

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：84409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09470

研究課題名(和文) 腫瘍循環器データベースの構築と抗がん剤による心毒性の評価および分子機序の解明

研究課題名(英文) Assessment of cardiovascular adverse events in cancer therapy in Japan; database-based analyses

研究代表者

岡 亨 (Oka, Toru)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・その他部局等・腫瘍循環器科 副部長

研究者番号：10332678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍循環器学(onco-cardiology)という新しい学際領域において我が国の臨床データは不足している。本研究では、がん治療における心血管毒性の実態を明らかにするため、症例報告(Int Heart J, 2018, Intern Med 2019, J Cardiol Cases 2019, Intern Med 2020, SAGE Open Med 2020, J Cardiol Cases 2020)に加え、オシメルチニブ投与を受けた非小細胞肺癌患者の心血管有害事象についての後方視的観察研究をJACC: CardioOncology (2020; 2(1); 1-10)に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究領域である腫瘍循環器学の社会的意義は、主にごん治療に伴う心血管有害事象を明らかにし、より効果的でより安全ながん治療に貢献することである。今回発表したEGFRチロシンキナーゼ阻害薬オシメルチニブに関連した心血管有害事象の観察研究から、安全にオシメルチニブによる肺がん治療を完遂するためには心血管有害事象にも注意喚起されるべきであることを提言でき、社会的貢献ができたと考えている。オシメルチニブをはじめ分子標的薬は大きくがん治療を発展させたが、同時に心血管有害事象による治療中止・中断も少なからず発生しており、心血管有害事象の予防や制御に関する研究の拡大は社会的、学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The new clinical field of onco-cardiology has been established in the world. However, clinical data in Japan are extremely limited. This study aimed to create a baseline data-base of onco-cardiology, to clarify cardiovascular adverse events during cancer therapy in the real-world setting, and to bring progress in investigation of mechanisms underlying cardiotoxicity. In this period, we published case reports and clinical studies based on our data-base; Int Heart J, 2018, Intern Med 2019, J Cardiol Cases 2019, Intern Med 2020, SAGE Open Med 2020, J Cardiol Cases 2020. We also published retrospective observational study "Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib" in Journal of American College of Cardiology. This clinical study was featured in US medical news and had a great impact on the cardio-oncology field.

研究分野：腫瘍循環器

キーワード：腫瘍循環器学 がん治療関連心機能障害 心機能 心筋バイオマーカー 分子標的薬 がん関連血栓症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 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傷害が報告されて以来、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、特異的に抗がん作用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によりがん患者の予後を改善している。一方、標的分子が限定され心血管合併症が少ないとされた分子標的薬においても重篤な心血管系の副作用を伴うことが報告されている。そのような背景から、2000年頃より米国ではがんと循環器の領域にまたがった Onco-Cardiology/Cardio-oncology が全米のがんセンターで次々と開設され、がん治療の高度化とともに問題になる心血管毒性に対応する循環器の体制が整えられてきた。わが国では2010年に当センターの前身である大阪府立成人病センター循環器内科に「腫瘍循環器外来」が設立され、がん治療前のみならず、治療中、治療後の心血管毒性をはじめとした様々な心血管系の問題に対応し、先進的ながん治療を実践するがんセンターには欠かせないサポート体制となり、最近わが国においても多くの施設に腫瘍循環器科や腫瘍循環器外来が設置され、2017年には日本腫瘍循環器学会が設立された。しかし、腫瘍循環器においてはわが国独自のデータに乏しく、心血管毒性を示すがん患者に対する対応は欧米の指針を参考にして個々に対応しているのが現状である。

