

Rising-VTE study Boost up meeting @出雲

2017年9月02日
島根大学医学部

がん治療と血栓塞栓症



特定機能病院 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

成人病ドック科

主任部長 向井 幹夫

Agenda

1. がんと循環器の新しい関係
「腫瘍循環器：Onco-Cardiology」
2. 「がんと血栓症」古くて新しい関係
-がん関連血栓症-
3. がん治療における血栓塞栓症

がんと循環器の新しい関係

腫瘍循環器学
Onco-Cardiology



寿命の延長に伴う疾病の構造変化

がん症例で循環器に関する診療を必要とする患者さんが増加



がん診療科ならびに臨床腫瘍科と協力し、
がんと循環器領域の診療を行う新しい診療の概念

2000～

Dept. of Cardiology,
Onco-cardiology Unit



MD Anderson Cancer Center
(1941～)

2011～2017

腫瘍循環器外来



大阪府立成人病センター
(1959～2017)

2017～

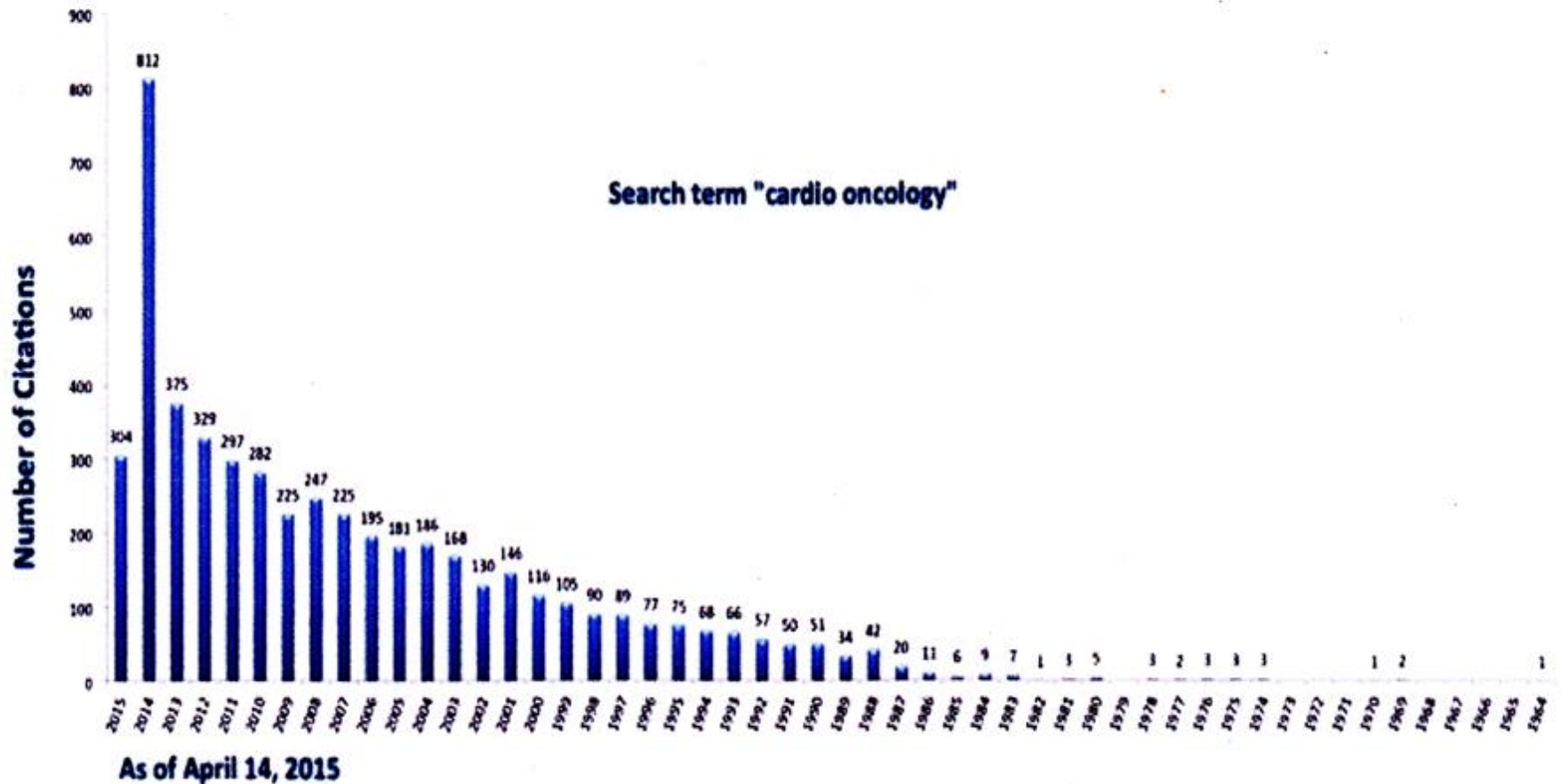
腫瘍循環器科
成人病ドック科



大阪国際がんセンター
(2017～)

腫瘍循環器学 *Onco-Cardiology*

PubMed Citations in “Cardio-Oncology”



Barac A, J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 2739–2746.



Onco-Cardiologyに関連した主な論文、ガイドラインなど

2010 European Society for Medical Oncology (ESMO)

Cardiotoxicity of chemo therapeutic agents and radiotherapy-related heart disease.
ESMO **Clinical Practice Guideline** Annual of Oncology **2010**; 21: Supple 5 V277-282.

2014 American Heart Association (AHA)

Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: **Basic Mechanisms** and Potential Cardio protective therapies.
J Am Heart Assoc.2014; 3:e000665 doi: 10.1161/JAHA.113.000665.

2015 American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer.
J Clin Oncol. **2015**; 33: 654-656.

2015 American College of Cardiology (ACC)

Cardiovascular Health of Patients With Cancer and **Cancer Survivors**
A Roadmap to the Next Level. J Am Coll Cardiol 2015;65: 2739-46.

2016 European Society of Cardiology (ESC)

2016 ESC **Position Paper** on cancer treatments and **cardiovascular toxicity** developed under the
auspices of the ESC Committee for Practice Guideline. Eur Heart J. 2016.doi:10:1093/eurheart/ehw211

2017 Spanish Society of Cardiology

Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. **Position Paper and Recommendations**.
Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017; 70:474-486. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041.

