

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08906

研究課題名（和文）がん薬物療法における血管新生阻害作用に関連した臨床薬理研究

研究課題名（英文）Screening and prevention of vascular events for cancer patients, and investigation of the mechanisms.

研究代表者

満間 綾子（Mitsuma, Ayako）

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：10467326

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：がん薬物療法において新たに開発された抗がん薬の中には、血管新生阻害作用により有害事象として出血・血栓症を引き起こす薬物が含まれる。また、がん患者の生存期間の延長、高齢化により、合併症として心・脳血管障害のために抗凝固薬を併用する患者が増加している。本研究では、がん患者における出血・血栓症の出現リスクについて、関連する薬物相互作用などを含め外来通院治療を行ったがん患者を対象に検討した。海外から提唱されている予測モデルとの比較を行った。特定の抗凝固薬における治療経過の違いは認められず、がん薬物療法の治療経過、患者状態により血栓症の経過に影響がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者における血栓症のリスクは海外から予測モデルが提唱されているが、日本での出現頻度、臨床経過についての検討は少なく、確立されたモデルは存在しない。本研究による解析から、国際的な予測モデルは参考になる面もあるが、特に高齢者では予測リスクゼロであっても血栓症の発症者がみられ、慎重な観察が求められた。また、薬物相互作用の影響は観察されなかったが、多職種でのチーム医療が奏効し、全身状態が保たれた状態でがん薬物療法を継続する患者が多かったことにも起因する。無症候での血栓症発症者は抗凝固薬での治療後にがん治療が再開できており、適切な治療介入により安全ながん薬物療法の推進につながるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Some newly developed cancer chemotherapy drugs cause hemorrhage or thrombosis as adverse event through inhibition of angiogenesis. Prolonged survival and aging of cancer patients lead to increase of patients using anticoagulants to prevent cardiovascular disease. In this study we evaluated risk of cancer associated thrombosis receiving outpatient treatment, including drug interactions. We compared our data with predictive model proposed in foreign studies. We found no difference in outcome of treatment with specific anticoagulants. Effects of cancer chemotherapy and condition of patients influenced clinical course of thrombosis.

研究分野：がん薬物療法

キーワード：癌 がん薬物療法 抗凝固薬 血管新生阻害作用

1. 研究開始当初の背景

がん患者における血栓症の発症リスクは健常者に比べ高率で、年々増加している。悪性腫瘍により血液凝固亢進状態が惹起されており、その原因として、血中組織因子、併存症および全身状態(長期臥床や感染症、高齢)が関与する。このような血液凝固亢進状態により、深部静脈血栓症(DVT)、静脈血栓症(VTE)、トルソー症候群(Trousseau synd.)、播種性血管内凝固症候群(DIC)などの血栓性微小血管症(TMA)や動脈血栓症が、がん薬物療法中に新たに発症する。また、腫瘍の増大による静脈の物理的圧迫や浸潤でも血液が凝固しやすい状況が生じている。さらに、最近開発が進んでいる分子標的薬では、出血・血栓症を引き起こす血管新生阻害作用を有する薬剤が広く使用され、がん薬物療法による血栓症の発症リスクが高まっている。欧米では、米国臨床腫瘍学会(ASCO)のがん患者における静脈血栓症治療のガイドラインが改訂され、患者のリスクやがん種ごとにエビデンスが蓄積され、より個別化した予防的抗凝固が提唱されはじめている。一方、わが国ではがん患者における血栓症に対する抗凝固薬の予防的投与や治療エビデンスは乏しく、非常に限られた薬剤しか使用できない。欧米諸国での血栓症の発症リスクとアジア人におけるリスクでは大きな隔たりもあり、代表的な抗凝固薬ワルファリンでは5-FU系抗がん薬との薬物相互作用や薬物代謝での人種差が存在する。また、がん患者の生存期間の延長、高齢化により心・脳血管障害の合併が増えており、抗凝固薬としてワルファリンの他、新規抗凝固薬(トロンビン阻害作用、第Xa因子阻害薬)を併用する患者の病態にもスペシャルポピュレーションとして配慮を要する。がん患者において血栓症の発症率が高いことは明らかであるが、高齢患者が増えているわが国での発症頻度や臨床的特徴、がん薬物療法と関連した薬物相互作用の影響はいまだ明らかにされていない。近年、がん患者のがん薬物療法関連静脈血栓症の予測モデルが欧米人とアジア人を対象にそれぞれ報告されたが、リスクとなるがん種が異なっていた。入院・外来の違いや人種差、背景となる併存疾患などが要因となっている可能性が高く、日本人での検証が必要である。がん患者における血栓症の頻度と臨床的特徴(原発臓器、年齢、併存疾患、併用薬などリスク因子)を明らかにするとともに、指標として既に報告されているがん薬物療法関連静脈血栓症の予測モデルとの関係を検証する。これらの研究によってがん薬物療法における血栓症発症の臨床経過が明確になれば、がん患者個別のリスク因子の解明、さらに適切な予防や治療につながる。がん薬物療法と抗凝固薬との相互作用(薬理作用)として抗凝固作用が促進・阻害された結果、出血・血栓リスクとの関係が判明すれば、至適投与法の開発や適切なモニタリングの導入が可能となる。

