

学位論文題名

日本人大腸癌患者に対するイリノテカンを基軸とした
全身化学療法における *UGT1A1**6 および
*28 遺伝子多型の意義

学位論文内容の要旨

【目的と背景】

治癒切除不能および再発大腸癌の標準治療は 5-FU をベースとした化学療法であったが、1990 年台よりイリノテカンの有用性が報告され、同剤および 5-FU の併用療法についても、いくつかの無作為化比較試験で 5-FU 単独に対する優越性が示されるに至り、イリノテカンは大腸癌の化学療法の中で重要な抗癌剤の一つとしての地位を確立した。中でも、持続静注の 5-FU にイリノテカン併用した FOLFIRI 療法の有用性が示され、海外では標準治療となっている。一方、本邦では IRIS 療法(イリノテカンと S-1 の併用療法)が FOLFIRI 療法に対して非劣性を示されたことから、FOLFIRI 療法と同様に IRIS 療法も標準治療の一つとして認識されるようになった。

イリノテカンはそれ自体ではほとんど抗腫瘍効果を持たず、体内に投与された後、カルボキシルエステラーゼにより加水分解され、活性代謝物である SN-38 に変換される。イリノテカンは SN-38 に変換されることで抗腫瘍効果が高くなるが、同時に骨髄抑制や下痢といった重篤な毒性を発生させる。さらに SN-38 は肝において uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) によりグルクロン酸抱合体である SN-38G に不活性化され、胆汁と共に腸管内に排泄される。このグルクロン酸抱合に関わる UGT の中で、*UGT1A1* 遺伝子多型 *28 を有する患者において有意に下痢や好中球減少の頻度が増加することが報告され、米国 Food and Drug Administration (FDA) おいても *28 のホモ接合型を有している患者ではイリノテカンの投与量を減量することを推奨している。一方、アジアにおいては *UGT1A1**28 の出現頻度よりも *UGT1A1**6 が多いとされ、前者と同様に、後者も重篤な有害事象の発生に関与していることが報告されていることから、民族間で *UGT1A1**6 および *UGT1A1**28 の重要度は異なると言える。

現在、イリノテカンおよび 5-FU (あるいは 5-FU のプロドラッグ) の併用療法が治癒切除不能大腸癌治療の中心となっていることから、上述した 2 剤併用療法施行時の治療効果や有害事象が、*UGT1A1**28 と *UGT1A1**6 に関連があるかを、日本人で検討することは臨床的に意義があると考えられる。

【対象と方法】

対象は北海道大学病院および恵佑会札幌病院において全身化学療法を受けた、結腸直腸癌患者で、①組織学的に大腸癌と診断されている②治療開始時に 18 歳以上である③主要臓器機能が保たれている④最低 1 cycle 以上イリノテカンを基軸としたレジメン(FOLFIRI 療法、IRIS 療法)で治療されている⑤2002 年 11 月から 2009 年 8 月の間に初回投与を行われている⑥*UGT1A1* の遺伝子多型 *28 および *6 について検索している、以上 6 項目を満たす 81 症例を解析対象とした。*UGT1A1* 遺伝子多型については、患者より採取した血液を用いて DNA を抽出し、インベーター法を用いて変異の検出を行った。

対象症例は *6 および *28 の遺伝子多型を持たない野生型、*6 および *28 のいずれかをヘテ

ロ接合として持つヘテロ接合型、*6および*28のいずれかをホモ接合で持つホモ接合型と分類した。*6および*28の両者をヘテロ接合で持つ複合ヘテロ接合体患者はホモ接合型に分類した。主要評価項目は野生型群とヘテロ接合型群の無増悪生存期間と有害事象の発現頻度とし、副次評価項目については両群のイリノテカンの Relative dose intensity (RDI), 奏効率, 病勢制御率, *6ヘテロ接合型群と野生型群の無増悪生存期間, 有害事象の発現頻度の比較とした。

