

進行膵がんに対する化学療法による有害事象に関する研究

Studies of Adverse Events Induced by Chemotherapy for
Advanced Pancreatic Cancer

令和 5 年度 論文博士申請者 入澤 愛 (Irisawa, Ai)

序論

進行膵がんは代表的な難治性がんで、その生存期間は未治療で約 4 か月とされているが、ゲムシタビンにより約 6 か月、その後開発された 5-FU・イリノテカン・オキサリプラチンにレボホリナートを加えた FOLFIRINOX により、約 11 か月まで延長することが示されている。しかし、いずれにおいても 50% 以上の患者で重篤な有害事象が発現することが報告されている。また、今日の化学療法は外来で実施されることが多く、患者は自宅で有害事象を経験するため、有害事象マネジメントの重要性が高まっている。

申請者は、進行膵がんに対する化学療法において高頻度に発現する消化器毒性と、日本人で発現率の高い FOLFIRINOX による好中球減少症に着目し、有害事象マネジメントの最適化を目的として、グレリンと消化器毒性との関連および FOLFIRINOX による重篤な好中球減少症のリスク因子解析を実施した。

1. 進行膵がんにおける活性グレリン比と消化器毒性との関連 1)

進行膵がんに対する主な化学療法の開発治験では、高頻度に消化器毒性が認められている。消化器毒性は、Quality of life(QOL)の低下のみならず、化学療法からの離脱をもたらす場合もある。

グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、活性型のアシルグレリンは食欲亢進活性を示す。食道がん患者においては、化学療法による消化器毒性にアシルグレリン補充療法が有効であった例が報告されているが、膵がん患者の消化器症状とグレリンの関係は未だ明確ではない。申請者は、進行膵がんにおいても、グレリン作用が乏しく消化器毒性が強い患者集団が存在するのであれば、アシルグレリン補充により毒性が軽減され、化学療法の用量強度維持に寄与する可能性があると考えた。そこで、進行膵がんを対象に、消化器毒性と活性グレリン比（アシルグレリン/総グレリン）（Active Ghrelin Ratio: AGR）の関係を明らかにするために前向き観察研究を実施した。なお、本研究は国立がん研究センター研究倫理審査委員会から承認を得た後実施した（承認番号：K2011-001）。対象は、2013年1月～2014年12月の間に国立がん研究センター東病院にて進行膵がんと診断された初回化学療法前の患者のうち、研究参加への同意が得られた92例とした。健常日本人におけるAGRの平均値－2SDである0.12をカットオフ値とし、対象症例を低AGR群、高AGR群に分け、化学療法前の血中グレリン濃度を確認した。その結果、低AGR群では活性型のアシルグレリン、総グレリンが有意に低く、不活性型のデスアシルグレリンも低い傾向にあることから、グレリンの分泌が不十分

な状態であることが明らかになった

表1. 血中グレリン濃度

	中央値（四分位範囲）		P値
	低AGR群 N=27	高AGR群 N=65	
アシルグレリン (pg/mL)	18.5 (0–18.5)	47.4 (28.2–96.1)	< 0.001
デスアシルグレリン (pg/mL)	118.2 (33.6–241.4)	164.8 (72.4–280.0)	0.066
総グレリン (pg/mL)	128.8 (33.6–272.7)	207.5 (105.5–391.3)	0.006
活性グレリン比 (AGR)	0.05 (0–0.08)	0.26 (0.18–0.32)	N/A

（表1）。次に、化学療法

開始時点での患者背景因子を低 AGR 群と高 AGR 群で比較した。

表2. AGRと患者背景の関係

因子	カテゴリー	割合 (%)		P値
		低AGR群 N=27	高AGR群 N=65	
年齢 (歳)	>66歳	74	45	0.012*
性別	女性	30	43	0.229
全身状態	KPS<90	54	42	0.315
腹膜転移	あり	41	59	0.121
原発巣	膵頭部	30	31	0.914
原発巣サイズ	>4.8cm	67	45	0.054
CA19-9 (U/mL)	>3293	48	51	0.819
レジメン	ゲムシタピン	33	22	0.365
	ゲムシタピン併用	44	46	
	その他	11	25	
	抗がん剤なし	11	8	
BMI (kg/m ²)	<21.6	58	45	0.280
脂肪量 (kg)	<12.4	50	48	0.887
筋肉量 (kg)	<23.3	50	48	0.887
食欲不振	>2	70	45	0.024*
悪心	>1	37	25	0.228
嘔吐	>1	33	24	0.372
アルブミン (g/dL)	<3.9	59	42	0.121
コリンエステラーゼ (IU/L)	<243	70	40	0.008*
CRP (mg/dL)	>1.44	59	46	0.252

