

主論文の要旨

**Combination chemotherapy consisting of irinotecan,
etoposide, and carboplatin for
refractory or relapsed neuroblastoma**

〔 再発・難治性神経芽腫に対するIREC療法 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

今屋 雅之

【緒言】

神経芽腫は、小児期において最も頻度の高い頭蓋外固形腫瘍で、小児悪性腫瘍の約8%を占めている。集学的治療により予後は改善してきているが、50%以上の患者で神経芽腫が残存・再発し、長期無イベント生存率は40～50%と好ましくない状況が続いている。近年、抗GD2免疫療法が高リスク神経芽腫の治療に広く取り入れられるようになったが、再発・難治性神経芽腫での奏効率は満足いくものではない。そのため、再発・難治性神経芽腫に対する新たな化学療法レジメンの開発は依然として重要である。

既報にて、5例の神経芽腫患者を対象にイリノテカン、エトポシド、カルボプラチン併用化学療法(IREC療法)後の転帰が報告されている。最良の全奏効率として、再発患者1例が完全奏効、他の難治性患者4例が病勢安定を達成し、副作用は軽度の骨髄抑制と下痢であった。IREC療法は神経芽腫に対して潜在的に価値のある治療法であるが、その後、より大きなコホートでの研究報告はない。

本研究は、再発・難治性神経芽腫に対するIREC療法の治療効果と安全性プロファイル、及びイリノテカンの代謝に関連する*UGT1A1*遺伝子多型がIREC療法に与える影響について明らかにすることを目的とした。

【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院小児科でIREC療法を行った原発性難治もしくは再発神経芽腫患者のカルテデータから、治療効果、生存期間、治療毒性について後方視的に評価した。IREC療法は、イリノテカン100mg/m²、エトポシド100mg/m²、カルボプラチン80mg/m²を連続した3日間、それぞれ2時間で点滴投与した。最良の治療効果はMIBGシンチグラフィを含む画像検査で判定し、*TH*と*PHOX2B*のリアルタイム定量PCRを用いた骨髄微小残存病変(MRD)の有無、およびInvader assayによる*UGT1A1*遺伝子多型が治療効果・毒性に及ぼす影響について評価した。

【結果】

原発性難治性神経芽腫36例と再発神経芽腫4例の合計40例にIREC療法が行われた。国際神経芽腫リスクグループ分類に基づき、1例が中間リスク、残りの39例は高リスクと分類された。40例全員がIREC療法の前に他の併用化学療法を受けていた。40例中5例は、IREC療法前に自家末梢血幹細胞移植を受け、そのうち3例が再発していた。*UGT1A1*遺伝子多型の解析により、野生型18例、ヘテロ接合型16例、ホモ接合型6例のグループに分類された(図1a)。

合計6例(15%)に部分寛解(1例)、腫瘍縮小(4例)、MIBGシンチグラフィ所見の改善(1例)を認めた。部分寛解を示した1例はIREC療法1サイクル後に骨転移部のMIBG取り込みが消失し、IREC療法3サイクル終了時点でも部分寛解を維持していた(図1b～e)。40例中33例でベースラインとフォローアップ時に骨髄MRDが測定された。IREC療法開始時にMRD陽性であった13例のうち4例が1～3サイクルのIREC療法後にMRD陰性となった。

CTCAE ver.5に基づき合計 112 サイクルで有害事象を評価した(表 1)。グレード 4 の血液学的毒性は、好中球減少が 110 サイクル(98%)、血小板減少が 24 サイクル(21%)、貧血が 1 サイクル(1%)であった。グレード 3~4 の非血液学的毒性は、グレード 3 の下痢が 3 サイクル(3%)、38°C以上の発熱が 47 サイクル(42%)、発熱性好中球減少症(FN)が 25 サイクル(22%)であった。6 例で血液培養が陽性となり、うち 3 例は感染制御のために中心静脈カテーテルの抜去を要した。*UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者では、野生型と比較してグレード 4 の白血球減少の頻度が高かったが(95%対 63%)、下痢及び FN の頻度に差はなかった。

