

UGT1A1遺伝子多型を有する膵癌症例に対して FOLFIRINOX療法を施行した3症例

板谷 一史, 中村 路夫, 重沢 拓, 小池 祐太, 藤田 與茂, 遠藤 文菜,
小野 雄司, 工藤 俊彦, 永坂 敦, 西川 秀司

要 旨

膵癌に対する化学療法に関しては2010年 American Association for Cancer Research (ASCO) において転移性膵癌に対する1次治療としてのFOLFIRINOX vs Gemcitabine (Gem) の無作為化比較第Ⅲ相試験 (ACCORD11) の結果が発表され Gem単剤に対してFOLFIRINOX療法が有意に生存期間を延長する結果という報告がなされた。この結果をうけ国内でもFOLFIRINOXに関する第Ⅱ相試験が行われ、その結果がACCORD11試験と同等であったことから2013年12月に国内での治療切除不能進行膵癌に対するFOLFIRINOX療法が承認された。FOLFIRINOX療法にはイリノテカン (CPT-11) が含まれるがイリノテカン活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase (UGT)) の遺伝子多型である UGT1A1*6 と*28 のヘテロ接合体 (-/*6, -/*28)、ホモ接合体 (*6/*6, *28/*28) 又は複合ヘテロ接合体 (*6/*28) を有する患者においては重篤な副作用 (特に好中球減少) が発現する可能性があることが複数の論文で報告されており¹⁾⁻⁴⁾、これらの患者に CPT-11を投与する際には十分注意するよう医療用医薬品添付文書でも注意喚起されている⁵⁾。今回、当科においてUGT1A1遺伝子多型を有する膵癌症例に対して FOLFIRINOX療法を施行した3症例を経験したので若干の考察を含めて報告する。

症 例 1

70代女性【現病歴】2013年5月前医でCA19-9の高値を指摘され5月下旬当院紹介となった。当院で撮像したCTで前方浸潤を伴う膵頭部癌の所見 (TS2, CH-, DU+, S+, RP-, PV-, A-, OO+(胃)) を認め手術に先行してgemcitabine (Gem) 単剤による化学療法を開始。1コース2投目投与後、全身に皮疹、好中球減少症Grade3を認め3投目は投与せず膵頭十二指腸切除術を7月施行された。術後pStageIVa (pT3, pN2, M0) との診断となりTS-1内服による術後化学療法開始となった。2コース目施行中に有害事象 (肝機能障害) を認め治療中止となった。高齢であるがご本人と十分に

相談のうえで投与量減量しFOLFIRINOX慎重投与することとなった。【既往歴】胆石症 (胆嚢摘出・胆管切除術・胆管空腸吻合後)、甲状腺機能低下症、子宮筋腫術後、高血圧【家族歴】特記すべき事項なし【生活歴】たばこ 0本/日 アルコール 機会飲酒程度【入院時身体所見】身長: 155.5cm、体重: 51.35kg、体表面積: 1.49m²、血圧 116/68 mmHg、脈拍 70回/分、体温 36.2℃、眼瞼結膜、眼球結膜に異常なし、頸部リンパ節触知しない、呼吸音: 清明、心音: 整、心雑音無し、腹部: 平坦、軟、腸蠕動音正常、肝脾を触知せず【検査所見】末梢血: WBC $3.7 \times 10^3/\text{mm}^3$, Baso 0.5 %, Eos 1.6 %, Gran 64.0 %, Lym 29.6 %, Mono 4.3 %, RBC $3.05 \times 10^5/\text{mm}^3$, Hgb 9.5 g/dl, Hct 29.2, MCV 95.7, MCH 31.1, MCHC 32.5, RDW 16.6, PLT $201.0 \times 10^5/\text{mm}^3$, MPV 9.8, 生

化学：Bil-T 0.8 mg/dl, ZTT 10 K-U, γ -GTP 21 IU/l, ALP 464 IU/l, AST 33 IU/l, ALT 34 IU/l, LDH 181 IU/l, ChE 247 IU/l, ALB 3.3 g/dl, TP 5.9 g/dl, A/G 1.27, Na 143 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 109 mEq/l, Ca 8.8 mg/dl, Pi 3.4 mg/dl, Mg 2.0 mg/dl, BUN 15 mg/dl, Cr 0.44 mg/dl, eGFR 102.3 ml/min/1.73m², UA 2.3 mg/dl 腫瘍マーカー：CEA 6.0 ng/ml, Ca19-9 139 U/ml 遺伝子多型 UGT1A1 *28(-/-), *6(*6/*6) *6ホモ接合体

【治療経過】画像所見では腹腔内の造影効果を伴う軟部組織構造の縮小を認めた (Figure 1.)。白血球および好中球の推移をFigure 2. に示す。

1, 3, 6, 8 コースでG4の好中球減少症を認めG-CSFの投与を必要とした。そのほかの副作用状況をTable 1. に示す。3サイクル目までに食欲不振、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎についてG3の有害事象を認めた。

