

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 29 日現在

機関番号：84409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461102

研究課題名(和文) がん患者に対する血管新生阻害薬による心毒性の評価および分子機構の解明

研究課題名(英文) Evaluation of cardiotoxicity and elucidation of cardiotoxic molecular mechanisms in cancer patients receiving angiogenesis inhibitors

研究代表者

塩山 渉 (Shioyama, Wataru)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター(研究所)・その他部局等・副部長

研究者番号：50650454

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、がん症例に投与される分子標的薬による心毒性について、その特徴や分子機構を解明することである。分子標的薬の新規導入患者についてのデータベースを作成し、心毒性に関するバイオマーカー、画像診断、さらに予後との関連など臨床的特徴について検討した。我々の研究で、血管新生阻害薬ベバシズマブ投与により、高血圧・蛋白尿が高頻度で認められることが明らかになった。またベバシズマブ投与前後の内皮細胞増殖因子の変動を解析したところ、血清VEGF濃度は増加したが、HGF、FGF-23は変化しなかった。これらの変動については、心毒性発症の早期指標、分子機序を解明する上でさらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the characteristics and the molecular mechanisms of cardiotoxicity due to molecular targeted drugs in cancer patients. We built the database of cancer patients who started molecular targeted drugs. And we investigated the clinical characteristics of cardiotoxicity, such as biomarker, diagnostic imaging, and the relationship with the prognosis of cancer patients. Our studies revealed that hypertension and proteinuria was observed in cancer patients treated with angiogenesis inhibitors bevacizumab (Bev) at high frequency. And we analyzed the change of the endothelial cell proliferation factor before and after Bev administration in cancer patients. A significant increase in serum VEGF levels was observed in cancer patients treated with Bev, although HGF and FGF-23 level did not show a significant change. Further examination is required to evaluate the early parameter of cardiotoxicity and to elucidate cardiotoxic molecular mechanisms.

研究分野：循環器内科

キーワード：腫瘍循環器 心毒性 分子標的薬 高血圧症 蛋白尿

1. 研究開始当初の背景

1970年代にアントラサイクリン系薬剤のアドリアマイシンによる心筋障害が報告されて以降、抗がん剤による心毒性は主要な副作用の一つとして認識されている。最近では、細胞増殖や転移に関わる分子を直接阻害することで、がんに対して特異的効果を示す分子標的薬が開発され、従来の殺細胞性抗がん剤にはない新しい効果が認められており、がん患者の予後を改善するようになった。一方で、毒性が少ないとされていた分子標的薬にも重篤な心血管系の副作用を伴うことが報告されて近年注目されている。分子標的薬による心毒性については、多くが高血圧症や心機能低下、心不全といったもので、その機序として血管内皮細胞におけるNO、PGI2の異常や血管攣縮、血栓形成による末梢健常組織における微小循環の障害、心筋細胞増殖の抑制によると考えられているが、その機序の詳細は不明である。また心毒性の発症頻度についても不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、がん症例に対して投与される血管新生阻害薬により生じる心血管系副作用の中で、特に心毒性に焦点を当ててその分子機構を解明することである。血管新生阻害薬はがんに対する高い有効性が期待される新規カテゴリーの薬剤だが、一方で心血管系の冠動脈内皮細胞や心筋細胞等に強い毒性を来す可能性が示唆されており、その詳細はこれまで明らかでない。そこで本研究では、血管新生阻害薬が投与されるがん症例で出現する心毒性について、さまざまな臨床指標と血清サイトカイン・増殖因子濃度を解析することで、血管新生阻害薬による心毒性の早期指標となるバイオマーカーを同定したい。この研究を通して血管新生阻害薬の心毒性の分子機構の解明を進めて、抗がん剤の適正使用に必要な情報の取得を進め、さらには心筋障害発生の分子レベルでの機序を解明したい。

3. 研究の方法

本研究では、当センターにおける血管新生阻害薬の新規導入患者においてデータベースを作成し、心毒性の発生頻度や、がんの予後との相関など臨床的特徴について前向きに検討する。さらに心毒性の分子機構を明らかにし、心毒性発症に関するバイオマーカーの探索を行うことを目的とするトランスレーショナル研究を行う。臨床的指標として心エコー検査による左室駆出率(LVEF)をゴールデンスタンダードとして、血管新生阻害薬投与前後の血清よりBNP、トロポニン(TnT、TnI)、H-FABP、高感度CRPなどの測定を行う。さらに血管新生阻害薬により相補的に分泌が変化すると考えられるVEGF、bFGF、PDGF、HGFなど、内皮細胞の増殖・成熟に関わる血管新生因子の変動を評価し、心毒性の分子機

