

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17084

研究課題名（和文）本邦における循環器疾患の癌合併率と予後に与える影響の検討

研究課題名（英文）Complication rate and prognostic impact of cancer on cardiovascular diseases in Japan

研究代表者

大櫛 祐一郎（OKUSHI, Yuichiro）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・徳島大学専門研究員

研究者番号：10868780

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者はレジストリデータから、がんの既往と心血管疾患の予後との関連を解析し、がんと静脈血栓塞栓症の死亡率、がんと急性心筋梗塞の死亡率についての論文を投稿した。また、心不全の死亡率とビタミンD製剤、心不全の死亡率と施設心エコー件数、静脈血栓塞栓症の死亡率と抗凝固薬の種類、心不全の死亡率と心保護薬の種類についても研究し、論文を投稿した。これらの研究内容について、日本循環器学会のシンポジウムや国際学会で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、高齢化やがん治療の進歩に伴いがん生存者が増加する一方で、がん疾患自体やがん治療が循環器疾患の生命予後を悪化させると報告されている。実臨床の情報が他領域に比べると乏しく、研究の多くは欧米で行われており、がんの種類や頻度が欧米と異なる本邦でも適応できるか明らかでない。本研究の目的は、本邦におけるがんと循環器疾患との関連性について解析し、入院中死亡や入院期間、心血管イベントの増加に影響を与えているかを調査することであった。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the association between a history of cancer and cardiovascular disease prognosis from registry data.

We submitted papers about mortality of venous thromboembolism and a history of cancer, and mortality of acute myocardial infarction and a history of cancer. We also analyzed about mortality of heart failure and vitamin D preparations, mortality of heart failure and the number of institutional echocardiograms, mortality of venous thromboembolism and types of anticoagulants, and mortality of heart failure and types of cardioprotective drugs, and submitted papers on these topics. We presented our research at a symposium of the Japanese Society of Cardiology and at international conferences.

研究分野：Cardiovascular disease

キーワード：Cardiovascular disease Cancer Cardio oncology Venous thromboembolism Registry data

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、がんの治療法の発展により寛解率や治癒率が向上し、がん患者の生存期間は長くなってきている。一方で、がん疾患や治療により心血管疾患が増加することが報告され、がん患者の生命予後を左右する大きな要因となっている。がんと循環器疾患は発症リスクを共有する事が示唆されており、癌合併と予後との関係については、欧米を中心としたデータベースから示唆されてきている。一方で、がんは人種間差があることが明らかになっており、本邦での循環器疾患におけるがん合併について、実態把握およびその予後に与える影響の評価が必要である。

(2) 循環器疾患診療実態調査 (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases: 以下 JROAD) は、日本循環器学会が主導し実施する事業で、全国 1500 を超える循環器専門医研修施設や研修関連施設、循環器科・心臓血管外科を標榜する施設のうち DPC 対象施設より電子的に記録された入院期間の一連の診療行為の詳細データを収集している。研究代表者は、JROAD に登録されている DPC データを用いることで、本邦における循環器疾患の全体像およびがんの合併率、予後に与える影響を調査した。

2. 研究の目的

(1) DPC データにより収集できる交絡因子を調整することで、本邦における循環器疾患におけるがん合併率・およびその予後に与える影響を評価する。

(2) 生命予後のリスクとなるような因子をピックアップすることで、将来の診療においてがん患者の循環器疾患におけるリスク因子に対して早期の治療や介入を促し、生命予後を改善させることが可能になることが予想される。これらのデータをまとめ、今後のがん患者の循環器治療に役立つ基盤となるようなデータを確立する。

3. 研究の方法

(1) JROAD データベースに 2012 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日に登録された 20 歳以上の入院症例のうち、DPC 様式 1 上の主傷病名、入院の契機となった傷病名、最も医療資源を投入した傷病名のいずれかに心不全、静脈血栓塞栓症、急性心筋梗塞の病名を含む者を対象とした。