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw211

ESC CPG POSITION PAPER

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

Eur Heart J. 2016.doi:10:1093/eurheartj/ehw211



腫瘍循環器学 Onco-Cardiologyのあゆみ

2013年 第77回日本循環器学会総会
モーニングレクチャー「がん化学療法と心血管合併症」 南 学

2014年1月25日 Onco-Cardiology Workshop
赤澤 宏、小室一成、塩山 渉、向井幹夫

学会シンポジウム

2015年 第19回日本心不全学会学術集会
「Onco-Cardiology 薬剤誘発心血管障害」
座長 瀧原圭子、向井幹夫

2016年 第80回日本循環器学会総会
「重要性を増すCardio-Oncology」
座長 福本義弘、野原隆司

2016年 第64回日本心臓病学会総会
「重要性を増すCardio-Oncology」
座長：佐瀬一洋、南 学

2017年7月29日 第15回日本臨床腫瘍学会
「Cardio-Oncology 循環器専門医と腫瘍内科医の連携：
日本臨床腫瘍学会・日本循環器学会合同シンポジウム

2017年9月 第65回日本心臓病学会総会
「我が国におけるCardio-Oncology」
「臨床と病理の視点からとらえるOnco-Cardiology」



東京大学（循環器）
小室一成先生



京都大学（循環器）
南 学先生



久留米大学
（循環器）
福本 義弘先生



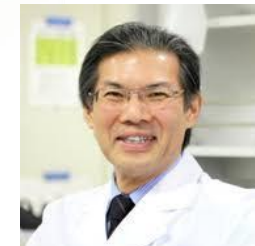
枚方公済病院（循環器）
野原隆司先生



順天堂大学
臨床薬理
佐瀬一洋先生



がん研有明病院
（腫瘍内科）
畠 清彦先生



東北大学（腫瘍内科）
石岡千加史先生



東京大学（循環器）
赤澤 宏先生

CTRCD (がん治療関連心筋障害) (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)

Negishi K, Negishi T, Haluska BA et al.
*Use of speckle strain to assess left ventricular responses to
cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection.*
Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 15: 324-31.

Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA



CTRCD

- ① LVEF (2D UCG)
LVEF < 53 %、
baselineより10%以上低下
- ② Troponin (+)
- ③ Strain imaging (GLS) 低下

Report from American Society of Echocardiography
and Euro Association of Cardiovascular imaging, 2014.

日本腫瘍循環器学術ネットワーク (J-OCEAN)

Japan **O**nco-**C**ardiology **E**ducational and **A**cademic **N**etwork

Basic, Translational, and Clinical Research

■ J-OCEAN : 35000名の新規がん患者

がん専門病院（がんセンター）において腫瘍循環器を専門とする医師が配置されている病院から情報を発信しする。臨床研究、基礎研究そして教育を行っていく。⇒全国へ拡大していく。



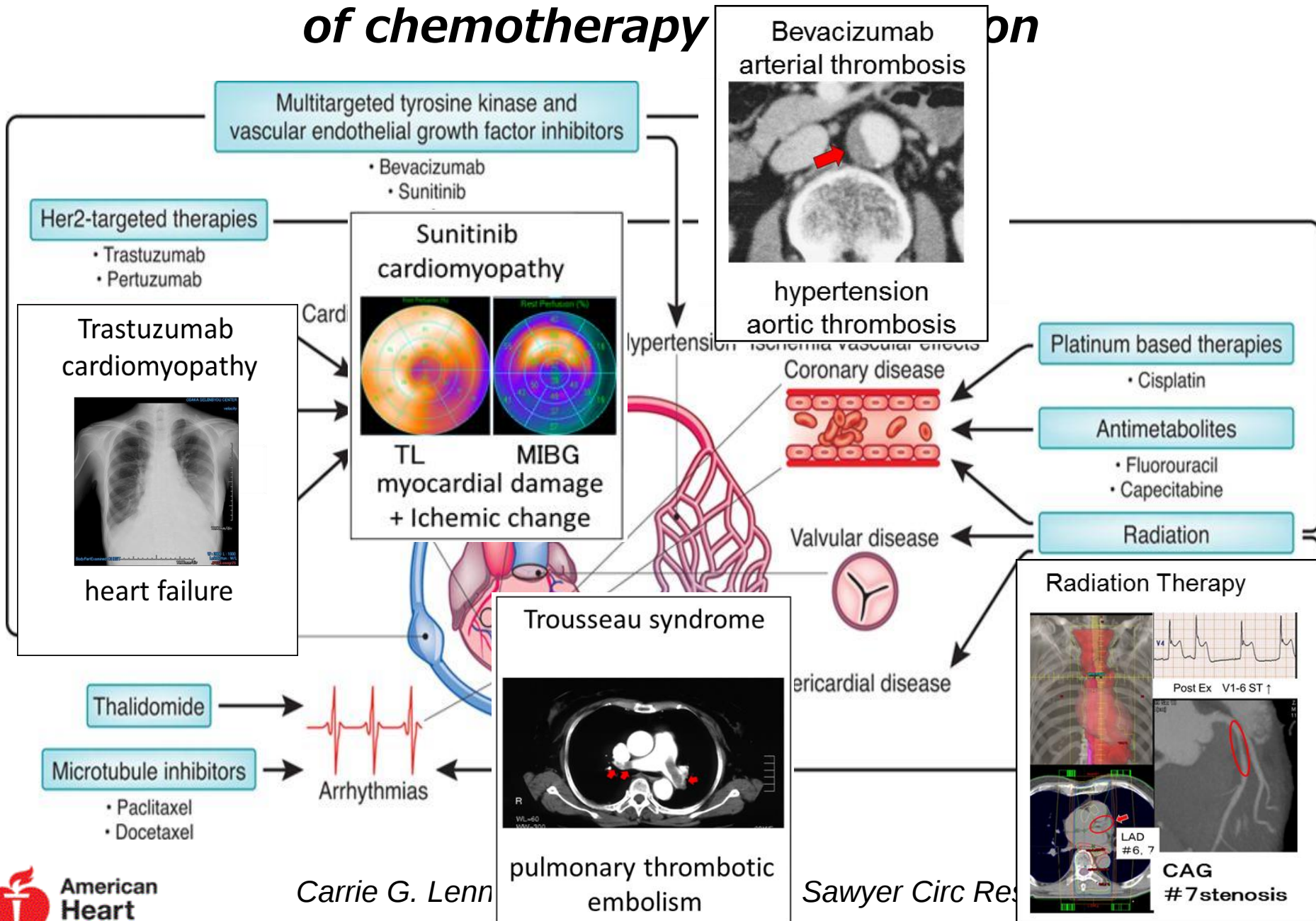
腫瘍循環器科 Onco-Cardiology Unit

心血管毒性 (Cardiovascular toxicity)

