

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16088

研究課題名（和文）癌および癌治療がもたらす冠動脈疾患を検証する多施設前向きレジストリ研究

研究課題名（英文）A Multicenter Prospective Registry to Evaluate Coronary Artery Disease Caused by Cancer and Cancer Treatment

研究代表者

遠藤 彩佳（Endo, Ayaka）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：50464821

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：日本での癌および癌治療がもたらす冠動脈疾患を検証する多施設前向きレジストリ研究を企画した。残念ながらコロナ禍で当初より予定が大幅に遅延したが、関連施設と研究内容及び登録システムについて議論すべく情報交換会を年に数回開催した。インターネット上での登録システムの構築を進め、関連多施設と連携し倫理委員会の承認を進め、今後も各施設で症例登録を開始していく。また、JCD-KICSデータベースより今回のテーマと関連した内容の解析を行い、その結果を国内外の学術集会で発表、論文作成を進行中。今後も引き続き目標症例数を目指し症例登録を継続しデータ解析に努めていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

循環器腫瘍学は近年設立された新しい学才領域であり、国内外でも大規模レジストリ研究の報告は未だなされていない現状のなか、癌治療における心血管毒性に関する大規模多施設前向きレジストリ研究であるということが最も重要な点だった。コロナ禍の影響や循環器科だけでなく腫瘍専門医含む他科との協力、多職種間でのデータ収集の連携が必要とされる複雑かつ困難さが原因で期間内にデータ収集を終えることが困難であったが、本研究を通じて未だ病態解明に至っていない心血管毒性の現状を把握すべく引き続き2023年以降もこの研究を継続していく。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we planned a multicenter, prospective, registry to evaluate coronary artery disease caused by cancer and cancer treatment in Japan. Unfortunately, the schedule was delayed considerably due to the COVID-19 pandemic, several times a year, we were currently providing meeting to each participating sites and try to discuss the registration system and research. University and participating hospital will be started to register onto the Internet-based database system after study protocol will be approved by the IRB committee at each site. In addition, we analyzed data that was related with this theme from JCD-KICS. The results of these studies have been presented in the Scientific Sessions of the national and international and manuscripts will be submitted to journals. We continue to register patients in this study and analyze to quantify its long-term contribution to improved outcome.

研究分野：医学

キーワード：腫瘍循環器 冠動脈疾患 心血管毒性 悪性腫瘍

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省による 2018 年人口動態統計報告及び国立がん研究センターがん登録・統計報告によると、2018 年までの日本人の主な死因は癌である。年次推移でも癌は一貫して増加傾向を認め 1980 年以降の死因順位 1 位である。また、癌罹患率も同様に 1980 年以降より増加傾向を認めており、生涯癌で死亡する確率は男性 4 人に 1 人(25%)、女性 6 人に 1 人(16%)、癌に罹患する確率は男女とも 2 人に 1 人(男性 62%、女性 46%)の時代である。その一方で、年齢調整別に解析すると癌患者の年齢調整死亡率は 1990 年代後半から減少傾向をたどり、2017 年がん統計予測でも全癌患者のうち癌生存者は 6 割を越えている。これは、癌検診受診率の増加による早期発見、早期診断だけでなく各癌の解明が進み、従来の放射線治療や化学療法に加え開発が著しい分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤による癌治療の革命的な進歩が癌患者の寛解率や治癒率、生命予後や QOL を著しく改善しているものと考えられる。一方、それらの癌治療が引き起こす循環器合併症(心血管毒性)がひとつの深刻な問題となっている。癌治療の飛躍的進歩により癌生存者(癌サバイバー)が増加する一方で、癌死とは別に癌治療による心血管毒性での死亡が増加していることが問題視されている。1970 年代から報告されている乳癌治療で選択されるアントラサイクリン系抗癌剤のドキソルピシン(アドリアマイシン)と、近年の乳癌や胃癌治療での HER2 陽性に対して選択される抗ヒトモノクローナル抗体薬(分子標的薬)のトラスツズマブ(ハーセプチン)による心血管毒性を始め、近年開発が続いている分子標的薬は、従来の抗癌剤とは大きくことなる作用機序から、これまでに経験したことのない心血管毒性が発症していることが報告され始めている。さらに 2014 年から免疫チェックポイント阻害剤の使用が承認されるも心筋炎などの新たな心血管毒性の発症が報告されている。従来の抗がん剤に加え分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤を含めた 3 系列の薬剤を複雑に組み合わせる治療する近年の癌治療では、引き起こされる心血管毒性の発症機序、発症頻度や関連因子に関する多くの情報は未だ不明であり、予測することも難しい点が深刻な問題だと認識している。