Table 1. その他の副作用状況
制吐剤に関してはパロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンを十分量使った状態で開始している。

症例 1	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
PS (ECOG)	G0	G0	G0
食欲不振	G1 (day 8, 16-17)	G1 (day 1, 7)	G1 (day 1)
	G2 (day 1)	G2 (day 2)	G3 (day 8)
	G3 (day 2-7, 9-15)	G3 (day 3-6)	
悪心	G1 (day 8, 16-17)	G1 (day 1, 7)	G1 (day 1)
	G2 (day 1)	G2 (day 2)	
	G3 (day 2-7, 9-15)	G3 (day 3-6)	
嘔吐	G2 (day 1, 5-6)	G0	G3 (day13)
下痢	G1 (day 3)	G1 (day 3)	G0
便秘	G0	G0	G0
口腔粘膜炎	G1 (day14)	G0	G1 (day 4)
			G3 (day 8)
味覚異常	G0	G0	G0
体重減少	G0	G0	G0
疲労	G1 (day10以降)	G1 (day 3)	G1 (残存)
末梢性感覚ニューロパチー	G1 (day 5以降)	G0	G0
アレルギー反応	G0	G0	G0
色素沈着	G0	G0	G0
脱毛	G0	G1 (day 1)	G1
皮膚乾燥	G0	G0	G0
ざ瘡様皮疹	G0	G0	G0
手足症候群	G0	G0	G0
脱力	G1 (day)	G0	G0
好中球数減少	G3 (day15)	G1 (day 3)	G1 (day 1)
	G4 (day 8-14)		
発熱性好中球減少症	G3 (day 8-14)	G0	G0
腸炎	G0	G0	G0

