

## ＜乳がんタモキシフェン療法の有効性指標としての CYP2D6 遺伝子検査について＞

### 背景および目的

ホルモンレセプター陽性乳がんのホルモン療法に用いられるタモキシフェンは、生体内で CYP2D6 という代謝酵素によって 100 倍の活性を持つ活性代謝物エンドキシフェンに変換され、乳がん細胞の増殖を抑制する。この CYP2D6 の遺伝子多型には様々な欠損型と低下型が報告されているが、その遺伝子多型には欧米人と日本人をはじめとするアジア人では大きな差異があるとされている。

そこで今回、ホルモンレセプター (HR) 陽性乳がんと診断された日本人女性 106 例の CYP2D6 遺伝子を解析したので報告する。

### 対象

27～64 歳の日本人女性で HR 陽性乳がんと診断された 106 例。

### 検査方法

EDTA-2Na 入りの真空採血容器に血液 7ml を保存し、検査会社 SRL に委託した。検査方法は PCR-RFTP 法で(\*2, 10, 14)、LongPCR 法で(\*5)を行った。

106 名のうち 71 名は約 4 万円の患者自己負担で、残りの約 35 名は千葉ポートメディカルクリニックの負担によって各々行った。

### 検査結果

CYP2D6 genotype	数	%
*1/*1	21	19.8%
*1/*2	11	10.4%
*1/*5	4	3.8%
*1/*10	31	29.2%
*2/*2	3	2.8%
*2/*5	2	1.9%
*2/*10	17	16.0%
*5/*10	1	0.9%
*10/*10	16	15.1%

### 考察

日本人女性において、CYP2D6 酵素活性を減弱させる CYP2D6\*10 を持つ人は約 60%であり、そのうちホモで持つ人は約 15%存在した。

また、酵素活性を消失させる CYP2D6\*5 を持つ人は約 6%存在した。

これらの結果は、過去の日本人女性における CYP2D6 の遺伝子多型の報告とほぼ同じ傾向であった。しかし今回の報告では、今まで取り上げられることが少なかった CYP2D6\*2 を持つ人が日本人ではホモで 2.8%、ヘテロで 28.3%、合わせて 31.1% 存在することを明らかにした。CYP2D6\*2 は日本人に多い可能性もあるが、従来の報告では解析されておらず、今後、注意深い解析が求められる。

\*2 は野生型の\*1 と同等の正常型と評価してよいのか、血中エンドキシフェン濃度や血中 4-Hydroxytamoxifen 濃度を調べていく必要もあるであろう。また、野生型と変異型の 2 つのみに単純に分けるだけでは不十分である。変異型は、正常型とされる\*2 のほか、\*10、\*41 のような活性減弱型と、\*4、\*5、\*21 のような無活性型に区分する必要があることをあらためて指摘しなくてはならない。なぜなら、同じ変異型でも、正常型/\*10 (減弱型) は再発率から見ても正常型/正常型とさほど差はないが、正常型/\*4 (無活性型) と正常型/正常型は再発率が大きく異なる。正常型/\*4 はむしろ\*10/\*10 に再発率が類似している。\*4 と同じく\*5 も無活性型であるため、同様に評価されるべきである。

したがって、現時点では(1)減弱型/減弱型、(2)正常型/無活性型、(3)減弱型/無活性型の 3 つについて、タモキシフェンの奏功性が低いと評価するべきである。これらの例は、トレミフェンへの変更や LH-RH アゴニスト+アロマターゼ阻害剤への変更を行うべきであろう。

少なくとも、米国 FDA 諮問委員会(2006 年 10 月)が全会一致で推奨しメイヨー・クリニックなどで実際に行われてきたように、日本においてもタモキシフェンの処方前に CYP2D6 遺伝子検査を行う選択肢を患者に説明することが望ましいと思われる。タモキシフェン以外にも治療の選択肢はあるので、患者側もいたずらに医師サイドにお任せにするのではなく、この検査の意義を考えていくべきであろう。

今回のサンアントニオ乳癌シンポジウム 2010 で、タモキシフェン+LH-RH アゴニストがタモキシフェン単独、LH-RH アゴニスト単独に対していずれも上乗せ効果がみられず(ZIPP 試験アップデート)、タモキシフェン+LH-RH アゴニストの治療成績がアロマターゼ阻害剤+LH-RH アゴニストに劣る(STAGE 試験)ことが示されたのも暗示的である。タモキシフェンが本当に有効かどうか、乳癌患者一人一人が考えていく時代が到来したと思われる。