臨床症状は、MD Anderson Symptom Inventory を用いて評価した。その結果、低 AGR 群において高齢、食欲不振及びコリンエステラーゼ活性が低い患者が有意に多いことが示された (表 2)。また、化学療法開始後 3 か月間の消化器毒性を Common Toxicity Criteria for Adverse Events (version 3.0)にて評価した

表3. AGRと消化器毒性の関係

カテゴリー	カットオフ	割合 (%)		P値
		低AGR群 N=24	高AGR群 N=59	
食欲不振	Grade 2 以上	62.5	39.0	0.051
悪心	Grade 2 以上	20.8	23.7	0.776
嘔吐	Grade 2 以上	16.7	8.5	0.277
下痢	Grade 2 以上	4.2	6.8	0.650

結果、外来治療において受診の目安となる Grade2 以上の食欲不振の発現率は、低 AGR 群で 62.5%、高 AGR 群で 39.0%であり、低 AGR 群で高い傾向が認められた (表 3)。

以上の結果により、低 AGR 群に対するアシルグレリン補充により AGR を増加させることが、膵がん患者における化学療法による食欲不振を軽減する戦略の一つとなる可能性が示唆された。

2. 進行膵がんに対する modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)

による好中球減少症のリスク因子解析²⁾

FOLFIRINOX は、国内の開発治験において、Grade3 以上の好中球減少症が 77.8%、発熱性好中球減少症が 22.2%と高頻度に認められ、発熱性好中球減少症のリスク分類上は高リスクに該当する。実

表4. FOLFIRINOXとmFOLFIRINOXのレジメン比較

薬剤	投与量 (mg/m ²)	
	FOLFIRINOX	mFOLFIRINOX
オキサリプラチン	85	85
イリノテカン	180	150
5-FU 急速静注	400	—
5-FU 持続静注	2400	2400
レボホリナート	400	400

いずれも2週間毎に繰り返し投与する

臨床では、FOLFIRINOX の毒性を抑えるためにイリノテカンを減量し 5-FU 急速静注を除いた mFOLFIRINOX が使用される場合が多い (表 4)。

mFOLFIRINOX による好中球減少症のリスク因子の解析は未だ不十分で、注意を要する患者集団は不明瞭である。そこで、mFOLFIRINOX による Grade3 以上の好中球減少症発現のリスク因子を明らかにするため、後ろ向き観察研究を実施した。なお、本研究は国立がん研究センター研究倫理審査委員会から承認を得た後実施した (承認番号: 2014-352)。対象は、2013 年 12 月～2014

表5. 患者背景

対象症例 (N=122)	
年齢	中央値 (範囲) 65 (32-78)
性別	男性 76 (62%)
	女性 46 (37%)
ECOG-PS	0 81 (66%)
	1 41 (34%)
Stage	局所進行 26 (21%)
	転移性 77 (63%)
	術後再発 19 (16%)
転移部位	肝臓 56 (46%)
	リンパ節 40 (33%)
	肺 21 (17%)
治療ライン	一次治療 96 (79%)
	二次治療 12 (10%)
	三次治療 14 (12%)
放射線治療歴	なし 4 (3%)
	あり 3 (97%)
UGT1A1ヘテロ接合体	野生型 72 (59%)
	*28 23 (19%)
	*6 27 (22%)