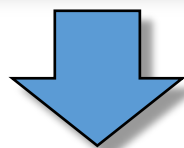
がん治療に伴う心血管系合併症



An overview of the cardiovascular side effects of chemotherapy



心血管毒性への初期対応



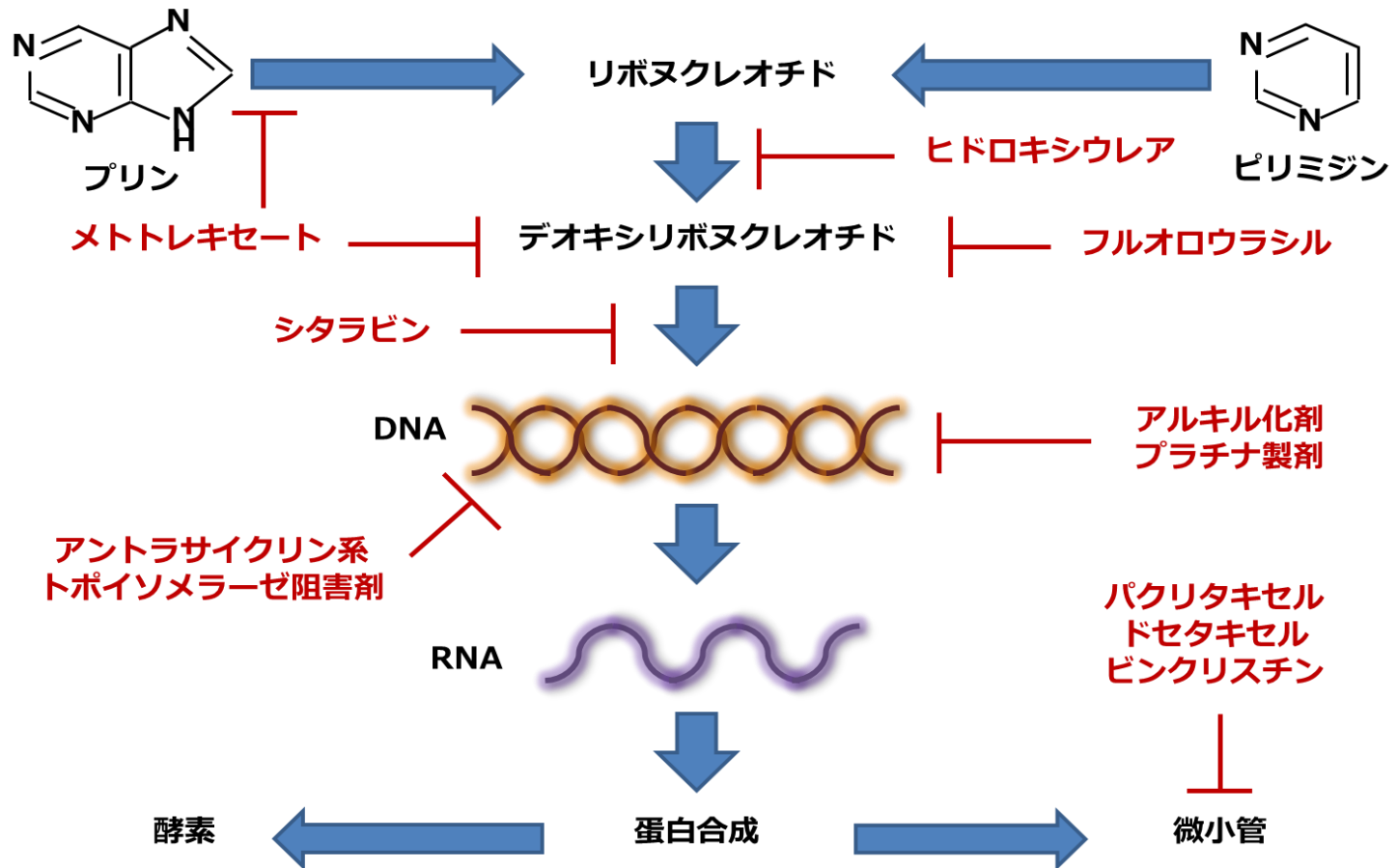
1. 心血管毒性の発症予防
リスクの層別化・リスク因子の最適化
2. 心血管毒性の早期発見、早期治療
3. がん治療・病態に合わせた対応

(筆者作成)



Traditional Cancer therapies

殺細胞性抗がん剤の作用部位



(筆者作成)