(2) 静脈血栓塞栓症、急性心筋梗塞で入院した患者のがん合併率、および合併していたがんの種類を調査した。次にごがん合併患者と非がん合併患者を比較するため、propensity score (PS) matching 法を用いて患者背景を揃え、アウトカムとして院内死亡率を比較した。

(3) がんに加えて、JROAD データベースを用いてビタミン D 製剤や治療薬剤、施設背景が循環器疾患に影響するかを調査した。慢性心不全とビタミン D 製剤の関連性は報告されているが、心不全の予後について結論は得られていない。心不全で入院した患者をビタミン D 製剤の内服の有無で 2 群に分け、PS matching 法を用いて患者背景を揃えて院内死亡率を比較した。

(4) 静脈血栓塞栓症に対する治療薬として元来ワルファリンが用いられていたが、近年は安定性や安全性の面から 3 種類の直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: 以下 DOAC) が使用されるようになってきている。静脈血栓症で入院した患者を使用した凝固薬の種類で分類し、DOAC のグループ間で PS matching 法を用いて院内死亡率を比較した。

(5) 心不全の治療として心保護薬である RAAS 系阻害薬や 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の併用が有用である。研究代表者は急性心不全で入院した患者を彼らに投与された心保護薬の種類で分類し、PS matching 法を用いて院内死亡率を比較した。

(6) 心エコー検査は心不全の評価に不可欠である一方で、検査者の高度な技術が必要であり、大規模施設では技術がより向上する可能性がある。急性心不全で入院した患者を入院した施設の年間心エコー検査実施数で 3 群 (<2500 件/年, 2500-4500 件/年, >4500 件/年) に分け、多変量解析を用いて院内死亡率を比較した。

4. 研究成果

(1) 研究 1: がんと静脈血栓塞栓症の院内死亡率との関連 (文献)

静脈血栓塞栓症で入院した患者 49,580 名の内、12574 名 (25.4%) にごがんの既往を認めた。PS matching 後の院内死亡率は、7 日以内 (1.3 vs. 1.1%、オッズ比: 1.66、 $p < 0.001$)、14 日以内 (2.5 vs. 1.5%、オッズ比: 2.07、 $p < 0.001$)、30 日以内 (4.8 vs. 2.0%、オッズ比: 2.85、

p < 0.001), 総死亡 (7.3 vs. 1.1%、オッズ比 : 1.66、p < 0.001), 全てにおいてがん患者は非がん患者に比べて有意に高かった。がんの種類について解析すると, 11 種類のがん患者は非がん患者と比較して静脈血栓塞栓症の院内死亡率が有意に高く, 特に膵臓がん, 胆道がん, 肝臓がんの患者はそれぞれオッズ比 13.0, 8.7, 7.3 と顕著であった。

