

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06774

研究課題名(和文) アルコール代謝遺伝子多型と飲酒量が頭頸部癌症例の血清マグネシウム濃度に与える影響

研究課題名(英文) Alcohol metabolism gene polymorphism and alcohol consumption affect serum magnesium concentration in head and neck cancer cases

研究代表者

有泉 陽介 (ARIIZUMI, Yosuke)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：30444110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：シスプラチン投与を受ける頭頸部癌症例において、アルコール代謝関連遺伝子の多型と飲酒量の低マグネシウム血症への影響を測定することを目的に研究を行った。アルコールの代謝はALDH2/ADH1B遺伝子の影響を受けるため、マグネシウムも同様に影響を受けると考えられる。報告書記載時点で20例ほど遺伝子検査を行っているが、低マグネシウム血症の症例数が少ないため結論を出せないでいる。今後症例を追加する予定である。

研究成果の概要(英文)：A study was conducted to measure the polymorphism of alcohol metabolism-related genes and the influence of alcohol consumption on hypomagnesemia in head and neck cancer patients receiving cisplatin administration. Alcohol metabolism is affected by the ALDH2 / ADH1B gene, so magnesium is considered to be affected as well. About 20 cases of genetic tests are done at the time of the report, but we can not draw a conclusion because there are only a few cases of hypomagnesemia. We plan to add cases in the future.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：低マグネシウム血症 飲酒 遺伝子多型 頭頸部癌 腎機能障害 シスプラチン

### 1. 研究開始当初の背景

シスプラチン (CDDP) による化学療法は、進行頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療法の中核をなすものである。特に CDDP を放射線治療に同時併用する化学療法同時併用放射線療法 CRT は切除不能局所進行頭頸部癌の初回治療、喉頭温存を希望する局所進行喉頭癌の非手術治療、進行頭頸部癌の術後補助療法などの場面で最も効果が高い治療法である。また近年では強力な導入化学療法である。殆どの頭頸部進行癌症例はいずれかの段階で CDDP を用いることになり、これらのうち特に CRT においては CDDP 総投与量が多くなるほど生命予後が良好になるとされている。

CDDP の用量制限毒性は腎毒性であり、標準治療薬たる CDDP の腎毒性有無は頭頸部癌における一種の予後規定因子と考えることが出来る。近年、CDDP 投与の際にマグネシウム (Mg) を補充することで腎毒性を軽減できるという報告が散見される。Kidera ら<sup>1</sup>は CDDP 投与を行った症例の腎毒性について多変量解析を行い複数の危険因子を抽出したが、中でも低 Mg 血症が非常に強力な危険因子であることを示した。腎毒性の危険因子のうち低 Mg 血症は、がん診断時点からでも介入可能であり重要性が高いと言える。

我が国では海外に比して CDDP の毒性が強く出る (発表データなし) と言われ、一部のがん専門病院などを除き、国内の殆ど施設で標準量の 100mg/m<sup>2</sup> から 80mg/m<sup>2</sup> に減量投与している。一方、研究代表者らは、Mg を点滴補充することにより一般市中病院でも高用量 CDDP100mg/m<sup>2</sup> の投与が可能であることを学会発表 (本研究期間中に論文報告) した。本治療法において、頭頸部癌症例における低 Mg 血症の危険因子は何かということが残された次の課題であり、今後は検証的な研究を進めていく段階である。

飲酒による発癌性は遺伝子多型によって大きく異なり、その中でもアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ ALDH をコードしている ALDH2 遺伝子の影響が大きい。アセトアルデヒドはエタノールの代謝途中で生じる物質であり代謝速度が遅いと頭頸部食道領域に発がんしやすくなるが、強力な毒物であるため発癌性以外の有害事象も引き起こす可能性がある。自験例の低 Mg 血症を伴うアルコール依存症の頭頸部癌症例は腎毒性が高度であった。

以上から、低 Mg に対する飲酒の影響を遺伝子多型が修飾するのではないかと、という仮説を立てるに至った。

### 2. 研究の目的

シスプラチン投与を受ける我が国の頭頸

部癌症例において、アルコール代謝関連遺伝子 (ALDH2, ADH1B) の多型と飲酒量の低 Mg 血症への寄与を定量する。

### 3. 研究の方法

東京医科歯科大学医学部附属病院と青梅市立総合病院で、平成 24 年 4 月 1 日から平成 33 年 10 月 1 日までにかん告知を受けて CDDP で治療された頭頸部扁平上皮癌患者を対象にする。性別は問わない。CDDP 治療前にマグネシウム製剤の内服をしていたもの、未成年または本人から同意を得られない者は対象から除外する。まずは 10 例ほどでパイロットスタディを行い、必要なサンプルサイズを推算する。

