九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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.

（別紙様式２）

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
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　笹栗　俊之 副　査　　九州大学　　教授　　山浦　健 副　査　　九州大学　　教授　　馬場　英司

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

UGT1A1は、イリノテカンをはじめ種々の薬物の抱合代謝に関与する。小細胞肺癌の治療でイリノテカンを投与する場合、*UGT1A1*遺伝子多型の検査が考慮される。*UGT1A1***6*および *UGT1A1***28*が代表的な多型として知られており、本邦においては2008年に *UGT1A1***6*、**28*遺伝子多型測定キットが承認され使用されてきた。

小細胞肺癌の治療において、エトポシドもイリノテカン同様、重要な薬物である。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。このことから *UGT1A1* 遺伝子多型とイリノテカンの有害反応の関連と同様、エトポシドにおいても *UGT1A1* 遺伝子多型と有害反応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、エトポシドの代謝速度が低下することが報告されている。しかしながら、*UGT1A1* 遺伝子多型とエトポシドの有害反応との関連について、十分な臨床研究は行われていない。そこで、*UGT1A1* 遺伝子多型とエトポシドの有害反応に関連がある可能性を後方視的に検討した。

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/-が 9 例 (22.0%)、 *6/*6 が 2 例 (4.9%)、 *28/-が 2 例(4.9%)、*28/*28 が 1 例 (2.4%)、*6/*28 が 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 (grade 2) の有害事象発現が有意に多かった (66.7% vs 11.5%、P < 0.001)。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ニ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)、クレアチニ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 (オッズ比 19.30、95%CI 2.50-149.00、P < 0.005)。また、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についても多い傾向を認めた。

以上より、小細胞肺癌に対する白金製剤とエトポシド併用療法においては、*UGT1A1*遺伝子多型と有害事象、特に腎障害の関連が示され、*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。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義のあるものと考えられた。本論文についての試験では、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったところ、いずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の上、試験は合格と決定した。