄腫細胞の骨髄ストローマ細胞への接着および骨髄ストローマ細胞からの IL-6 分泌を阻害し、骨髄腫細胞の増殖を抑制したり、血管新生を抑制したりする。そのほか、プロテアソームが関連する腫瘍細胞の複数のシグナル伝達経路に影響を及ぼし、抗腫瘍活性を発揮すると考えられている<sup>45)</sup>。

Bortezomib による末梢神経障害は、感覚神経障害および神経因性疼痛が主体で、約 6 サイクルまでは用量依存性、累積投与量依存性の傾向を示す。海外第 III 相試験 (APEX 試験) において、累積投与量から推定して約 6 サイクルまで投与された症例では、末梢性神経障害の発現率が約 50% に達したとの報告がある。発症する神経障害は、感覚障害と運動障害が混在する神経障害や、尿閉・起立性低血圧・麻痺性イレウス・神経因性膀胱などの自律神経障害である。末梢神経障害の発現に影響を及ぼすリスクファクターについて検討を行った結果、多発性骨髄腫に対する前治療 (ピンカアルカロイド系抗がん剤、thalidomide の投与) によってすでに末梢神経障害を発症している症例や、糖尿病合併症例があげられている<sup>46)</sup>。

現時点における最善な対処法としては、bortezomib 投与量の減量や、投与スケジュールの変更がある。末梢神経障害の程度を NCI-CTCAE の Grade 分類を用いて評価し、その Grade に合わせた用法・用量の変更を行うことで、末梢神経障害の重篤化を防ぎ、かつ奏効率や予後には影響を与えなかったとする報告がある<sup>47)</sup>。

Bortezomib による末梢神経障害の機序の解明のために、ラットまたはマウスを用いて、bortezomib を長期反復投与した動物モデルによる報告がある。疼痛様反応としては、機械刺激に対する疼痛反応を誘発するが、熱刺激に対

する痛覚過敏反応は誘発しない。また、運動神経や自律神経には影響を及ぼさない。電気生理学的な所見としては、感覚神経における活動電位振幅の著明な減少、感覚神経伝達速度の減少が認められる。この変化は、運動神経には認められない。組織病理学的な知見としては、大径繊維や C 繊維の有髄神経および無髄神経の軸索の減少、ミエリンの変化がみられる<sup>48, 49)</sup>。ラットの坐骨神経における bortezomib 投与により、Schwann 細胞の細胞質内の空胞変性や、小胞体の拡大、ミトコンドリアの障害が観察され、DRG においては、ミトコンドリアおよび小胞体損傷による細胞質内空胞変性が観察されている。脊髄には、形態学的異常は観察されていない<sup>50)</sup>。さらに、末梢神経障害の機序として、神経栄養因子の機能障害<sup>51)</sup>、微小管重合異常・細胞骨格異常に伴う軸索輸送障害・細胞死<sup>52, 53)</sup>、小胞体・ミトコンドリア障害による脱髄<sup>50)</sup>、蛋白分解阻害による脱髄<sup>54, 55)</sup>、異常蛋白質蓄積による小胞体ストレス<sup>50, 56)</sup>、カルシウムホメオスタシス異常に伴うアポトーシス<sup>57)</sup>、ユビキチン化蛋白と poly(A) RNAs の核内蓄積と mRNA の転写活性の低下が認められた<sup>58)</sup>。ヒトについての報告では、bortezomib を投与された患者 13 例の神経伝達速度および定量的感覚検査において、投与前と治療終了後の神経伝達速度を比較したところ、有意差は認められなかったが、末梢神経障害を発症した患者における腓腹感覚神経の活動電位、および尺骨感覚神経の活動電位振幅が低下する傾向が認められたという。しかしながら、運動神経の活動電位に変化は認められなかったとする報告がある<sup>46)</sup>。

