

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590537

研究課題名(和文)

がん薬物療法における薬剤誘発性QT延長の遺伝的要因を含めた患者要因

研究課題名(英文)

Clinical and genetic factors of drug-induced QT interval prolongation in patients who receive cancer chemotherapy

研究代表者

安藤 雄一 (ANDO YUICHI)

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10360083

研究成果の概要(和文)：乳がんに対するFEC療法(フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド)を受ける患者を対象に、治療前後の心電図検査により不整脈およびQT間隔の延長をスクリーニングした。34症例に心電図検査を計127回施行した。FEC療法の1サイクル目から6サイクル目までのすべてのサイクルで治療後のQT延長が有意差をもって示された。臨床上問題となる不整脈は認めなかった。薬剤誘発性QT延長関連遺伝子(KCNQ1, KCNH2)に存在する一塩基多型とQT延長に関連は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：This study assessed the characteristics of QT intervals and arrhythmias in women with breast cancer who received chemotherapy with a combination of epirubicin, cyclophosphamide and 5-fluorouracil. QT intervals could be measured in 127 records in 34 patients. There was a significant trend toward QT interval prolongation after each treatment. No patient had serious arrhythmias. There was no association between QT interval prolongation and the SNPs of potassium channel genes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：がん薬物療法

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：がん化学療法, QT延長, 医薬品副作用, 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

(1) 抗がん剤による心障害は特に注目されている。乳がん補助療法において汎用されるアントラサイクリン系抗がん剤や、一部の乳がん過剰発現するHER2に対するヒト化抗体製剤トラスツズマブは、用量依存的に心筋障害を引き起こす。フルオロウラシル系抗がん剤(FU)は患者の1-3%において

何らかの心障害を発生させるとされる。大腸がん標準療法であるFUの高用量持続静注療法の前向き検討では、7.6%に心障害が発生し、そのうち65%は心電図異常であった。最近の報告では、同様のFU持続静注療法を行った患者において心電図上の有意なQT延長が観察されている。

(2) 最近、非抗不整脈薬以外の薬物による薬剤誘発性QT延長が注目されている。抗アレルギー薬や抗菌剤、消化管運動調整薬などで失神や突然死が報告され、それらの原因が薬剤誘発性のQT延長に起因する致死的不整脈トルサード・ドゥ・ポワンや心室細動であることが判明した。このような経緯から、現在の臨床試験ではQT延長が厳密に評価されるようになり、国際的にも日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）によってQT延長の評価のためのガイドライン（E14およびS7B）が提示されている。

(3) アンスラサイクリン系抗がん剤では、その投与直後に突然死または重篤な不整脈を呈した症例報告がある。また、小児がん治療歴のある52人において、アンスラサイクリン系抗がん剤の投与量とQT延長との関連を示唆した後ろ向き研究が報告されている。さらに、早期乳がんを対象としたアンスラサイクリン系抗がん剤を含む補助化学療法の比較試験においても突然死の報告がある。

(4) 以前より日常のがん薬物療法において使用されている抗がん薬は、QT延長に関する厳密な評価を受けていない。標準的な抗がん薬レジメンでの薬剤誘発性QT延長の実態、患者要因は未解明である。平成19年2月～5月に名古屋大学医学部附属病院の外来化学療法室において乳がんに対する標準的治療であるFEC療法（フルオロウラシル、エピルビシン、シクロfosファミド）を受けた患者12名の調査では、グレード1（軽度）以上のQT延長は5名（42%）、そのうちグレード2（中等度）のQT延長は2名（17%）に観察された。したがって、臨床的意味のあるQT延長は日常のがん薬物療法において少なからず認められると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 標準レジメンに基づいて治療をうける患者を対象として、治療前後の心電図検査によりQT延長の発現をスクリーニングすることにより、QT延長の頻度と臨床的要因、QT延長を誘発しやすい抗がん薬あるいは治療レジメンを明らかにする。

(2) すでに知られているQT延長症候群関連遺伝子の解析を行い、がん薬物療法における薬剤誘発性QT延長の遺伝的要因を探索する。

3. 研究の方法

本研究の研究計画書は研究の開始前に学内倫理委員会の承認を得ており、全患者から

研究参加について文書同意を得た。

(1) 名古屋大学医学部附属病院の外来化学療法室において、乳がんに対するFEC療法（フルオロウラシル500mg/m² 15分、エピルビシン100mg/m² 15分、シクロfosファミド500mg/m² 60分でそれぞれ投与）を受ける患者を対象に、治療前後の心電図により不整脈およびQT間隔の延長をスクリーニングした。FEC療法を選択した理由は、アンスラサイクリン系抗がん剤エピルビシンを含むためQT延長の発現頻度が高いと予想したからである。FEC療法は早期乳がんの手術前後に行われ、1サイクルを21日間ごとに繰り返す標準的な治療法である。