さらに、抗がん剤、特に分子標的薬による心血管毒性については臨床的のみならず、機序的にもまだ不明な点が多い。多くの分子標的薬の標的となる受容体やシグナル伝達物質は、それらを欠失させたマウスモデルの研究などから心筋細胞や血管内皮細胞などの循環器系の細胞においても重要な役割を果たしていることが解明されている。がん治療の目的で投与された分子標的薬がヒトの心臓や血管に悪影響を及ぼすことが理論的に懸念されるが、実臨床においてがん治療に支障を来す心血管毒性を示すのは一部の症例に限られている。がん治療による心血管毒性を示した症例の蓄積とその特徴や共通性の分析が心血管毒性の新たな問題点や心血管系への作用機序を明らかにし、より適正な抗がん剤治療の開発に寄与すると考え、本研究を立案した。

### 2. 研究の目的

がん治療の進歩は高い治療効果をもたらす一方で、心毒性ががん治療の大きな支障となり、腫瘍循環器医による介入が不可欠となっている。しかし、化学療法や分子標的薬による心血管毒性の発生頻度や発現機序はまだ十分解明されていない。本研究の目的は、大阪国際がんセンター腫瘍循環器科を受診するがん治療患者のデータベース化を進め、がん治療にともなう心血管毒性を発症したがん患者を抽出し、その発生頻度や特徴、がん治療との関係、がんの予後との関係など実臨床の特徴を詳細に解析し、心血管毒性発症の予測因子や予後不良因子について検討する。心血管系の副作用(心血管毒性)を解析する腫瘍循環器の立場から、わが国のがん治療における分子標的薬の適正使用の基盤となる情報を発信することを目指す。

### 3. 研究の方法

がん診療科から循環器内科(腫瘍循環器)に紹介受診したがん治療患者をデータベース化し、腫瘍循環器の観点から特徴的な症例、あるいは、がん治療による心血管毒性について、患者背景やがん治療内容、心毒性に関する指標、予後等の臨床的特徴を詳細に分析し、がん治療における心毒性発症のリアルワールドを発信する。

今回、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌(NSCLC)に対して第三世代 EGFR-TKI オシメルチニブ投与を受けた患者が心不全を発症して腫瘍循環器科を受診したのをきっかけに、2014年から2019年まで当センターでオシメルチニブ投与を受けた NSCLC 患者 123 名について患者背景、心血管有害事象、心機能、心筋病理像について後方視的に観察研究を行った。この研究は大阪国際がんセンター倫理審査委員会で承認された研究計画の基に行った(承認番号 19017)。

### 4. 研究成果

#### (1) 研究の主な成果

第三世代 EGFR-TKI オシメルチニブ(タグリッソ)は EGFR 遺伝子 T790M 変異陽性の非小細胞肺癌(NSCLC)に対して AURA 試験(Phase I/II)、FLAURA 試験(Phase III)において有効性と安全性を示し、新しい標準治療薬となった。心血管有害事象として QT 延長や心機能低下、心不全が報告されているが、わが国におけるオシメルチニブの市販後調査報告書では 0.8%と報告されており、当センターをはじめ実臨床においてあまり配慮されていなかった。しかし、NSCLC に対してオシメルチニブを投与され心不全を発症した症例をきっかけに、当センターでオシメルチニブ投与を受けた NSCLC 患者 123 例を後方視的に解析した。

対象症例の年齢の中央値は 69 歳、女性が 67.5%、肺腺がんが 99.2%を占めていた。オシメルチニブ中止に至った CTCAE グレード 3 以上の心血管有害事象は 6 例(4.9%)であった。オシメルチ

ニブは26.8%が1stライン、26.0%は2ndライン、15.4%が3rdライン、39.7%が4thライン以降で用いられていた。心血管危険因子は高血圧が28.5%の患者に認められ、弁膜症や大動脈疾患を持つ患者も認められた (Table 1)。

このような背景を持つオシメルチニブ投与を受けた NSCLC 患者の中でオシメルチニブ中断に至る CTCAE grade 3 以上の心血管有害事象は6症例 (4.9%) に認められた (Table 2)。その内訳は、心筋梗塞1例、心不全または心機能低下3例、弁膜症悪化2例であった。これらはオシメルチニブ投与開始後数週間から9ヶ月後に発症しており、比較的早期の発症が多かった。T790M 変異を考慮してオシメルチニブ再投与した症例が2例あったが再投与後の心血管有害事象の発症はなかった。