Traditional Cancer therapies

1. 心不全（左室機能障害）
2. 虚血性心疾患
3. 高血圧
4. 血栓塞栓症
5. 不整脈（徐脈, QT 延長など）

Yeh E, et al. J Am Coll Cardiol, 2009, 53; 2231-47.より改変



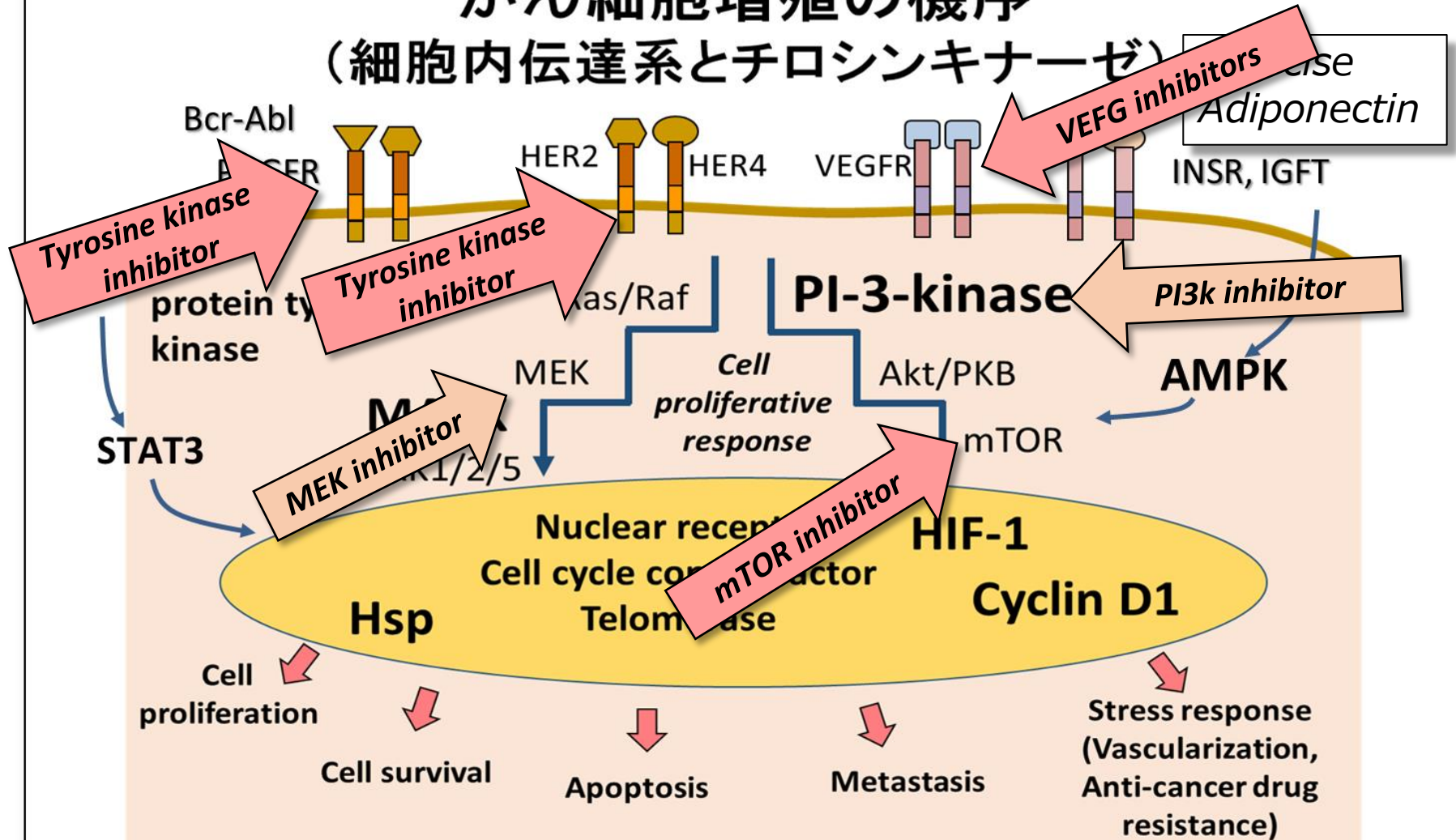
Traditional Cancer therapies

分類	薬剤	標的部位	代表的な心血管毒性
Traditional cancer therapies			
放射線治療	NA	NA	虚血性心疾患、心外膜炎、 心筋炎、弁膜症
アントラサイクリン系	ドキソルビシン	トポイソメラーゼ II、 DNA・RNA合成	心筋症、不整脈、 急性心筋炎、心外膜炎
	エピルビシン		
	イダルビシン		
	ミトキサントロン		
プラチナ製剤	シスプラチン、	DNA鎖間架橋	高血圧、虚血性心疾患、 血栓塞栓症
	カルボプラチン		
	オキサリプラチン		
代謝拮抗薬	フルオウラシル	チミジル酸シンターゼ	虚血性心疾患、不整脈
	カペシタビン		
	テガフル・		
	ギメラシル・ オテラシルカリウム		
アルキル化薬	シクロホスファミド	DNA鎖間架橋	心不全、心筋炎、 心外膜炎
微小管阻害薬	パクリタキセル	微小管	不整脈、虚血性心疾患、 血栓塞栓症
	ドセタキセル		

Moslehi JJ. N Engl J Med. 2016; 375:1457-1467. より改変

Targeted Cancer therapies

がん細胞増殖の機序 (細胞内伝達系とチロシンキナーゼ)



(筆者作成)



Targeted Cancer therapies

1. 心臓への直接的作用

左室心機能障害（心不全）、不整脈、虚血性心疾患

2. 血管に対する作用（血管内皮細胞）

高血圧、虚血性心疾患、血栓塞栓症、腎機能障害(蛋白尿)

3. 凝固系に対する作用

血栓塞栓症

4. 内分泌代謝系に対する作用

内分泌学的機能障害（高血糖、脂質異常症）

5. その他

自己免疫疾患（甲状腺機能障害、心筋炎、血管炎）

放射線治療後心疾患

Targeted Cancer therapies

分類	薬剤	標的部位	代表的な心血管毒性
Target cancer therapies			
HER2阻害薬			
HER2モノクローナル抗体	トラスツズマブ	HER2	心機能低下、うっ血性心不全
新世代HER2阻害薬	ペルツズマブ		
	トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)		
	ニパフェーブ		
血管新生阻害薬			
VEGFAモノクローナル抗体	ベバシズマブ	VEGF	高血圧、 静脈・動脈血栓塞栓症 (肺動脈塞栓症、 深部静脈血栓症、 心筋梗塞、脳血管障害、 末梢動脈塞栓症)、 出血、蛋白尿、心筋症
VEGFR2モノクローナル抗体	ラムシルマブ	VEGFR2	
多標的チロシンキナーゼ阻害薬	スニチニブ	VEGFR1-3、PDGFR、KIT、FLT3、RET	
	ソラフェニブ	VEGFR2.3、Raf、PDGFR、KIT、FLT3	
	パゾパニブ	VEGFR1-3、PDGFR、KIT	
	アキシチニブ	VEGFR1-3、KIT、PDGFR、	
	レゴラフェニブ	VEGFR1-3、TIE-2、KIT、RET、Raf、 PDGFR、FGFR	
	バンデタニブ	VEGFR2.3、EGFR、RET、BRK	
	レンバチニブ	VEGFR1-3、FGFR、PDGFR、KIT、RET	
Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬	イマチニブ	Abl、PDGFR、KIT、DDR1	うっ血性心不全
	ダサチニブ	Abl、Abl変異(T315I以外)、SRC、 KIT、PDGFR、EGFR、DDR1、DDR2、 ephrinR	肺高血圧、血管閉塞疾患、 QTc延長
	ニロチニブ	Abl、Abl変異(T315I以外)、Abl2、 KIT、DDR1、NQO2	冠動脈/脳動脈/末梢動脈閉塞症、 高血糖、QTc延長
	ボスチニブ	Abl、Abl変異(T315I以外)、SRC	冠動脈疾患、不整脈、
	ポナチニブ	Abl、Abl変異(T315I含む)、FGFR、 VEGFR、PDGFR、ephrin R、SRC、KIT、 RET、TIE2、FLT3	冠動脈/脳動脈/末梢動脈閉塞症