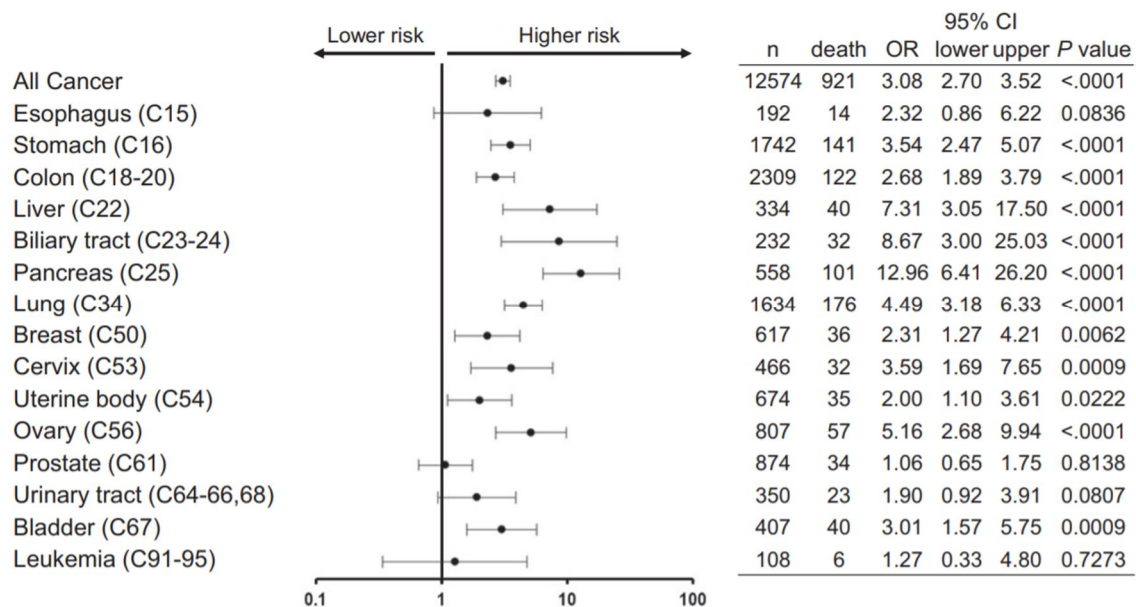


図1 静脈血栓塞栓症で入院した各がん患者における非がん患者との院内死亡のオッズ比

(2) 研究2: がんと急性心筋梗塞の院内死亡率との関連 (文献)

急性心筋梗塞で入院した患者 152,208 名の内, 6,995 名 (4.6%) にかん既往を認めた。がん患者は高齢で体格が小さい傾向があり, 非がん患者と比較して経皮的冠動脈インターベンションの実施率が低かった。PS matching 後の院内死亡率は, 7 日以内 (8.1 vs. 8.7%、オッズ比 : 0.94、p=0.345), 14 日以内 (2.6 vs. 4.5%、オッズ比 : 1.22、p=0.153), 30 日以内 (4.0 vs. 5.9%、オッズ比 : 1.16、p=0.133), 総死亡 (6.0 vs. 7.5%、オッズ比 : 1.08、p=0.278) 全てでがん患者と非がん患者で有意差は認めなかった。がんの種類について解析すると, 膵臓がん, 肝臓がん, 肺がんの患者は, オッズ比 2.95, 1.94, 1.48 と非がん患者と比べて院内死亡率が高かった。

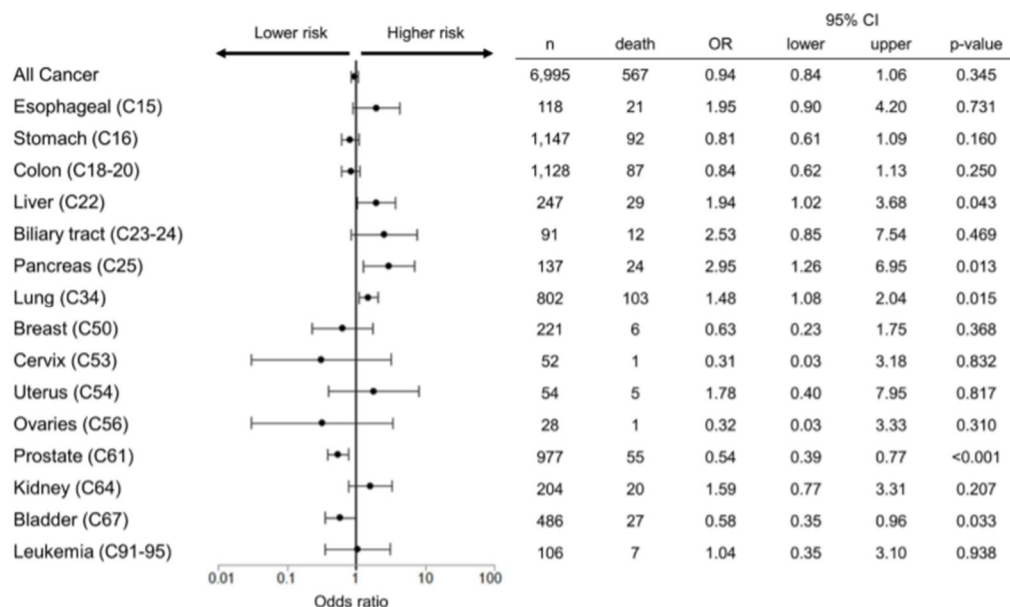


図2 急性心筋梗塞で入院した各がん患者における非がん患者との院内死亡のオッズ比

(3) 研究3: ビタミンD製剤と急性心不全の院内死亡率との関連 (文献)

