

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

研 究 テーマ	周術期乳がんに対する化学療法における効果予測マーカーとしての 好中球減少症に関する研究				
研究組織	代 表 者	所属・職名	静岡県立大学 薬学部・講師	氏名	辻 大樹
	研究分担者	所属・職名	聖隷浜松病院 薬剤部	氏名	佐原 由莉
		所属・職名	聖隷浜松病院 薬剤部	氏名	都甲 海
		所属・職名	静岡県立大学 薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
	発 表 者	所属・職名	静岡県立大学 薬学部・講師	氏名	辻 大樹

講演題目
AC 療法施行乳癌患者における好中球減少症発現リスクを予測するための予測モデル構築
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】抗がん薬治療に伴い生じる好中球減少症 (CIN) やそれに伴い生じる発熱性好中球減少症 (FN) は治療延期や中止を招くため、多くの抗がん薬の用量規制因子となっている。一方で、近年では CIN 発現が生存期間延長に寄与することが示唆されている。本研究では周術期の乳癌患者を対象とし、CIN 発現が生存期間にどのような影響を及ぼすかを明らかにし、遺伝的因子を含めた CIN 発現の予測モデルを構築することを目的とした。 【方法】ドキソルビンとシクロホスファミドの併用療法 (AC 療法) が施行された乳癌患者 167 名を対象とした。副作用の重症度分類 (CTCAE v5.0) に従い、好中球数減少の重症度 Grade 0-2、Grade 3-4、FN 発症ありの 3 群に分け、重篤な CIN 発現と生存期間との関連についてログランク検定を用いて解析を行った。更に生存期間との関連が報告されている既知の因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。次に、対象抗がん薬の動態や感受性に関与する全 31 種類の遺伝子多型を解析し、重篤な CIN 発現との関連を評価した。単変量解析の結果、P 値が 0.15 未満となった遺伝子多型に加え、CIN 発現に影響する既知の因子をモデルに組み込んだ多変量ロジスティック回帰分析を行い、予測モデルを構築した。 【結果】AC 療法施行患者の 10 年生存率は、Grade 0-2 群で 80.6%、Grade 3-4 群で 96.2%、FN 発症群で 79.0%であり、生存期間延長が認められた ($P = 0.007$)。また多変量解析の結果、Grade 3-4 の CIN 発症は独立した影響因子であることが示された (HR, 0.19; 95% CI, 0.05-0.68, $P = 0.011$)。Grade 4 の CIN 発現に寄与する因子として、ABCB1 rs1128503、ERCC1 rs11615、ERCC1 rs3212986、ERCC2 rs238406、XRCC3 rs709399 の 5 つの遺伝子多型が抽出された。これらの遺伝子多型に加え、重篤な好中球減少症に影響することが報告されている年齢を説明変数とした多変量ロジスティクス回帰分析を行い、予測モデルを構築した。年齢、治療前好中球数の 2 因子による予測モデルの C-統計量が 0.592 (95% CI: 0.504-0.681) であったのに対し、遺伝子多型を組み込んだ場合の C-統計量は 0.739 (95% CI: 0.659-0.819) であった。 【結論】AC 療法が施行された乳癌患者において、重篤な好中球数減少が生じるほど生存期間延長するが、FN 発症により生存期間が著しく低下することが示された。また重篤な CIN 発現を予測する 5 つの遺伝子多型を因子として組み込んだ予測モデルを構築した。患者背景因子に遺伝子多型情報加えることで予測精度が向上することが明らかとなった。重篤な CIN 発現を事前予測することで、G-CSF 製剤による予防や抗がん薬の投与量調節を行うなど、より安全な治療を進めることが可能となる。