#### 5. Thalidomide

Thalidomide は、1957 年にドイツ (当時の西独) のグリュネンター社が鎮静・催眠薬として開発し、世界数十カ国で販売された。深い自然な眠りを誘導する効果を持ち、きわめて安全性が高いと宣伝され、つわりの治療薬として妊婦にも処方された。しかし、この薬剤に催奇形性 (thalidomide 胎芽症: 無肢症, 海豹肢症 - あざらし肢症, 奇肢症等の四肢奇形, 心臓疾患, 消化器系の閉塞等の内臓障害, 難聴, 無耳症等の耳の機能形態障害など) があることが判明し、薬害事件へと発展した。その後、thalidomide に  $\text{TNF-}\alpha$  産生の抑制、血管新生阻害作用等があることが判明してから、抗がん剤としての開発が進んだ。米国においては、多発性骨髄腫とハンセン病に伴う結節性紅斑に対して適応を有しているが、本邦においては、再発または難治性の多発性骨髄腫にのみ適応を有している。

Thalidomide の作用機序は未だ完全には解明されていないが、血管新生の抑制<sup>59)</sup>、 $\text{TNF-}\alpha$  と IL-6 産生の抑制<sup>60, 61)</sup>、ナチュラルキラー (NK) 細胞数の増加<sup>62)</sup>、IL-2 および  $\text{INF-}\gamma$  産生の亢進と T 細胞の増殖抑制<sup>63)</sup>、アポトーシス誘導と細胞増殖抑制<sup>64)</sup> といった機序が提唱されている。これらが総合的に作用することにより、抗腫瘍効果

が発揮されると考えられている。Thalidomide は前述の作用機序から、免疫調節薬として、骨髄移植を受けた患者にみられる移植片対宿主病 (GVHD) の治療や、結核やエイズ患者の急激な体重減少の抑制、糖尿病性網膜症と黄斑変性症の予防、ベーチェット病の潰瘍の治療が期待されている薬剤でもある。

臨床上経験する末梢神経障害は、対称性の感覚障害が主体で、重症例では運動神経障害を伴うことがある。出現頻度は、投与期間および投与量に依存して高くなる傾向がある。骨髄腫では、さまざまな原因から末梢神経障害をきたしうするために、thalidomide によるものの評価が困難な場合が多い。例えば、過去の vincristine などの化学療法に起因する場合、アミロイドーシスによるもの、椎体圧迫骨折や形質細胞腫による神経根の圧迫などにより、thalidomide の副作用としての神経症状がマスクされてしまう場合が少なくないため注意が必要である。

対処法としては、骨髄腫という疾患の性質上 thalidomide を中止できない場合が多く、NCI-CTCAE における Grade 1 あるいは 2 の副作用には原則として対症療法を行い、投与を継続する。しかしながら、対症療法によっても症状の改善が認められないときには、減量や一時的な中断が必要である。一方、Grade 3 以上まで症状が進行した場合には、投与を中止すべきである。投与量の減量ないしは一時的に投与を中止することによって、症状の軽減を認めることが多い。また、Grade 3 以上の障害をきたした症例では、完全な神経症状の改善が困難な場合も多く、その不可逆性が懸念されている<sup>65)</sup>。

末梢神経障害の発現機序としては、ラットに長期間 thalidomide を経口投与すると、感覚神経伝導速度は低下するが、運動神経伝達速度は変化しない。神経への血流量の減少、栄養血管数の減少により神経の機能低下が生じ、VEGF を投与するとそれらが改善されることから、微小血管障害の関与が示唆されている<sup>44)</sup>。また、thalidomide を投与された患者の腓腹神経を生検したところ、ワーラー変性と有髄神経の損傷が観察された<sup>66)</sup>。