構を明らかにする。また心筋生検標本によるin-situでのバイオマーカー探索も行う予定である。

4. 研究成果

(1) 分子標的薬投与患者データベース作成ならびに循環器合併症の頻度に関する研究

【目的】分子標的薬による心血管系イベントの発症を早期診断し、有効な治療を行うことを目的として、分子標的薬を投与した患者のデータベースを作成し、循環器合併症ならびに副作用の頻度を明らかにするとともに、発症する循環器合併症に対する治療に関する指標を検討する。

【結果】2012年1月より2016年3月末まで、当センターにおいて新規に分子標的薬を導入した患者は、アバスタチン441例、ハーセプチン226例、リツキサニ215例、タルセバ208例、イレッサ122例、ヴォトリエント103例、アーピタックス103例、ネクサバル78例、アフィニトール65例、ジオトリフ61例、スーテント50例、インライタ48例、ベクテイビックス41例、タシグナ39例、など合計2097例であった。分子標的薬による心毒性の出現には不明な点が多く、このデータベースをもとに、当センターにおける心毒性の出現頻度を調査し、心毒性についての早期診断や重症度評価のためのバイオマーカーや画像評価法などについて今後引き続き検討を続ける。

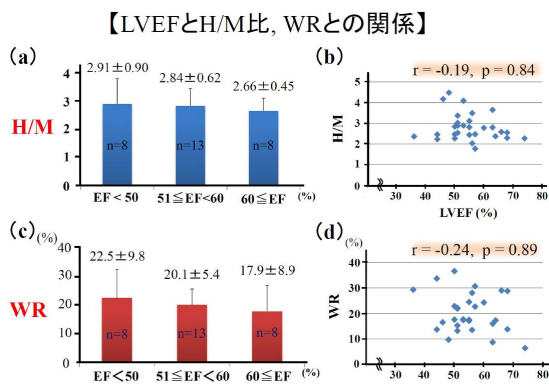
(2) トラストズマブ心筋症における心機能障害とI-123 MIBG心筋シンチグラフィによる心臓交感神経機能の関係について

【目的】トラストズマブは、human growth factor receptor 2 (HER2) を標的とするヒト化モノクローナル抗体で、HER2が過剰発現している乳がんや胃がんに有効である。トラストズマブによる心筋症は、特にアントラサイクリン系抗がん剤との併用で頻度が増加するといわれている。I-123 MIBG心筋シンチグラフィは心臓交感神経機能異常の評価に有用であるが、この研究では、トラストズマブが投与された乳がん患者における心機能障害と心臓交感神経機能異常の関係について評価し、トラストズマブ心筋症におけるI-123 MIBG心筋シンチグラフィの有用性について検討することである。

【方法】我々はトラストズマブ治療中に心機能低下(LVEF < 60%)を認めた乳がん患者19名(平均年齢52 ± 12歳、31 ~ 70歳)にI-123 MIBG心筋シンチグラフィを施行した。MIBG静注後、15分後(早期像)と4時間後(後期像)に撮像し、心/縦隔比(H/M比)および洗い出し率(WR)を算出した。

【結果】2例(11%)はトラストズマブ単独投与であり、17例(89%)はアントラサイクリンとのコンビネーションによる投与であった。11例(58%)は放射線治療歴があり、そのうち6例は左乳がんであった。後期像H/M

比は 2.92 ± 0.73 (1.77 ~ 4.48) であり、WR は $20.6 \pm 7.7\%$ (8.2 ~ 35.8) であった。後期像 H/M 比の低下は 1 例に認め、WR の増加は 3 例に認めた。しかしながら LVEF と後期像 H/M 比 ($r = -0.20$, $p = \text{NS}$) および WR ($r = -0.12$, $p = \text{NS}$) との間に相関関係は認めなかった (下図)



(a, b) LVEFを3群(EF<50%, 51%≤EF<60%, 60%≤EF)に分け、H/M比との相関関係を調べたところ、有意な相関関係は認めなかった。
(c, d) LVEFとWRについても、有意な相関関係は認めなかった。

