

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08427

研究課題名（和文）抗がん剤心血管毒性の克服とがんサバイバーの心血管リスク低減を目指した臨床研究

研究課題名（英文）Clinical research for management of cardiovascular toxicity of anti-cancer therapy and reduction of long term CV risk in cancer survivors

研究代表者

植田 真一郎（Ueda, Shinichiro）

琉球大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80285105

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）：抗がん剤治療に伴う心不全の診断プロセスや治療内容、抗がん剤治療中の心機能低下に影響する要因をJMDCのデータベース解析を行い、心不全の定義と患者の同定、治療の内容、診断のプロセスなどを記述した。あくまで生命予後を重視し、手術からCTRCVT発症、治療中断、死亡のtime to eventを記述し、比較によるがん治療の継続性や完遂に及ぼす影響を明らかにした。これまでの臨床研究では、CTRCVTの指標として左室駆出率などあくまで薬剤の副作用としての指標が主なアウトカムとして使用されてきたが、本研究では治療の完遂を指標とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究がこれまでの腫瘍循環器研究と異なるのは単に抗がん剤の副作用の記述ではなく、心血管毒性によってがん治療が十分に行われないことこそが問題であり、そこに焦点を当てた解析を行なったことである。従来の研究は心エコー検査やBNP、トロポニンなどのマーカーを使用した心毒性の同定を重視しており、毒性のがん治療完遂への影響は評価していない。また治療介入も従来の心不全治療によるこれらのマーカーの変化のみを評価している。われわれは治療の完遂こそが最も重要であり、患者の予後、生存と関連し、毒性の「観察」ではなく、毒性が出現してもがん治療を完遂することを目的とした臨床研究が今後必須であることを強く示唆した。

研究成果の概要（英文）：The JMDC database was analyzed to determine the diagnostic process, treatment details, and factors influencing the decline in cardiac function during anticancer drug therapy, and the definition of heart failure, patient identification, treatment details, and diagnostic process were described. The study focused on prognosis, describing the time-to-event from surgery to CTRCVT onset, treatment interruption, and death, and clarifying the impact on the continuity and completion of cancer treatment by comparison. In previous clinical studies, the main outcome of CTRCVT has been the side effect of drugs, such as left ventricular ejection fraction, but in this study, completion of treatment was used as the outcome.

研究分野：臨床薬理学、循環器内科学

キーワード：がん治療関連心血管毒性 心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤開発や他の治療法の進歩によりがん患者の予後は改善しつつあるが、抗がん剤の心血管毒性、特に心不全発症や治療成功後のがんサバイバーにおける心血管リスクの上昇が問題になっている。前者は1960年代にアントラサイクリン開始後に重篤な心不全発症が報告され、その後トラスツズマブでの報告も相次ぐが現在に至るまで根本的な解決方法は見出されていない。特に抗がん剤治療の継続、中断、再開などについての明確な指針はなく、最終的に心毒性を回避あるいは克服して抗がん剤治療を完遂あるいは継続するための、エビデンスに基づいた方法は確立しているとは言えない。これまでの臨床研究も結局多くが左室駆出率などをアウトカムとして設定しており、もっとも患者にとって重要ながん治療の継続性を左右する因子については明らかにされていない。まず乳がん患者のナショナルデータベースや後ろ向きコホートから抗がん剤治療中の検査や心不全の診断、治療、抗がん剤治療の転帰についての情報を抽出、解析し、より適切と思われる本有害事象への対応を提案する。(研究1)

2022年のESC/EHS/ESTRO/ICOSガイドラインは、欧州心臓病学会(ESC)、欧州血液学会(EHS)、欧州放射線腫瘍学会(ESTRO)、国際心臓腫瘍学会(ICOS)が共同で作成したものである。このガイドラインでは、アントラサイクリン療法とトラスツズマブ療法を開始する前にベースラインの心機能を評価することを推奨している。トラスツズマブ療法中の癌治療関連心血管毒性(CTR-CVT)が無症候性-中等症、または症候性-軽症の場合、トラスツズマブ補助療法を継続し、心機能を適切に管理しながら終了することが推奨されている。(研究2)

2. 研究の目的

トラスツズマブによる術後補助化学療法は、早期乳癌女性の術後余命を改善する。トラスツズマブには心毒性があると報告されているが、実際のエビデンスに基づいた定量化は不足している。そこで本研究では、全国的な請求ベースのデータベースを用いてトラスツズマブの心毒性を解析することを目的とした。(研究1)

新たなCTR-CVT予防・管理戦略を実施するための質的指標として、トラスツズマブ治療中の心不全、トラスツズマブの中止・完了、全死因死亡率に関するリアルワールドエビデンス(RWE)を得ることを目的とした。(研究2)

3. 研究の方法

匿名化されたJMDC保険請求データベースを利用した。(研究1,2) 日常的な健康保険請求から収集されたこのリアルワールドのデータソースは、高額な手術、処方、画像診断、臨床検査に対する高い感度を可能にすると同時に、医療提供者間で個々の患者の匿名追跡を可能にする。