Thalidomide の類縁物質として、lenalidomide や pomalidomide (未承認) がある。Lenalidomide は、本邦において 2010 年 6 月 25 日に製造承認された第二世代の免疫調節薬である。この新規医薬品は、再発または難治性の多発性骨髄腫と、5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群に対して適応を有している。Lenalidomide の作用機序は十分に解明されていないが、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用として、アポトーシスの誘導、細胞周期の停止、がん抑制遺伝子の発現増加およびカスパーゼ活性の増加等の関与が、また免疫調節作用として、サイトカイン産生調節およびナチュラルキラー (NK) 細胞の活性化の増強、血管新生阻害作用などの関与が示唆されている<sup>67)</sup>。Lenalid-

omide は、作用機序が thalidomide と類似しているが、免疫調節活性や腫瘍細胞の微小環境に対する作用、腫瘍細胞に対する直接的な増殖抑制作用を増強した薬剤である<sup>68)</sup>。また、副作用プロファイルも、thalidomide と lenalidomide とでは大きく異なる。Thalidomide は末梢神経障害や集中力の低下をきたす症例が多いのに対して、lenalidomide は、骨髄抑制 (とくに好中球減少症と血小板減少症) の発現頻度が高いという特徴を有する<sup>69)</sup>。

## おわりに

本稿では、vincristine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, brotezomib ならびに thalidomide に関連した末梢神経障害について概説した。

今後、がん化学療法の進歩に伴って長期生存が可能になると、抗がん剤による神経毒性が顕在化し、患者の QOL の低下を招くことが懸念される。抗がん剤に関連した末梢神経障害に対する明らかな支持療法は、現在のところ存在せず、大規模な無作為化比較臨床試験での評価が待ち望まれている。現在実践可能でかつ確立された対処法としては、抗がん剤の神経障害の発現の好発時期と認められる症状、患者側のリスク因子を把握し、症状の重篤化を防ぐための評価、および適切な減量・休薬による早期発見と早期対応である。

近年、末梢神経障害に関する発生機序および薬効スクリーニングの検討に有用な動物モデルが作出され、発生機序の解明と治療に有効な薬物のスクリーニングが進み、臨床に反映されつつある。抗がん剤の種類によって感覚神経障害の表現型が異なることから、今後、薬剤ごとに詳細な検討が必要である。さらに、臨床へ反映するうえで、抗がん剤の有する抗腫瘍効果に悪影響を与えない薬物療法の探索が必要になってくると考えられる。

## 文 献

- 1) 田村和夫. [支持療法の進歩 副作用・合併症対策] 末梢神経障害. *Mebio Oncol.* 2005; 2: 51-58.
- 2) 河野 豊, 永田博司. [薬物と神経筋障害 診断と治療の進歩] 薬物による神経障害 末梢神経障害の機序. *日内会誌* 2007; 96: 1585-1590.
- 3) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE): <http://ctep.cancer.gov/>
- 4) **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)**: <http://www.facit.org/>
- 5) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a Stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—A GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 394-400.
- 6) Grothey A. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONCEPT trial. *J. Clin. Oncol. ASCO 2008 Annu. Meet. Proc.* 26 (Suppl): 4010.