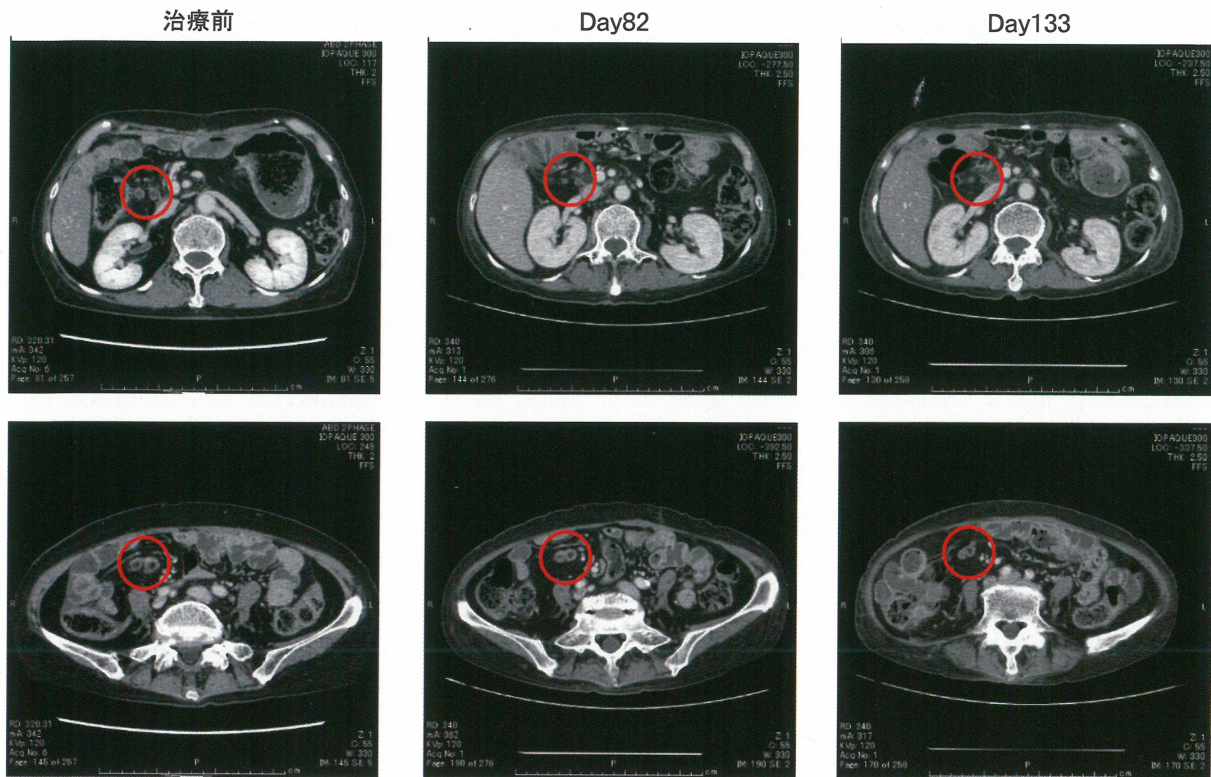


Figure 1. 症例1におけるCT所見

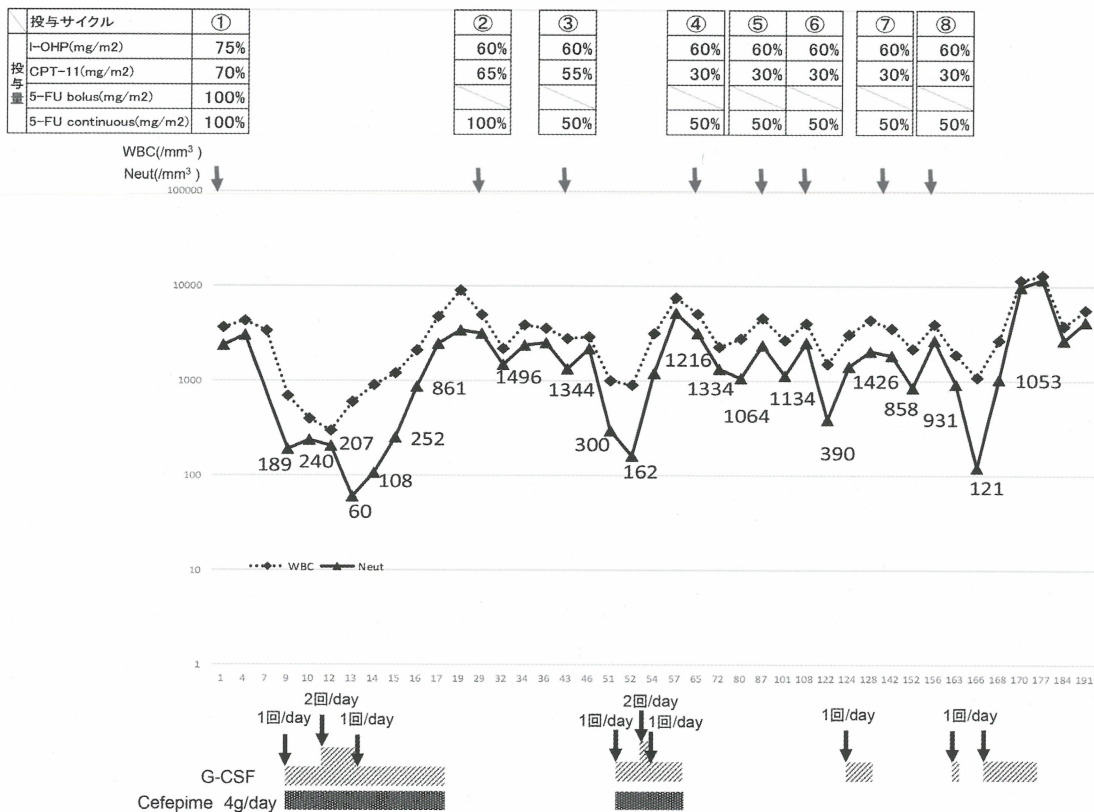


Figure 2. 症例1における副作用状況（好中球減少）

症 例 2

82歳女性。【現病歴】2013年に夏頃より体重減少を自覚しかかりつけ医受診したところCTで多発肝腫瘍指摘され当科初診となった。各種検査の結果膵癌が疑われ超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診施行しadenocarcinoma検出され膵癌の診断を得た。1st lineとしてgemcitabineによる治療開始したが、2コース投与した段階のCTでPD判定となった。腎機能悪くTS-1は導入できず、高齢であるが御本人と十分に相談のうえで2nd lineとして投与量減量しFOLFIRINOX慎重投与することとなった。【既往歴】骨粗鬆症。【家族歴】特記すべき事項なし。【生活歴】たばこ 0本/日 アルコール 機会飲酒程度。【入院時現症】身長：147.1cm、体重：40.43kg、体表面積：1.29、血圧：142/76 mmHg、脈拍：72回/分、体温：36.6℃、眼瞼結膜、眼球結膜に異常なし、頸部リンパ節触知しない、呼吸音：清明、心音：整、心雑音無し、腹部：平坦、軟、腸蠕動音正常、肝脾を触知せず
【検査所見】末梢血：WBC $7.9 \times 10^3/\text{mm}^3$, Baso 0.6 %, Eos 1.9 %, Gran 70.3 %, Lym 21.8 %,

Mono 8.4 %, RBC $3.49 \times 10^5/\text{mm}^3$, Hgb 10.5 g/dl, Hct 31.9, MCV 91.4, MCH 30.1, MCHC 32.9, RDW 14.9, PLT $263.0 \times 10^5/\text{mm}^3$, MPV 10.0, 生化学：Bil-T 0.7 mg/dl, ZTT 5 K-U, γ -GTP 56 IU/l, ALP 283 IU/l, AST 37 IU/l, ALT 31 IU/l, LDH 408 IU/l, ChE 276 IU/l, ALB 4.2 g/dl, TP 6.9 g/dl, A/G 1.56, Na 140 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 104 mEq/l, Ca 10.0 mg/dl, Pi 3.0 mg/dl, Mg 1.5 mg/dl, BUN 25 mg/dl, Cr 0.75 mg/dl, eGFR 55.4 ml/min./1.73m², UA 5.1 mg/dl 腫瘍マーカー：CEA 39.0 ng/ml, Ca19-9 1400 U/ml 遺伝子多型 UGT1A1 *28 (-/-), *6(-/*6) *6ヘテロ接合体

