

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2年 5月 18日現在

機関番号 : 13601  
研究種目 : 奨励研究  
研究期間 : 2019  
課題番号 : 19H00400  
研究課題名 : イフォスファミド脳症と薬剤代謝酵素の遺伝子多型の解析

研究代表者  
井出 裕一郎 (Ide, Yuichiro)  
信州大学・医学部・臨床検査技師

交付決定額 (研究期間全体) (直接経費) : 430,000 円

## 研究成果の概要 :

本研究では IF0 の代謝に関わる薬物代謝酵素の一塩基多型 (SNP) が脳症発症に関与するという仮説から 8 種類の SNP について遺伝子解析を行ったが、いずれの SNP においても脳症発症に関する有意差は認められなかった。

今回解析対象とした患者背景について調査したところ、IF0 と白金製剤の同時投与が脳症発症のリスク因子であることが判明した。さらに脳症発症時の臨床検査データでは肝機能障害、腎機能障害および電解質異常が認められた。IF0 を含む化学療法レジメン中の臨床検査データの変化を注意深く観察していくことで、脳症発症の早期発見につながる可能性があることを報告した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

同じ薬剤による治療でも、成人と小児では副作用の種類や副作用発症のリスク因子の内容が異なることが多い。IF0 における副作用の報告は成人患者に関するものがほとんどである点から、小児患者について解析を行った本研究の社会的・臨床的意義は高いものと考えられる。今後、脳症発症の詳細なメカニズムが解明されれば、より安全な化学療法を提供できることにつながると思われる。

## 研究分野 : 臨床医学、臨床検査学

キーワード : Ifosfamide 脳症 チトクロム P450 一塩基多型 (SNP) 腎機能障害  
白金製剤の同時投与

## 1. 研究の目的

Ifosfamide (IF0) はアルキル化薬に分類される抗腫瘍薬の一つで、小児悪性固形腫瘍治療の中心薬物として広く用いられている。IF0 は CYP2B6 をはじめとする複数のチトクロム P450 により代謝され生理活性物質となり、その後腎臓から排泄される。小児血液疾患はしばしば IF0 を含む化学療法レジメンで治療されるが、その副作用として脳症が他の抗腫瘍薬に比較し高頻度に発症することが知られている。Ifosfamide の薬物有害反応の一つに脳症があり、稀に重症化することが報告されている。本症の発症機序として、Ifosfamide の最終代謝産物であり血液一脳関門通過性のクロロエチルアミン、クロロアセトアルデヒドの蓄積が原因であると推測されているが、詳細は未だ不明である。

薬物への応答性、副作用発症には個人差があり、薬物代謝能と遺伝的素因の関係性については盛んに研究が行われている。IF0 の代謝にも様々な薬物代謝酵素が関与するが、脳症の発症と薬剤代謝酵素の遺伝的背景の関係性について解析した報告はほとんどない。そこで本研究では、本薬剤投与後に脳症を発症した患者と非発症患者について、本薬剤の代謝に関与していると考えられている薬剤代謝酵素の一塩基多型 (SNP) を解析し、脳症発症との関連性について調査した。

## 2. 研究成果

IFO 治療歴のある患者 17 名（脳症発症群 7 名、脳症非発症群 10 名）を解析対象とし、細胞保存された骨髄液検体から DNA を抽出した。解析対象とした SNP を示した（表 1）。解析の結果、いずれの SNP においても脳症発症に関する有意差は認められなかった。

表 1. 解析した薬剤代謝酵素と SNP

薬剤代謝酵素	position	
CYP2B6	c. 516G>T (rs2279343)	c. 785A>G (rs2279343)
CYP2C9	c. 1075A>C (rs1057910)	
CYP2C19	c. 618G>A (rs4244285)	c. 636G>A (rs4986893)
CYP3A4	c. 554C>G (rs12721627)	c. 878T>C (rs28371759)
CYP3A5	g. 6986A>G (rs776746)	

