

一般社団法人 ヘルスケア・データサイエンス研究所

研究助成 成果報告書

(成果・概要のいずれかに○をつけてください)

助成年度	2020 年度
本研究期間	2020 年 11 月~2021 年 6 月
氏名	若井恵里
所属機関名 (助成決定時)	三重大学大学院医学系研究科統合薬理学
職位・学位	助教 (2023 年現在)・医学博士
研究タイトル	レセプトデータベースを用いたシスプラチン誘発性腎障害 に対するパロノセトロン [®] の腎保護作用の検証
キーワード	レセプトデータベース シスプラチン
論文掲載誌 (URL等ご記載ください)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419241/

【背景】

シスプラチンは様々ながん種に適応を有する白金製剤であるが、副作用として腎障害を引き起こすことが知られている。シスプラチンによる腎障害はシスプラチンの用量規制因子となるため、その予防が臨床上重要となる。これまでにシスプラチン誘発性腎障害に対して大量輸液投与やマグネシウム投与が施行されているが、どちらも効果は不十分であり依然として腎障害が散見されている。本研究では、*In silico* 及び *In vivo* アプローチを用いてシスプラチン誘発性腎障害に対する新規保護薬の探索を行なった。

【方法】

1. データベース解析

1-1. トランスクリプトーム解析

Gene Expression Omnibus を用いて、3 種類のシスプラチン誘発性腎障害モデルに共通する遺伝子発現変化を解析し、シスプラチン投与により発現が増加または低下する遺伝子を同定する。これらをシスプラチン誘発性腎障害のシグネチャーとする。次に *Connectivity map* を用いて、このシグネチャーと逆向きの変化を与える可能性の高い化合物を同定する。

1-2. 有害事象自発報告データベース解析

対象薬物を臨床治療薬だけに限定するために、FDA が公開している大規模有害事象自発報告データベース (FAERS) を使用して、これらの化合物の中でシスプラチン誘発性腎障害の自発報告のオッズ比を低下させる臨床治療薬を同定する。

1-3. 大学病院電子カルテを用いた後方視的調査

三重大学医学部附属病院の電子カルテを用いて、フルオロウラシルとシスプラチンの併用療法である FP 療法を初回施行された頭頸部癌患者 103 名を対象として後方視的調査を行なった。20 歳未満の患者、腎障害患者、データ欠損患者は除外した。調査項目として、患者背景、FP 療法施行 2 週間後の血清クレアチニン、尿素窒素 (BUN) の比較を行なった。

1-4. JMDC レセプトデータベースを用いた後方視的調査

JMDC レセプトデータベースを用いて、シスプラチンが初回処方された患者 8178 名を対象として後方視的調査を行なった。シスプラチン処方前に腎疾患、腎障害が登録された患者、複数の 3 型セロトニン拮抗薬が処方された患者、20 歳未満の患者、データ欠損患者は除外した。なお、シスプラチン処方 1 ヶ月以内に、急性腎障害、急性腎性腎障害、急性腎不全、腎機能検査異常、腎機能低下、腎障害、薬剤性腎障害のいずれかが病名登録された患者を腎障害発症と定義した。

2. ゼブラフィッシュを用いた解析

受精後 5 日目のゼブラフィッシュ稚魚をシスプラチンおよび予測される保護薬を溶解した飼育水にて 24 時間インキュベートし、24 時間後の生存率を評価した。

【結果】

1. トランスクリプトーム解析結果

Gene Expression Omnibus を用いて、シスプラチン投与により発現が増加する遺伝子 152 種、または低下する遺伝子 56 種を同定した(図 1)。これらをシスプラチン誘発性腎障害のシグネチャーとする。次に Connectivity map を用いて、このシグネチャーと逆向きの変化を与える可能性の高い化合物を 303 種類同定した。対象薬物を臨床治療薬だけに限定するために、FDA が公開している大規模有害事象自発報告データベースを使用して、これらの化合物の中でシスプラチン誘発性腎障害の自発報告のオッズ比を低下させる薬剤として 3 型セロトニン受容体(5HT3)拮抗薬であるパロノセトロンを同定した(表 1)。