がん薬物療法における最近の分子標的薬の導入はめざましく、特に血管新生阻害作用を有するベバシズマブ、ソラフェニブ、スニチニブなどは複数のがん種で優れた効果をもたらし、適応拡大が進んでいる。分子標的薬は多彩な有害事象のコントロールが重要であり、血圧上昇作用が存在するなかで血栓・出血傾向が発生すると致命的な経過につながる。欧米人と比較して日本人において血管新生阻害薬の副作用が強いことは国内臨床試験で知られており、背景に薬物代謝、薬理遺伝学的違いが存在する可能性が高く検証する意義がある。さらに、がん薬物療法関連静脈血栓症の予測モデルにおける欧米人との人種差を日本人での評価と比較し、その関連因子を薬物相互作用、遺伝子多型の違いに着眼しアプローチすることで、日本人に特徴的な遺伝子多型の同定が可能となる。心血管系イベントを抱えたがん患者における凝固異常のメカニズムを探索することで、高齢化が進むわが国の医療体系に即したより効率的ながん薬物療法の開発が可能となる。

本研究では、血管新生阻害薬を使用するがん患者では出血・血栓症の発症率が高いこと、また併存症として抗凝固薬を常用しているがん患者では、薬物相互作用により出血・血栓症のリスクが高まり、早期に治療の継続が困難になるなど治療に対する耐容性が低くなることが予想される。しかし、臨床経過の重症度、発症様式は、がん種、年齢など個々の患者で異なるため、発症頻度や臨床的特徴を臓器横断的に探索する。

2. 研究の目的

がん薬物療法において新たに開発された抗がん薬の中には、血管新生阻害作用により有害事象として出血・血栓症を引き起こす薬物が含まれる。また、がん患者の生存期間の延長、高齢化により、合併症として心・脳血管障害による血栓・塞栓症のために抗凝固薬を併用する患者が増加している。本研究では、がん患者における出血・血栓症の出現リスクについて臨床経過における病態解明と、関連する薬物相互作用の遺伝的背景を解析する。この研究により、副作用リスクに応じた抗がん薬の個別化や併用薬剤との相互作用に配慮した治療が可能となり、より安全かつ効果的ながん薬物療法の推進に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

外来化学療法室通院患者を対象に、カルテベースでレジメン毎でのリスク因子、既報のリスク因子との整合性などを解析する。

4. 研究成果

がん薬物療法において新たに開発された抗がん薬の中には、血管新生阻害作用により有害事象として出血・血栓症を引き起こす薬物が含まれる。また、がん患者の生存期間の延長、高齢化により、合併症として心・脳血管障害による血栓・塞栓症のために抗凝固薬を併用する患者が増加している。本研究では、がん患者における出血・血栓症の出現リスクについて臨床経過における病態解明と、関連する薬物相互作用などリスク因子について検討した。

当院外来化学療法室を利用したがん患者を通年で観察し、血管新生阻害薬（ベバシズマブ、ラムシルマブ）を含む抗がん薬治療を行った患者および80歳以上の超高齢者での経過に注目した。血栓症発症率は約10%であり偶発的な無症候での発症も含まれた（図1）。既報より低い結果であった。欧米から提唱された国際的な予測モデルとの比較ではBMIが因子として有効ではなく、一部の患者群では予測モデルとして合致する傾向がみられた（図2）。同じがん種、治療群であっても病状経過が異なり、検査値やがん種など日本人独自の指標の探索には至らなかった。複数の抗凝固薬が登場し、がん薬物療法との薬物相互作用にも留意する必要があるが、特定の抗凝固薬における治療経過の違いは認められなかった。がん薬物療法の治療経過、患者状態により血栓症の経過に影響がみられた。