さらに、心機能に注目し、オシメルチニブ投与前後に心エコーを施行した36例の左室駆出率 (LVEF) の変化を解析した。36例の平均 LVEF は69%から63%に有意に低下しており、さらに、9例に10%以上の LVEF 低下が認められた。LVEF が10%以上低下した症例の中で LVEF 53%以下に低下した CTRCD (がん治療関連心機能障害) として分類されたのは4例であり、その4例の平均 LVEF は40.3%まで低下していた (Table 4)。

LVEF が28%、41%に低下した2例で施行した右室心筋生検では、いずれも心筋細胞肥大とリポフスチンの沈着が認められたが、細胞死や炎症像を認めなかった (Figure 2)。アントラサイクリン心筋症では細胞傷害や細胞死、免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎では炎症細胞浸潤が特徴的であるが、今回の2症例ではそのような変化は認められず、オシメルチニブ関連心機能低下には、機能的な収縮能の抑制が関与している可能性が示唆された。

これまでの治験 (FLAURA 試験) や FDA の有害事象報告では心血管有害事象は4.5~6.1%と報告されている。本研究は単施設の後方視的観察研究ではあるが、オシメルチニブ関連心血管有害事

**TABLE 1 Patient Characteristics of Osimertinib-Treated NSCLC Patients (N = 123)**

Age, yrs	69 (33-86)
Females	83 (67.5)
Smoking status	
Former, current	35 (28.5)
Histological type	
Adenocarcinoma	122 (99.2)
EGFR mutation status at osimertinib administration	
Ex.19 del	26 (21.1)
L858R	21 (17.1)
T790M	1 (0.8)
Ex.19 del + T790M	36 (29.3)
L858R + T790M	36 (29.3)
G719X	3 (2.4)
Osimertinib treatment line	
1st	33 (26.8)
2nd	32 (26.0)
3rd	19 (15.4)
>4th	39 (31.7)
Medical history	
Hypertension	35 (28.5)
Diabetes mellitus	3 (2.4)
Dyslipidemia	11 (8.9)
Hyperuricemia	1 (0.8)
Arrhythmia	6 (4.9)
Heart failure	1 (0.8)
Vasospastic angina	1 (0.8)
Thoracic aortic aneurysm	2 (1.6)
Atrial septal defect	1 (0.8)
Valvular disease (moderate and over)	4 (3.3)
VTE	2 (1.6)
Medication	
Beta-blocker	5 (4.1)
CCB	17 (13.8)
ACE inhibitor	1 (0.8)
ARB	15 (12.2)
MRA	3 (2.4)
Loop diuretic agent	3 (2.4)

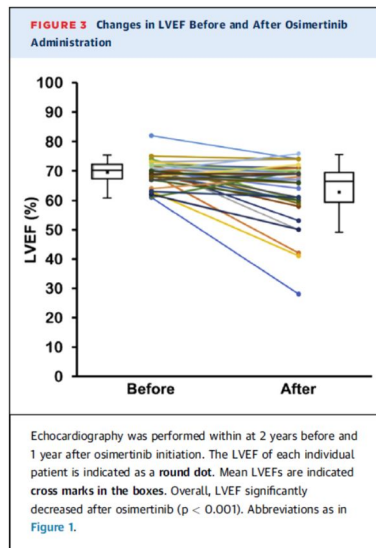
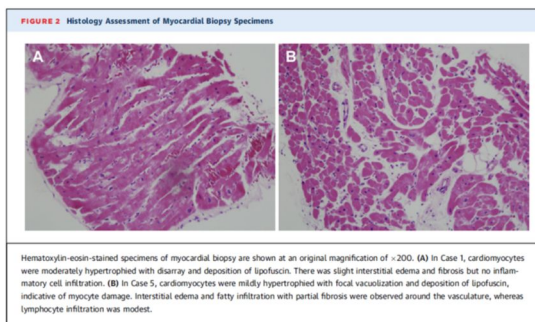
Values are median (interquartile range) or n (%).  
ACE = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; VTE = venous thromboembolism.