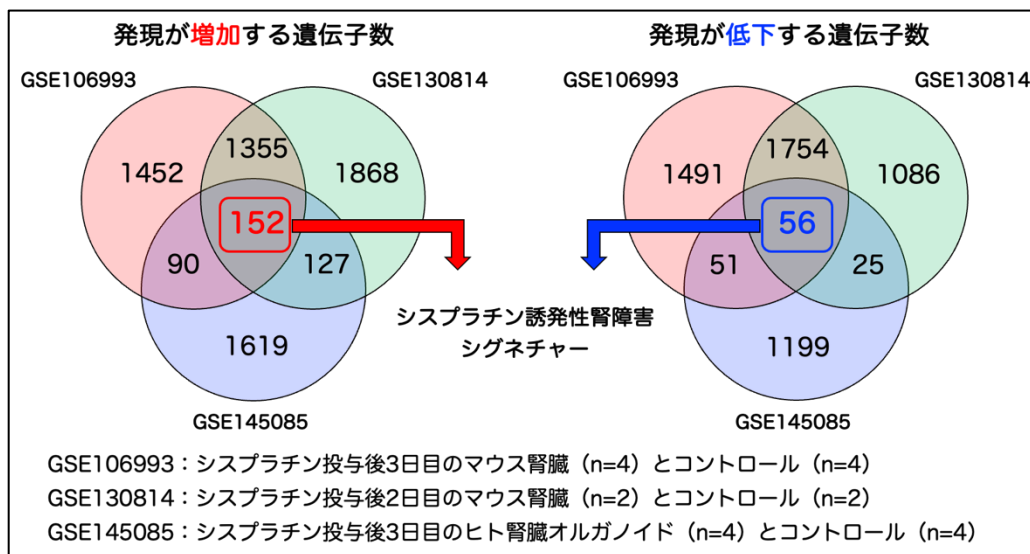


図 1. シスプラチン腎障害シグネチャーの同定

表 1. FAERS による解析結果

5HT3 inhibitor	Cisplatin induced nephrotoxicity		ROR (95%CI)	P value
	Without	With		
Palonosetron	866 /21652 (4)	8/502 (2)	0.398 (0.197-0.803)	0.013
Ondansetron	856/21845 (4)	18/309 (6)	1.486 (0.919-2.402)	0.081
Granisetron	865/22054 (4)	9/100 (9)	2.294 (1.156-4.554)	0.010

2. 大学病院の電子カルテを用いた解析結果

三重大学医学部附属病院において、FP 療法を初回施行された頭頸部癌患者 103 名のうちパロノセトロン併用群(77 名)及び他のセロトニン 3 型受容体拮抗薬であるラモセトロン併用群(26 名)の 2 群間においてシスプラチン誘発性腎障害に対する効果を検証した結果、パロノセトロン併用群の方がラモセトロン併用群よりも血清クレアチニン、尿素窒素が有意に低いことが明らかとなった(図 2)。

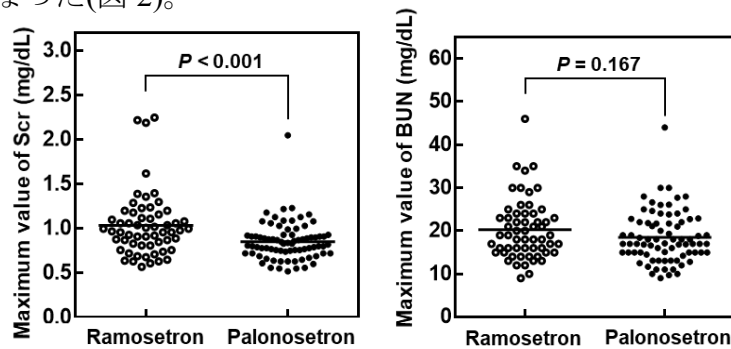


図 2 血清クレアチニンおよび尿素窒素の比較

3. レセプトデータベースを用いた解析結果

JMDC レセプトデータベースを用いて、シスプラチンが初回処方された患者 8178 名のうち、パロノセトロン併用群(1024 名)及びグラニセトロン併用群(529 名)の 2 群間においてシスプラチン誘発性腎障害に対する効果を検証した結果、パロノセトロン併用群の方が、グラニセトロン併用群よりも腎障害発症率が有意に低いことが明らかとなった(表 2)。

表 2. レセプトデータベース解析結果

Characteristics	Granisetron n=529	Palonosetron n=1024	P value
Sex (Female)	194 (37%)	326 (32%)	0.055
Age	61 [20-75]	61 [23-75]	0.971
Nephrotoxicity	33 (6.2%)	39 (3.8%)	0.031

4. ゼブラフィッシュを用いた解析結果

受精後 5 日目のゼブラフィッシュを用いてパロノセトロンの保護効果を検証した結果、シスプラチン(1 mM)単独曝露では 24 時間後の生存率が有意に低下したが、パロノセトロン(20 μ M)の同時曝露により生存率を有意に改善することが明らかとなった。一方、オンダンセトロン(20 μ M)やグラニセトロン(20 μ M)の同時曝露では生存率の改善は認められなかった(図 3)。

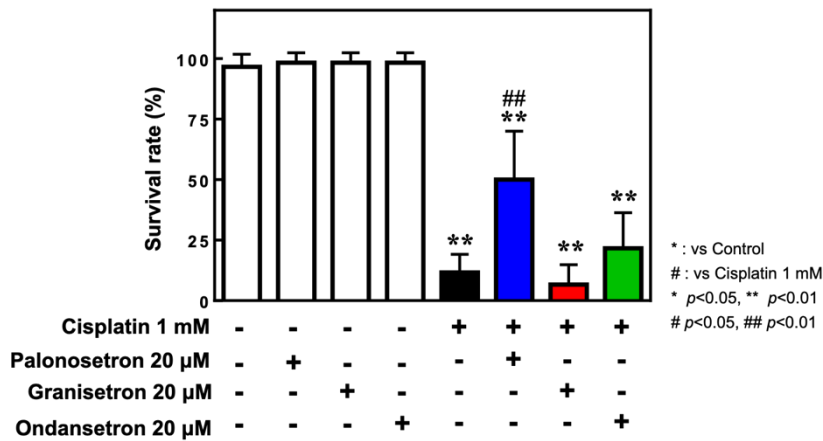


図 3. ゼブラフィッシュ生存率

【結論】

本研究では、パロノセトロンがシスプラチン誘発性腎障害に対して保護作用を有することを見出した。シスプラチン誘発性腎障害に対するパロノセトロン保護作用は、NK1 受容体拮抗作用の関与が示唆されるが、保護メカニズムの解明についてさらなる検討が必要である。

本研究で用いた研究手法は、シスプラチンのみならず様々な薬剤性腎障害に対する保護薬の探索に有用であることが示唆された。