【治療経過】画像所見では膵臓の主病巣は比較困難ではあるが治療前に認めていた肝転移巣は著明な縮小を認めPRを得られた。(Figure 3.) 白血球および好中球の推移をFigure 4. に示す。1, 6, 7コースでG3の好中球減少症を認め6, 7コースではG-CSFの投与を行った。そのほかの副作用状況をTable 2. に示す。3サイクル目までに食欲不振についてG3の有害事象を認めた。

Table 2. その他の副作用状況
制吐剤に関してはパロノセトロン、アブレピタント、デキサメタゾンを十分量使った状態で開始している。

症例 2	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
PS (ECOG)	G0	G0	G0
食欲不振	G1 (day 2, 5以降) G2 (day 3-4)	G1 (残存)	G3 (day 3-)
悪心	G1 (day 2) G2 (day 3-5)	G0	G1 (day 3)
嘔吐	G0	G0	G0
下痢	G0	G0	G0
便秘	G0	G0	G0
口腔粘膜炎	G0	G0	G0
味覚異常	G0	G0	G0
体重減少	G0	G0	G0
疲労	G1 (day10以降)	G0	G0
末梢性感覚ニューロパチー	G1 (day 1以降)	G1 (残存)	G0
アレルギー反応	G0	G0	G0
色素沈着	G0	G0	G0
脱毛	G0	G0	G0
皮膚乾燥	G0	G0	G0
ざ瘡様皮疹	G0	G0	G0
手足症候群	G0	G0	G0
脱力	G1 (day23以降)	G1 (day23以降残存)	G0
好中球数減少	G3 (day16, 23)	G0	G0
腸炎	G0	G0	G0

