

# Association of nephrotoxicity during platinum-etoposide doublet therapy with UGT1A1 polymorphisms in small cell lung cancer patients

穴井, 諭

<https://hdl.handle.net/2324/4110421>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 : © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

氏 名：穴井 諭

論 文 名：

Association of nephrotoxicity during platinum-etoposide doublet therapy with *UGT1A1* polymorphisms in small cell lung cancer patients

(小細胞肺癌患者における白金製剤とエトポシド併用化学療法中の腎障害と *UGT1A1* 遺伝子多型との関連)

区 分：乙

### 論 文 内 容 の 要 旨

グルクロン酸転移酵素の1つである *UGT1A1* はイリノテカンをはじめとした種々の薬剤の抱合代謝に関与している。小細胞肺癌の治療においてイリノテカン投与を行う場合、*UGT1A1* 遺伝子多型の検査が考慮される。これはイリノテカンから加水分解によって生じ、抗腫瘍活性を有する SN38 の代謝に関与するグルクロン酸転位酵素である *UGT1A1* について、遺伝子多型により *UGT1A1* の活性が低下している場合、骨髄抑制や下痢、発熱性好中球減少症の危険性が高くなることが知られているからである。*UGT1A1*\*6 および *UGT1A1*\*28 が代表的な多型として知られており、2008年に本邦において *UGT1A1*\*6、\*28 遺伝子多型測定キットが承認され実臨床で評価されてきた。

エトポシドはイリノテカンと同様に小細胞肺癌の治療における重要な薬剤の1つである。ヒト肝細胞において、エトポシドも *UGT1A1* によりグルクロン酸抱合を受けることが報告されている (Watanabe Y, et al. Drug Metab Dispos. 2003; 31: 589-95., Wen Z, et al. Drug Metab Dispos. 2007; 35: 371-80.)。このことから *UGT1A1* 遺伝子多型とイリノテカンの副作用発現の関連と同様に、エトポシドにおいても *UGT1A1* 遺伝子多型と副作用の発現に関連がある可能性が考えられた。これまで、*UGT1A1* 遺伝子多型 (*UGT1A1*\*28) を有する白血病患者において、エトポシドの代謝分解速度が低下することが報告されている (Kishi S, et al. Blood. 2004; 103: 67-72.)。しかしながら *UGT1A1* 遺伝子多型とエトポシドの副作用の関連について実臨床における先行研究は十分に行われていない。このため *UGT1A1* の基質の1つであるエトポシドについて、*UGT1A1* 遺伝子多型と副作用に関連がある可能性があるとして仮説をたて、*UGT1A1* 遺伝子多型とエトポシドによる副作用発現の関連について後方視的に検討し、その結果を学術雑誌 *Lung Cancer* において誌上報告した。

2008年12月から2017年6月までに *UGT1A1* 遺伝子多型が検査され、白金製剤とエトポシド併用化学療法を施行された小細胞肺癌の患者41例を対象とした。*UGT1A1* 遺伝子多型は15例(36.5%)でみられ、その内訳は、\*6/- 9例(22.0%)、\*6/\*6 2例(4.9%)、\*28/- 2例(4.9%)、\*28/\*28 1例(2.4%)、\*6/\*28 1例(2.4%)であった。これらの遺伝子多型を有する症例ではクレアチニン増加 grade2 の有害事象の発現が有意に多くみられた(66.7% vs 11.5%,  $P < 0.001$ )。また腎障害について、より詳細に検討するため、白金製剤とエトポシド併用療法中の血清クレアチニンの最大値とベースラインとの差を

クレアチニン値およびクレアチンクリアランスについて比較したところ、遺伝子多型患者において有意に治療後のクレアチニン値の上昇(0.58 vs 0.095 mg/dL,  $P < 0.001$ ), クレアチンクリアランスの低下(-30.08 vs -10.60 mL/min,  $P < 0.01$ )を認めた。さらにロジスティック回帰分析を用いた多変量解析においても、*UGT1A1* 遺伝子多型は白金製剤とエトポシド併用化学療法における腎障害に有意に関連する危険因子であった(odds 比 19.30, 95%CI 2.50-149.00,  $P < 0.005$ )。有意差は認めないものの、*UGT1A1* 遺伝子多型を有する症例においては、発熱性好中球減少症を含むその他の有害事象の発現についても多い傾向を認めた。

本研究の結果は、小細胞肺癌に対する白金製剤とエトポシド併用化学療法における*UGT1A1* 遺伝子多型と有害事象、特に腎障害の関連を示すものであり、*UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者においては有害事象の管理に特に注意する必要があると考えられた。