

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18761

研究課題名（和文）TPF療法において好中球減少の危険因子となる遺伝子多型の同定

研究課題名（英文）Identification of genetic polymorphisms that are risk factors for neutropenia in TPF therapy

研究代表者

田崎 彰久（Tasaki, Akihisa）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：80737271

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：頭頸部癌に対するCisplatin、5-FU、Docetaaxel(TPF)併用化学放射線療法を行った患者における好中球減少症、発熱性好中球減少症などの発現頻度の調査を行った。また、対象患者に関するABCB1遺伝子多型に関して遺伝子解析を行い好中球減少症や発熱性好中球減少症の発現とABCB1遺伝子多型の関連に関する統計解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TPF療法は好中球減少症など血液毒性が高頻度で発生することは既に知られている。改めて実臨床でのデータを示すとともに、遺伝子多型などの関連が示唆された。今後もTPF療法を行う際にG-CSF製剤の使用など支持療法が必要であることを示すことができ、安全な患者管理に繋がるとおられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the incidence of neutropenia and febrile neutropenia in patients who underwent concurrent chemoradiotherapy with cisplatin, 5-FU, and Docetaaxel (TPF) for head and neck cancer. In addition, genetic analysis was performed on the ABCB1 gene polymorphisms in the target patients, and statistical analysis was performed on the association between the occurrence of neutropenia and febrile neutropenia and the ABCB1 gene polymorphisms.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 TPF療法 好中球減少症 ABCB1遺伝子多型

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌に対する治療として CDDP、5-FU、Docetaxel(TPF 療法)併用化学放射線療法を当科にて多くの症例に行ってきた。

有効性が高い反面で有害事象の管理に悩まされてきた。TPF 療法における有害事象の代表的なものとして好中球減少症及び発熱性好中球減少症(FN)が挙げられる。特に FN に関しては適切な治療が行われない場合の死亡率は 40%というとても重篤な有害事象である。

当科での過去の報告では TPF 療法を行なった 124 症例(313 コース)に関する有害事象を調査し報告した。同報告では導入化学療法として TPF 療法を行なった場合に好中球減少症は 68%、FN は 22%発症していた。化学放射線療法として行なった場合には好中球減少症は 60%、FN は 24%で発症していた。総計では好中球減少症は 83%、FN は 46%に発症していた。幸いにして同報告にて死亡例はなかったものの FN を発症した場合には慎重に治療にあたる必要があった。

他領域の癌腫ではあるが、先行研究としてタキサン系抗癌剤における好中球減少の発現に関し ABCB1 遺伝子多型および CYP3A4、CYP3A5 遺伝子多型が関与するとの報告があった。

特に ABCB1 C3435TT 遺伝子多型にて docetaxel 濃度が高値となり、化学療法への奏効率の向上あるいは血液毒性頻度の増加が示唆されている。

### 2. 研究の目的

TPF 療法を受けた頭頸部癌症例において、ABCB1 遺伝子多型および CYP3A4、CYP3A5 遺伝子多型による好中球減少や FN を始めとする有害事象の頻度と重症度に対する影響によるについて調査する。

### 3. 研究の方法

当科で TPF 療法を行った頭頸部癌症例を診療録から渉猟する。TPF 療法に関しては導入化学療法として行われている場合と同時併用化学放射線療法として行われていた場合があるが今回の研究に関しては放射線療法の有無は問わないこととした。

ABCB1 遺伝子、CYP3A4、CYP3A5 の遺伝子多型を PCR で特定する。PCR に関しては外部業者へ委託し解析を行う。

診療録からは年齢、性別、腫瘍部位及び好中球減少症や FN の発症有無を調査する。

### 4. 研究成果

25 症例から同意を取得した。男性 22 名、女性 3 名、年齢 39-74 歳(中央値 60 歳)であった。疾患の内訳は上咽頭癌 3 例、中咽頭癌 4 例、下咽頭癌 14 例、鼻副鼻腔癌 1 例、口腔癌 1 例、外耳道癌 2 例であった。

これら症例において好中球減少症は 15 例(60%)、FN は 8 例(32%)に発生していた。

遺伝子多型に関しては ABCB1 C3435T では G/G 12 例、A/G 13 例であり、ABCB1 C1236T では G/G 7 例、A/G 12 例、A/A 6 例であり、CYP3A5 では C/C 12 例、T/C 13 例であった。CYP3A4 に関しては undetermined の結果が得られた。C の蛍光が検出されなかったために正しく判定できなかったためと考えられた。Allelic Discrimination Plot は全て T 側に片寄っており、全例 T/T ホモであることが考えられた。

今回の研究では ABCB1 C3435TT 遺伝子多型は検出されなかった。また ABCB1 C3435T 遺伝子多型にて G/G のうち 8 例(66.6%)、A/G のうち 7 例(53.8%)で好中球減少症を発症しており 2 群間に差異を認めなかった。ABCB1 C1236T 遺伝子多型では G/G のうち 5 例(71%)、A/G のうち 5 例(41%)、A/A のうち 5 例(83%)で発症していた。G/G 及び A/A 遺伝子多型では高頻度に血液毒性が起きる可能性が示唆された。CYP3A5 に関しては C/C のうち 7 例(53.8%)、T/C のうち 8 例(66.6%)好中球減少症を発症しており 2 群間に差異を認めなかった。

先行研究と異なる結果となったが ABCB1 C1236T 遺伝子多型では血液毒性が高くなる可能性が示唆された。

今回の研究では好中球減少症や FN と ABCB1 C3435T 遺伝子多型や CYP3A4、CYP3A5 との相関関係を見出すことはできなかった。サンプルサイズも少なかったことが一因と考えられた。サンプルサイズの問題に関しては、当科での治療戦略の変遷が関与している。かつては TPF 同時併用化学放射線療法を進行頭頸部扁平上皮癌への第一選択の根治治療として行ってきた時代があった。現在では化学療法のレジメンを変更し CDDP 同時併用化学放射線療法を第一選択として行っている。そのため現在では TPF 療法を行う症例が減少しており、治療後年数が経過している症例を中心に研究に参加していただく事となった。他病死している症例や通院終了となっている症例、高

齡化し来院困難な症例などが多く存在しており症例リクルートに難渋した経緯がある。

ABCB1 C1236T 遺伝子多型と血液毒性との相関は新たな知見と考えられる。今後も治療の変遷があったとしても TPF 療法自体は継続して行っているため、症例を蓄積し更に研究していくことが今後の課題と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------