#### (1) 口腔粘膜擦過細胞：

研究対象者自身で左右の頬粘膜を綿棒で 10 回ほど擦過して検体を採取する。検査は商業ベースのもの (GENOTYPIST®アルコール感受性遺伝子検査キット・口腔粘膜専用 イービーエス株式会社) を利用する。

#### (2) アンケート：

飲酒量に関する A4 用紙 1 枚程度のアンケート調査を行う。

#### (3) 臨床情報：

診療録から臨床情報を得る。

必要なサンプルサイズを算出し、本研究で低 Mg 血症の危険因子を抽出する。既知の低 Mg 血症の原因になるものとして飲酒、下痢、低栄養、プロトンポンプ阻害薬が知られている。多変量解析を行ってこれらの交絡を除去し、遺伝子多型の寄与を算出する。

### 4. 研究成果

2017 年 9 月までに、19 例から同意を取得し遺伝子検査を行った。図 1 に飲酒量と血清 Mg 濃度の相関関係を示す。明確ではないものの飲酒量が増えるに従い Mg が低値になる傾向を認める。

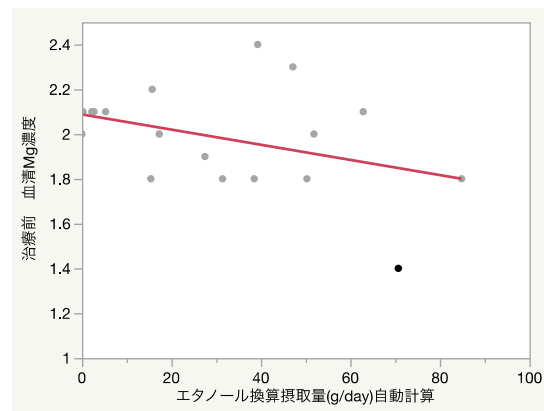


図 1

次に、本研究の主要評価項目であるアルコール代謝関連遺伝子 (ALDH2, ADH1B) 多型別のデータを図 2 に示す。

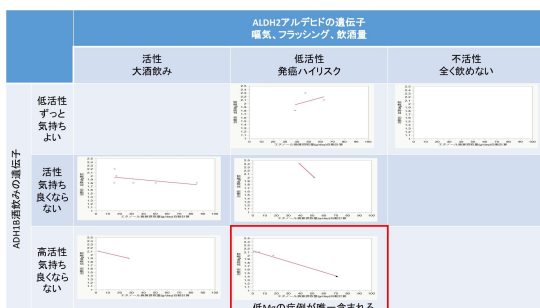


図 2

遺伝子多型で層別化することで、飲酒量増加に伴う Mg 定値がより鮮明になっている。遺伝子多型ごとに飲酒による Mg 値への影響が異なるという当初の推測の通りの結果である。しかしここまでのパイロットスタディでは、明らかな低 Mg の症例が 1 例のみと少なく、本研究のサンプルサイズ推測にも不足する状態であった。

当初は治療を受けた症例をすべてリクルートして解析に含めるコホート研究を念頭にパイロットスタディを行っていたが、当院における低 Mg の頻度が予想より少ないことから、低 Mg 症例を意図的に選択するケースコントロール研究を念頭においたサンプルサイズ算出を試みることにした。図 3 にその後リクルート候補症例の Mg 値を追加したものを示す。

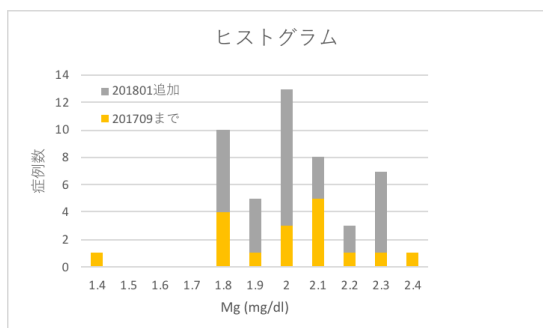


図 3

Mg はほぼ正規分布様になっているものの、低 Mg 症例がやはり増えておらず、未だにパイロットスタディを終えられていない。前任地の青梅市立総合病院では低マグネシウム血症が 2/13 例と当院より高頻度に生じていたが、本研究の適格基準で集積している当院の症例では低 Mg 血症が予想よりかなり少ない印象である。地域差などの影響は考えにくいいため、当院でもいずれは低 Mg の症例蓄積が可能であると考えられる。