- 7) Frei E, Whang J, Scoggins RB, et al. The stathmokinetic effect of vincristine. *Cancer Res.* 1964; 24: 1918-1925.
- 8) Gottschalk PG, Dyck PJ, and Kiely JM. Vinca alkaloid neuropathy: Nerve biopsy studies in rats and in man. *Neurology* 1968; 18: 875-882.
- 9) **Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, et al. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas.** *Cancer* 1994; 73: 2515-2519.
- 10) Lynch JJ, 3rd, Wade CL, Zhong CM, et al. Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* 2004; 110: 56-63.
- 11) Siau C and Bennett GJ. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 1485-1490.
- 12) Authier N, Coudore F, Eschalier A, et al. Pain related behaviour during vincristine-induced neuropathy in rats. *Neuroreport* 1999; 10: 965-968.
- 13) **Topp KS, Tanner KD, and Levine JD. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat.** *J. Comp. Neurol.* 2000; 424: 563-576.
- 14) Authier N, Gillet JP, Fialip J, et al. A new animal model of vincristine-induced nociceptive peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2003; 24: 797-805.
- 15) Ja'afar FM, Hamdan FB, and Mohammed FH. Vincristine-induced neuropathy in rat: Electrophysiological and histological study. *Exp. Brain Res.* 2006; 173: 334-345.
- 16) Weng HR, Cordella JV, and Dougherty PM. Changes in sensory processing in the spinal dorsal horn accompany vincristine-induced hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2003; 103: 131-138.
- 17) **Gauchan P, Andoh T, Kato A, et al. Effects of the prostaglandin E1 analog limaprost on mechanical allodynia caused by chemotherapeutic agents in mice.** *J. Pharmacol. Sci.* 2009; 109: 469-472.
- 18) **Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, et al. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303: 1199-1205.
- 19) Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, et al. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: Analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience* 2007; 144: 714-720.
- 20) **Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, et al. Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia.** *J. Neurosci.* 2008; 28: 1046-1057.
- 21) Micetich KC, Barnes D, and Erickson LC. A comparative study of the cytotoxicity and DNA-damaging effects of *cis*-(diammino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum (II) and *cis*-diamminedichloroplatinum (II) on L1210 cells. *Cancer Res.* 1985; 45: 4043-4047.
- 22) Ongerboer de Visser BW and Tiessens G. Polyneuropathy induced by cisplatin. *Prog. Exp. Tumor Res.* 1985; 29: 190-196.
- 23) Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin. Colorectal Cancer* 2005; 1: 38-46.
- 24) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 368-377.
- 25) Ling B, Authier N, Balayssac D, et al. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain* 2007; 128: 225-234.
- 26) Joseph EK, Chen X, Bogen O, et al. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *J. Pain* 2008; 9: 463-472.
- 27) **Sakurai M, Egashira N, Kawashiri T, et al. Oxaliplatin-induced neuropathy in the rat: Involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia.** *Pain* 2009; 147: 165-174.
- 28) Jamieson SM, Liu J, Connor B, et al. Oxaliplatin causes selective atrophy of a subpopulation of dorsal root ganglion neurons without inducing cell loss. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005; 56: 391-399.
- 29) Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na (+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 406: 25-32.
- 30) **Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels.** *J. Neurophysiol.* 2001; 85: 2293-2297.
- 31) **Gauchan P, Andoh T, Kato A, et al. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice.** *Neurosci. Lett.* 2009; 458: 93-95.
- 32) Gauchan P, Andoh T, Ikeda K, et al. Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: Different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel alpha (2) delta-1 subunit. *Biol. Pharm. Bull.* 2009; 32: 732-734.
- 33) Norcini M, Vivoli E, Galeotti N, et al. Supraspinal role of protein kinase C in oxaliplatin-induced neuropathy in rat. *Pain* 2009; 146: 141-147.
- 34) Schiff PB and Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980; 77: 1561-1565.
- 35) Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, et al. Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4843-4850.
- 36) Authier N, Gillet JP, Fialip J, et al. Description of a short-term Taxol-induced nociceptive neuropathy in rats. *Brain Res.* 2000; 887: 239-249.
- 37) **Dina OA, Chen X, Reichling D, et al. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat.** *Neuroscience* 2001; 108: 507-515.
- 38) **Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, et al. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel.** *Pain* 2001; 94: 293-304.
- 39) Flatters SJ and Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: Evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 2006; 122: 245-257.
- 40) **Cavaletti G, Tredici G, Braga M, et al. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol.** *Exp. Neurol.* 1995; 133: 64-72.
- 41) **Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, et al. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells.** *Exp. Neurol.* 2007; 203: 42-54.
- 42) **Jamieson SM, Liu JJ, Connor B, et al. Nucleolar enlargement, nuclear eccentricity and altered cell body immunostaining characteristics of large-sized sensory neurons following treatment of rats with paclitaxel.** *Neurotoxicology*