【結論】トラスツズマブ心筋症は、I-123 MIBG 心筋シンチグラフィによる評価で心臓交感神経活性の亢進を認めず、他の心筋症とは異なった発症機序を有する可能性が示唆された。

(3) がん症例に対する血管新生阻害薬ベバシズマブの長期投与による薬剤性高血圧の検討

【目的】ベバシズマブ (Bev) は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対する血管新生阻害薬として切除不能・再発性大腸癌や非小細胞肺癌、乳癌などに投与され、有効性が評価されている。一方で心血管系副作用 (心毒性) として高血圧、蛋白尿が知られているが治療効果との関連や出現時期などについて不明な点が多い。今回、Bev を長期投与されているがん患者において心毒性の発現について検討した。

【方法】2009年から2011年12月にBev投与が開始され2013年3月まで観察を行った197名 (平均年齢 63 ± 11 歳: 大腸癌 116名、肺癌 68名、乳癌 13名) を対象に、高血圧と蛋白尿の発症について後方的検討を行った。Bev は RECIST の評価を用いて投与され、高血圧は CTCAE を基に降圧治療を施行されており、血圧上昇時期は降圧薬投与が開始された時期として評価した。

【結果】Bev は 1 患者あたり平均 17.9 ± 15.8 回、総量 $8484 \pm 7653\text{mg}$ が投与され、高血圧は 76 名 (38.6%)、蛋白尿は 82 例 (41.6%) に認められた。高血圧の発症時期は、46 例が Bev 投与後 3 ヶ月以内であり、そのうち 14 例は 1 週間以内に血圧上昇が認められた。また、3 ヶ月以降の発症も 30 例で認められた。蛋白尿は Bev 投与期間に従って陽性者が増加した。血圧上昇例では Bev の平均投与回数 20.0 ± 15.1 回、総量 $10491 \pm 8768\text{mg}$ と非上昇例に比

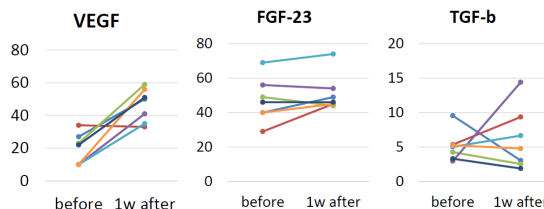
べて有意に Bev 投与期間、総量が上回り、血圧上昇群で抗腫瘍効果が高い可能性が示唆された。

【結論】がん症例では Bev 関連高血圧・蛋白尿が高頻度で認められた。早期に血圧上昇をきたす群があり VEGF に対する急性効果が示唆される一方で、Bev 投与量に応じて発症する群は高い抗腫瘍効果と関連することから、血圧上昇が血管新生阻害薬の On-target 効果の指標となりうる可能性が示唆された。

(4) Bev による心毒性の早期指標および分子機序の解明

我々の研究により、がん症例に対する Bev 投与により、Bev 関連高血圧・蛋白尿が高頻度で認められることが明らかになった。そこで血管内皮細胞の増殖・成熟に関する増殖因子 (VEGF、HGF、FGF-23) に着目し、Bev 投与がん患者 (7 名) における Bev 投与前後の血清における変化を解析した。Bev 投与前と投与 1 週間後で比較した HGF および FGF-23 の濃度は有意な変化を認めなかったが、VEGF は投与前 23.7 ± 5.2 pg/ml から投与後 46.4 ± 10.2 pg/ml ($p < 0.001$) に有意な上昇を認めた (下図)。

Bevacizumab投与前後での増殖因子の変化



一方、今回の解析から除外した症例の中で、投与前に VEGF が高値 (650 pg/ml) を示し、Bev 投与 1 週間後に 66 pg/ml に低下した症例があり、Bev 投与直後に一過性の高血圧を示しており、興味深い症例もあった。これらの結果は Bev 投与前後で血清 VEGF がダイナミックに変動していることを示しており、心毒性発症の早期指標、分子機序として今後さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

塩山 涉、向井 幹夫、抗がん剤における長期的な心毒性に対する対応 がんサバイバーを中心に、日本医事新報、査読無、4845号、2017、pp.45-50

向井 幹夫、病態に応じた治療法 がん患者の降圧療法 血管新生阻害薬と薬剤性高血圧、医学のあゆみ、査読無、260巻5号 pp.433-438

Wang Q, Oka T, Nakaoka Y, Komuro I. An EP4 Receptor Agonist Inhibits Cardiac Fibrosis Through Activation of PKA Signaling in Hypertrophied Heart. Int