もう一つ、想定外の問題にぶつかっている。現在実臨床では一般にシスプラチン投与を行う前に血中マグネシウム濃度を測定することが多いと思われるが、当院では今まで Mg を測定していなかったことが本研究開始後に判明した。2016 年から新たに治療を始めた

症例では Mg 測定がなされるようになっていくが、当初想定していた過去に治療した大量の症例のリクルートが出来なくなった。

当初計画では当院でパイロットスタディを終えてサンプルサイズを算出した後に関連施設での多施設共同研究を行う予定であったが、場合によりパイロットスタディの段階で多施設共同へ以降すべきが現在検討中である。現在、本研究は若手 B 科研費の支援で続行中である。

<引用文献>

Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. PLoS One. 2014 Jul 14;9(7):e101902.

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 7 件)

有泉 陽介、高橋 亮介、立石 優美子、山田 雅人、市中病院における頭頸部癌に対する化学放射線療法の臨床検討 高用量シスプラチン使用の安全性とマグネシウム補充による腎保護作用について、査読有、42 巻 3 号、2016、349-354

DOI : 10.5981/jjhnc.42.349

高橋 亮介、有泉 陽介、岸根 有美、富田 誠、小田 智三、東京都西多摩地域における扁桃周囲腫瘍症例の検討、日本耳鼻咽喉科学会会報、査読有、120 巻、2017、817-824

DOI:10.3950/jibiinkoka.120.817

川田 研郎、東海林 裕、岡田 隆平、清川 佑介、有泉 陽介、朝蔭 孝宏、伊藤 崇、河野 辰幸、岡田 卓也、中島 康晃、山口 和哉、川村 雄大、奥田 将史、久米 雄一郎、了徳寺 大郎、星野 明弘、今月の主題 咽頭・頸部食道癌の診断と治療 主題 咽頭癌の内視鏡診断 - 経鼻内視鏡、胃と腸、査読有、52 巻、2017、1665-1673

DOI:10.11477/mf.1403201239

有泉 陽介、朝蔭 孝宏、特集 こどもの上手な診かた《主要症候・疾患の診かた》頭頸部腫瘍、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、査読無、89 巻、2017、140-144、DOI:10.1477/mf1411201172

花澤 豊行(千葉大学 大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)、小林 正佳、中川 隆之、鴻 信義、藤本 保志、児玉 悟、讃岐 徹治、田中 秀峰、有泉 陽介、丹生 健一、朝蔭 孝宏、本邦における鼻副鼻腔腫瘍に対する内視鏡下経鼻手術の現況と課題 全国アンケートからの解析結果、日本耳鼻咽喉科学会会報、査読有、

〔学会発表〕(計 5 件)

有泉 陽介, 中川 恵子, 清川 佑介, 立石 優美子, 野村 文敬, 岡田 隆平, 田崎 彰久, 吉村 亮一, 朝蔭 孝宏, 早期下咽頭癌に対する放射線療法治療成績の後方視的検討、頭頸部癌学会、2017

田崎 彰久、清川 佑介、野村 文敬、岡田 隆平、有泉 陽介、朝蔭 孝宏、下咽頭に発生した神経鞘腫の一例、日本頭頸部外科学会、2017

川田 研郎、河野 辰幸、杉本 太郎、岡田 隆平、野村 文敬、清川 佑介、有泉 陽介、朝蔭 孝宏、舌根表在癌拾い上げに置ける上部消化管経鼻内視鏡による中咽頭反転法の有用性、第 41 回日本頭頸部癌学会、2017

朝守 智明、野村 文敬、有泉 陽介、清川 佑介、田崎 彰久、岡田 隆平、朝蔭 孝宏、治療強度が減弱されたにもかかわらず良好な経過をたどった HPV 陽性中咽頭癌の一例、第 41 回日本頭頸部癌学会、2017

川田研郎、中島康晃、東海林裕、星野明弘、岡田卓也、了徳寺大郎、奥田将史、久米雄一郎、Andres Mora、川村雄大、山口和哉、岡田隆平、野村文敬、清川佑介、有泉陽介、朝蔭孝宏、伊藤崇、河野辰幸、ELPS+ESD を行った下咽頭から食道を往来する下咽頭癌の 1 例、第 18 回頭頸部表在癌研究会、2017

6 . 研究組織

(1)研究代表者

有泉 陽介 ( ARIIZUMI , Yosuke )

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号 : 30444110