【結果】

解析対象者 81 例中, *28ヘテロ接合は 13 例, *28ホモ接合は 0 例であった。*6ヘテロ接合は 23 例, *6ホモ接合は 3 例であった。*28および*6の複合ヘテロ接合体を有する症例は 1 例であった。FOLFIRI 療法で治療を行った症例は 56 例, IRIS 療法で治療を行った症例は 25 例であった。治療ライン別で見ると, 一次治療として治療を受けたものは 28 例, 二次治療以降で治療を受けたものは 53 例であった。主要評価項目である無増悪生存期間中央値は一次治療について, 野生型群で 14.6 ヶ月, ヘテロ接合型で 12.7 ヶ月であり, 両群間に有意差は無かった。また, 二次治療における野生型群の無増悪生存期間中央値は 8.5 ヶ月, ヘテロ接合型群は 6.0 ヶ月であり, 両群間に有意差は無かった。有害事象に関しては重篤な白血球減少について両群間で有意差が認められなかったものの, 好中球減少に関しては有意差を認めた。

副次評価項目については, RDI ではヘテロ接合型群で有意に低かったものの, 奏効率, 病勢制御率については有意差が無かった。*6ヘテロ接合型群と野生型群間については無増悪生存期間に有意差は無いものの, 重篤な好中球減少については有意差を認めた。

【考察】

本邦では 2008 年にインベダー法による UGT1A1 遺伝子多型の解析が保険適用となり, 日常臨床で測定可能となったが, イリノテカンを投与する全ての患者に, 事前に測定すべきかどうかについては定まった見解はない。これらの遺伝子多型別にイリノテカン単独投与の際の投与量を設定する目的で, 切除不能進行胃癌・大腸癌患者に対する用量設定試験が本邦で行われ, ヘテロ・ホモ接合型群でも減量は不要であるとの結果となった。しかし, 大腸癌に対する化学療法では, イリノテカンは併用療法で行われることが多く, 5-FU との併用時の毒性を検討される必要がある。実際に本研究において, ヘテロ接合型群では野生型群に比べ, 重篤な好中球減少の出現頻度が有意差をもって高く, ホモ接合型群だけではなく, ヘテロ接合型群でも血球減少に留意する必要があることが示唆された。また, ヘテロ接合型群の中でも特に*6ヘテロ接合型群では好中球減少の頻度について野生型群と有意差があるものの, *28ヘテロ接合型群に関しては有意差が無く, 好中球減少の頻度が増加しないことが示唆された。従って, 今後はヘテロ接合型群の中でも*28ヘテロ接合型群と*6ヘテロ接合型群は分けて検討する必要があると考えられた。

また, 奏効率や無増悪生存期間といった治療効果については, 本研究では有意差は無いことが示唆された。今後はさらに症例を集積し, 特に*6をヘテロ接合型で持つ患者群の検討を続けるとともに, 前向き観察研究も必要と考えられる。

【結語】

治癒切除不能および再発大腸癌に対するイリノテカンおよび 5-FU の併用化学療法において, 抗腫瘍効果として奏効率, 無増悪生存期間に関しては*28および*6をヘテロ接合で有する症例と野生型の症例には差がないことが示唆された。特に, *6をヘテロ接合で有する症例と野生型の症例には差がないことが初めて示唆された。大腸癌に対するイリノテカンおよび 5-FU の併用化学療法において, UGT1A1 遺伝子多型として*28および*6をヘテロ接合/ホモ接合を有する症例は野生型の症例に比し, 重篤な好中球減少を発現しやすく, その中でも*6をヘテロ接合で有する症例では, その発現頻度は上昇することが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 今 村 雅 寛

副 査 教 授 秋 田 弘 俊

学位論文題名

日本人大腸癌患者に対するイリノテカンを基軸とした 全身化学療法における *UGT1A1**6 および *28 遺伝子多型の意義

切除不能進行大腸癌に対する化学療法としてイリノテカンは重要な役割を果たす一方で、好中球減少や下痢といった重篤な毒性を発生させる。イリノテカンの活性代謝物である SN-38 は、主に肝内に存在する *UGT1A1* によって SN-38G に代謝されるが、*UGT1A1**6 や *28 といった遺伝子多型の存在下では、その代謝が不十分になり、結果として活性体の SN-38 の比率が高くなるため、毒性が強くと考えられている。*UGT1A1* の遺伝子多型は人種によってその頻度や種類がことなることが報告されており、白人では *UGT1A1**28、アジア人では *UGT1A1**6 が多く、本邦では特に *UGT1A1**6 についてその治療効果と毒性の関連があるかを検討する必要があると考えられた。