## 結論

1. HR 陽性乳がん日本人女性の CYP2D6 遺伝子多型を調査したところ、野生型である CYP2D6\*1 をホモで持つ人は約 20%と少なかった。
2. アジア人に多いとされる CYP2D6 活性減弱型である CYP2D6\*10 を持つ人は約 60%であり、そのうち 15%強の人が\*10/\*10 のホモで、他の報告と共通している。

3. 野生型の\*1と同等の活性を持つとされる CYP2D6\*2 を持つ人が、乳がん日本人女性に約 30% 存在することを明らかにした初の報告である。今後、\*1 と同等評価してよいか薬物血中濃度を含めた調査が必要であろう。
4. 現在までの報告は、\*5、\*41 を測定せず野生型に分類している論文が散見され、分析・結論に重大な乖離を生じている可能性がある。
5. CYP2D6 遺伝子多型とタモキシフェンの有効性についての研究は、少なくとも減弱型の\*10、\*41 と、無活性型の\*5、\*21などを分けて論じるべきであり、正常型・変異型と一括りにするのは粗雑すぎる。
6. 日本においても米国と同じように、タモキシフェン処方時に CYP2D6 検査の選択肢を提示するインフォームド・コンセントを行うべきと考えた。

### 先行研究の検討

清谷一馬、中村祐輔、前佛均ら（理化学研究所ゲノム医科学研究センター、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターなど）の論文

Kiyotani, K. et al. Significant Effect of Polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on Clinical Outcomes of Adjuvant Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 28 No. 8 (March 10, 2010) pp.1287-1293. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7246

- オンライン購入

<http://www.me-hon.ne.jp/meb/bin/product.asp?sku=1491003341040900700P>

前佛均、中村祐輔（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター）「PGx によるタモキシフェン治療効果予測」月間薬事 2010 年 4 月号(35(499)-38(502)頁)

- 全国 200 以上の医大等図書館に所蔵されています。
- オンライン購入

<http://www.me-hon.ne.jp/meb/bin/product.asp?sku=1491003341040900700P>

前佛均、中村祐輔（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、理化学研究所ゲノム医科学研究センター）「タモキシフェン代謝酵素の遺伝子多型と効果—CYP2D6 遺伝子多型解析による乳癌のオーダーメイド医療」週間医学のあゆみ Vol. 230 No. 1 (2009 年 7 月 4 日)

- 全国 500 近い医大等図書館に所蔵されています。

日本人における CYP2D6 遺伝子検査についての意義付けとしては、これらに勝る文献は今のところなく、この内容を否定することができる論文はありません。

比較的読みやすい本としては以下の本を一読されることを推奨します。

稲治英生（大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌外科 主任部長）編『乳がんテーラーメイド治療の理論と実践』金原出版、2009 年、65-73 頁。ISBN-10: 430720266X

ホルモンレセプター陽性日本人乳がん 282 例

CYP2D6 型	数	%
野生型	83	29.4%
野生型／変異型	136	48.2%
(内訳) *1/*5	17	6.0%
*1/*10	105	37.2%
*1/*41	5	1.8%
*1/その他	9	3.2%
変異型／変異型	63	22.3%
(内訳) *5/*10	9	3.2%
*10/*10	45	16.0%
*5/*41	2	0.7%
*10/*41	1	0.4%
その他	6	2.2%

各 CYP2D6 型からみた再発率

CYP2D6 型	再発数	再発率
野生型／野生型	3/84	3.6%
野生型／変異型	20/135	14.8%
変異型／変異型	18/63	28.6%

CYP2D6 の遺伝子多型と酵素活性

CYP2D6 アレル	塩基の変異	酵素活性
*1	なし (野生型)	正常
*2	-1584C>G, 1661G>Ca, 2850C>Ta, 4180G>Ca	*正常 (注)
*3	2549A 欠損	なし
*4	1846G>A, 100C>Tb	なし
*5	CYP2D6 欠損 (全て)	なし
*10	100C>Ta	減弱
*21	2573_2574 ins C	なし
*36	100C>T	なし
*41	2988G>A	減弱

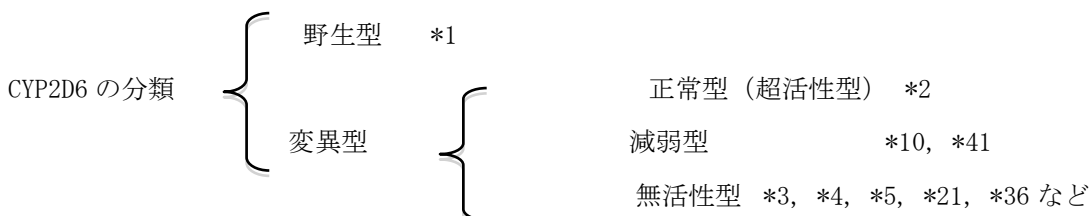
(注) \*2 については酵素活性を正常とする報告が多いが、代謝活性が早い (Ultrarapid metabolizers, UM) タイプとの評価もあり、単純に\*1 と全く同じと評価すべきではない。