全コホートで 1 年全生存率は 60.5%(95%信頼区間:0.406~0.755)であった。*UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者は、野生型患者に比べ良好な 1 年全生存率を示した(75.2%対 47.3%、 $P=0.038$) (図 2a 及び 2b)。*UGT1A1* 遺伝子多型の有無に関わらず、再発の累積発生率に差はなかった(図 2c 及び 2d)。

【考察】

本研究では 6 例(15%)に客観的奏効を認めた。完全寛解と部分寛解を合わせた比率(3%)は、他のサルベージレジメン(ICE 18%; TOPO-CY 46%; CPT-11 単独 2%、CPT-11+TMZ 8%)に比べて低い傾向にあるが、本研究の 40 例全員が、以前に複数の二次化学療法レジメンによる治療を受けていることを考えると、IREC 療法はこれらの患者にとって有望な治療代替法と考えられる。

IREC 治療後のグレード 4 の血液毒性は 98%の患者に認められたが、G-CSF と輸血療法でうまく管理され、感染症による死亡は記録されなかった。下痢を含む非血液学的毒性の頻度も低く、IREC 療法は難治性または再発の神経芽腫患者にとって比較的 안전한化学療法レジメンであることが示唆された。

イリノテカン、カルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物である SN-38 に加水分解され、その後 *UGT1A1* により無毒性グルクロニドである SN-38G に代謝される。*UGT1A1* の多型は、SN-38 の代謝を低下させ、イリノテカン治療の主要な副作用である細胞減少症や下痢の発生率を高めることが示されている一方、成人のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するイリノテカンを含む化学療法レジメン(CDE-11)は、*UGT1A1**6 多型を持つ患者の予後を改善することが示されている。本研究では、*UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者は、IREC 療法後にグレード 4 の白血球減少の頻度が増加したが、FN や血流感染は野生型の患者と比較して増加しなかった。一方、客観的奏効を示した患者 6 例のうち 4 例が *UGT1A1* 遺伝子多型を有していた。サンプル数が少なく確定的な結論は述べられないが、*UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者は野生型患者に比べ、1 年全生存率が良好である可能性が示唆された。

【結語】

本研究の結果は、IREC 療法が再発・難治性神経芽腫に対する有望な二次化学療法であり、*UGT1A1* 遺伝子多型に関係なく忍容性が高いことを示唆している。

Table 1. Adverse events

CTCAE version 5.0	Total cohort (112 courses, n = 40)	<i>UGT1A1</i> WT (56 courses, n = 18)	<i>UGT1A1</i> MT (56 courses, n = 22)	<i>p</i> -value
Hematologic toxicity (grade 4)				
Anemia, n (%)	1 (0.9)	0	1 (1.8)	0.326
Leukopenia, n (%)	88 (78.6)	35 (62.5)	53 (94.6)	3.75×10^{-5}
Neutropenia, n (%)	110 (98.2)	54 (96.4)	56 (100)	0.159
Thrombocytopenia, n (%)	24 (21.4)	12 (21.4)	12 (21.4)	1
Non-hematologic toxicity (grade 3–4)				
FN, n (%)	25 (22.3)	9 (16.1)	16 (28.6)	0.115
Fever, n (%)	2 (1.8)	2 (3.6)	0	0.159
Diarrhea, n (%)	3 (2.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	0.567
Nausea, n (%)	7 (6.3)	3 (5.4)	4 (7.1)	0.703
Vomiting, n (%)	5 (4.5)	4 (7.1)	1 (1.8)	0.174
CRBSI, n (%)	3 (2.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	0.567
Meningitis, n (%)	1 (0.9)	0	1 (1.6)	0.326
AST elevation, n (%)	4 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	1
ALT elevation, n (%)	5 (4.5)	2 (1.8)	3 (5.4)	0.315
Amylase elevation, n (%)	4 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	1
Seizure, n (%)	1 (0.9)	0	1 (1.8)	0.326
Hypoxia, n (%)	1 (0.9)	0	1 (1.8)	0.326

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRBSI, catheter-related blood stream infection; CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; FN, febrile neutropenia; MT, heterozygous and homozygous; WT, wild-type.