**TABLE 2 Cases of Osimertinib-Induced Cardiac Adverse Events**

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age, yrs	78	71	68	64	52	71
Sex	Female	Female	Male	Female	Female	Female
EGFR mutation	L858R	L858R + T790M	Ex.19 del + T790M	L858R + T790M	L858R	L858R
Osimertinib line	2nd	3rd	3rd	3rd	1st	1st
Osimertinib effect	PR	PR	PR	PR	PR	NE
Tobacco	No	No	No	Yes (former)	Yes (former)	No
CVD risk/history	HTN Aortic aneurysm	HTN	Moderate AR HU	Moderate MR	Obesity	HTN DM
Daily medications	Carvedilol 20 mg; Nifedipine CR 40 mg; Azilsartan 40 mg; Rosuvastatin 5 mg	Amlodipine 5 mg	Allopurinol 100 mg; Prednisolone 5 mg	Prednisolone 7.5 mg	-	Candesartan 8 mg
Symptoms	Exertional dyspnea; leg edema	Fatigue	Leg edema; fatigue	Facial/leg edema	-	Chest pain; dyspnea
Cardiac event	Heart failure; QT prolongation	MR progression; mitral valve prolapse	TR progression	EF decline; HTN; MR progression	EF decline	Acute myocardial infarction
CTCAE Grade	3	3	3	3	3	4
Time to event	3 months	3 months	1 month	9 months	2 weeks	2 months
NT-proBNP or BNP, pg/ml	NT-proBNP 18,890	BNP 21.9	NT-proBNP 450	BNP 227.9	NT-proBNP 36	BNP 423.4
LVEF before osimertinib, %	61	82	74	72	63	69
LVEF after osimertinib initiation, %	28	74	60	50	41	42
CTRCD	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
RV biopsy	Yes	No	No	No	Yes	No
Valvular disease	MR; (-) → severe (3-4)	MR; trace (0-1) → severe (3-4), prolapse	TR; trace (0-1) → moderate-severe (3-4)	MR; mild-moderate (2-3) → moderate (3)	-	-
Osimertinib treatment	Discontinued	Discontinued	Reduced dosage from 80 mg to 40 mg every other day	Temporarily held and resumed at 80 mg daily	Discontinued	Discontinued
Subsequent cancer therapy	Gefitinib	Gefitinib	Osimertinib rechallenge	Osimertinib rechallenge	Afatinib	Erlotinib
Treatment for cardiac event (daily medications)	Furosemide 40 mg; Spironolactone 50 mg; Candesartan 2 mg; Carvedilol 5 mg; Tolvaptan 7.5 mg	Furosemide 20 mg	Furosemide 40 mg; Tolvaptan 3.75 mg	Furosemide 20 mg; Spironolactone 25 mg	Candesartan 4 mg	PCI for LAD 6
Return of LVEF to baseline	No 48% after 9 months	Yes 74% after 6 months	Yes 72% after 2 months	Yes 62% after 14 months	Yes 63% after 2 months	No 54% after 7 months

AR = aortic valve regurgitation; BNP = brain natriuretic peptide; CTCAE = common terminology criteria of adverse event; CTRCD = cancer therapeutics-related cardiac dysfunction; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; LVEF = left ventricular ejection fraction; HTN = hypertension; HU = hyperuricemia; LAD = left anterior descending coronary artery; MR = mitral regurgitation; NA = not available; NE = not evaluable; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PCI = percutaneous coronary intervention; PR = partial response; RV = right ventricle; TR = tricuspid regurgitation.