当サイトでの結果と清谷・前佛・中村らの報告との比較

CYP2D6 genotype	清谷・前佛・中村ら	当サイト
<b>正常型／正常型</b>	<b>29.4%</b>	<b>33.0%</b>
*1/*1	29.4%	19.8%
*1/*2	-	10.3%
*2/*2	-	2.8%
<b>正常型／変異型</b>	<b>48.2%</b>	<b>50.9%</b>
*1(or *2)/*5	6.0%	5.7%
*1(or *2)/*10	37.2%	45.2%
*1(or *2)/その他	5.0%	なし
<b>変異型／変異型</b>	<b>22.3%</b>	<b>16.1%</b>
*10/*10	16.0%	15.1%
*5/*10	3.2%	0.9%
その他	3.2%	なし

\*2 を除くと、両群の結果には差が少ないことがわかる。正常型／正常型は日本人乳癌女性の約30%、正常型／変異型は約50%、変異型／変異型は約20%である。

CYP2D6 変異型をすべて同等に評価してよいか？



そもそも、正常に機能（活性）があるとしても、変異がある\*2を野生型(wild type)とするほとんどの論文、報告は正確なものとは言えない。正常型(normal type)と表現すべきである。

1. 正常型／変異型を同一グループとして評価してはならない。

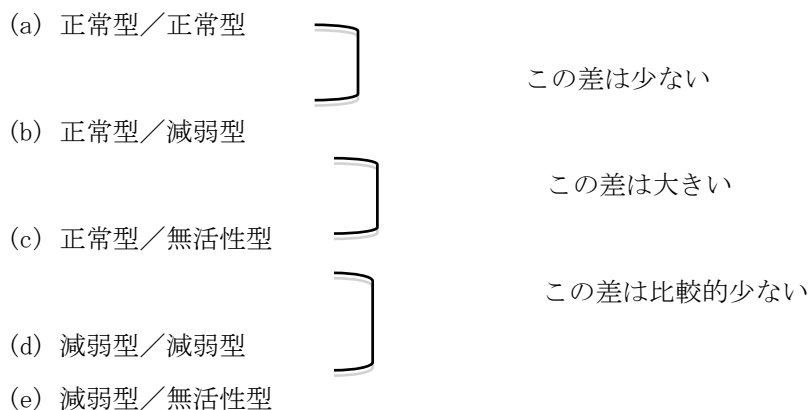
- (1) 正常型／減弱型 日本人女性の40%程度に存在する。
- (2) 正常型／無活性型 日本人女性の5-10%に存在する。

従来の論文、報告では(1)と(2)を分けていないものが多い。しかし、正常型／正常型と正常型／\*10の再発率に差が少ないのに比べ、正常型／正常型と正常型／\*4の再発率には大きな差がみられる。欧米人と異なり、日本人女性には無活性型の\*4はほとんど存在しないが、\*5は5%以上存在する。

2. 野生型(\*1)は、他の遺伝子多型を除外した上で\*1と判定される。

すなわち、\*10以外の遺伝子多型を除外できずに、変異型を野生型と判定して評価している可能性がある。

3. 少なくとも(a)-(e)の5つの群に分けて、生存率、再発率を検証しなくてはならない。



これらを分けて評価していない論文、報告は粗雑な内容であり、評価する対象にはならない。

4. さらに今後の問題としては、正常型とされている\*2について正確な分析を行っていく必要がある。

\*2を持つ人の血中エンドキシフェン濃度、4-hydroxy タモキシフェン濃度を経時的に測定し、本来の野生型\*1を持つ人と比較して代謝を調べる必要がある。

#### CYP2D6\*2をどう評価するのか？

CYP2D6 遺伝子多型に関する日本発の論文は CYP2D6\*2 を測定していないか言及していない。これは明らかな片手落ちである。日本人女性の約30%がこのCYP2D6\*2を保有していることを初めて明らかにしたのがこの報告である。

では、このCYP2D6\*2の薬物血中動態はどうなっているか？

文献1 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics Vol. 35 (April 2010) pp. 239-247

(鎮痛剤として用いられる) ترامドールを服用した中国人(アジア人)

#### 32時間後の代謝産物のパラメーター

CYP2D6*1/*1	2.05±1.01	}	差はない
CYP2D6*2/*2	2.13±0.83		
CYP2D6*2/*10	4.24±2.75		
CYP2D6*10/*10	6.85±2.78		