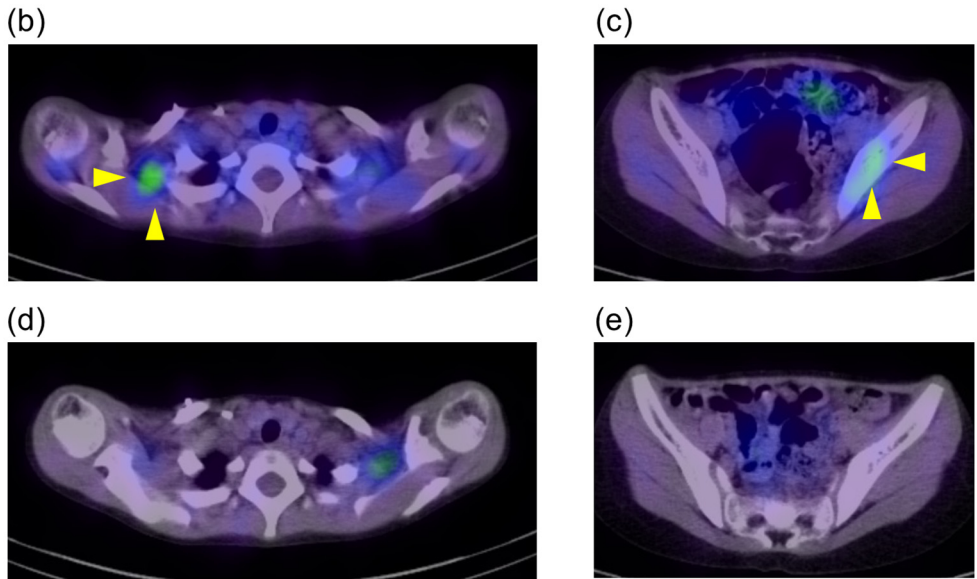
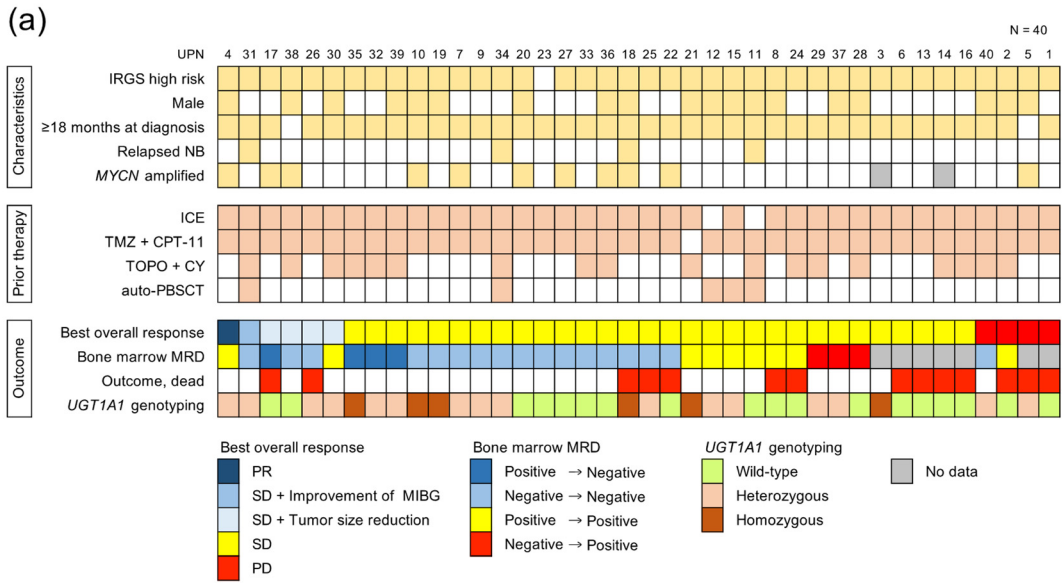


Figure 1. Clinical profiles of patients who received irinotecan, etoposide, and carboplatin (IREC) therapy
 (a) Clinical profiles of the 40 patients in this study. Each column indicates 1 patient. (b–e) ¹²³I-MIBG scintigraphy in an 8-year-old boy with metastatic neuroblastoma (b, c) before and (d, e) after 3 courses of IREC therapy