(2) 心電図検査は、抗がん剤治療の投与前および終了時に十二誘導心電計によって、1分毎にそれぞれ3回ずつ心電図を記録した。計測は外来化学療法室内で、5分以上の安静を保った後に行った。QT間隔は一般に行われている方法によって心拍数による補正を行った（QTc）。治療回数（コース）とともにQT延長が顕著になる可能性があるため、毎回の治療ごとに計測した。心電図検査は、研究代表者、研究分担者とともに看護師資格を持つ技術補佐員が担当した。

(3) QT間隔の解析では、院内の循環器内科専門医によって心電図の判読および計測を行った。1回の心電図検査において、連続した3心拍のQT間隔を測定し、それらの平均値を用いた。QT延長および不整脈の重症度を有害事象共通用語規準（第3版）に基づいて評価した（下図）。観察されたQT間隔と臨床的な要因（年齢、性、心拍数、電解質、心疾患など）との関係も検証した。これらの解析は、研究代表者が中心となり、研究分担者と解析した。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
QTc 秒	0.45-0.47	0.47-0.50 または ベースライン \geq 0.06	0.50<	0.50< +生命を脅かす

(4) ゲノム遺伝子の解析では、まず採取した末梢血は直ちに遠心分離により Buffy Coat（濃縮白血球）を分離・保存した。遺伝子多型の判定は、Buffy Coat から抽出したゲノムDNAを用いてダイレクトシーケンシング法および過去にタックマン法により行った。PCRの反応条件はすでに報告されている方法に従った。薬剤誘発性QT延長関連遺伝子であるカリウムチャンネル遺伝子に存在する4つの一塩基多型（KCNQ1-rs75709、KCNH2-rs1805123、KCNH2-rs3815459、

KCNH2-rs3807375)と各患者のQT延長の程度との関係を調べた。遺伝子解析は研究代表者と担当の大学院生が行い、試料収集には研究代表者、研究分担者があたった。

4. 研究成果

(1) 2007年9月から2008年10月までに、乳がん患者34症例に153回のFEC療法を行った。そのうち研究参加の同意を取得できた計131回を対象として、QT間隔の評価可能な心電図検査を計127回施行した。おもな患者背景を表1に示した。

Table 1 Patients' Characteristics (N= 34)

Age, years	
Median	49
Range	24-71
Menopausal status	
Pre	19 (56%)
Post	15 (44%)
Stage	
I-II	27 (79%)
III-IV	7 (21%)
N factor	
Negative	22 (65%)
Positive	12 (35%)
Estrogen receptor	
Positive	26 (76%)
Negative	8 (24%)
Progesterone receptor	
Positive	25 (74%)
Negative	9 (26%)
HER-2 status	
Positive	5 (14%)
Negative	26 (76%)
Unknown	3 (9%)

(2) QT延長は、FEC療法の1サイクル目から6サイクル目までのすべてのサイクル治療後に有意差をもって示された: 1コース目27例 422±16 (前)/439±18 (後)、2コース目28例 426±17/438±18、3コース目26例 431±19/447±17、4コース目27例 434±20/450±18 (平均±標準偏差、中央値と四分位範囲は表2と図1、ウィルコクソン符号付順位検定 $P < 0.01$)。

QT延長の有害事象グレード分類では、グレード0は19人、同1は10人、同2は5人、同3は0人であった。127回的心電図記録のうち、103記録(81%)はQT延長のグレードに変化はなく、23記録(1

8%)に1レベル増悪、1記録(0.8%)に2レベルの増悪を認めた。

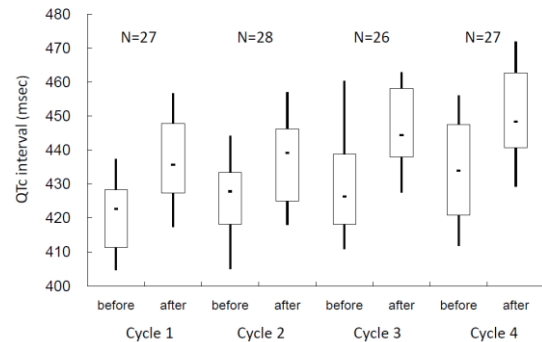
Table 2 QTc intervals before and after chemotherapy*

Cycle	N	At baseline ^b	After ^b
1	27	0.423, 0.411 - 0.428	0.436, 0.427 - 0.448
2	28	0.428, 0.418 - 0.433	0.439, 0.425 - 0.446
3	26	0.426, 0.418 - 0.439	0.444, 0.438 - 0.458
4	27	0.434, 0.421 - 0.448	0.448, 0.441 - 0.463

*QT intervals were adjusted using the Bazett's formula.

