

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007-2008
課題番号：19591498
研究課題名（和文） <sup>13</sup> C標識化合物を用いた呼気テストによる抗癌剤投与の副作用予測と抗癌効果予測
研究課題名（英文） The possibility of predicting the anticancer and adverse effects of antitumor agents by using <sup>13</sup> C breath test.
研究代表者 石井 敬基 (ISHII YUKIMOTO) 日本大学・医学部・講師 研究者番号：2024687

## 研究成果の概要：

目的：S-1 の抗腫瘍効果が遺伝子多型と、2-<sup>13</sup>Curacil呼気テスト(UrBT)の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>変化で予測可能であるかを検討した。対象と方法：胃癌 16 例、大腸癌 13 例、膵臓癌 4 例の計 34 例の転移・再発症例を対象とした。遺伝子はCYP2A6 遺伝子多型を対象とし、UrBT は初回S-1 内服前と初回内服 3 時間後の 2 回施行し、60 分間の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>排出量(Σ60)を検討した。結果：抗癌効果を認めたグループと病状の進行を認めたグループの間に有意差を認めたのは、初回S-1 内服後のΣ60 値であった。結論：UrBTの結果から、S-1 内服後の抗癌効果が予測できる可能性が認められた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2008 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

## 研究分野：消化器外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：<sup>13</sup>C、呼気テスト、S-1、遺伝子多型、CYP2A6、ウラシル

## 1. 研究開始当初の背景

S-1 の抗癌効果には、テガフル(FT)から5-FUへの変換にCYP2A6 遺伝子多型が関与や、5-FU の代謝には Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 活性を抑制するギメラシルが重要である。一方、2-<sup>13</sup>Curacil呼気テスト(UrBT)の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>変化が生体内のDPD

活性の標識であることが報告されている。

## 2. 研究の目的

CYP2A6 遺伝子多型解析結果とUrBTの結果からS-1 の抗癌効果や副作用の有無が予測可能であるかを検討し、UrBTの結果と血清FT、5FU濃度との関連性を検討する。

## 3. 研究の方法

胃癌 16 例、大腸癌 13 例、膵臓癌 4 例の計 34 例の進行再発症例を対象とした。全例にS-1 を 40mg/m<sup>2</sup>を朝・夕投与した。CYP2A6 遺伝子多型は 1 アレルの変異(\*1/\*X: \*1/\*4, \*1/\*7, \*1/\*9)、両アレルの変異(\*X/\*X: \*4/\*4, \*4/\*7, \*4/\*9\*, 4/\*10, \*7/\*9, \*9/\*9, \*9/\*10) の 2 群に分けて検討した。UrBT は 2-<sup>13</sup>C-Uracil を 2mg/kgを内服し、S-1 内服前と初回内服 3 時間後の 2 回施行した。<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>測定はExalenz社, BreathIDで<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>を連続測定し(Δ%)、0~60 分までの曲線下面積(Σ60)を測定した。Σ60 と抗癌効果の関係を検討し、さらに、S-1 内服後 3 時間目の血清 FT および、5FU 濃度を測定し、UrBT との関係を検討した。

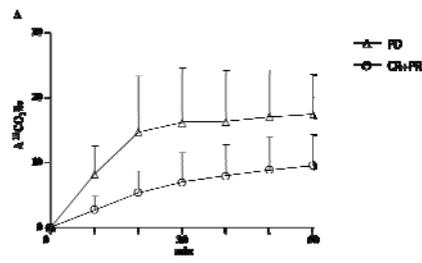
#### 4. 研究成果

(1)complete response (CR)+partial response (PR)18 例 (CR2 例、PR16 例)、progress disease (PD)16 例であった。年齢の中央値は 67 歳で (range : 39-88 歳)であった。response rate は(18/34)52%であった。抗癌効果の有・無の間で年齢、性、Performance status、BMI、Creatinin clearance、Prior chemotherapy regimens のいずれにおいても有意差を認めなかった。S-1 内服 3 時間後の血清 FT 濃度は効果有群と効果無群の間に有意差は無いが、血清 5-FU 濃度は効果有群で有意に高値であった。