Targeted Cancer therapies

分類	薬剤	標的部位	代表的な心血管毒性
Target cancer therapies			
その他の多標的チロシンキナーゼ阻害薬			
ALK阻害薬	クリゾチニブ	ALK融合型チロシンキナーゼ	徐脈、QT延長
P13-AKT-mTOR阻害薬	エベロリムス	P13-AKT-mTOR	高血圧、代謝毒性（高コレステロール血症、 高中性脂肪血症、高血糖症）
	テムシロリムス		
Burton型チロシンキナーゼ阻害薬	イブルチニブ	Burton型チロシンキナーゼ	心房細動、不整脈
MEK阻害薬	トラメチニブ	MEK1、MEK2	心筋症
その他の薬剤			
免疫調整薬 (IMiDs)	サリドマイド	セレブロン	静脈・動脈血栓塞栓症
	レナリドミド		
プロテアソーム阻害薬	ボルテゾミブ	ユビキチン-プロテアソーム	心筋症、高血圧、不整脈 静脈・動脈血栓塞栓症
	カルフィルゾミブ		
免疫チェックポイント阻害薬	ペムブロリズマブ	PD-1	心筋炎
	ニボルマブ		
	イピリムマブ	CTLA	

Moslehi JJ. N Engl J Med. 2016; 375:1457-1467. より改変

(筆者作成)



「がんと血栓症」

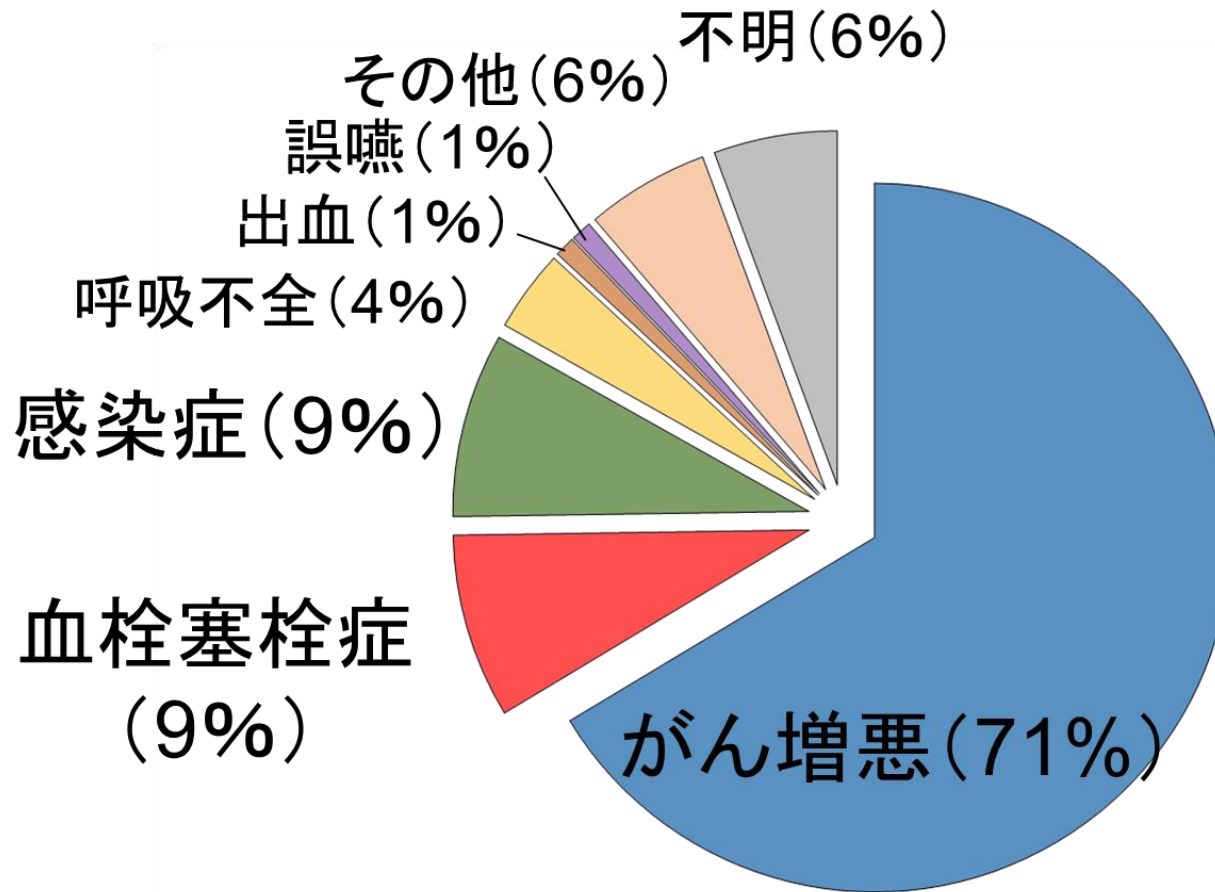
古くて新しい関係

Trousseau症候群とがん関連血栓症



がんと血栓

外来がん診療の予後に影響する病態
(がん患者4,466名の死因)



Khorana AA. Thromb Res 2010; 125: 490-3.より改変



Osaka International Cancer Institute, Dept. of Cardiovascular Medicine, Onco-Cardiology Unit

がん関連血栓症（CAT）

(cancer-associated thrombosis)



Trousseau症候群

循環器内科
神経内科
脳神経外科

VS

がん診療科
腫瘍内科

動脈塞栓症（脳塞栓）

傍腫瘍神経症候群

静脈塞栓症

肺動脈塞栓症/深部静脈血栓症



がん関連血栓症
(cancer-associated thrombosis)

（筆者作成）



非細菌性血栓性心内膜炎

(*NBTE:nonbacterial thrombotic endocarditis*)

Ziegler E. Ver Kong Inn Med 1888; 7: 339

臨床的特徴

1. 心内膜炎＋疣贅形成（主として大動脈弁、僧帽弁）
心雑音聴取⇒心エコー検査で診断
2. 多発性血栓塞栓
 - ・脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈の塞栓症
3. 慢性消耗性疾患：特に悪性腫瘍、感染症など
 - ・卵巣癌などの腺癌に多い

