

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 今屋 雅之

論 文 題 目

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)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 秋山 真志
名古屋大学教授

委員 内田 広夫
名古屋大学教授

指導教授 高橋 義行

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、再発・難治性神経芽腫に対するイリノテカン、エトポシド、カルボプラチン併用化学療法（IREC 療法）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 療法の治療効果・毒性に及ぼす影響について評価した。IREC 療法が行われた原発性難治性神経芽腫 36 例と再発神経芽腫 4 例について後方視的に評価し、6 例（15%）に客観的奏効を認めた。IREC 治療後のグレード 4 の血液学的毒性は 98% の患者に認められたが、感染症による死亡はなかった。下痢を含む非血液学的毒性の頻度も低く、IREC 療法は再発・難治性神経芽腫患者にとって比較的安全な化学療法レジメンであることが示唆された。*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（75.2% 対 47.3%、 $p=0.038$ ）、一方、発熱性好中球減少症や血流感染の頻度には差がなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. イリノテカンは、カルボキ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。
2. 副作用のためにイリノテカンの投与量を減量する使用法は一般に行われているが、*UGT1A1* 遺伝子が野生型の患者に対して予めイリノテカンを増量して投与する使用法の報告は現時点では認められていない。成人のびまん性大細胞性 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）では、*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。本研究において、*UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者の方が野生型患者に比べ 1 年全生存率が良好であったこと、*UGT1A1* 遺伝子多型を持つ患者においても比較的安全に治療できたことを考慮すると、野生型患者においてイリノテカンを増量する余地はある可能性が考えられる。
3. 今後、IREC 療法は再発・難治性神経芽腫に対する根治目的での追加治療として、または比較的安全に施行できる緩和的化学療法の選択肢の一つとなりうる。また、難治性神経芽腫に対する新たな治療法である抗 GD2 抗体療法やオンブルタマブ放射線免疫療法など、他の治療法との組み合わせによる効果や安全性についても知見の蓄積が望まれる。

本研究は、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。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	今屋 雅之
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	秋山 真志
	副査 ₂	内田 広夫	指導教授	高橋 義行
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>UGT1A1</i>遺伝子多型によって白血球減少が起きやすい理由について2. <i>UGT1A1</i>遺伝子が野生型の患者でイリノテカンの投与量を増やすなど、他の腫瘍の治療へ適用している報告があるかについて3. 今後のIREC療法の立ち位置について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				