

褐色細胞腫に対する制吐療法の治療戦略探索研究

研究代表者：赤城 友章（長崎大学病院 薬剤部）

【要旨】

褐色細胞腫患者では、ドパミン受容体拮抗薬が使用困難であり、CVD 療法における制吐薬選択には特別な配慮が必要である。一方、メクロプラミドによる高血圧クレーゼの報告や、ドンペリドンの相対的安全性を示す知見など、薬剤ごとの差異が示唆されているが、体系的評価は乏しい。本研究では、PC12 細胞を用いた基礎実験と FAERS データベース解析を組み合わせ、多角的に制吐薬の安全性を検証した。細胞実験では、モサプリド 30 μM でノルアドレナリン遊離の有意な増加 ($p=0.044$) を認め、高濃度ではメクロプラミドおよびオランザピンも増加傾向を示した。一方、臨床濃度域では影響は軽微であり、アプレピタント・ドンペリドンは全濃度域で変化をほとんど示さなかった。FAERS 解析ではメクロプラミドおよび一部 5-HT₃ 拮抗薬で褐色細胞腫関連事象のシグナルを確認し、ドンペリドンは検出されなかった。本研究を通して、褐色細胞腫における制吐薬選択の再検討に有用な知見を得た。

【キーワード】

褐色細胞腫、制吐薬、カテコールアミン遊離、PC12 細胞、FAERS

【背景】

褐色細胞腫は極めて稀な神経内分泌腫瘍であり、その発症頻度は年間 100 万人あたり約 2~8 例と報告されている。標準的な化学療法として cyclophosphamide・vincristine・dacarbazine (CVD) 療法が用いられるが、これは高度催吐性化学療法に分類されるため、通常は標準的な制吐療法が併用される。しかしながら、制吐療法の中でドパミン受容体拮抗薬は突発性悪心・嘔吐に使用されることがあるものの、メクロプラミドは高血圧クレーゼのリスクから褐色細胞腫患者には禁忌とされている。また、ドンペリドンは正式な禁忌ではないものの、ガイドラインで注意喚起がなされており、褐色細胞腫患者に対する安全な制吐療法の選択肢は限られている。

実際、複数の報告で褐色細胞腫患者におけるメクロプラミド投与後の高血圧クレーゼ発症例が示されている。この反応は従来、D₂ 受容体遮断作用に起因すると考えられてきたが、近年では 5-HT₄ 受容体刺激によるカテコールアミン放出が関与する可能性も指摘されている。さらに、ドンペリドンによるカテコールアミン放出作用は限定的であるとの報告もあり、従来の理解を再検討する余地がある。しかし、褐色細胞腫は稀少疾患であるため、制吐薬の安全性に関する報告は限られており、体系的な評価は行われていない。その結果、臨床判断は実臨床での経験に依存せざるを得ない状況である。

【目的】

PC12 細胞を用いた基礎検討と FAERS データベース解析を組み合わせ、褐色細胞腫患者に使用される制吐薬の安全性を多角的に評価する。

【方法】

①細胞実験

1.細胞培養および薬剤調製

ラット褐色細胞腫由来 PC12 細胞を 24-well プレートに 0.72×10^5 cells/well の密度で播種し、Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM; Thermo Fisher Scientific, USA) に 10% horse serum、5% fetal bovine serum (FBS)、1% penicillin-streptomycin (P/S) を添加した

培地を用いて、5% CO₂、37℃の加湿環境下で培養した。96 時間培養後、各薬剤を dimethyl sulfoxide (DMSO) に溶解し、最終濃度が 0.03、0.3、1、5、30 μM となるよう DMEM で希釈した。DMSO の最終濃度は 0.06% とした。DMSO のみを添加した細胞をコントロールとした。薬剤曝露 24 時間後、培養上清 190 μL を回収したのち、細胞を PBS で洗浄、回収後、4℃、17,900 × g で 1 分間遠心し、細胞ペレットを-80℃で保存した。なお、使用した薬剤(メクロプラミド、ドンペリドン、モサプリド、オランザピン、アブレピタント、グラニセトロン)はすべて Merck 社 (Darmstadt, Germany) より購入した。

2. ノルアドレナリン定量(ELISA)