Heart J. 査読有, 2017; 58(1): 107-114.
DOI: 10.1536/ihj.16-200.
Yasui T, Oka T, Shioyama W, Nakaoka Y.
Molecular Characterization of
Striated Muscle-Specific Gab1 Isoform
as a Critical Signal Transducer for
Neuregulin-1/ErbB Signaling in
Cardiomyocytes. PLoS One. 査読有,
2016; 11(11): e0166710.
DOI: 10.1371/journal.pone.0166710.
向井 幹夫, 塩山 渉, 黒田 忠, 岡 亨,
担がん患者における抗凝固療法 シングル
ドラッグアプローチの検討, Progress
in Medicine, 査読無, 36 巻 11 号,
pp.1579-1591
向井 幹夫, 中毒性心筋症、呼吸と循環、
査読無, 64 巻 7 号, pp.697-704,
DOI: 10.11477/mf.1404205995
塩山 渉, 高血圧、蛋白尿、虚血性心疾
患: 血管新生阻害薬による心毒性、呼吸
と循環、査読無, 第 64 巻 9 号, 2016,
pp.859-865,
DOI: 10.11477/mf.1404206025
塩山 渉, がんサバイバーの心血管リス
ク Cardiac Practice, 査読無, 27 巻 2
号, 2016, pp.129-134
塩山 渉, 画像診断とバイオマーカー、
Heart View, 査読無, 19 巻 12 号, 2015,
pp.22-27
塩山 渉, がん患者の心血管モニタリ
ング - 画像診断とバイオマーカー、医学の
あゆみ, 査読無, 250 巻 3 号, 2014, pp.
214-220

[学会発表](計6件)

塩山 渉, 「血管新生阻害薬ベバズマブ
による心腎合併症に介入することでがん
治療の継続が可能となった乳癌の 1 例」,
第 115 回日本循環器学会近畿地方会、
2015 年 11 月 28 日、グランフロント大阪
ナレッジキャピタルコングレコンベンシ
ョンセンター(大阪府大阪市)
塩山 渉, 「乳がん治療における分子標的
薬(トラスツズマブ)の心毒性 がん治
療関連心筋症(CTRCD)の検討」, 第 19 回
日本心不全学会学術集会, 2015 年 10 月
24 日、グランフロント大阪ナレッジキャ
ピタルコングレコンベンションセンター
(大阪府大阪市)
塩山 渉, 「膵がん治療中に難治性の深部
静脈血栓症を合併した 1 例」, 第 63 回日
本心臓病学会学術集会, 2015 年 9 月 18
日、パンフィコ横浜(神奈川県横浜市)
Wataru Shioyama, 「Cardiac sympathetic
nerve activity of I-123 MIBG imaging is
unrelated to left ventricular
dysfunction during trastuzumab
therapy」, ESC Congress 2014, 2014
年 9 月 2 日, Barcelona (Spain)
塩山 渉, 「トラスツズマブ心筋症におけ

る心機能低下と I-123MIBG 心筋シンチゲ
ラフィによる心臓交感神経機能の関
係について」, 第 62 回日本心臓病学会
学術集会, 2014 年 9 月 26 日、仙台国際
センター(宮城県仙台市)
塩山 渉, 「骨髄移植後 14 年が経過し晩
期心毒性と思われる病状を呈した 1 例」,
第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014
年 7 月 17 日、福岡国際センター(福岡県
福岡市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩山 渉 (SHIOYAMA, Wataru)
大阪国際がんセンター・腫瘍循環器科・副
部長
研究者番号: 50650454

(2) 研究分担者

中岡 良和 (NAKAOKA, Yoshikazu)
国立循環器病研究センター・血管生理学
部・部長
研究者番号: 90393214

(3) 連携研究者

向井 幹夫 (MUKAI, Mikio)
大阪国際がんセンター・腫瘍循環器科・主
任部長
研究者番号: 40263941

岡 亨 (OKA, Toru)

大阪国際がんセンター・成人病ドック科・
副部長
研究者番号: 10332678

黒田 忠 (KURODA, Tadashi)

大阪国際がんセンター・腫瘍循環器科・副
部長
研究者番号: 60403078