

30L-am01S

ボルテゾミブ誘発末梢神経障害の特性と鎮痛薬および鎮痛補助薬の効果

○山本 将大¹, 川尻 雄大², 堤 国章¹, 牛尾 聡一郎¹, 要 幸典¹, 樋口 瞳¹,
白濱 雅史², 増田 智先^{1,2}, 江頭 伸昭^{1,2} (¹九大院薬, ²九大病院薬)

【背景・目的】ボルテゾミブ (BTZ) は多発性骨髄腫に対して適応を持ち、プロテアソーム阻害を作用機序とした抗がん薬である。特徴的な副作用として末梢神経障害を高頻度で誘発することが問題とされるが、その発現機序や対応策に関する情報が不足する。そこで本研究では、BTZ 誘発末梢神経障害の特性を明らかにするために行動薬理的ならびに組織学的検討を行った。

【方法】末梢神経障害の動物モデルは、雄性 SD ラットに BTZ (0.2 mg/kg, i.p.) を週 2 回 2 週間反復投与することにより作成した。機械的刺激や冷感刺激に対する反応性の変化は、von Frey test ならびに Acetone test によりそれぞれ行動評価した。また、薄切した坐骨神経をトルイジンブルーで染色し、神経の組織学的変化を解析した。さらに、BTZ 誘発機械的アロディニアに対する鎮痛薬および鎮痛補助薬の効果を、経時的に von Frey test で評価した。

【結果】BTZ (0.2 mg/kg) 投与により Day 11-15 をピークに機械的アロディニアおよび冷感過敏が発現し、坐骨神経の軸索変性が認められた。また、トラマドール (10 mg/kg)、プレガバリン (3 mg/kg)、デュロキセチン (30 mg/kg) およびメキシレチン (100 mg/kg) の単回経口投与は鎮痛効果を示したが、ジクロフェナク (30 mg/kg) は無効であった。

【結論】BTZ を反復投与したラットでは、機械的アロディニアおよび冷感過敏の発現ならびに坐骨神経の軸索変性が観察された。このことから、神経障害の発現には末梢神経における軸索変性の関与が示唆された。また、BTZ による末梢神経障害に対しては、トラマドールならびにプレガバリンが有用である可能性が考えられた。