上清中のノルアドレナリン濃度は、ラット用 ELISA キット(CUSABIO, CSB-E07022r; Wuhan, China)を用いて測定した。酸化を防ぐため、採取チューブに 1 N 塩酸(HCl)と 10 mM EDTA の混合液 10 μL を添加し、最終濃度が 0.05 N HCl、0.5 mM EDTA となるよう調整した。標準液は 120 nM ノルアドレナリン原液を酸性化培地で段階希釈して作製した。測定前に、酸性化試料 91 μL に 1 M Tris-HCl(pH 8.0) 9 μL を加えて中和し、最終 pH を約 7.4 とした。一次抗体(rabbit anti-norepinephrine antibody)および二次抗体(HRP-conjugated anti-rabbit IgG)は 1:100 で希釈し、吸光度は 450 nm(補正波長 540 nm)で測定した(Tecan Trading AG, Männedorf, Switzerland)。

3. 細胞溶解およびタンパク質定量

細胞ペレットを 1% Triton X-100 と cOmplete Protease Inhibitor Cocktail (Roche Diagnostics, Germany)を含む溶解バッファ 20 μL に懸濁した。氷上で 60 分間溶解後、4℃、17,900 × g で 30 分間遠心し、上清を回収した。タンパク質濃度は BCA Protein Assay Kit (Takara Bio, Japan)を用いて測定した。ノルアドレナリン濃度は細胞タンパク質量で補正し、相対細胞数に基づき正規化した。

4. 統計解析

データは平均 ± 標準偏差(SD)で示した。統計解析には SigmaPlot version 14.0 (Systat Software Inc., USA)を使用した。正規性(Shapiro-Wilk test)と等分散性(Brown-Forsythe test)を確認した後、one-way ANOVA を実施し、群間比較には Student-Newman-Keuls 多重比較検定を用いた。

②FAERS 解析

1. データベース

FAERS(FDA Adverse Event Reporting System)は米国食品医薬品局(FDA)が管理する医薬品に関する有害事象のデータベースである。本研究の解析期間としては 2015 年 1 月から 2024 年 12 月までとした。

2. 解析対象

対象とした制吐剤は高度催吐リスクレジメンで多用されるメクロプラミド、ドンペリドン、グラニセトロン、アブレピタント、オランザピン、プルカロプリドとした。また、抽出に用いた有害事象名は ICH 国際医薬用語集 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ver. 28.1 に記載されている基本語(Preferred Term; PT)である「高血圧クリーゼ(Hypertensive crisis)」(PT: 10020802)、「カルチノイドクリーゼ(Carcinoid crisis)」(PT: 10072251)、「カテコールアミンクリーゼ(Catecholamine crisis)」(PT: 10081751)、「褐色細胞腫クリーゼ(Phaeochromocytoma crisis)」(PT: 10068778)の 4 PT とした。これら 4 PT を、褐色細胞腫クリーゼあるいは同様の病態を反映しうる有害事象として解析対象とした。

3. 解析方法

各制吐剤の安全性評価は、シグナル検出手法の 1 つである ROR を用いた。ROR は医薬品使用の有無及び特定の有害事象発現の有無で分けた 2×2 分割表により算出した。算出された ROR の 95%信頼区間 (Confidence Interval; CI) の下限値が 1 を超える場合をシグナルありとした。

【結果】

①細胞実験

培養上清中のノルアドレナリン濃度の変化量 (vs. DMSO) (総タンパク量補正)