心不全で入院した患者 93,692 名の内, 5,487 名 (5.9%) がビタミンD製剤を内服していた。PS matching 後, ビタミンD製剤を内服していた患者は内服していなかった患者と比較して, 院内

総死亡率 (6.5 vs. 9.4%、オッズ比: 0.67、 $p < 0.001$)、7日および30日以内の院内死亡率 (0.9 vs. 2.5%、オッズ比: 0.34、 $p < 0.001$ 、and 3.8 vs. 6.5%、オッズ比: 0.56、 $p < 0.001$)。サブグループ解析では、年齢75歳未満の患者、糖尿病、脂質異常症、心房性不整脈、がんの既往がある患者、レニン・アンジオテンシン系遮断薬、遮断薬を内服していた患者は、ビタミンD製剤を内服しても院内死亡率への影響がなかった。

(4) 研究4: 抗凝固薬の種類と静脈血栓塞栓症の院内死亡率との関連 (文献)

静脈血栓塞栓症で入院し、抗凝固薬で治療された38245名の患者のうち、DOACを使用した患者は30,537名(70.9%)であった。PS matching法を用いてDOAC間で院内死亡率を比較したところ、リバーロキサバン使用群はアピキサバン使用群と比較して院内死亡率が有意に低かった(1.2 vs. 2.1%、オッズ比: 0.55、 $p=0.012$)が、他のDOAC間では有意差は認めなかった。

(5) 研究5: 心保護薬の種類と急性心不全の院内死亡率との関連 (文献)

急性心不全で入院し、ループ利尿薬で治療された患者78685名のうち、63,751名(81.0%)が心保護薬を併用していた。PS matching法を用いて心保護薬併用群とループ利尿薬単剤群で院内死亡率を比較したところRAAS阻害薬、 β -blocker、MRAを併用した患者は、総死亡および7日、14日、30日以内の院内死亡率が低下した。サブグループ解析では、高齢者や癌などの臨床的特徴にかかわらず、心保護薬併用群で院内死亡率が有意に低いことが示された。

(6) 研究6: 入院施設の心エコー検査実施数と急性心不全の院内死亡率との関連 (文献)

急性心不全で入院された患者のうち、80,496名が選出された。心エコー検査の実施は、院内死亡率の低下に関連していた(6.0 vs. 12.2%、オッズ比: 0.48、 $p < 0.001$)。また、年間心エコー検査実施数の多い施設は、少ない施設と比較して院内死亡率が低かった(6.3 vs. 10.7%、オッズ比: 0.78、 $p < 0.001$)

<引用文献>

Okushi Y, Kusunose K, Okayama Y, Zheng R, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Tobiume T, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Acute Hospital Mortality of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer From Registry Data. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun;10(11):e019373.

Zheng R, Kusunose K, **Okushi Y**, Okayama Y, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Impact of cancer on short-term in-hospital mortality after primary acute myocardial infarction. *Open Heart.* 2021 Nov;8(2):e001860.

Kusunose K, **Okushi Y**, Okayama Y, Zheng R, Abe M, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Tobiume T, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Association between Vitamin D and Heart Failure Mortality in 10,974 Hospitalized Individuals. *Nutrients.* 2021 Jan 23;13(2):335.

Okushi Y, Kusunose K, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Comparison of Direct Oral Anticoagulants for Acute Hospital Mortality in Venous Thromboembolism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021 Dec 20.