文献2 British Journal of Clinical Pharmacology Vol. 61 (March 2006) pp. 321-325

Perhexiline を虚血性心疾患の患者が服用すると

#### 血中 Perhexiline

CYP2D6*2/*2	0.20±0.09	}	差は少ないが*2/*2は代謝が早い
CYP2D6*1/*2	0.63±0.31		
CYP2D6*1/*1	0.37±0.17		
低活性型	2.70		

文献3 Clinical Pharmacology and Therapeutics Vol. 88 No. 5 (Nov 2010) pp. 643-651

デキストロメトर्फアン (メジコン) のクリアランス

CYP2D6*1/*1	2,020 $\mu\text{g}/\text{h}$
CYP2D6*2/*2	5,010 $\mu\text{g}/\text{h}$
CYP2D6*41/*41	85 $\mu\text{g}/\text{h}$

[まとめ]

CYP2D6\*2は、\*1(野生型)と比べ、薬物血中濃度が上昇しやすい一方で早く代謝され、体内から排泄されるスピードも速い可能性がある。しかし、それが奏功性にプラスに働くかマイナスに働くかは、タモキシフェンの場合まだ不明であり、明らかにマイナスである減弱型、無活性型とは異なる。現時点では、他のタイプに比べて\*2は\*1との差が良かれ悪しかれ少なく、正常型として\*1と一括りにしてよいと思われる。

**CYP2D6の遺伝子多型によるタモキシフェンの奏功性に差がないという論文は正しいか？**

例1 Japanese Journal of Clinical Oncology Vol. 39 No. 10 (Oct 2009) pp. 651-656

名古屋市大の論文

(a) CYP2D6*10/*10	18%	}	この3つの群に差がないと報告
(b) CYP2D6*10/野生型	40%		
(c) CYP2D6 野生型/野生型	42%		

日本人女性には正常型/正常型は約30%(とくに野生型/野生型は内20%)しかいないので、\*5、\*41などを測定せず、野生型にカウントしていないか？ 当院の例では(a)+(b)+(c)は93.2%、東大医科研らの例でも(a)+(b)+(c)は82.6%となり、100%になることはあり得ない。

例2 Cancer Vol. 115 No. 5 (March 2009) pp. 952-961 大阪大の論文

日本人乳がん女性 173例	野生型/野生型、野生型/*10	133例
	*10/*10	40例

☆指摘点は例1と同じ。

173例中、1例も\*5や\*41がいなかったことがあり得るだろうか？ つまり、野生型/野生型

と判定した例に、\*1/\*5 (本来 5-6%存在)、野生型/\*10 と判断した例に\*5/\*10 は存在していないか？

興味深いことに、\*5、\*41などを分類した論文では CYP2D6 とタモキシフェンの奏功性に差があり、分類していない論文に奏功性に差がないと結論する傾向があるのは、偶然だろうか？

### 韓国の場合も日本と同じ傾向がある

Journal of Clinical Oncology Vol. 25 (September 1, 2007) pp. 3837-3845

韓国がんセンターなどの報告

CYP2D6*10 を持つ	46.3%存在する	}	ほとんど日本人と差がない
CYP2D6*5 を持つ	5.2%存在する		
CYP2D6*10/*10 を持つ	24.3%存在する		

21人の転移性乳癌患者のうち12人(57.1%)が CYP2D6\*10/10 のタイプと高い比率だった。(本来なら 24.3%)

再発率、血中エンドキシフェン濃度なども、日本人の場合とほとんど同じ傾向だった。

ATAC 試験、BIG 1-98 試験の後ろ向き研究 (サンアントニオ乳癌シンポジウム 2010) についてこの報告を完全に信用するにはいくつか問題がある。

1. タモキシフェン→アロマターゼ阻害剤(AI)に途中で変えた人の扱いが不明なこと。AI では当然 CYP2D6 遺伝子型による差はないであろう。
2. 日本人に多い\*5、\*10 での評価がされていないこと。
3. これまでの複数の報告では、CYP2D6 遺伝子型による差があっても統計的に有意でないため同等とされる評価が多く、変異型の方が奏功性が高いという評価はない。つまり現時点では、変異型は正常型より奏功性が下回るか同等であるということ。

現在までのところ、日本人乳がん患者における CYP2D6 遺伝子検査の意義としては、前述の中村、前佛らの研究内容を否定できる他の論文はなく、現時点ではタモキシフェン服用者に対して CYP2D6 検査は有意義なものであり、行うべきであるという結論となる。もし日本人における CYP2D6 遺伝子検査を否定する意見がある場合は、まず Kiyotani et al. (2010)を否定しなくてはならないが、今のところ同じ東アジア人である韓国人を含めそうした否定的な意見は科学的には出ていない。今後もこの検査を行うべきであると結論する。