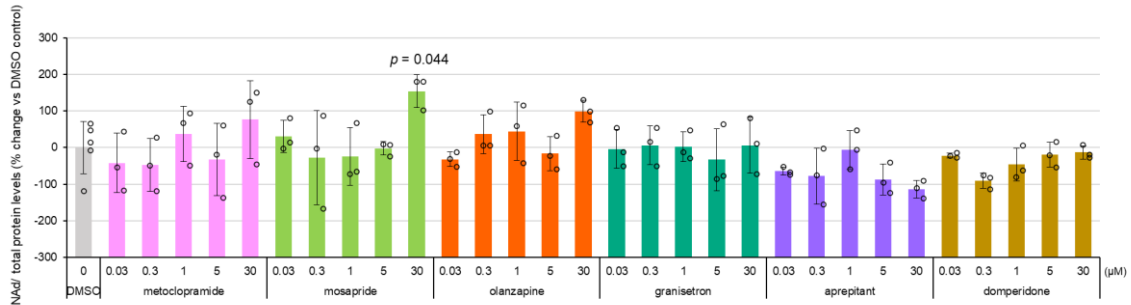


Fig. 1 PC12 細胞における制吐薬のノルアドレナリン放出への影響

(各薬剤濃度 n = 3, DMSO 対照群 n = 5) p < 0.05: DMSO 対照群に対して有意差あり

PC12 細胞に対し、各制吐薬を 0.03~30 μM の濃度で処置し、カテコールアミン放出量を評価した (Fig. 1)。その結果、30 μM のモサプリド処置群では DMSO 対照群と比較してノルアドレナリン放出量が有意に増加した (p = 0.044)。しかし、この濃度は臨床で報告される血中濃度 (ヒトにおける Cmax は約 0.07 μM) を大きく上回るため、臨床的な曝露条件下で同様の作用が生じる可能性は低いと考えられる。一方、治療濃度域に相当する濃度では有意な変化は認められなかった。

他の制吐薬については濃度依存性の異なるパターンが観察され、高濃度域においてメクロプラミドおよびオランザピンで増加傾向がみられたのに対し、アプレピタント、ドンペリドンおよびグラニセトロンでは全濃度域で変化は最小限であった。

②FAERS 解析

FAERS における総報告件数は 13,862,173 件であった。褐色細胞腫関連クリーゼとして抽出した有害事象の報告数は、高血圧クリーゼ 7,096 件、カルチノイドクリーゼ 208 件、カテコールアミンクリーゼ 14 件、褐色細胞腫クリーゼ 155 件であった。

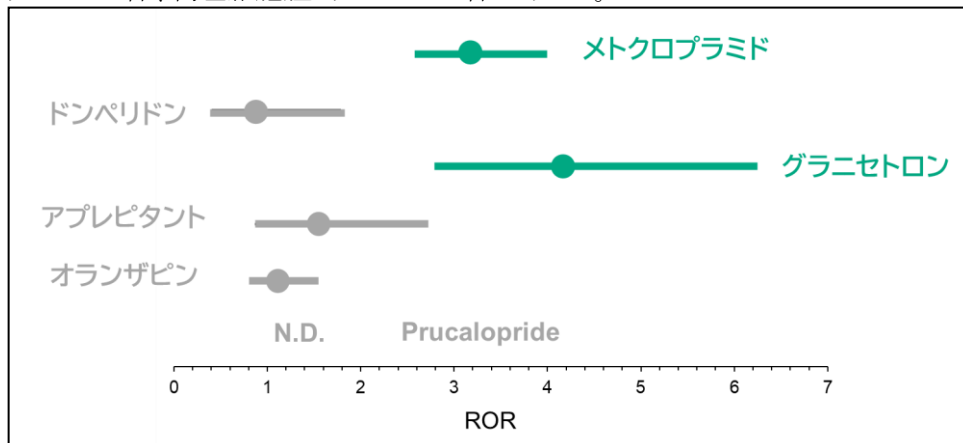


Fig. 2 褐色細胞腫関連クレーゼにおける各制吐薬の ROR

ROR: 報告オッズ比; CI: 信頼区間

これらの有害事象を褐色細胞腫患者におけるクレーゼとして解析した結果、各制吐薬の ROR (95%信頼区間)は、メクロプラミド 3.46 (95%CI: 2.82-4.25)、ドンペリドン 0.95 (95%CI: 0.47-1.90)、グラニセトロン 4.23 (95%CI: 2.86-6.27)、アプレピタント 1.61 (95%CI: 0.93-2.77)、オランザピン 1.08 (95%CI: 0.79-1.47)であった (Fig. 2)。プルカロプリドは該当有害事象の報告がなく解析対象外とした。