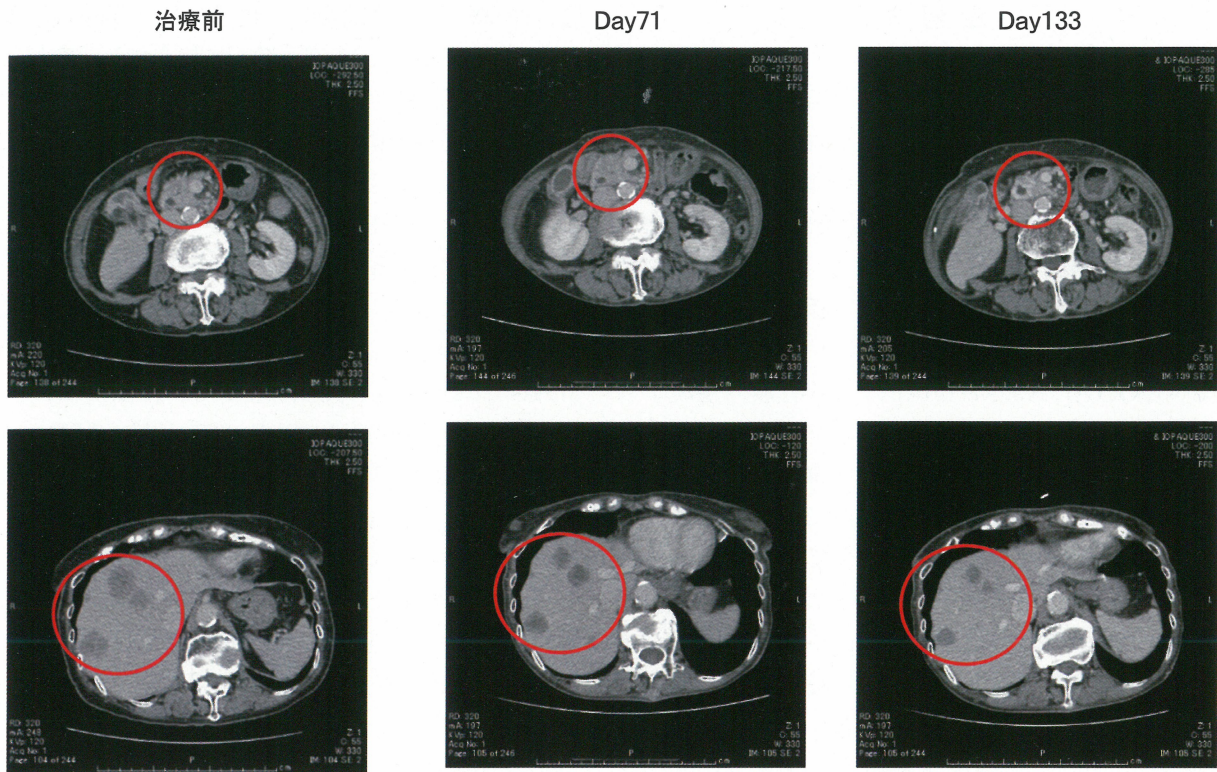


Figure 3. 症例2におけるCT所見

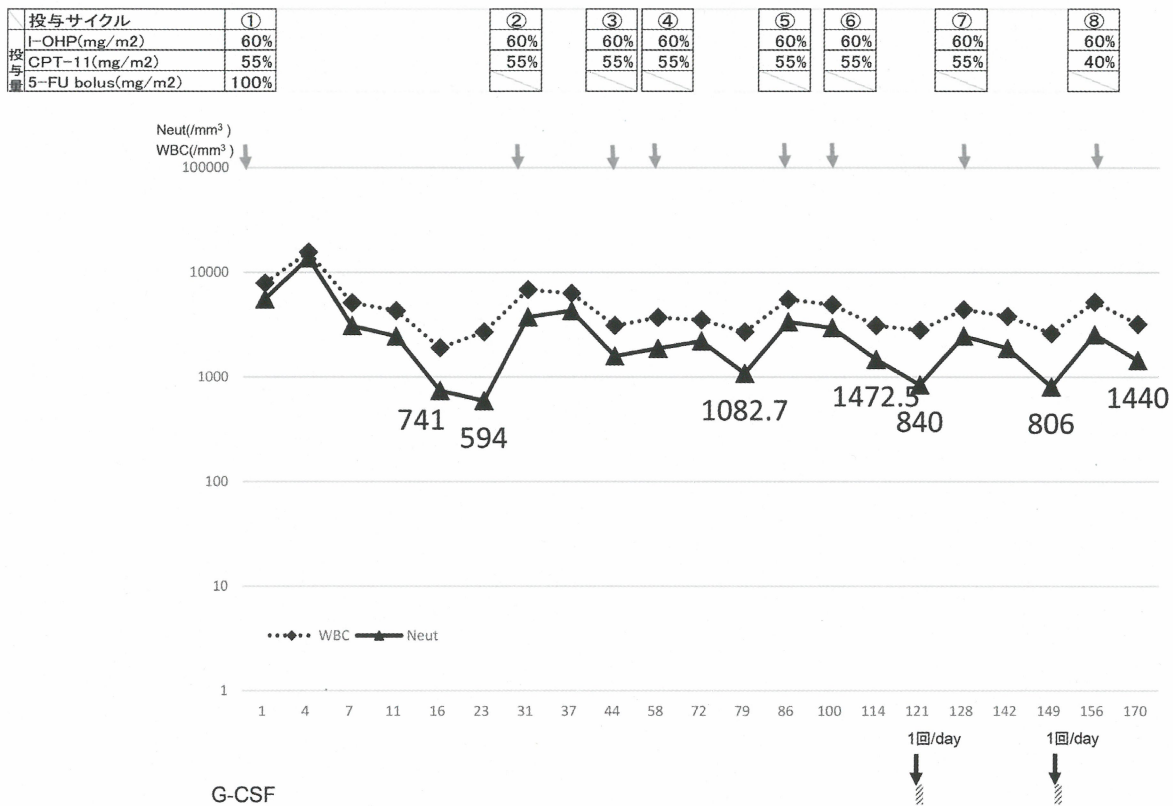


Figure 4. 症例2における副作用状況（好中球減少）

症 例 3

60代男性【現病歴】2013年10月頃から腹痛、体重減少、食欲不振を認めていた。2014年1月に前医で精査目的の上部消化管内視鏡で胃体下部に6mm大のポリープを認め生検結果はGroup5。治療目的に当科紹介となったが精査目的に当院で施行したCTで臍体部に腫瘍を認め臍癌が疑われた(TS3, CH(-), du(-), S(-), RP(+), PV(+), A(+), PL(+), OO(-), N3, M1(HEP))。超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診施行したところ病理結果はadenocarcinoma検出され臍癌の確定診断となった。ご本人と十分協議をした結果FOLFIRINOX導入希望されたためPlt低い状態ではあったが投与量減量した上でFOLFIRINOX慎重投与していくこととなった。【既往歴】特記すべき事項なし、【併存症】早期胃癌、【家族歴】特記すべき事項なし、【生活歴】たばこ 0本/日、アルコール機会飲酒程度、【入院時身体所見】身長：177.0cm、体重：69.0kg、体表面積：1.84m²、血圧：128/62mmHg、脈拍：58回/分、体温：36.7℃、眼瞼結