80歳以上の超高齢者を含め、外来通院での抗がん薬治療の実態を詳細に解析した。多職種が関わるチーム医療が機能し血管新生阻害薬を含む抗がん薬治療において当初予測より薬物相互作用の影響、出血など重篤な副作用の発症は抑えられていた。免疫チェックポイント阻害薬の導入、適応拡大が進んでおり血管新生阻害薬との併用療法も行われている。さらに多様な抗がん薬治療を行うなかで血栓症の発症リスクを追跡し比較することで日本人の実態にあった指標の探索につながる。

図1: 患者背景(原発部位)

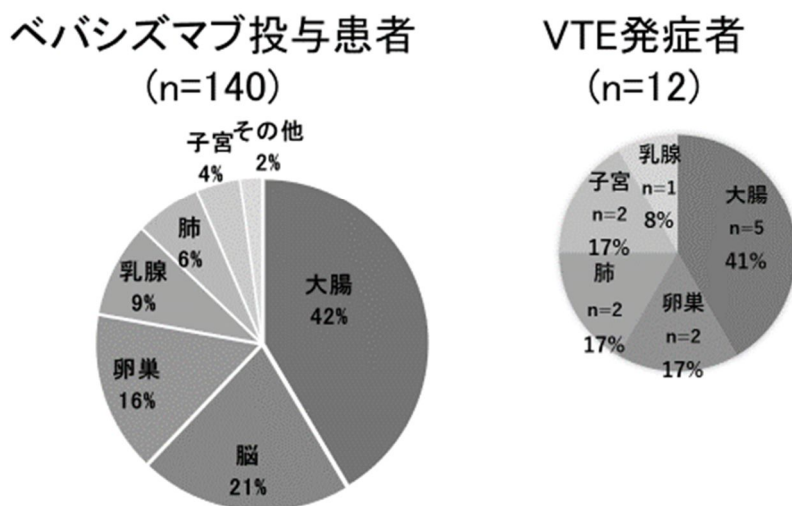
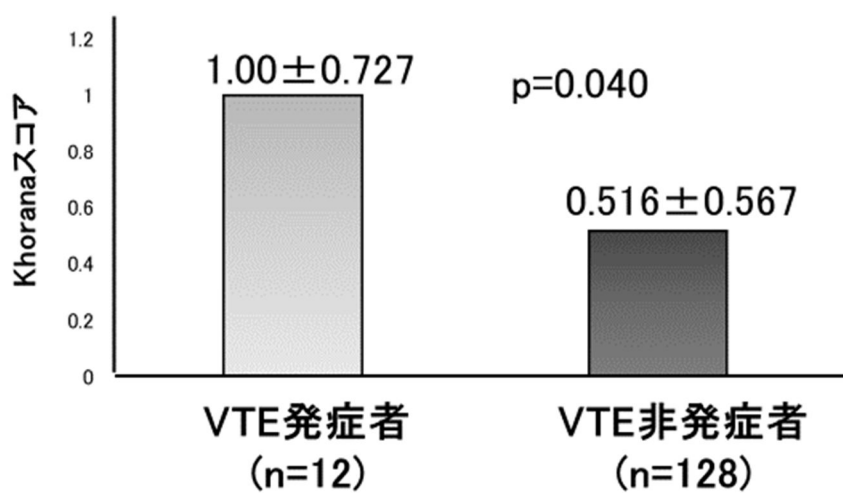


図2: 海外の予測モデルとの比較
ベバシズマブ投与患者140例



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 満間綾子、安藤雄一	4. 巻 vol.54 No.12
2. 論文標題 3. 抗がん薬の臨床薬理学～分子標的薬とその心毒性～	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医薬ジャーナル	6. 最初と最後の頁 p75-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 満間綾子
2. 発表標題 「がん薬物療法と併存疾患 腫瘍内科医の視点から」（シンポジウム）
3. 学会等名 第40 回日本臨床薬理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 満間綾子
2. 発表標題 「血管新生阻害薬によるがん薬物療法中の患者」
3. 学会等名 日本臨床薬理学会主催第6回ベッドサイドの臨床薬理学 - ワークショップ2018 -
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 満間綾子
2. 発表標題 臨床薬理学を活かすがん診療（シンポジウム）
3. 学会等名 第38 回日本臨床薬理学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 満間綾子、安藤雄一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 (株)羊土社	5. 総ページ数 379(20)
3. 書名 ハイリスク患者のがん薬物療法ハンドブック	

〔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
研究 分担者	安藤 雄一 (ANDO Yuichi) (10360083)	名古屋大学・医学部附属病院・教授 (13901)	
研究 分担者	下方 智也 (SHIMOKATA Tomoya) (70612745)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	