象が4.9%に認められ、それらと同等の結果であった。一方、わが国で実施されたオシメルチニブ市販後調査報告書では心血管有害事象が0.8%と報告されており、この過小評価のために心血管有害事象に注意が払われてこなかった可能性がある。最近、症例報告や学会発表において死亡例を含むオシメルチニブ関連の心機能障害の報告が相次いでおり、我々の論文が出版される直前（2019年12月）にオシメルチニブの添付文書が改正され、重大な副作用にうっ血性心不全、左室駆出率低下（いずれも頻度不明）が加わった。オシメルチニブ関連心機能障害に影響を与える危険因子やその機序についてはさらなる検討が必要であるが、ひとつの症例を足がかりに分子標的薬の心血管有害事象の可能性を示し、オシメルチニブ投与時には心機能障害を含めた心血管有害事象を引き起こす可能性があることを考慮し、心電図のみならず心機能にも注意する必要があることを提言できたと考えている（Central Illustration）。



**TABLE 4 Comparison of Echocardiographic Parameters Before and After Osimertinib Administration**

	NSCLC (N = 36)			Non-CTRCD (n = 32)			CTRCD (n = 4)		
	Before	After	p Value*	Before	After	p Value†	Before	After	p Value‡
LVEF, %	69.4 ± 4.2	63.4 ± 10.5	<0.001	69.8 ± 4.0	67.9 ± 5.5	0.004	66.3 ± 5.1	40.3 ± 9.1	<0.001
LVIDd, mm	42.6 ± 4.5	44.5 ± 5.2	0.005	42.4 ± 4.4	43.9 ± 4.8	0.003	44.0 ± 4.9	48.8 ± 7.2	0.344
LVIDs, mm	26.3 ± 3.3	29.1 ± 5.6	<0.001	26.0 ± 3.1	27.8 ± 3.9	<0.001	28.2 ± 4.3	39.3 ± 7.5	0.001
E peak, cm/s	66.7 ± 18.0	73.4 ± 19.2	0.017	67.3 ± 18.2	73.1 ± 17.9	0.035	62.4 ± 18.1	75.7 ± 31.4	0.858
Dct, ms	222.6 ± 54.0	217.9 ± 39.2	0.625	225.2 ± 55.9	216.6 ± 31.3	0.333	201.5 ± 32.4	228.5 ± 87.3	0.817
E/A ratio	0.90 ± 0.26	1.04 ± 0.36	0.013	0.90 ± 0.28	1.04 ± 0.38	0.047	0.70 ± 0.14	0.98 ± 0.26	0.870
HR, beats/min	74.2 ± 10.8	75.1 ± 14.6	0.600	74.3 ± 11.3	74.3 ± 14.5	0.875	73.5 ± 7.0	81.6 ± 16.5	0.442

Values are mean ± SD. \*p value comparing echocardiographic parameters before and after osimertinib in 36 NSCLC patients with serial monitoring. †p value comparing parameters before and after in 32 patients without CTRCD. ‡p value comparing parameters between after in 32 non-CTRCD and after in 4 with CTRCD.  
CTRCD = cancer therapeutics-related cardiac dysfunction; Dct = deceleration time; E peak = peak velocity of early transmitral flow; E/A ratio = peak velocities of early-to-late ratio of transmitral flow; HR = heart rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVIDd = left ventricular end-diastolic dimension; LVIDs = left ventricular end-systolic dimension.