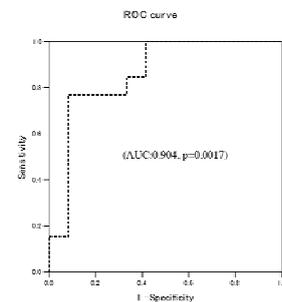
Characteristics of response and non-response patients			
	CR+PR (Response)	PD (Non-response)	P
Number of patients	18	16	0.226
Age (years)	67 (59-88)	65 (52-76)	
Gender			0.143
	Male: 11	9	
	Female: 7	7	
Performance status			0.625
	1 (0-2)	1 (0-2)	
BMI	21.4 (18.4-24.4)	22.2 (14.7-26.3)	0.801
Tumor type			
	Stomach: 10	5	
	Colon: 7	9	
	Pancreas: 1	2	
Chemotherapy	9/18 (50.0%)	9/16 (56.3%)	0.431
Tumor chemotherapy regimen	0 (0-2)	1 (0-2)	0.630
Concentration after 3h (μg/ml)			
	1,885.8	1,281.4	
FT (μg/ml)	(1,152.5-4,198.3)	(7,008.0-1,827)	0.998
5-FU (μg/ml)	181.3 (71.9-261.3)	11.31 (0.6-268.3)	0.001*
Σ60 (%)			
	Mean: 314.524 (±108.651)*	236.081 (±100.870)*	0.112
	Median: 316.60 (±21.499)*	193.115 (±20.857)*	*

(2)CR+PR 症例と PD 症例の S-1 内服前の Σ60 に有意差は無く、内服後の Σ60 は PD 症例に

比べ CR+PR 症例で有意に低値であった。



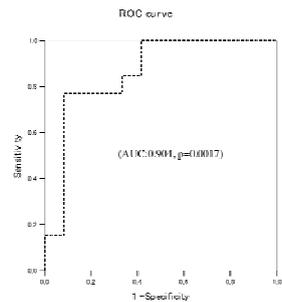
(3)CR+認めたのΣ60多変量60であ



を後、Σ

Multivariable analysis							
	Variables	β	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Σ60	1.00	0.207	0.000	0.000	1.23	1.00-1.51	0.000
	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00-0.00	0.000
Age	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00-0.00	0.000
	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00-0.00	0.000
Sex	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00-0.00	0.000
	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00-0.00	0.000

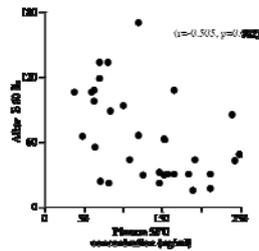
(4)内服後Σ60の抗癌効果の有りに対する受動者動作特性曲線(ROC curve)の曲線下面積は、0.904(p=0.00017)であった。



(5)内服後Σ60のcut off 値を 43.2(%)とした時の抗癌効果の有りに対する感度は 83.3%、特異度 93.7%、尤度比 13.3 であった。

After Σ60 at 43.2% sensitivity, specificity and likelihood ratio	
Σ60 cut-off value (%)	43.2
Sensitivity (%)	83.3
Specificity (%)	93.7
Likelihood ratio	13.3
Odds ratio before combination	
	1.1
Odds ratio after combination	
	15

(6) S-1 内服 3 時間後の血清 5FU 濃度と内服後  $\Sigma 60$  の相関は  $-0.505$  ( $p=0.0002$ ) であった。



(7) CYP2A6 と UrBT の結果から、S-1 内服後の副作用出現の有無が予測可能であるかを検討した。しかし、CYP2A6 遺伝子多型は 1 アレルの変異、両アレルの変異の間で副作用の出現頻度に有意差を認めなかった。

さらに、UrBT の結果や血清 5FU、FT 濃度から副作用出現の有無が予測可能であるかを検討したが、いずれも副作用出現の有無で有意差を認めなかった。

	FT (pg/ml)	5FU (pg/ml)	UrBT score (Σ60)	OR (95% CI)	p
Efficacy	Yes (n=10)	20.1 (1.2-35.0)	22.8 (1.2-45.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.47
	No (n=10)	19.4 (1.2-35.0)	17.2 (1.2-45.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.47
Side-Effect	Yes (n=10)	20.1 (1.2-35.0)	22.8 (1.2-45.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.70
	No (n=10)	19.4 (1.2-35.0)	17.2 (1.2-45.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.70
Safety	Yes (n=10)	20.1 (1.2-35.0)	22.8 (1.2-45.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.75
	No (n=10)	19.4 (1.2-35.0)	17.2 (1.2-45.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.75