メクロプラミドおよびグラニセトロンでは 95%CI の下限値が 1 を超えており、シグナルが検出された。

【考察】

本研究では、褐色細胞腫由来 PC12 細胞を用いて制吐薬によるカテコールアミン放出への影響を検討した。モサプリド、メクロプラミド、オランザピンで高濃度下に放出の増加傾向がみられたことは、受容体作用の違いが褐色細胞腫における安全性に影響し得ることを示している。特に、メクロプラミドとドンペリドンの反応差は、D₂受容体拮抗作用に加えて 5-HT₄受容体刺激作用がクレーゼ誘発に関わる可能性を支持する。一方、アプレピタントやグラニセトロンはカテコールアミン放出に影響せず、褐色細胞腫患者に対して安全性の高い選択肢となり得る。FAERS 解析では、メクロプラミドおよびグラニセトロンでシグナルが検出された一方、ドンペリドンではシグナルは認められなかった。この結果は、PC12 細胞実験でドンペリドンがカテコールアミン放出を促進しなかった所見と一致しており、臨床上の安全性を支持するものである。

一方で、グラニセトロンでシグナルが検出された点については、併用薬による影響や症例選択バイアスの可能性が考えられる。追加検討として、同じ 5-HT₃受容体拮抗薬であるミルタザピンについて ROR を算出したが、シグナルは認められず、グラニセトロン単独の薬理作用によるものとは断定できない結果であった。

【今後の展望】

今後の研究課題として、まず D₂受容体以外の受容体の関与を明確にするため、5-HT₃、NK₁、5-HT₄受容体を含む受容体発現の直接的評価が求められる。また、ヒト褐色細胞腫由来細胞を用いた検討により、作用機序の理解がさらに深まると期待される。

さらに、FAERS のような自発報告型データベースは母集団が把握できないため、正確なリスク評価には限界がある。今後は、医療機関の電子カルテデータベースやレセプトデータベース (保険請求データ) といった、母集団を把握可能なリアルワールドデータを活用することで、実臨床に基づいたより精度の高い安全性評価が可能になる。これらのアプローチを組み合わせることで、褐色細胞腫患者における制吐療法の安全性に関するエビデンスをより強化できると考えられる。

【本研究に関する成果報告 (学会発表、論文報告等)】

学会発表

褐色細胞腫患者における制吐療法の安全性と薬剤選択に関する検討

赤城友章 2026 年 3 月 7 日～8 日 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2026 (福岡国際会議場)

論文報告

Tomoaki Akagi, Daisuke Hatta, Junya Hashizume, Yukinobu Kodama, Nobuhisa Iwata, Kaname Ohyama. Catecholamine release profiles of antiemetic agents in PC12 cells and reexamination of antiemetic safety in pheochromocytoma. 投稿中

JASPO2026 発表要旨

【目的】

褐色細胞腫ではドパミン受容体拮抗薬が使用できず、標準的な制吐療法の適用が困難である。近年、メトクロプラミドやドンペリドンに関する新たな報告があるが、制吐薬ごとの安全性比較は十分でない。本研究では、ラット褐色細胞腫由来 PC12 細胞を用いた検討と自発報告データベース (FAERS) 解析を組み合わせ、多角的に安全性を評価し、褐色細胞腫患者に安全に使用できる制吐薬を探索することを目的とした。

【方法】

PC12 細胞に各薬剤 (0.03~30 μ M) を添加し、24 時間後に上清を回収してノルアドレナリン濃度を ELISA で定量した。また、FAERS データベースを用い、褐色細胞腫関連有害事象と各制吐薬との関連を報告オッズ比で評価し、信頼区間 95% CI の下限が 1 を超える場合をシグナル検出とした。

【倫理的配慮】

FAERS 解析は公的機関が公表するデータで個人は特定できない。細胞実験は所属機関の研究倫理指針に準拠して実施した。

【結果】

細胞実験では、モサプリド 30 μ M 群で有意なノルアドレナリン遊離を認めた ($p = 0.044$) が、臨床で想定される治療域濃度では有意な遊離を認めなかった。メトクロプラミドおよびオランザピンは高濃度で増加傾向を示した一方、アプレピタントおよびドンペリドンは全濃度域でほぼ一定または減少傾向を示した。FAERS 解析では、メトクロプラミドおよびグラニセトロンでシグナルを認めたが、ドンペリドンでは検出されなかった。

【考察】

褐色細胞腫における制吐薬の作用は薬剤ごとに異なり、モサプリドやメトクロプラミド、オランザピンは高濃度でカテコールアミン遊離を促進する可能性がある一方、治療域濃度での影響は軽微であった。ドンペリドンの安全性は既報を支持する結果であり、加えてアプレピタントも安全に使用できる可能性を示唆した。これらの知見は、褐色細胞腫における制吐療法を再考する上で有用である。