## (2) 国内外における位置付けとインパクト

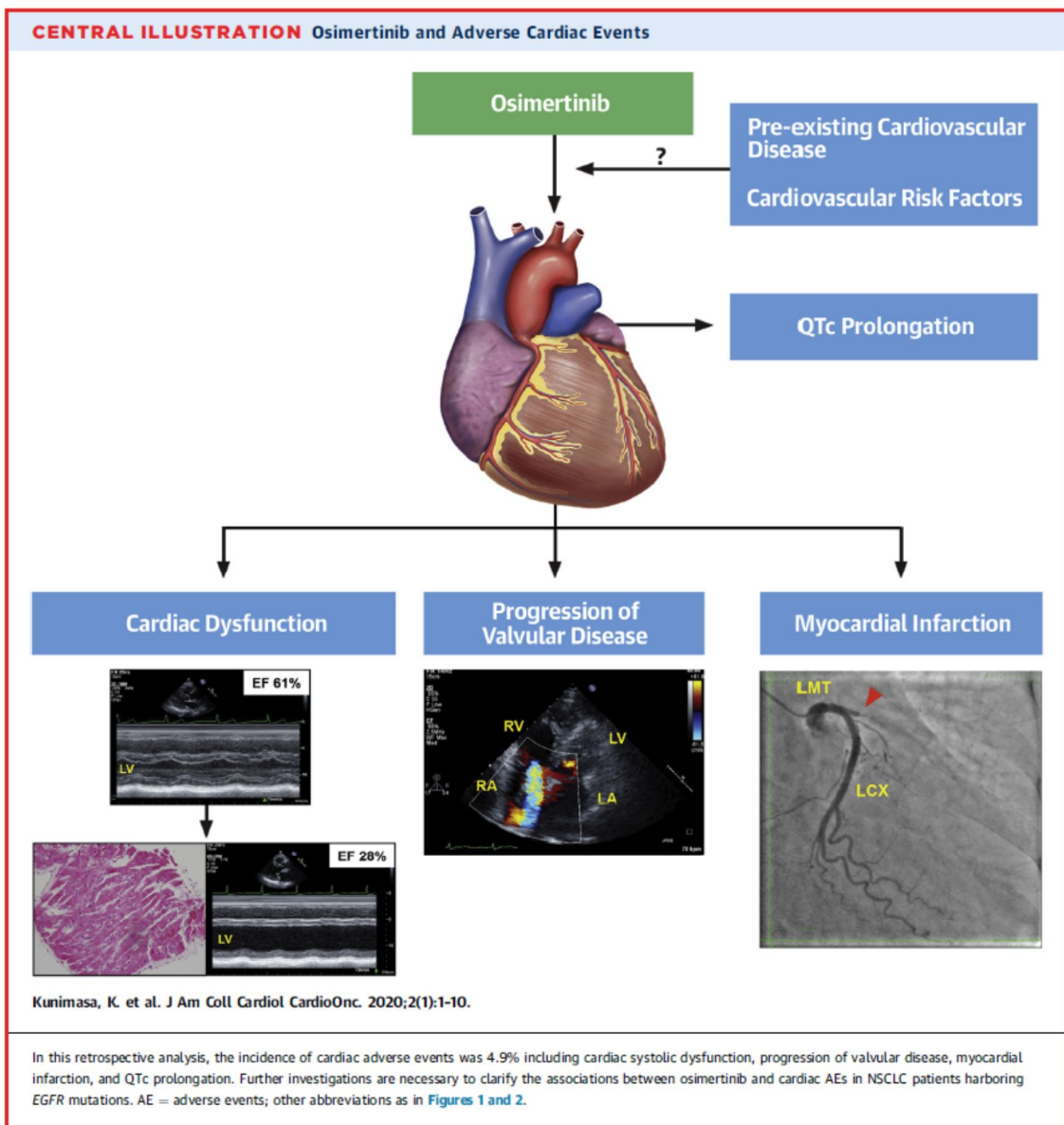
オシメルチニブは従来の EGFR-TK 阻害薬と比較して優れた効果と優れた副作用プロファイルを示し、非小細胞肺癌治療の中心となる期待が高まった中で示した心血管有害事象は非常に大きなインパクトがあった。この論文に対して Mayo clinic 腫瘍内科からの editorial comment があり、出版と同時に、米国の医学情報 Website である Medscape には Real-world data highlight cardiac AEs with osimertinib (<https://www.medscape.com/viewarticle/927016?src=rss>) として本研究と研究代表者のインタビューが取り上げられ、また、米国の医学情報 Website である MedwireNews にも Osimertinib risk for cardiac adverse events highlighted (<https://www.medwirenews.com/oncology/non-small-cell-lung-cancer/osimertinib-risk-for-cardiac-adverse-events-highlighted/17837572>) として紹介され、さらに、医学雑誌社 Springer 社の SpringerLink, Case report, Reactions weekly では Osimertinib Cardiac disorders: 6 case reports (<https://link.springer.com/article/10.1007/s40278-020-77863-8>) として紹介されたことから、米国で大きなインパクトを与えた。国内では、日本腫瘍循環器学会、日本成人病学会、日本肺癌学会等で発表する機会をいただき、日本循環器学会近畿地方会では本論文の筆頭著者の一人である鎌田梨沙医師が Young Investigator Award を受賞した。