高齢化社会が進む我が国では、高血圧、心不全、不整脈、特に虚血性心疾患などの循環器疾患を併存している癌患者が増加しており、癌治療による心血管毒性の誘因、予後不良因子と関連する可能性、そして複雑な癌治療自体が晩初性の心血管毒性発症に深く関与している可能性が考えられる。その連鎖が、癌治療の過程において心血管毒性発症が致命的になるだけでなく、癌治療自体の中断により癌自体の生命予後低下、QOL 低下をもたらしていることが予想される。この問題は、近年世界的にも大変注目を集めており循環器腫瘍学/腫瘍循環器学(Cardio-Oncology/Onco-Cardiology)という新たな学才領域が生まれ、欧米を中心に解明に向けて急速に進歩している。米国では、2000 年にテキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンター(ヒューストン)に世界初の Onco-Cardiology Unit が設立されて以降、米国内に 16 施設以上の Cardio-Oncology 診療施設が設立され、欧州でも同様に体制設備が進められている。国際学会でも、2015 年より米国心臓病学会(AHA/ACC: American Heart Association /American College of Cardiology)、2016 年より欧州心臓病学会(ESC: European Society of Cardiology)で評議会が設立されホームページ開設やガイドライン考案が急速に進んでいる。日本では、2017 年に日本腫瘍循環器学会が設立、2018 年に第 1 回学術総会が開催されたばかりであり、欧米に比べ循環器腫瘍学分野への取り組みが遅れている現状がある。そのため、小規模な報告の散見に留まり癌患者の心血管毒性に関する国際的比較に耐え得る大規模なデータベースも存在しないため、日常臨床へのフィードバックは困難な現状である。このような日本において臨床データの蓄積は必要であり、安全で質の高い癌治療を継続させるためにも、近年の癌治療と心血管毒性の関係解明は我々循環器科医に課せられた急務な重要任務であると考え、レジストリというデータベース形式を用いて日々の臨床現場に還元していくことが重要であると考えこの研究を提案した。

2. 研究の目的

循環器腫瘍学は近年設立された新しい学才領域であり、欧州の乳癌に関する循環器合併症レジストリ研究(Cardiac Oncology Toxicity Registry)が唯一であり、米国含む諸外国でも日本でも大規模レジストリ研究の報告は未だなされていない現状のなか、癌治療における心血管毒性に関する大規模多施設前向きレジストリ研究であるということが最も重要な点である。本研究を通じて、未だ病態解明に至っていない心血管毒性の現状を一施設だけでなく多施設でのデータベースをもとに解析研究を進めることで、日本における未知なる癌治療の心血管毒性の現状を把握することが目的である。具体的には、日本における癌治療と循環器合併症(心血管毒性)に関するデータベースを樹立し、次の 3 点を明らかにすることである。

- (1) 心血管毒性の病態と疫学を明確にする
- (2) 心血管毒性に対する治療を検証する
- (3) 日常臨床での Biomarker と心血管毒性の予後を明らかにする

その結果を近年の複雑な癌治療の臨床現場にフィードバックすることで、早期発見、早期治療介入など安全な癌治療遂行とともに癌生存者の生命予後や QOL の改善に貢献できることが期待される。また、収集したゲノムや臨床情報をもとに癌治療による心血管毒性の

出現予測と治療可能領域の提案や発症・進展分子メカニズムの予測を通じ、臨床的見地から基礎医学研究や遺伝子研究へのフィードバックを目指すことで新たな研究課題への展開が期待される。加えて心疾患や心機能の理解にも応用できる可能性を秘めている。最終的にこのフォーマットを活用して客観的な情報を収集することが可能となれば、日本国内はもとより欧米諸国の施設ともデータベースの共有を目指し、疫学的に重要なデータ解析を国際比較することが期待される。