脳症発症患者の患者背景や臨床所見に加え、IFO 投与方法や総投与量、併用薬剤の種類など、化学療法に関連する臨床データを収集し、IFO 投与前の臨床検査データを分析して IFO 誘発性脳症の予測因子を決定した。単変量解析により、疾患病期、腎摘の有無、白金製剤の同時投与、IFO の投与時間の 4 つが可能性のあるリスク因子の候補となった。また、身体的特徴については IFO 誘発性脳症発症の 7 名の患者は他の患者よりも若く、身長、体重、体表面積などのすべての身体測定値が低値であった。これらを総合した多変量解析により、白金製剤の同時投与が IFO 誘発性脳症発症に関する重要な要因であることが明らかとなった。臨床検査所見においては AST、ALT、 $\gamma$ -GT、LD などの肝胆道系マーカーや腎機能マーカーの Cre、さらに GLU、CRP の有意な上昇と、ALB、K の有意な低下が認められた（表 2）。

表 2. IFO 誘発性脳症を発症した患者 7 例の臨床検査データの推移

	単位	化学療法前	脳症発症後	<i>p</i> value
Alb	g/dL	4.0 (3.2 - 4.8)	3.4 (2.5 - 4.0)	0.016
UN	mg/dL	8.0 (4 - 20)	21 (9 - 53)	0.059
UA	mg/dL	2.8 (2.0 - 3.4)	9.2 (3.1 - 15.2)	0.250
Cre	mg/dL	0.30 (0.20 - 0.40)	0.96 (0.30 - 1.90)	0.036
AST	U/L	37 (21 - 49)	198 (39 - 1067)	0.016
ALT	U/L	19 (7 - 45)	128 (20 - 657)	0.016
$\gamma$ -GT	U/L	19 (11 - 30)	36 (19 - 160)	0.031
LD	U/L	300 (187 - 353)	883 (375 - 2937)	0.031
CK	U/L	43 (35 - 127)	216 (30 - 7502)	0.250
T-Bil	mg/dL	0.4 (0.2 - 0.5)	0.6 (0.3 - 2.1)	0.059
Na	mmol/L	139 (137 - 141)	137 (130 - 158)	1.000
K	mmol/L	4.1 (3.7 - 4.2)	2.6 (2.1 - 3.6)	0.016
Cl	mmol/L	106 (103 - 108)	94 (82 - 122)	0.175
Ca	mg/dL	9.4 (8.9 - 9.5)	7.8 (6.0 - 9.7)	0.063
iP	mg/dL	3.9 (2.7 - 4.5)	4.8 (2.0 - 8.6)	0.400
Clu	mg/dL	101 (88 - 128)	151 (125 - 235)	0.031
Mg	mg/dL	1.8 (1.6 - 1.9)	1.8 (1.1 - 2.2)	1.000
CRP	mg/dL	0.2 (0.0 - 7.1)	0.9 (0.3 - 19.2)	0.016

IFO 誘発性脳症の発症は、小児においても稀ではない副作用ではあるが、その発症メカニズムについてはいくつかの見解はあるものの、詳細は未だ解明されていない。今回の解析で IFO と白金製剤の同時投与は小児 IFO 誘発性脳症発症のリスク因子であることがわかった。また、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常などの検査データ異常が脳症発症時に確認された。IFO 化学療法中に検査データを注意深く観察することで、IFO 誘発性脳症の発症を予測できる可能性があることを報告した。

### 3. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① **Yuichiro Ide**, Ryu Yanagisawa et al. Analysis of the clinical characteristics of pediatric patients who experience ifosfamide-induced encephalopathy, *Pediatric Blood & Cancer*, vol 66, 2019.  
DOI: 10.1002/pbc.27996

[学会発表] (計 1 件)

- ① **井出 裕一郎**、小児血液腫瘍疾患における Ifosfamide 脳症発症に関連する患者背景並びに臨床検査所見の検討、第 66 回日本臨床検査医学会、2019

[図書] (計 0 件)

### 4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：柳沢 龍

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。