

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	ファーマコゲノミクスを活用した食道癌 DCF 療法による重篤な骨髄抑制発現の予測モデルの構築				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
	研究分担者	所属・職名	国立がん研究センター東病院 薬剤部・外部研究員	氏名	野村 久祥
		所属・職名	日本赤十字看護大学・准教授	氏名	川崎 洋平
		所属・職名	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 生物統計室・特任研究員	氏名	仕子 優樹
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹

講演題目	
ファーマコゲノミクスを活用した食道癌 DCF 療法による重篤な骨髄抑制発現の予測モデルの構築	
研究の目的、成果及び今後の展望	
<p>【背景・目的】食道がんの標準的治療であるシスプラチン+ 5-フルオロウラシル併用 (CF) 療法にドセタキセル (DTX) を加えた DCF 療法は、本邦を中心に開発が進められており、近い将来、食道癌の標準治療となることが有望視されているレジメンである。一方で、DCF 療法は重篤な骨髄抑制の発症が極めて高いため、重篤な好中球減少症は、致死的な感染症の発症や治療の延期・中止と密接に関連するため、好中球減少の管理が臨床上的課題となる。重篤な好中球数減少は、治療の延期や中止など治療強度の低下に直結するため、化学療法開始前に好中球数減少に影響するリスク因子を把握し、適切な対処により重篤化を回避することが望まれる。そのため、事前予測に基づいた適切な対策は重要な検討課題である。本研究では、術前 DCF 療法施行食道がん患者を対象として、Grade 3 以上の好中球数減少の発現の予測モデルの構築を行うことを目的とした。</p> <p>【方法】2011 年 7 月から 2016 年 1 月までの期間に初回治療として術前 DCF 療法が施行された患者を国立がん研究センター東病院の電子カルテシステムから抽出した。対象となる抗がん薬の薬物動態・薬物感受性に関与する全 20 種類の遺伝子多型を解析し、単変量ロジスティック回帰分析を用い、解析した遺伝子多型と Grade 3 以上の好中球数減少との関連を評価した。単変量解析の結果、<i>P</i> 値が 0.05 未満となった遺伝子多型に加え、好中球数減少のリスク因子であることが報告されている年齢、治療前好中球数を独立変数に、Grade 3 以上の好中球数減少の発現の有無を従属変数に組み込み、多変量ロジスティック回帰分析にて、重篤な好中球数減少の発現に独立して寄与する因子について検討した。その後、Grade 3 以上の好中球数減少の発現に独立して寄与する因子を用いて、重篤な好中球数減少の発現予測を目的とした予測モデルを作成した。</p> <p>【結果】多変量解析を実施した結果、年齢 (OR: 1.054; 95% CI: 1.867–8.442; <i>P</i> = 0.021)、治療前好中球数 (OR: 0.999; 95% CI: 1.000–1.000; <i>P</i> = 0.003)、<i>ABCB1</i> rs1045642 (C>T) : T アレル保持 (OR: 2.191; 95% CI: 1.087–4.417; <i>P</i> = 0.028)、<i>ABCC2</i> rs12762549 : C アレル保持 (OR: 2.342; 95% CI: 1.108–4.948; <i>P</i> = 0.025) の 4 因子が独立した危険因子であることが明らかとなった。同定された 4 因子を組み込んだ予測モデルを構築したところ、<i>C</i>-統計量は 0.706 (95% CI: 0.626–0.786) の予測能を持つモデルであり、また良く校正されたモデルであることが示された。既知の因子である年齢、性別の 2 因子による予測モデルの <i>C</i>-統計量は 0.672 (95% CI: 0.589–0.756) であった。遺伝子多型を含む 4 因子での予測モデルとの <i>C</i>-統計量の差は 0.034 (95% CI: –0.0318–0.0997) であり、<i>ABCB1</i> rs1045642 および <i>ABCC2</i> rs12762549 を予測モデルに加えることで若干の改善がみられるものの、統計学的には有意ではなかった (<i>P</i> = 0.311)。</p>	