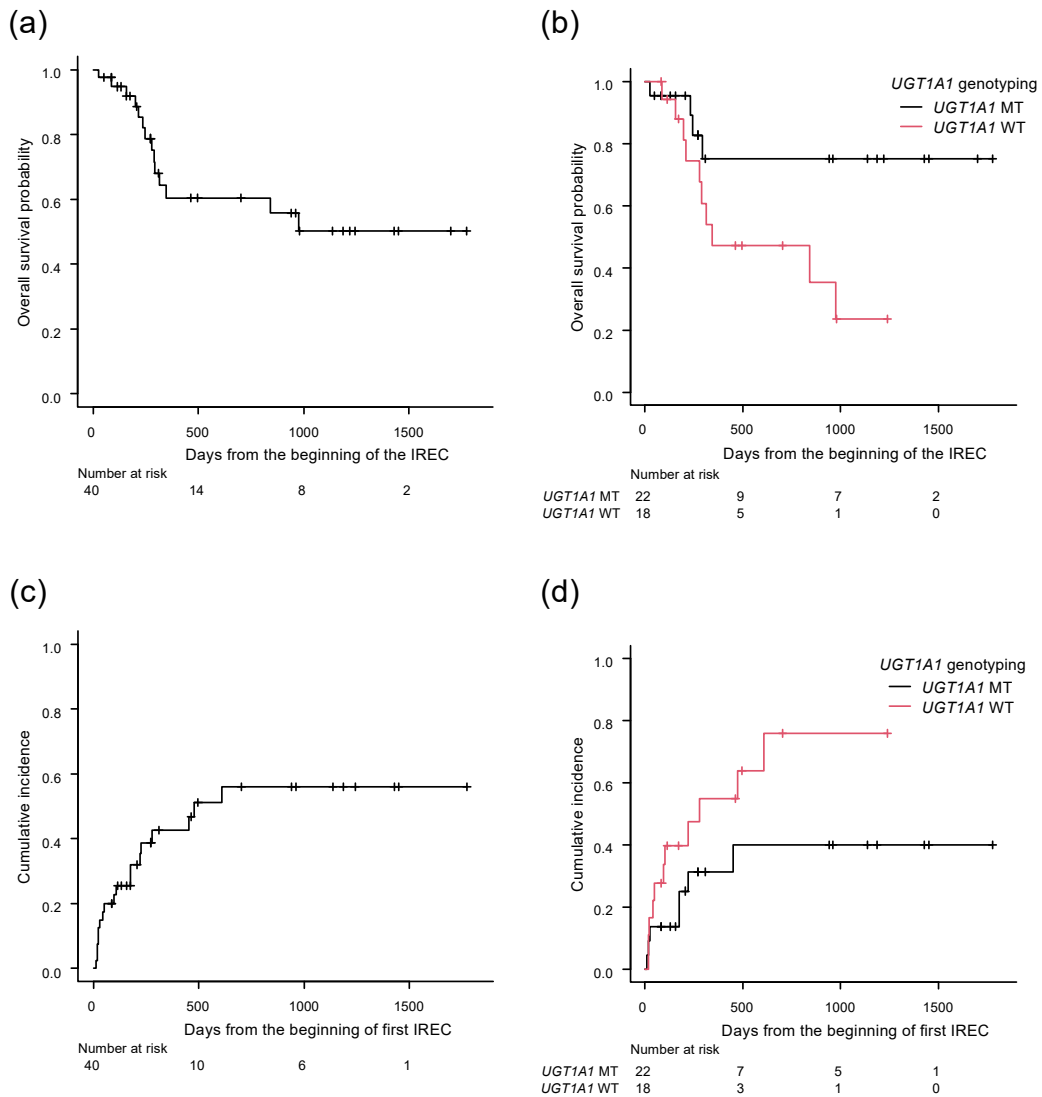


Figure 2. Overall survival and cumulative incidence of relapse or progressive disease

From the beginning of the first irinotecan, etoposide, and carboplatin (IREC) treatment, overall survival (OS) was calculated until death from any cause, and the cumulative incidence (CI) was calculated until relapse or progressive disease. The median duration of follow-up for OS was 9.6 months (range: 0.9–58.3). (a) OS for all patients, (b) OS according to *UGT1A1* genotype, (c) CI for all patients; and (d) CI according to *UGT1A1* genotype.