膜、眼球結膜に異常なし、頸部リンパ節触知しない、呼吸音：清明、心音：整、心雑音無し、腹部：平坦、軟、腸蠕動音正常、肝脾を触知せず

【検査所見】末梢血：WBC 4.3 ×10³/mm³, Baso 0.0 %, Eos 0.7 %, Gran 64.0 %, Lym 21.6 %, Mono 12.2 %, RBC 4.54×10⁵/mm³, Hgb 13.0 g/dl, Hct 38.7, MCV 85.2, MCH 28.6, MCHC 33.6, RDW 14.5, PLT 91.0×10⁵/mm³, MPV 12.8, 生化学：Bil-T 1.2 mg/dl, ZTT 6 K-U, γ-GTP 27 IU/l, ALP 274 IU/l, AST 34 IU/l, ALT 24 IU/l, LDH 237 IU/l, ChE 267 IU/l, ALB 4.2 g/dl, TP 6.8 g/dl, A/G 1.62, Na 145 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 113 mEq/l, Ca 9.2 mg/dl, Pi 2.9 mg/dl, Mg 2.0 mg/dl, BUN 14 mg/dl, Cr 0.62 mg/dl, eGFR 91.1 ml/min./1.73m², UA 4.3 mg/dl 腫瘍マーカー：CEA 3.0 ng/ml, Ca19-9 1084 U/ml 遺伝子多型 UGT1A1 *28(-/-), *6(-/*6)*6ヘテロ接合体

【治療経過】投与後8日目より腹痛の出現を認めCTで腸炎の所見を認めた。(Figure 5.) CPT-11による腸炎を第一に疑い2コース目ではCPT-11

Table 3. その他の副作用状況
制吐剤に関してはパロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンを十分量使った状態で開始している。

症例3	サイクル1	サイクル2	サイクル3
PS (ECOG)	G0	G0	G0
食欲不振	G1 (day 2) G3 (day 3-24)	G1 (day 2-4, 12-) G3 (day 5-11)	G3 (day 3-)
悪心	G0	G0	G1 (day 3)
嘔吐	G0	G0	G0
下痢	G3 (day 7-8)	G1 (day 5) G3 (day 6)	G0
便秘	G0	G0	G0
口腔粘膜炎	G0	G1 (day14)	G0
味覚異常	G0	G2 (day 2)	G2 (残存)
体重減少	G0	G0	G0
疲労	G0	G0	G0
末梢性感覚ニューロパチー	G0	G0	G0
アレルギー反応	G0	G0	G0
色素沈着	G0	G0	G0
脱毛	G0	G0	G0
皮膚乾燥	G0	G0	G0
ざ瘡様皮疹	G0	G0	G0
手足症候群	G0	G0	G0
脱力	G0	G0	G0
好中球数減少	G1 (day15)	G0	G0
腸炎	G3 (day 8)	G1 (day 8-14) G3 (day 5-7)	G2 (day 4以降)