以上の結果から以下の事が考察される。抗癌効果の有・無の間で得られた多変量解析の結果では、odds 比は低値であったが、内服後  $\Sigma 60$  のみが S-1 の抗癌効果の有無に対する独立因子となった。そこで、S-1 初回内服 3 時間後  $\Sigma 60$  の ROC 曲線から cutoff 値を設定

し、感度、特異度、精度比を検討した。検査前 odds 比に比べ、検査後 odds 比は上昇した。この結果は、S-1 初回内服 3 時間後に UrBT を施行することで、S-1 の抗癌効果を予測できる可能性を示唆する。

副作用出現では、\*1/\*1 や \*1/\*9 を有する症例が必ずしも高率に副作用を発現する傾向は認めなかった。S-1 は内服後に CDHP による DPD がより強く抑制される症例では、血清 5FU 濃度が上昇し、血液毒性や非血液毒性が強く現われる可能性がある。そこで、S-1 内服後の副作用の有・無が UrBT の結果から予測可能であるかを検討した。しかし、S-1 内服前・後の UrBT の  $\Sigma 60$  には副作用発現の有無で有意差をみとめなかった。この結果は S-1 内服後 3 時間目に UrBT 施行した結果からは、S-1 内服後の副作用予測は困難である可能性を示唆する。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① L-[1-<sup>13</sup>C]phenylalanine 呼気テストによる肝機能評価: 石井敬基、高山忠利、浅井聰: 査読有、消化器科 47 巻 5 号 Page570-576(2008. 11)
- ② <sup>13</sup>C-ジペプチド (Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]alanine) 呼気テストによる高齢者の膵外分泌機能評価: 石井敬基、鈴木茂、河野知久、高山忠利、浅井聰: 査読無し、老年消化器病 20 巻 2 号 83-87(2008. 9)

[学会発表] (計 6 件)

- ① S-1 の抗癌効果における CYP2A6 遺伝子多型と <sup>13</sup>C-Uracil 呼気テストの関連性: 石井敬基、他: 第 5 回日本消化管学会総会学術集会: 東京(2009. 2. 12 シンポジウム)

- ② CAN 2-<sup>13</sup>C URACIL BREATH TEST (URBT)  
PREDICT THE EFFECT OF THE ANTITUMOR  
GRUDS S-1?: Y. Ishii, : 16<sup>th</sup> United  
European Gastroenterology Week,  
Vienna (2008.10.22 Symposium)
- ③ 2-<sup>13</sup>C-Uracil呼気テストによるS-1 の抗  
癌効果予測は可能か?: 石井敬基、他:  
Japan Digestive Disease Week 2009,  
東京 (2008.10.4 シンポジウム)
- ④ 膵疾患の画像所見と<sup>13</sup>Cジペプチド呼気  
テストの関連性: 石井敬基、他: 第 39  
回日本膵臓学会大会-シンポジウム、横  
浜(2008.7.30 シンポジウム)
- ⑤ 膵臓疾患診断における<sup>13</sup>Cジペプチド呼  
気テストの有効性と限界: 石井敬基、  
他: 第 50 回日本平滑筋学会総会: 弘前  
(2008.7.3 シンポジウム)
- ⑥ <sup>13</sup>C-Uracil呼気テストでS-1 内服後の白  
血球減少予測は可能か?: 石井敬基、他:  
第 23 回<sup>13</sup>C医学応用研究会、東京  
(2007.10.27)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石井 敬基 (ISHII YUKIMOTO)  
日本大学・医学部・講師  
研究者番号: 20246870

### (2) 研究分担者

高橋 泰夫 (TAKAHASHI YASUO)  
日本大学・医学部・助手  
研究者番号: 30339329  
浅井 聡 (ASAI SATOSHI)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号: 80231108  
高山 忠利 (TAKAYAMA TADATOSHI)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号: 30280944

### (3) 連携研究者

なし