el-Shami K et al. Oncologist. 2007 May;12(5):518-23. Review より改変

衰弱性心内膜炎：*marantic endocarditis*と呼ばれる病態



心筋梗塞・脳梗塞で発症し非細菌性血栓性心内膜炎を呈した卵巣がんの一例

Mukai M et al. Jpn J Med 27:321-324,1988.より

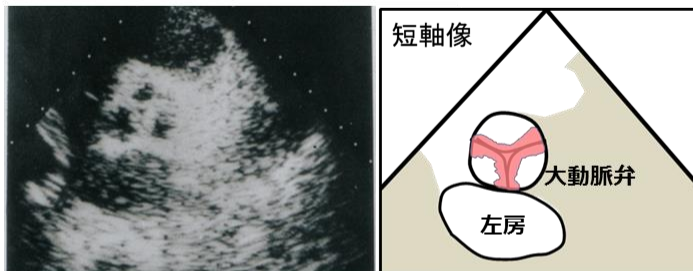
症例：40歳代、女性

主訴：発熱、腹痛、左前胸部痛、左半身麻痺

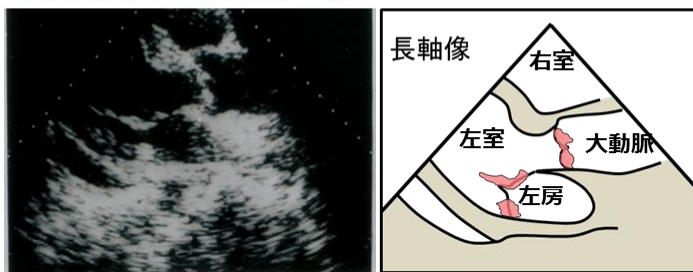
1. 心内膜炎（疣贅形成）

心エコー検査

短軸像：大動脈弁尖肥厚



長軸像：大動脈・僧帽弁尖肥厚

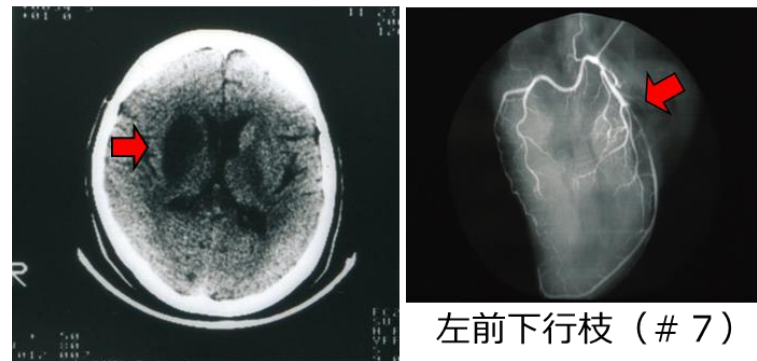


(血液細菌培養：陰性)

2. 多発性血栓塞栓

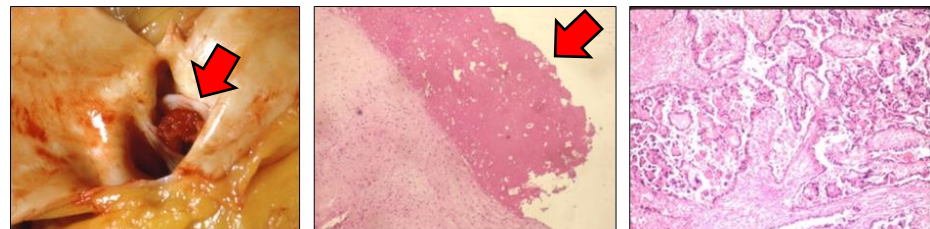
頭部CT: 脳梗塞

冠動脈造影: 心筋梗塞



左前下行枝（# 7）

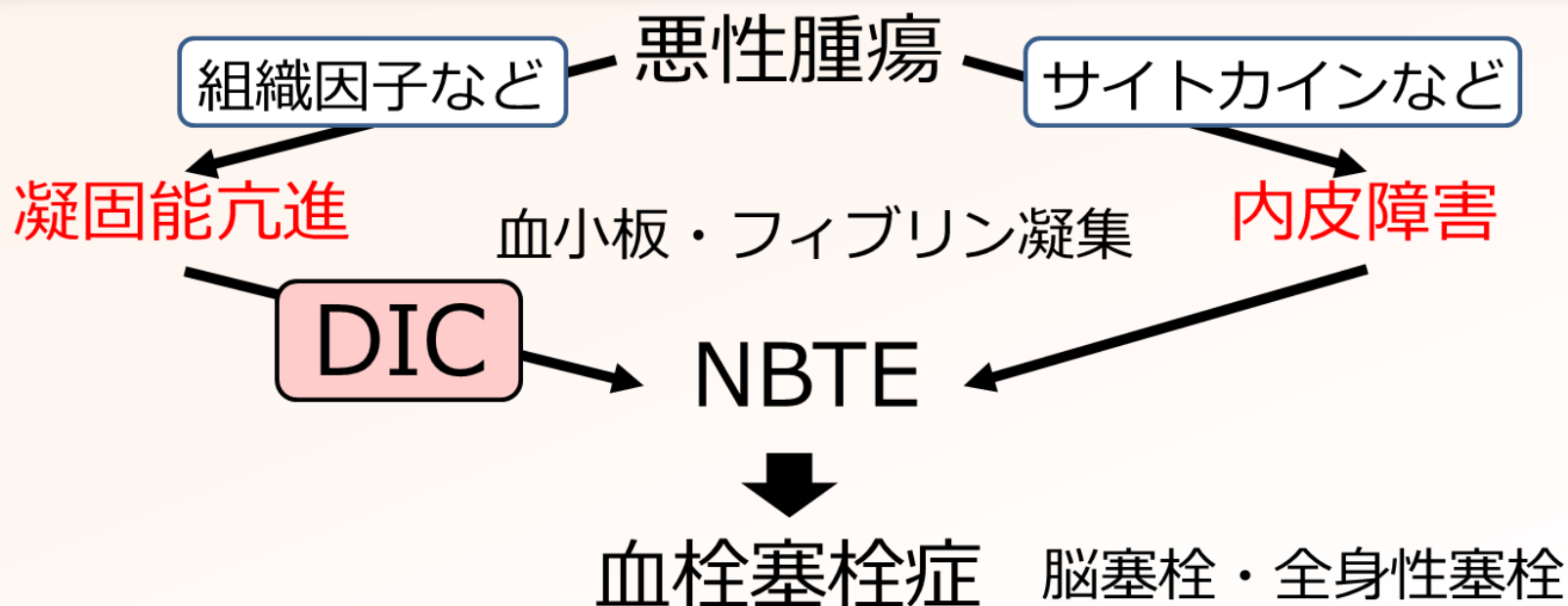
3. 病理所見（剖検）



無菌性の血小板・フィブリン血栓

卵巣癌：腺癌

がん患者における非細菌性血栓性心内膜炎の成因



向井幹夫 *Thrombosi Medicine*, 2017; 7: 108-113.より改変

剖検例 2340例中、NBTE 217例の検討

原因疾患：悪性腫瘍 111例（全体の**51.6 %**）

1. 肺癌、2. 胃癌、3. 大腸癌、4. 胆管癌、5. 膵臓癌
- 女性＞男性、adenocarcinomaが多い

脳梗塞を発症した患者の半数はすでに遠隔転移あり

Kuramoto K et al. *Jap Circ J* 1984, 48: 1000-1006

がん患者における動脈血栓塞栓症（脳梗塞）

1. 非細菌性血栓性心内膜炎（**NBTE**）による心原性塞栓
2. 汎発性血管内血液凝固（**DIC**）による微小血栓・塞栓
⇒ トロンボプラスチンが豊富な脳組織⇒梗塞
3. 奇異性脳塞栓症 ⇒ **DVT**が卵円孔を介して
4. 脱水・過粘稠症候群による低灌流状態
5. 脳静脈・静脈洞血栓症
6. 細菌性塞栓 ⇒ 免疫力の低下により
7. 腫瘍塞栓