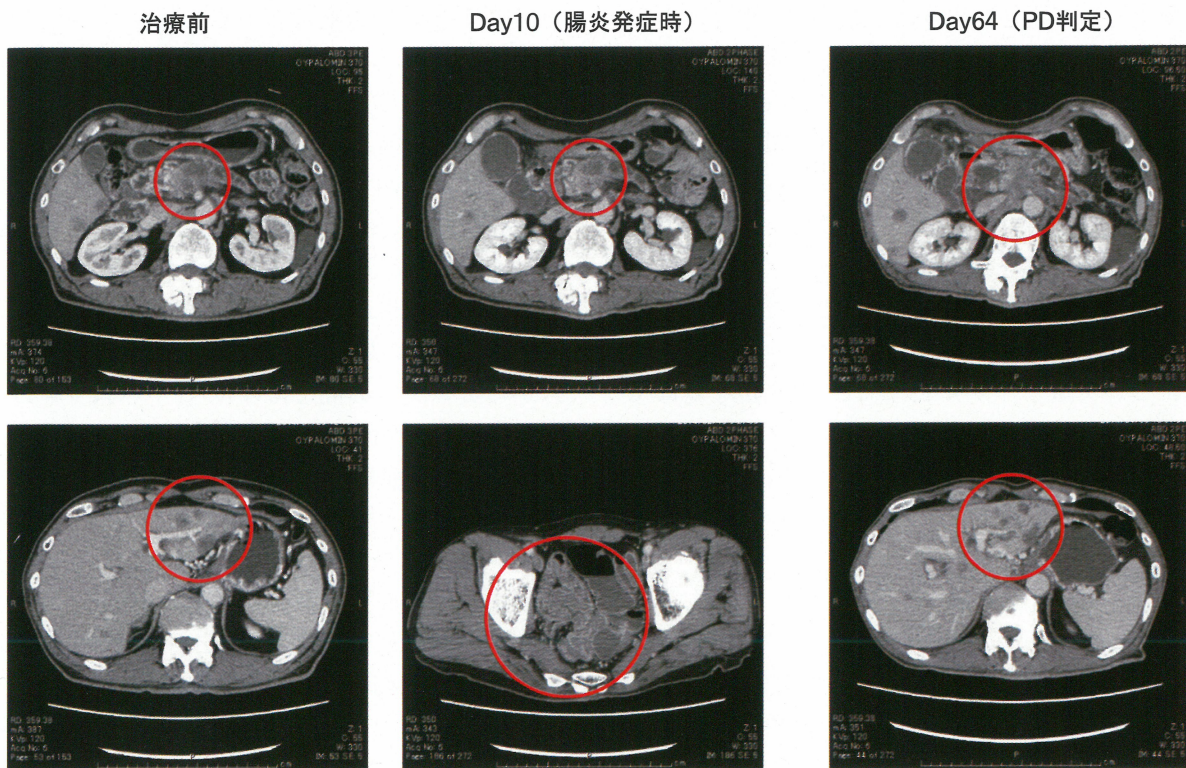


Figure 5. 症例3におけるCT所見

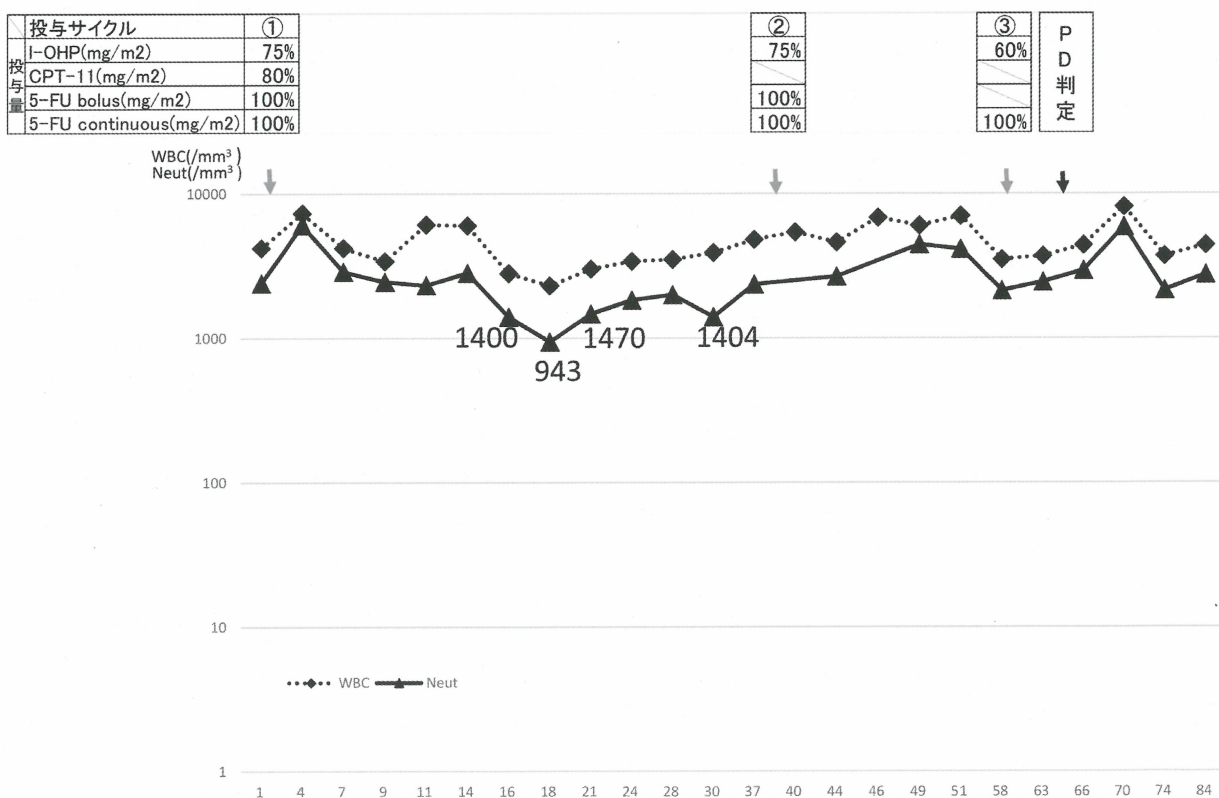


Figure 6. 症例3における副作用状況（好中球減少）

を中止として投与を行った。しかし2サイクル目投与後5日目より腹痛出現しG3の腸炎と考えられた。3サイクル目では5-FUのbolusも抜いて投与となったが治療開始から63日目に施行したCTで肝臓に新規病変の出現を認めPD判定となりFOLFIRINOXの投与は中止とした。白血球および好中球の推移をFigure 6.に示す。好中球減少症はG3を18日目に認めるのみだった。そのほかの副作用状況をTable 3.に示す。食欲不振、下痢について3サイクル目までG3の発現を認めている。また、腸炎に関してはサイクル1, 2でG3の発現を認めておりCPT-11、5-FUによる有害事象と考えられた。