初回手術を受けた乳癌女性を対象とした。傾向スコア(PS)は、年齢、心血管危険因子、放射線療法、アントラサイクリン系薬剤(AC)の併用に基づくロジスティック回帰を用いて算出した。

(研究1)

乳房手術を受けた乳がん患者のうち、転移性または再発乳がんと診断された患者、トラスツズマブを投与されなかった患者、トラスツズマブ開始前に心不全と診断された患者は除外した。トラスツズマブ投与完了群と投与中止群におけるCTR-CVTおよび全死因死亡率を、初回治療開始から24ヵ月後に比較した。CTR-CVTおよび全死因死亡の累積発生率の算出にはKaplan-Meier法とlog-rank検定を用い、両群間の比較を行った。(研究2)

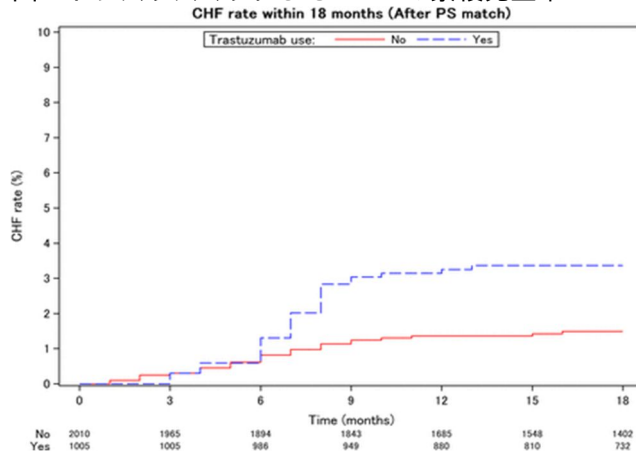
すべての解析にSAS Windows Version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を使用し

た。

4. 研究成果

トラスツズマブ群における CHF の HR は、PS マッチ集団で 2.28 (95%CI 1.38 ~ 3.77) であった。粗集団では、HR は 4.32 (95%CI 2.88 ~ 6.47) であり、同じ傾向を示した。トラスツズマブによる CHF の累積発生率を図 1 の Kaplan-Meier 曲線に示す。

図 1 トラスツズマブによる CHF の累積発生率

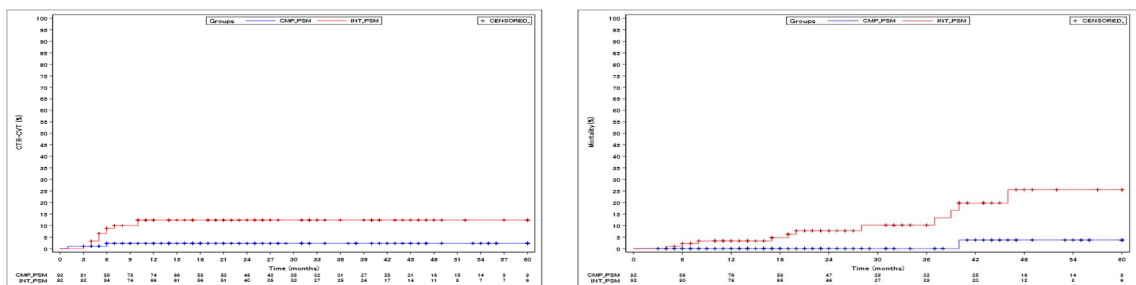


トラスツズマブの心毒性は、AC 効果で調整したクレームベースの解析でも依然として関連していた。心毒性がん治療が予定されているがん患者におけるベースラインの心血管リスク評価率を向上させるためには、実データを用いた心臓腫瘍学におけるさらなる共同研究が必要である。(研究 1)

PS マッチング後、治療開始後の CTR-CVT の累積発生率は、完了群で 2.2%、中止群で 12.0% であり、有意に高かった (log-rank 検定、 $P=0.0096$)。18 ヶ月後以降は、いずれの群でも新たな CTR-CVT は観察されなかった (図 2 左)。

治療開始後の死亡率にも有意差がみられた：完了群 0.0% に対し中止群 6.5% であった (対数順位検定、 $P=0.0013$)。(図 2 右)。

図 2 PSM 後の CTR-CVT の発症(左)及び死亡率(右)



我々の結果は、トラスツズマブ治療の中止が患者の予後を悪化させるのは、薬剤の心血管系毒性によるのではなく、乳癌の治療が不十分であるためであることを示唆している。(研究 2)

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Ohtsu Hiroshi, Shimomura Akihiko, Miyazaki Sakiko, Yonemoto Naohiro, Ueda Shinichiro, Shimizu Chikako, Sase Kazuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Cardiotoxicity of adjuvant chemotherapy with trastuzumab: a Japanese claim-based data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Open Heart	6. 最初と最後の頁 e002053 ~ e002053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/openhrt-2022-002053	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮里恵子ほか
2. 発表標題 Early Discontinuation of Trastuzumab Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Is Associated with both Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity and Mortality
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2023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
研究分担者	佐瀬 一洋 (Sase Kazuhiro) (00420828)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	大津 洋 (Ohtsu Hiroshi) (40372388)	順天堂大学・大学院医学研究科・准教授 (32620)	

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
---------	---------