野川 茂 日本血栓止血学会誌 2016.27:18-28.より改変

8. **化学療法**により出現する動脈塞栓症
血管新生阻害薬、多標的チロシンキナーゼ阻害薬など
9. **放射線療法**（頸部）による脳梗塞



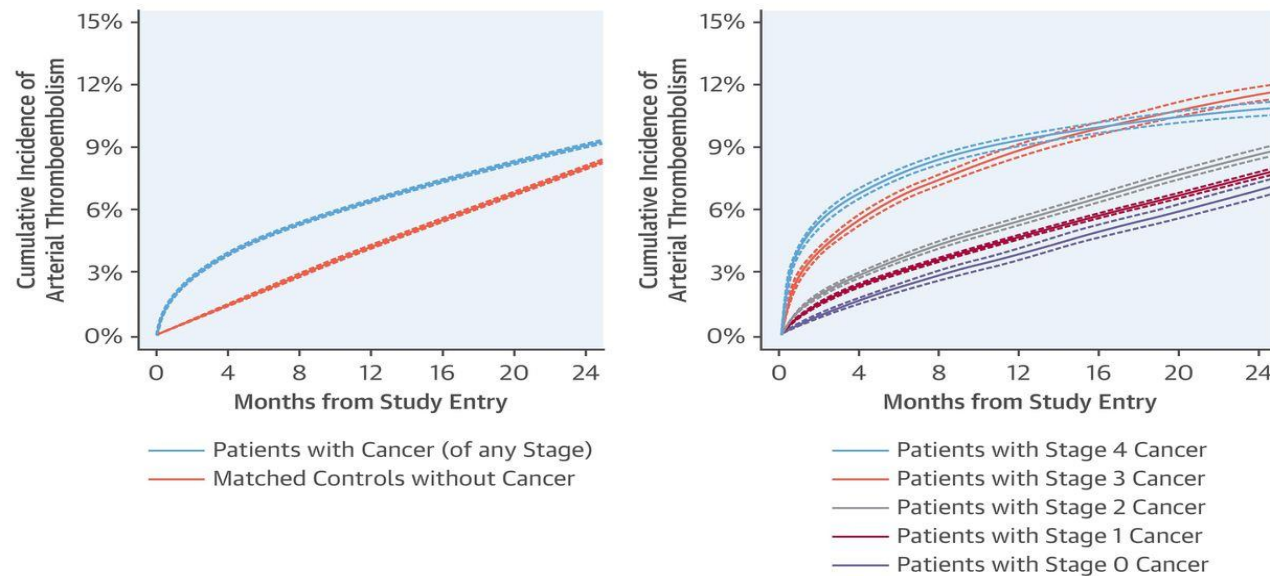
動脈血栓塞栓症（一部抜粋して要約）

- ・ 腫瘍細胞は血栓形成に関する凝固促進因子を産生する
- ・ 動脈血栓塞栓の頻度は低いものの化学療法との関連に注意
頻度：1%以下。
(血管新生阻害薬：1.2～5.4%)
- ・ 心房細動関連血栓塞栓の予防については症例ごとに検討

European Heart Journal doi: 10.1093/euroheartj/ehw211 – EHJ 2016; 37: 2768-2801.より改変

Arterial Thromboembolism Risk in Cancer Patients

CENTRAL ILLUSTRATION: Cumulative Incidence of Arterial Thromboembolism in Cancer Patients



Navi, B.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):926-38.



6ヵ月間の累積発症率	対照群	がん患者群	HR(95%CI)
動脈血栓塞栓症	2.2%	4.7 %	2.2 (2.1-2.3)
心筋梗塞	0.7%	2.0 %	2.9 (3.8-3.1)
脳梗塞	1.6%	3.0 %	1.9 (1.8-2.0)

2002-2011, 279,719人。

Navi BB et.al.: J Am. Coll. Cardiol. 2017: 70: 926-938.

*Trousseau*症候群

潜伏がんに伴う移行性血栓性静脈炎

Trousseau A. Plegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. 1865;5:281-332

腹部悪性腫瘍に遊走性静脈血栓症併発が多いことを発表



がん患者の血栓 ⇒ 静脈血栓症の頻度が高い

DICを合併するがん患者の検討

- ・ 静脈血栓塞栓症：約半数の患者で認めた
- ・ 非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）：約 3 割の患者

Sack GH, et al. Medicine (Baltimore) 1977; 56: 1-37.

我が国におけるVTE患者の危険因子 (JAVA study)

Table 2. Risk Factors of VTE

Risk factor	Overall	PE with or without DVT	DVT alone n=738 (68.6%)
Obesity (BMI ≥ 30)	危険因子	頻度	36 (4.9)
Recent surgery (within 30 days)			136 (18.4)
Cancer	特発性	43.2%	212 (28.7)
Heart disease	がん	27.0%	50 (6.8)
Respiratory disease			30 (4.1)
Severe infection	活動性低下	20.9%	22 (3.0)
Severe injury	外科手術 (<3M)	17.8%	4 (0.5)
Fracture			35 (4.7)
Cesarean delivery (within 30 days)	心疾患	6.7%	0 (0.0)
History of VTE	VTEの既往	6.1%	45 (6.1)
Thrombophilia	高度肥満 (BMI>30)	5.5%	32 (4.3)
Lower limb paresis	骨折	4.6%	22 (3.0)
Varicosis			34 (4.6)
Estrogen and/or HRT			20 (2.7)
Central venous catheter			35 (4.7)
Immobilization			160 (21.7)