結 果

UGT1A1の遺伝子変異をもつ症例に対するFOLFIRINOX療法の導入を3例経験した。内訳としては*6ホモ接合体1例、*6ヘテロ接合体2例であった。

考 察

現在FOLFIRINOXの開始投与量設定については適正投与量ガイドラインが制定されている⁷⁾。しかしこのガイドラインでは遺伝子変異をもつ症例については慎重投与の記載があるのみで開始投与量は厳密には設定されていないのが現状である。今回症例1は*6ホモ接合体であり、さらに75歳とガイドライン上では慎重投与に分類された。そのためCPT-11は1段階減量の80% (150mg/m²) からさらに減量し75% (135mg/m²) で、l-OHPは75%投与量で治療を開始したが最終的に投与が安定したのは投与量がCPT-11 30% (54mg/m²)、l-OHP 60%、5-FU (bolus) 中止、5-FU (continuous) 50%投与量となってからであった。しかもCPT-11 30%投与量としてからもG3, G4の好中球減少を認めており当初の設定投与量からは大幅な減量を行ってもなお重度の好中球減少が起こることがわかった。この経験を踏まえて症例2ではCPT-11は55% (99mg/m²)、l-OHPは60%に減量して治療を開始した。結果としては2コース目より5-FU (bolus) は中止としたがその後8コース目にCPT-11を40% (72mg/m²) に減量するま

でG4の好中球減少症は認めることなく、1, 6, 7コースでG3の好中球減少症を認めるのみで6, 7コースではG-CSFの投与を行ったがその後の治療遂行に問題とはならなかった。

症例3は初回投与量をCPT-11は80%、l-OHPは75%投与量として開始したがG3の腸炎を認めた。CPT-11による腸炎を疑い2コース目ではCPT-11を中止している。このため他2症例との好中球減少症の単純な比較は困難であるが1コースから2コースの間ではG4の好中球減少症は認めなかった。今回は3症例と極少数でのデータ比較である上に症例3は好中球減少症以外の要因で継続困難となったため単純な結論を出すことは難しいが論文上でのデータとしてはCPT-11単剤使用例における好中球減少発生率とUGT1A1 遺伝子多型の関係についてMinamiら¹⁾はGrade 3以上が*1/*1 で14.3% (3/21), *1/*6 及び*1/*28 で24.1% (7/29), *6/*6, *28/*28 及び*6/*28 では80.0% (4/5) と報告している。

適正投与量に関してはSatoら⁸⁾が切除不能な大腸癌または胃癌の患者を対象にした調査を行っている。結果としてはヘテロ群 (*6, *28のどちらか一方がヘテロ型) では推奨用量を150mg/m²としているが、ホモ群 (*6, *28がホモ型、または*6, *28のダブルヘテロ) では150mg/m²で開始することは可能だが多くの患者が2コース目での用量減量または治療延期を必要としており推奨用量とは設定されておらず個別に用量減量や慎重な経過観察が必要としている。

症例1は135mg/m²で開始したがG4の好中球減少症を認めたため2コース目の延期を必要としておりSatoら⁸⁾の調査結果と照らし合わせて矛盾しないものと考えられる。UGT1A1遺伝子多型に関連したCPT-11の投与量に関してCPT-11単剤での投与量調節⁸⁾、UGT1A1遺伝子多型を持つ患者を含んだ転位性結腸直腸癌に対するFOLFIRI療法の有効性と忍容性については調査が行われている⁹⁾がFOLFIRINOXに関しては承認からまだ日が浅く十分なデータが揃っていないのが現状である。今回の3症例中2症例は遺伝子多型をもっているも投与量を調節することで治療を継続することができた。以上の経験から今後は大規模な臨床試験でのデータの収集を行い適切な投与量を模索していく必要があると考える。

参考文献

- 1) Minami H, Sai K, Saeki M, et al: Irinotecan pharmacokinetics / pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28,. Pharmacogenet. Genomics 2007; 17: 497-504.
- 2) Akiyama Y, Fujita K, Nagashima F, et al: Genetic testing for UGT1A1*28 and *6 in Japanese patients who receive irinotecan chemotherapy. Ann. Oncol 2008; 19: 2089-2090.
- 3) Munakata M, Ura T, Tsujinaka T, et al: A genotype directed dose-finding study of Irinotecan (CPT-11) by groups of Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphisms in patients with advanced metastatic colorectal cancer and gastric cancer. Jpn. Soc. Cancer Ther 2008; 43: 601.
- 4) Hazama S., Mishima H., Tsunedomi R, et al: Cancer Sci 2013; 104: 1662-1669
- 5) Package insert, CAMPTO (Irinotecan Hydrochloride Hydrate) for I.V. infusion, 17th Edition, Yakult Honsha Co., Ltd., December 2013.
- 6) National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 JCOG version (CTCAE v4.0 -JCOG), Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Web: <http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAE/v4J_20100911.pdf>, cited 14 January, 2014.
- 7) Information on proper use for FOLFIRINOX, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Web: <<https://www.medicallibrary-dsc.info/safety/topotecin/folfirinox/pdf/TOP7AT1601.pdf>>, cited 14 January, 2014.
- 8) Satoh T, Ura T, Yamada Y, et al: Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. Cancer Science 2011; 102: 1868-1873.
- 9) Okuyama, Hazama S, Nozawa H, et al: Prospective Phase II Study of FOLFIRI for mCRC in Japan, Including the Analysis of UGT1A1*28/*6 Polymorphisms. Japanese Journal of Clinical Oncology 2011; 41: e477-482.