現時点で腫瘍循環器領域においてわが国の臨床研究論文が欧米の医学誌に掲載された例はまだ少ない。また、オシメルチニブの心機能障害・心不全に関しては、わが国から症例報告が2報、米国 FDA の有害事象報告システムを解析した論文が1報あるのみで、我々の論文はオシメルチニブの心血管有害事象報告としては4報目、複数の詳細な症例検討と病理像の解析、多くの症例の心機能の経過を示した臨床研究論文としては第1報であり、貴重な報告である。

### (3) 今後の展望

オシメルチニブはわが国では2016年に承認され、2018年に1次治療薬として承認された比較的新しい非小細胞肺癌治療薬である。本研究では、オシメルチニブによる心血管有害事象、オシメルチニブ中止後の心機能の経過、循環器医の介入、次のがん治療薬の選択についても詳細に記載したが、今後、更なる症例の解析を行い、オシメルチニブの前向き研究を行うことがオシメルチニブの適正使用に結びつくと考えている。

このオシメルチニブの臨床観察研究を代表例として、本研究では腫瘍循環器データベースを基にしたアプローチから貴重な症例報告、臨床研究を行うことができ、腫瘍循環器データベースが心血管有害事象を抽出し後方視的研究に役立つことを示した。しかし、がん治療薬は次々と開発される一方、実臨床において治験だけでは分からなかった心血管への影響が表面化する可能性があることを本研究も示している。腫瘍循環器という学際領域はまだ新しく、がん治療中の心血管系の検査や治療介入に関してまだ確立されたガイドラインがないのが現状である。今後、腫瘍循環器領域においてがん治療に伴う心血管有害事象を集積し、エビデンスを創出し、ガイドラインを確立するシステムティックな方法の確立を急ぐ必要がある。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kunimasa Kei, Kamada Risa, Oka Toru, Oboshi Makiko, Kimura Madoka, Inoue Takako, Tamiya Motohiro, Nishikawa Tatsuya, Yasui Taku, Shioyama Wataru, Nishino Kazumi, Imamura Fumio, Kumagai Toru, Fujita Masashi	4. 巻 2
2. 論文標題 Cardiac Adverse Events in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Treated With?0simertinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: CardioOncology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2020.02.003	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 Yasui Taku, Shioyama Wataru, Oboshi Makiko, Nishikawa Tatsuya, Kamada Risa, Oka Toru, Fujita Masashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Coronary spastic angina in a multiple myeloma patient treated with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 197~199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.02.002	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 Yasui Taku, Oka Toru, Shioyama Wataru, Oboshi Makiko, Fujita Masashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Bisoprolol transdermal patch treatment for patients with atrial fibrillation after noncardiac surgery: A single-center retrospective study of 61 patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SAGE Open Medicine	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050312120907817	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 Nishikawa Tatsuya, Oka Toru, Shioyama Wataru, Kashimoto Kimiaki, Yasui Taku, Oboshi Makiko, Kamada Risa, Fujita Masashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Fracture of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Placed for Cancer-associated Thrombosis in a Patient with Malignant Lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 673~676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3671-19	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 Shioyama Wataru, Oka Toru, Yasui Taku, Fujita Masashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Single-drug approach with rivaroxaban: A case of successful anticoagulation against cancer-associated thrombosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 39 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2019.03.005	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 Yasui Taku, Shioyama Wataru, Oboshi Makiko, Oka Toru, Fujita Masashi	4. 巻 58