本研究では、*UGT1A1**6 および *28 のヘテロ接合型群と野生型群について、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) と毒性について比較したところ、前者では統計学的な有意差を認めなかったものの、後者では、特に好中球減少について統計学的な有意差があることが示された。次いで、抗腫瘍効果として奏効率、腫瘍制御率、Relative dose intensity (RDI)、*UGT1A1**6 のヘテロ接合型群と野生型群の PFS について比較したところ、2 次治療についてヘテロ接合型群では RDI が低いことが示唆されたが、その他は統計学的な有意差は認めなかった。しかし、毒性については特に *UGT1A1**6 のヘテロ接合型群で有意に好中球減少が多いことが示された。この結果、*UGT1A1* 遺伝子多型は無増悪生存期間に影響しないこと、ヘテロ接合型群、特に *UGT1A1**6 のヘテロ接合型群では好中球減少が強く発現することが示唆された。

公開発表では、学位論文内容の発表の後、副査秋田弘俊教授より、背景として *UGT1A1* の遺伝子多型によって酵素活性に差があるかについての質問があった。申請者はこれに対し、*UGT1A1**28 遺伝子多型では約 35% ほど低下するという報告を例として挙げ回答した。また、本研究の結果を踏まえて今後のイリノテカンの至適用量についてどう考えるかについての質問があった。申請者はこれに対し、イリノテカン単剤であれば用量については、毒性の観点からは大きな問題にならないが、5-FU との併用療法ではイリノテカン単独に比し、強く毒性が発現するので、特に *UGT1A1**6 ヘテロ接合型群では減量を考慮する必要があり、一方野生型群では毒性は弱く、イリノテカンの用量を増やすことも可能と考えられ、今後は regimen 毎、遺伝子多型毎に用量設定を行う必要があると述べた。次いで、副査今村雅寛教授より野生型群とヘテロ接合型群において PFS に差が出なかった理由についての質問があった。申請者はこれに対し、ヘテロ接合型群では毒性によるイリノテカン減量があるものの、十分な用量での治療ができたため治療期間が長くなり、逆に野生型群では相対的に不十

分な用量だったため、治療期間が短くなった可能性があり、結果として PFS の差が薄まった可能性があることを述べた。さらに、ヘテロ接合型群において、好中球減少が原因でどのくらいの患者で治療延期が必要になったか、他の系統の血球減少があったかについての質問があった。申請者はこれに対し、ヘテロ接合型群では 50%以上で 1000/ μ L 以下の好中球減少をきたし、治療の延期が必要になったこと、治療が必要となるようなヘモグロビンや血小板の減少がなかったことを報告した。最後に主査浅香正博教授からは、イリノテカン開発時の有害事象による死亡原因が UGT1A1 遺伝子多型の中でもヘテロ接合型群や、ホモ接合型群によるものであったかについての質問があった。申請者はこれに対し、死因は重篤な下痢や発熱性好中球減少症がと考えられるが、遺伝子多型が原因の可能性はあるものの、それらが検索できる以前のことであり、断定することは難しいと述べた。また、今後はイリノテカンによる治療の前に UGT1A1 遺伝子多型を測定するべきか否かの質問があった。申請者はこれに対し、UGT1A1*6 および*28 のヘテロ接合型群で好中球減少の頻度が高いという結果がある以上、治療前に遺伝子多型を測定し、その危険度を予見することが可能であることを、患者に説明する義務があると述べ、実際に当科では治療前に測定していること回答した。さらに、UGT1A1*6 および*28 の間には差が無いと考えて良いかについての質問があった。申請者はこれに対し、本研究はこの 2 つの群間の差を検討できるだけの数が足りなかったことを挙げ、今後はこの 2 群間での検討が必要であること、前向き試験を行う必要があることを回答した。

本研究は、大腸癌患者に対する全身化学療法として、イリノテカンおよび 5-FU 併用療法時の PFS や奏効率については UGT1A1*6 および*28 のヘテロ接合型群と、野生型群の間に有意差がないことが示され、特に UGT1A1*6 のヘテロ接合型群と野生型群の間に、PFS の差が無いことは初めて示された。また、大腸癌領域において、UGT1A1*6 のヘテロ接合型群と野生型群の間に、重篤な好中球減少の発現頻度に統計学的な有意差があることが初めて示され、今後は前向き試験が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を取得するのに十分な資格を有するものと判定した。