3. 研究の方法

日本の現状を把握すべく関東圏内の主要な複数の癌治療関連施設から前向きに臨床データを収集する体制を確立し、多施設前向き共同レジストリ研究を行うことを目標とする。多施設というだけでなく、各施設の循環器専門医及び腫瘍専門医との複雑な連携を図る必要がある。登録率を高め、かつ登録する医療関係者の労力を最小限に抑えるためにも、事務局を設立し、インターネットを介した登録用データベースを構築することで、どの医療施設からでも速やかに情報収集が可能になる。心血管毒性は、前述通り多岐に渡る循環器疾患が報告されており、データ収集率をより高めるためにも、今回、第一段階として冠動脈疾患に限定したデータ収集を開始し研究期間内に以下の詳細を収集することを目標とする。心血管毒性の中でも冠動脈疾患を選択した理由としては、心筋症や静脈血栓症などは既に国内外で多くの小規模な研究データが発表されている中で冠動脈疾患のデータが最も少ない現状であること、申請者が冠動脈疾患の研究を専門にしていること、癌治療の中心的存在となりうる分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤において、冠動脈疾患に関する心血管毒性の発症が懸念されている薬剤が多いことが理由である。将来的には、今回のデータベースをもとに全ての心血管毒性のデータ収集を目標とする。

- (1) 癌に対する外科的手術、従来の化学療法及び分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤、放射線治療など全ての癌治療のいずれかに関与する担癌患者のうち冠動脈疾患が診断された被験者で同意が得られた全症例を前向きに登録する。
- (2) 関連因子となり得る基本的な被験者背景(年齢、性別、心血管疾患等の既往歴、糖尿病等の併存疾患など)、身体所見、バイタルサイン、癌種別及び臨床ステージ、癌治療詳細(癌治療内容、開始時期、治療期間、薬剤量、放射線量など)、癌治療に伴う遺伝子解析(癌治療専門医と相談し検討予定)、検査データ(Biomarker 含む血液検査、心電図、心臓超音波、CT/MRI/PET/SPECT などの画像検査、冠動脈造影)、冠動脈病変データ、冠動脈治療データ(カテーテル治療内容、CABG 内容)、心血管疾患に関する通常の至適薬剤データ(抗血小板剤、抗凝固剤、遮断薬、Ca拮抗薬、ACE-I/ARB 剤、スタチン製剤の投与量や投与期間など)など約 200 項目の登録を予定している。
- (3) 予後に関しては、最初の 1 年は、3 ヶ月後、6 ヶ月後の予後データ収集、その後は 1 年後 毎の予後データ収集を継続し、2 年間以上の追跡観察とともに長期予後を解明する。

4. 研究成果

2020 年度開始予定の研究だったが、コロナ禍により開始が大幅に遅延した。2020 年度はコロナ禍の影響で学会活動が全て中止となり、予定していた対面での会議も全て中止となった。2021 年度内からのデータ収集を目指すべく 2020 年度後半より Web 会議を活用して少しずつデータベースのシステム構築を進めた。共通の説明書、同意書を作成し本研究の趣旨を議論、いくつかの施設では倫理委員会の承認も得られたが、当初予想していた以上にデータ収集での問題点が浮上したため、収集データ項目などの削減、修正を余儀なくされシステム構築に難渋した。その理由として、循環器領域だけでデータ収集が完結できる従来の循環器研究とは異なり、腫瘍専門医含む他科との協力、多職種間でのデータ収集の連携が必要とされる複雑性かつ困難さが原因と考え、その結果データ収集率の低下に繋がることが懸念された。2022 年度までに東京都済生会中央病院では倫理委員会の承認が得られ、2023 年度内に引き続き改訂した内容で残りの施設での倫理委員会承認、登録開始を目指していく。各施設での情報交換に関しては、2023 年度より対面での研究会を設立し本研究の研究内容、登録システムについての議論及び情報交換を開催していく予定。2023 年度以降も引き続き登録を継続するとともに、登録者のフォローアップデータ収集及びデータ解析に全力を尽くす所存である。今回の研究課題をサポートすべく、今回のテーマに関連した単施設での研究内容の解析も現在継続しており、2023 年度以降に学会での発表、論文発表も実行し実績を構築できるよう努めていく。これまで循環器学会総会や日本腫瘍循環器学会、国際学会の場を通じて本研究の内容をより改善すべく情報収集を率先して実行してきており、今後は関連施設以外からも本研究の内容をより改善すべく研究内容の議論及び情報収集を率先して実行していく。尚、コロナ禍の影響で対面での会議が中止され Web 会議またはメールでの議論を活用したこと、インターネット上での登録システムが完成するまでの期間、指定された PC での登録にシステム変更したことが、当初予定していたより予算額が大幅に削減された理由である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------