2. 論文標題 Oral Anticoagulants in Japanese Patients with Atrial Fibrillation and Active Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1845 ~ 1849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2415-18	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 Takada Midori, Yasui Taku, Oka Toru, Shioyama Wataru, Kuroda Tadashi, Nakai Yasutomo, Nishimura Kazuo, Mukai Mikio, Fujita Masashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Aortic Dissection and Cardiac Dysfunction Emerged Coincidentally During the Long-Term Treatment with Angiogenesis Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-461	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 Mukai Mikio, Oka Toru	4. 巻 72
2. 論文標題 Mechanism and management of cancer-associated thrombosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2018.02.011	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 Mukai Mikio, Komori Keiko, Oka Toru	4. 巻 25
2. 論文標題 Mechanism and Management of Cancer Chemotherapy-Induced Atherosclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 994 ~ 1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17027	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 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Makiko Oboshi, Toru Oka, Taku Yasui, Wataru Shioyama, Yuma Tada, Jun Ishikawa, Masashi Fujita
2. 発表標題 Cardiac strain predicts early decline of cardiac function after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies.
3. 学会等名 Global Cardio-Oncology Summit 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makiko Oboshi, Toru Oka, Taku Yasui, Wataru Shioyama, Yuma Tada, Jun Ishikawa, Masashi Fujita
2. 発表標題 Cardiac strain predicts early decline of cardiac function after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大星真貴子、岡 亨、安居 琢、塩山 渉、多田雄真、石川 淳、藤田雅史
2. 発表標題 心筋ストレイン低下は、造血器悪性腫瘍患者に対する造血幹細胞移植後早期の心機能障害を示唆する
3. 学会等名 第1回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 大星真貴子、岡 亨、安居 琢、塩山 渉、多田雄真、石川 淳、藤田雅史
2. 発表標題 造血幹細胞移植が血液悪性疾患の心機能に及ぼす短期的な影響
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shioyama, Oka, Yasui, Awata, Hori, Mukai, Fujita
2. 発表標題 Analysis of cardiac sympathetic nerve activity by I-123 MIBG imaging in patients with trastuzumab-induced left ventricular dysfunction
3. 学会等名 Global Cardio-Oncology Summit 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田、安居、岡、塩山、黒田、向井、西村、藤田
2. 発表標題 血管新生阻害薬投与中に大動脈解離と心機能低下を発症した転移性腎細胞癌の1例
3. 学会等名 第124回日本循環器学会近畿地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Oka, Risa Kamada, Makiko Oboshi, Tatsuya Nishikawa, Taku Yasui, Wataru Shioyama, Masashi Fujita
2. 発表標題 Impact of osimertinib on cardiac contractility in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients
3. 学会等名 Advancing the cardiovascular care of the oncology patient（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 亨、鎌田梨沙、國政 啓、大星真貴子、塩山 渉、安居 琢、西川達哉、熊谷 融、淡田修久、藤田雅史
2. 発表標題 非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブ投与と心機能障害に関する検討
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌田梨沙、大星真貴子、岡 亨、塩山 渉、安居 琢、西川達哉、國政 啓、熊谷 融、藤田雅史
2. 発表標題 非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブ投与と心機能障害に関する検討
3. 学会等名 第128回日本循環器学会近畿地方会（YIA）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 向井 幹夫、岡 亨	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 215
3. 書名 腫瘍循環器ガイドOnco-Cardiology	

〔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