- gy 2007; 28: 1092-1098.
- 43) Matsumoto M, Inoue M, Hald A, et al. Inhibition of paclitaxel-induced A-fiber hypersensitization by gabapentin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318: 735-740.
  - 44) Kirchmair R, Tietz AB, Panagiotou E, et al. Therapeutic angiogenesis inhibits or rescues chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Taxol- and thalidomide-induced injury of vasa nervorum is ameliorated by VEGF. *Mol. Ther.* 2007; 15: 69-75.
  - 45) LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T, et al. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth *in vivo* and prolongs survival in a murine model. *Cancer Res.* 2002; 62: 4996-5000.
  - 46) Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3113-3120.
  - 47) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: Impact of a dose-modification guideline. *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 895-903.
  - 48) Bruna J, Udina E, Ale A, et al. Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *Exp. Neurol.* 2010; 223: 599-608.
  - 49) Meregalli C, Canta A, Carozzi VA, et al. Bortezomib-induced painful neuropathy in rats: A behavioral, neurophysiological and pathological study in rats. *Eur. J. Pain* 2010; 14: 343-350.
  - 50) Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: A neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp. Neurol.* 2007; 204: 317-325.
  - 51) Heese K, Inoue N, Sawada T. NF-kappaB regulates B-cell-derived nerve growth factor expression. *Cell. Mol. Immunol.* 2006; 3: 63-66.
  - 52) Csizmadia V, Raczynski A, Csizmadia E, et al. Effect of an experimental proteasome inhibitor on the cytoskeleton, cytosolic protein turnover, and induction in the neuronal cells *in vitro*. *Neurotoxicology* 2008; 29: 232-243.
  - 53) Poruchynsky MS, Sackett DL, Robey RW, et al. Proteasome inhibitors increase tubulin polymerization and stabilization in tissue culture cells: A possible mechanism contributing to peripheral neuropathy and cellular toxicity following proteasome inhibition. *Cell Cycle* 2008; 7: 940-949.
  - 54) Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. *Blood* 2008; 112: 1593-1599.
  - 55) Fortun J, Verrier JD, Go JC, et al. The formation of peripheral myelin protein 22 aggregates is hindered by the enhancement of autophagy and expression of cytoplasmic chaperones. *Neurobiol. Dis.* 2007; 25: 252-265.
  - 56) Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, et al. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood* 2006; 107: 4907-4916.
  - 57) Landowski TH, Megli CJ, Nullmeyer KD, et al. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca<sup>2+</sup> is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res.* 2005; 65: 3828-3836.
  - 58) Casafont I, Berciano MT, and Lafarga M. Bortezomib induces the formation of nuclear poly(A)RNA granules enriched in Sam68 and PABPN1 in sensory ganglia neurons. *Neurotoxicol. Res.* 2010; 17: 167-178.
  - 59) D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 4082-4085.
  - 60) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J. Exp. Med.* 1991; 173: 699-703.
  - 61) Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: Therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15: 1950-1961.
  - 62) Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210-216.
  - 63) Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 1885-1892.
  - 64) Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-2950.
  - 65) Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35: 969-979.
  - 66) Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875.
  - 67) Gandhi AK, Kang J, Capone L, et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr. Cancer Drug Targets* 2010; 10: 155-167.
  - 68) Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24: 22-32.
  - 69) Tomer M, Morton C, and Ruben N. Use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. *Asia-Pac. J. Oncol. Hematol.* 2009; 1: 1-5.

## Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy : Clinical Symptoms, Managements and Mechanism

Kazuhiko ARAKAWA, Kazuhiro TORIGOE, Naoko KUZUMAKI,  
Tsutomu SUZUKI, and Minoru NARITA

Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and  
Pharmaceutical Sciences, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

**Abstract:** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy has long been known as a side effect of cancer treatment. The underlying mechanisms of this condition are still unknown, and thus, drug therapy specific for peripheral neuropathy has not yet been established. Current medication only provides provisional relief from symptoms. Painful peripheral neuropathy decreases the quality of life of cancer patients and leads to dose modification, discontinuation of chemotherapy, and, sometimes, dose-limiting toxicity. Therefore, the establishment of guidelines regarding the prevention and treatment of peripheral neuropathy for the continuation of chemotherapy is very important. In this study, we present the classification, evaluation, and clinical management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, and review the symptoms and management followed in current clinical practices. In addition, we review previous studies on anti-cancer drug-induced peripheral neuropathy.

**Key words:** antineoplastic agents, peripheral neuropathy, neuropathic pain, mechanism, management