^bMedian, interquartile range (second)

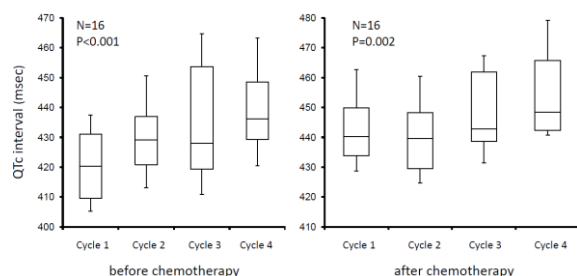
Figure 1



(2) 1コース目から4コース目について、治療を繰り返したときのQT間隔の蓄積性の変化を治療前と治療後でそれぞれ検討した(図2)。化学療法前のQT間隔は2コース目、3コース目では1コース目に比較して有意な延長が認められなかったが、4コース目では1コース目に比較して有意な延長が認められた(ボンフェローニ補正ウィルコクソン符号付順位検定 $P < 0.05$)。

化学療法後のQT間隔についても同様に2コース目、3コース目では1コース目に比較して有意な延長が認められなかったが、4コース目では有意な延長が認められた(ボンフェローニ補正ウィルコクソン符号付順位検定 $P < 0.05$)。

Figure 2

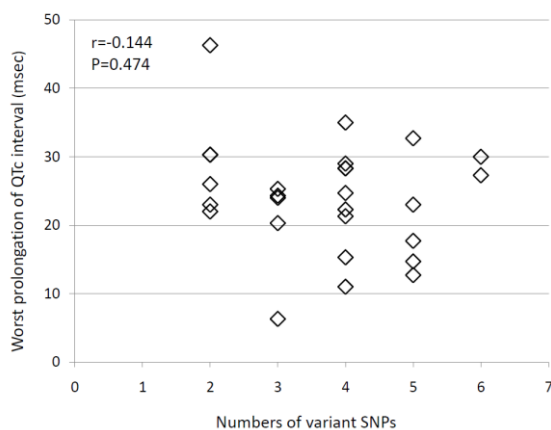


(3) 不整脈については化学療法後を含めて観察期間中に臨床的に問題となる不整脈を認めなかった。また、本研究では塩酸ゲムシタピン療法を受けた症例の解析も行ったが、明らかなQT延長の傾向を認めていない。

(4) 薬剤誘発性QT延長関連遺伝子であるカリウムチャンネル遺伝子(KCNQ1, KCNH2)に存在する4つの一塩基多型と各患者のQT延長の程度との関係を調べたが、それぞれにおいて有意な相関性は認めなかった。

変異型SNPの個数とQT延長の関連を検討したが、関連を認めなかった(スピアマンの順位相関係数 $r = -0.144$, $P = 0.474$ 図3)。QT延長グレード2の5例のSNPにも明らかな傾向は認めず、2レベルのグレード増悪を呈した1例の変異型SNPの個数は2であった。

Figure 3



(5) 結論として、早期乳がん患者を対象としたFEC療法によって、治療後に有意なQT延長を認め、また治療を繰り返すことによって蓄積性にQT延長を認めた。

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4件)

- ① Koichi Kitagawa, Kenji Kawada, Ayako Mitsuma, Masataka Sawaki, Yuichi Ando, et al. Prospective evaluation of corrected QT intervals and arrhythmias after exposure to epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil in women with breast cancer. *Ann Oncol*, 査読有, 2011 (in press)
- ② Megumi Inada, Mitsuo Sato, Ayako Mitsuma, Masataka Sawaki, Yuichi Ando, et al. Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 査読有, 48, 2010, 729-734

- ③ Tomoya Shimokata, Yuichi Ando, et al. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci*, 査読有, 101, 2010, 2601-2605
- ④ Tomoyo Oguri, Yuichi Ando, et al. Pharmacokinetic analysis of carboplatin in patients with cancer who are undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 査読有, 66, 2010, 813-817

[学会発表] (計3件)

- ① 安藤雄一. 塩酸イリノテカンのPK/PDとPGx研究の流れ 抗がん剤のPK/PDとPGx～個別化投薬に向けて～. 第31回日本臨床薬理学会, 2010年12月2日, 京都国際会議場
- ② Yuichi Ando. The fruits of translational research and their application to clinical practice: genotype-based individualization of irinotecan chemotherapy. 第9回アジア臨床腫瘍学会, 2010年8月25日, 岐阜グランドホテル
- ③ 喜多川浩一, 安藤雄一, 他. 多剤併用化学療法におけるQTc間隔延長と催不整脈作用の臨床的探索, 第47回日本癌治療学会総会, 2009年10月24日, パシフィコ横浜

[図書] (計2件)

- ① 安藤雄一 (単独編集), 文光堂, がん診療のサポータイプケアガイド 起こりうる症状・有害事象へのトータルマネジメント, 2010, 256
- ② 安藤雄一 (執筆および編集), 文光堂, 外来がん化学療法マニュアル, 2009, 24, p2-5, 30-33, 218-227, 280-285

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 雄一 (ANDO YUICHI)
名古屋大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 10360083

(2) 研究分担者

澤木 正孝 (SAWAKI MASATAKA)
名古屋大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号：20402597

満間 綾子 (MITSUMA AYAKO)

名古屋大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号：10467326

佐藤 光夫 (SATO MITSUO)

国立長寿医療センター病院・医長

研究者番号：70467281

(別事業へ異動のため H20 のみ)

河田 健司 (KAWADA KENJI)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助手

研究者番号：30418743

(所属異動のため H20 のみ)

(3)連携研究者 なし