年 12 月の間に国立がん研究センター東病院にて mFOLFIRINOX による治療を受けた患者から、UGT1A1*6 と UGT1A1*28 のいずれかがホモ接合型、もしくはダブルヘテロ接合型であった患者を除外した 122 例とした。対象症例の年齢中央値は 65 歳、二次治療以降が 22%、UGT1A1*6 ヘテロ接合体が 22%、UGT1A1*28 ヘテロ接合体が 19%含まれてい

た（表 5）。mFOLFIRINOX の相対用量強度は、イリノテカンが 80.0%、オキサリプラチンが 68.3%、5-FU 持続静注が 77.8%であり、いずれの薬剤も 2 サイクル目以降に減量休薬がなされていた。Grade3 以上の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現率は、それぞれ 50.8%、8.2%であった。さらに、好中球減少症発現のリスク因子を特定するため、Grade3 以上の好中球減少症発現群と非発現群に分け、NCCN ガイドラインにて重篤な好中球減少症のリスク因子として挙げられている因子を含む患者背景因子について単変量解析を実施した。単変量解析にて *p* 値が 0.2 未満となった因子について多変量解析を実施したところ、治療前の白血球数低値、

表6. 好中球減少症発現のリスク因子解析

因子	多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	<i>p</i> 値
性別 (女性)	1.46 (0.56-3.86)	0.436
<i>UGT1A1</i> ヘテロ接合体 (あり)	2.84 (1.18-7.17)	0.023
治療前の白血球数 (<LLN)	14.50 (3.27-111.14)	0.002
治療前の好中球数 (<LLN)	3.19 (0.22-84.74)	0.406
治療前のヘモグロビン (<LLN)	1.54 (0.58-4.12)	0.386
治療前のALT (≥ULN)	0.62 (0.22-1.72)	0.368
治療前の総ビリルビン (≥ULN)	3.53 (0.68-27.15)	0.162
治療前のアルブミン (<LLN)	2.56 (0.91-7.45)	0.077

LLN: Lower limit of normal (施設基準下限値)

ULN: Upper limit of normal (施設基準上限値)

*UGT1A1**28 または *6 のヘテロ接合体が Grade3 以上の好中球減少症のリスク因子として特定された（表 6）。

以上の結果より、

本邦の実臨床において、mFOLFIRINOX による発熱性好中球減少症の発症頻度は 10% 未満と低リスクではあるものの、治療前の白血球数低値、*UGT1A1**28 または *6 のヘテロ接合体を有する患者では、Grade3 以上の好中球減少症のリスクが高かった。これらは NCCN ガイドラインにおいては一般的なリスク因子として挙げられていないが、当該患者に mFOLFIRINOX を通院治療で投与する際には、2 週間後の次サイクル投与までの間に、採血にて好中球数を確認したり、電話等によりフォローアップしたりすることで、

有害事象の重篤化を予防するとともに、さらなる前向き研究にて、イリノテカンの至適用量を検討することが望まれる。

総括

本研究の結果から、化学療法開始前の時点で低 AGR である患者では、化学療法による食欲不振が強い傾向にあることが明らかになった。このことから、当該患者には、アシルグレリンの補充により、化学療法による食欲不振を予防もしくは改善し得ることが示唆された。また、mFOLFIRINOX において、治療前の白血球数低値、*UGT1A1**28 または *6 ヘテロ接合体が Grade3 以上の好中球減少症のリスク因子であることが明らかとなった。したがって、今後の治療において、これらのリスク因子を有する患者では、より慎重な mFOLFIRINOX の投与およびモニタリングが必要である。

実臨床においては、進行膵がんの化学療法による重篤な有害事象の発現頻度を低下させることで、有害事象による QOL 低下及び化学療法の中止や延期の回避が望まれている。本研究で得られた知見が、重篤な有害事象の発現低下に貢献し、進行膵がん患者の QOL 維持や生存期間延長に寄与することが期待される。

《参考文献》

- 1) Miura T., Mitsunaga S., Ikeda M., Ohno I., Takahashi H., Suzuki H., Irisawa A., Kuwata T., Ochiai A., *Support Care Cancer*, **26**, 3811-3817 (2018).
- 2) Irisawa A., Takeno M., Watanabe K., Takahashi H., Mitsunaga S., Ikeda M., *Scientific reports*, **12**, 15574 (2022).