Kusunose K, Okushi Y, Okayama Y, Zheng R, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Benefits of guideline-directed medical therapy to loop diuretics in management of heart failure. *J Med Invest.* 2023;70(1.2):41-53.

Kusunose K, **Okushi Y**, Okayama Y, Zheng R, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Use of Echocardiography and Heart Failure In-Hospital Mortality from Registry Data in Japan. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021 Sep 30;8(10):124.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|--|---------------------------------|
| 1. 著者名 Okushi Yuichiro, Kusunose Kenya, Okayama Yoshihiro, Zheng Robert, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Ise Takayuki, Tobiume Takeshi, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Acute Hospital Mortality of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer From Registry Data | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association | 6. 最初と最後の頁 e019373 ~ e019373 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.019373 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Okushi Yuichiro, Kusunose Kenya, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Comparison of Direct Oral Anticoagulants for Acute Hospital Mortality in Venous Thromboembolism | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Cardiovascular Drugs | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40256-021-00514-5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kusunose Kenya, Okushi Yuichiro, Okayama Yoshihiro, Zheng Robert, Abe Miho, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Ise Takayuki, Tobiume Takeshi, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Association between Vitamin D and Heart Failure Mortality in 10,974 Hospitalized Individuals | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 335 ~ 335 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020335 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------------|
| 1. 著者名 Zheng Robert, Kusunose Kenya, Okushi Yuichiro, Okayama Yoshihiro, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Impact of cancer on short-term in-hospital mortality after primary acute myocardial infarction | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Open Heart | 6. 最初と最後の頁 e001860 ~ e001860 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/openhrt-2021-001860 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kusunose Kenya, Okushi Yuichiro, Okayama Yoshihiro, Zheng Robert, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Use of Echocardiography and Heart Failure In-Hospital Mortality from Registry Data in Japan | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Development and Disease | 6. 最初と最後の頁 124 ~ 124 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcdd8100124 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kusunose Kenya, Okushi Yuichiro, Okayama Yoshihiro, Zheng Robert, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Yamada Hirotsugu, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Benefits of guideline-directed medical therapy to loop diuretics in management of heart failure | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation | 6. 最初と最後の頁 41 ~ 53 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.70.41 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 大櫛 祐一郎, 楠瀬 賢也, 伊勢 孝之, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 |
| 2. 発表標題 Acute Hospital Mortality of Venous Thromboembolism in Cancer Patients from Registry Data |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大櫛 祐一郎, 楠瀬 賢也, 岡山 佳弘, 山口 夏美, 森田 沙瑛, 平田 有紀奈, 山尾 雅美, 西尾 進, 瀬野 弘光, 高橋 智紀, 西條 良仁, 林 修司, 阿部 美保, 山田 博胤, 佐田 政隆 |
| 2. 発表標題 経胸壁心エコー図検査件数が心不全の入院中死亡率に与える影響 |
| 3. 学会等名 日本心エコー図学会第32回学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大櫛 祐一郎, 楠瀬 賢也, 伊勢 孝之, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 |
| 2. 発表標題 心不全管理におけるループ利尿薬と心保護薬の併用療法の有用性について |
| 3. 学会等名 第119回日本循環器学会中国・四国合同地方会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大櫛 祐一郎, 楠瀬 賢也, 伊勢 孝之, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 |
| 2. 発表標題 Use of Echocardiography and Heart Failure Mortality from Registry Data in Japan |
| 3. 学会等名 ESC Congress 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大櫛 祐一郎, 楠瀬 賢也, ロバート ゼング, 伊勢 孝之, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 |
| 2. 発表標題 Findings from the JROAD-DPC registry across 6 studies conducted in a year |
| 3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大櫛 祐一郎, 楠瀬 賢也, 伊勢 孝之, 飛梅 威, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 |
| 2. 発表標題 Differences of Cancer Types in Hospital Mortality in Patients With Venous Thromboembolism |
| 3. 学会等名 American Heart Association 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |