

氏 名	寺 澤 哲 志
(ふりがな)	(てらざわ てつじ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 28 年 7 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Efficacy of prophylactic G-CSF in patients receiving FOLFIRINOX: A preliminary retrospective study (FOLFIRINOX 療法に対する予防的 G-CSF 投与の 有用性に関する後方視的検討)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 朝 日 通 雄 教授 高 井 真 司 教授 前 村 憲 太 朗

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

切除不能進行再発膀胱癌の標準治療は長らく Gemcitabine(GEM)単独療法であった(J Clin Oncol 1997)。2011年にFOLFIRINOX(Oxaliplatin, Irinotecan, Fluoracil, Leucovorin)療法とGEM単独療法の比較第III相試験が行われ (N Engl J Med 2011)、FOLFIRINOX療法が世界的な標準療法となった。本邦でも2013年に第II相試験が行われ(Cancer Sci 2014)、FOLFIRINOX療法が承認された。しかし、本邦の第II相試験では、発熱性好中球減少(FN)を22.2%(すべて1サイクル目)で認めた。各ガイドライン上、FN発症リスクが20%を超える化学療法についてgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)の予防的投与が推奨されている。しかし、FOLFIRINOX療法に対する予防的G-CSF投与を検証した報告は現在まで存在しない。

《目 的》

初回治療の FOLFIRINOX 療法に対し予防的 G-CSF 投与を行った場合の FN 発生頻度について後方視的に検討した。

《方 法》

2014 年 1 月から 2014 年 8 月の期間に大阪医科大学附属病院で初回治療から予防的 G-CSF 投与(150 μ g/day)の上 FOLFIRINOX 療法を施行され、適格条件(Eastern Cooperative Oncology Group Performance status (PS): 0-1、年齢: 21-65、十分な臓器機能を有する)を満たした進行性膵癌症例について第 1 サイクルにおける FN 発生割合を検討した。

《結 果》

6 例が解析対象となった。患者背景は、年齢中央値(範囲)が 57 歳(50-66)、PS(0/ 1)は(2/ 4)例、膵頭部癌が 1 例で、2 例が胆道処置を受けていた。1 例が *UGT1A1*6*, *UGT1A1*28* 複合ヘテロ結合体を有していた。尚、*UGT1A1* は Irinotecan の活性代謝物である SN-38 をグルクロン酸抱合し解毒する酵素で、多数の遺伝子多型が存在しており、中でも *UGT1A1*6*, *UGT1A1*28* 複合ヘテロ結合体や *UGT1A1*6* か **28* いずれかのホモ接合体を有する場合、Irinotecan による重篤な好中球減少が生じるリスクが高く、減量が推奨されている。

毒性に関して、FN は 1 例(17%)、Grade3/4 の血液毒性として白血球減少が 2 例(33%)、好中球減少が 2 例(33%)、血小板減少が 2 例(33%)に認められた。FN は *UGT1A1*6*, *UGT1A1*28* 複合ヘテロ結合体の 1 例に認めたが、*UGT1A1*28* ヘテロ結合体と野生型の症例では FN を認めなかった。全ての症例が FOLFIRINOX 治療開始後、14 日以内に白血球減少から回復していた。

G-CSF 予防投与の開始日は中央値で day4.5(range, 3-7)で投与回数中央値は 7.5 回(range, 6-9)だった。

《考 察》

本研究は FOLFIRINOX 療法における予防的 G-CSF 投与で骨髄毒性の予防が可能か評価した初めての報告である。今回の後方視的検討では、*UGT1A1* 遺伝子変異による Irinotecan 減量の必要がない 5 例に関しては、予防的 G-CSF 投与で FN の発生を認めなかったが、本来 Irinotecan の減量が推奨される *UGT1A1*6*, *UGT1A1*28* 複合ヘテロ結合体では FN を認めた。本研究は少数の後方視的検討ではあるが、*UGT1A1*6* や *UGT1A1*28* の野生型とのヘテロ結合体を有する症例には予防的 G-CSF で FN の発生割合を低下させる可能性を示した。また、*UGT1A1*6*, *UGT1A1*28* 複合ヘテロ結合体や *UGT1A1*6* か **28* いずれかのホモ接合体を有する症例には予防的 G-CSF 投与のみでは骨髄毒性を予防するには不十分で、Irinotecan の減量が必要と思われる。

また、FN を認めなかった 5 例のうち好中球減少 grade3/4 を認めたのは 1 例のみで、予防的 G-CSF 投与により好中球減少のリスク軽減が示された。本邦の第 II 相試験では、75% の症例で 1 サイクル目の好中球減少により抗がん剤が減量されていた。予防的 G-CSF 投与により好中球減少が予防されれば、relative dose intensity (RDI) が上昇し、膀胱癌の全生存期間が延長される可能性がある。ただし、現在までに膀胱癌において RDI の上昇と予後に関する報告はなく、現在予防的 G-CSF 投与下に FOLFIRINOX 療法を行う多施設第 II 相試験が行われている。

《結 論》

今回の検討は少数の後方視的検討ではあるが、予防的 G-CSF 投与で FN や重度の好中球減少が予防される可能性が示唆された。ただし、*UGT1A1* の低代謝型遺伝子を有する患者には、G-CSF 予防投与する場合でも、イリノテカンの減量を考慮する必要があるかもしれない。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

膵癌は世界における癌による死亡者数のうち、8 番目に多い。膵癌の予後は悪く、5 年生存率は男性 7.1%、女性 6.9%であり、中でも予後が悪い切除不能再発膵癌の治療開発は急務である。長らく GEM 単剤療法が切除不能進行再発膵癌の標準治療であったが、2013 年 12 月より本邦でも FOLFIRINOX 療法が保険承認された。しかし、本邦の第 II 相試験で報告された副作用の中で特に白血球減少や発熱性好中球減少(FN)などの骨髄抑制に関連した副作用は、海外の報告と比較して高く、実臨床で FOLFIRINOX 療法を使用するに当たり、大きな問題であった。

申請者は、臓器機能が十分である 20 歳以上 65 歳以下の切除不能進行再発膵癌患者を対象に予防的 G-CSF を投与することで FOLFIRINOX 療法の FN リスクを減らせるか後方視的に検討した。その結果、*UGT1A*28* のヘテロ接合体を有する、または野生型では FN の発生を認めず、その有用性が示唆された。一方で *UGT1A*6* と **28* の複合ヘテロ接合体を有する患者では予防的 G-CSF 投与に関わらず FN を発症しており、irinotecan の減量対象となる *UGT1A*6* と **28* の複合ヘテロ接合体を有する患者では予防的 G-CSF 投与に関わらず FOLFIRINOX 療法の減量開始が必要である可能性が示唆された。このように FOLFIRINOX 療法に予防的 G-CSF を投与した場合の FN 発生割合に関する研究は他になく大変貴重である。この成果は今後の実臨床の重要な指針になるとともに、更なる研究や新しい治療法の rationale となる重要な研究である。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Internal Medicine 54(23): 2969-2973, 2015