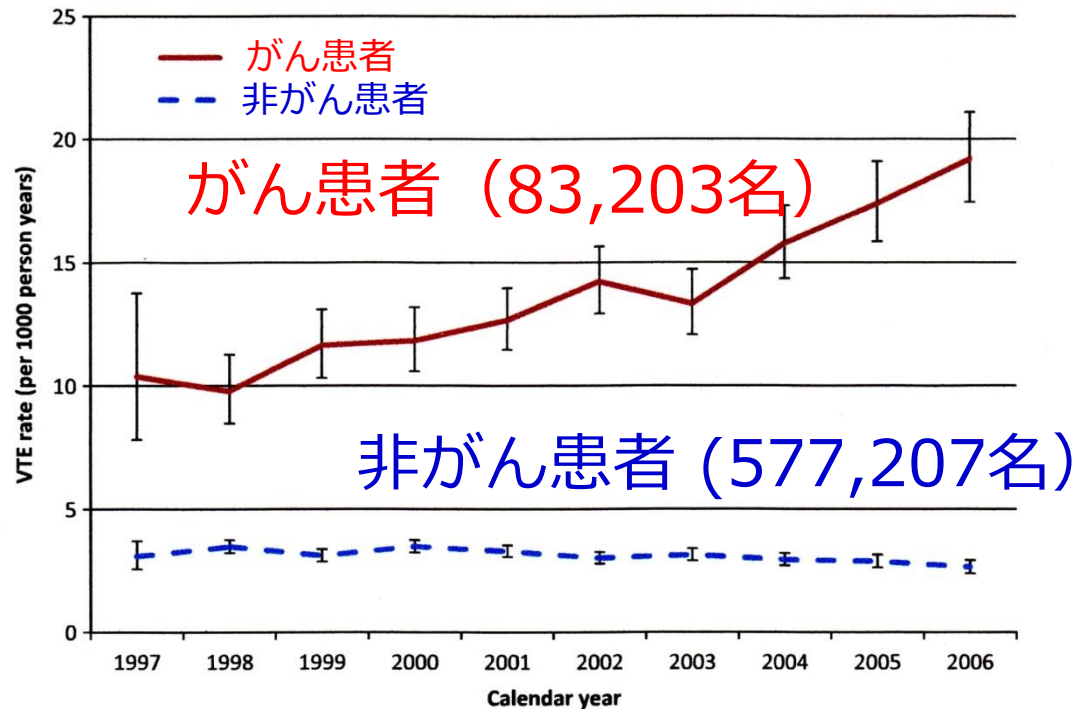
Data given as n (%).

HRT, hormone replacement therapy; VTE, venous thromboembolism. Other abbreviations as in Table 1.

Nakamura M. et.al Circ J 78: 708-717, 2014.より



がん患者における静脈血栓塞栓症（VTE） （1997～2006 UKデータベース）



Walker AJ et al. Eur J Cancer 2013, 49: 1404-13.より

- ・ がんとVTEに対する関心、診断技術の向上
- ・ がん患者の生存期間が延長し発症頻度が増加
- ・ がん治療の影響：特に化学療法（分子標的薬など）

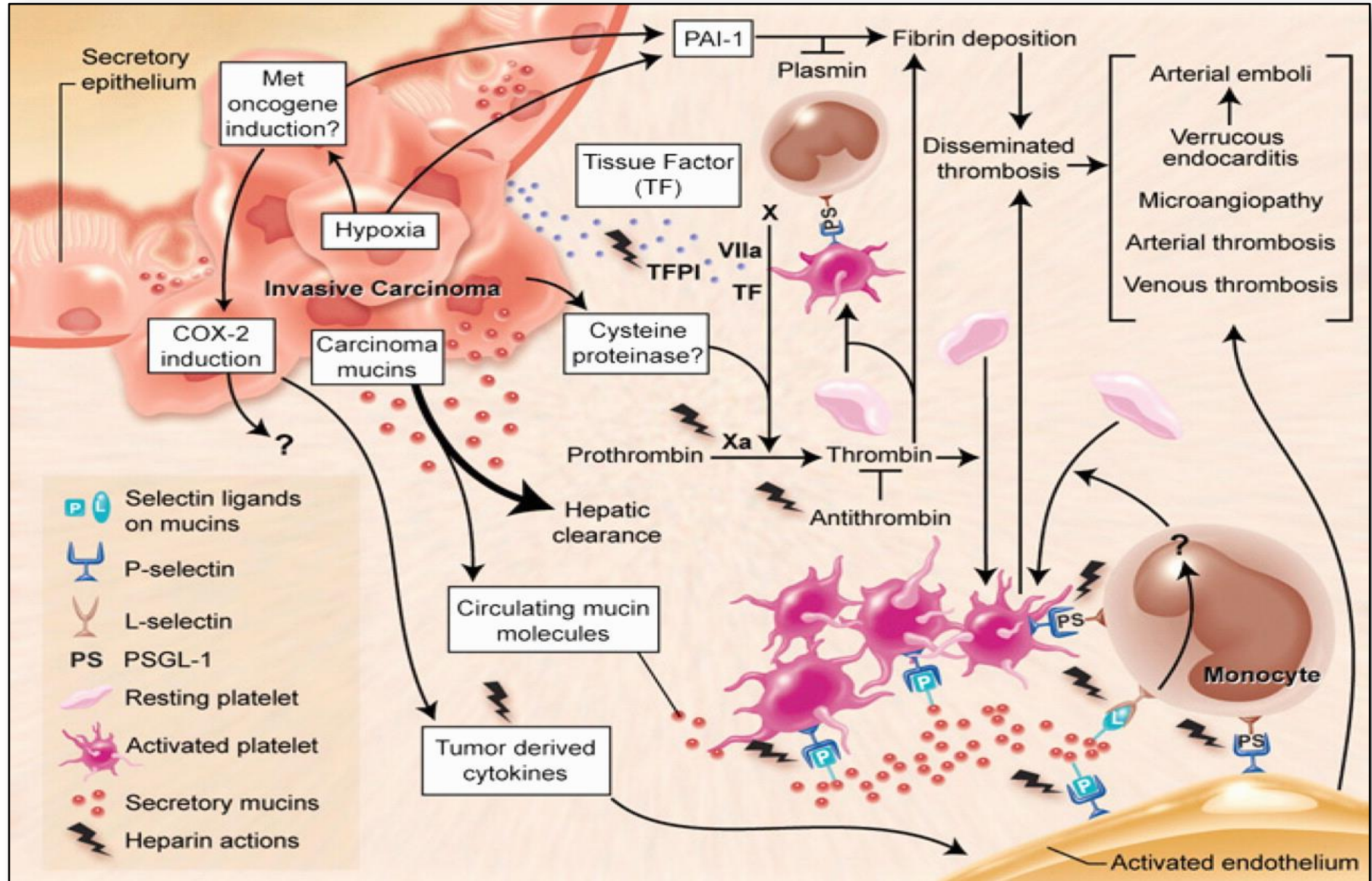
Trousseau症候群 = がん関連血栓症

「がん」に血栓症を合併する
ではなく
「がん」が血栓を形成する

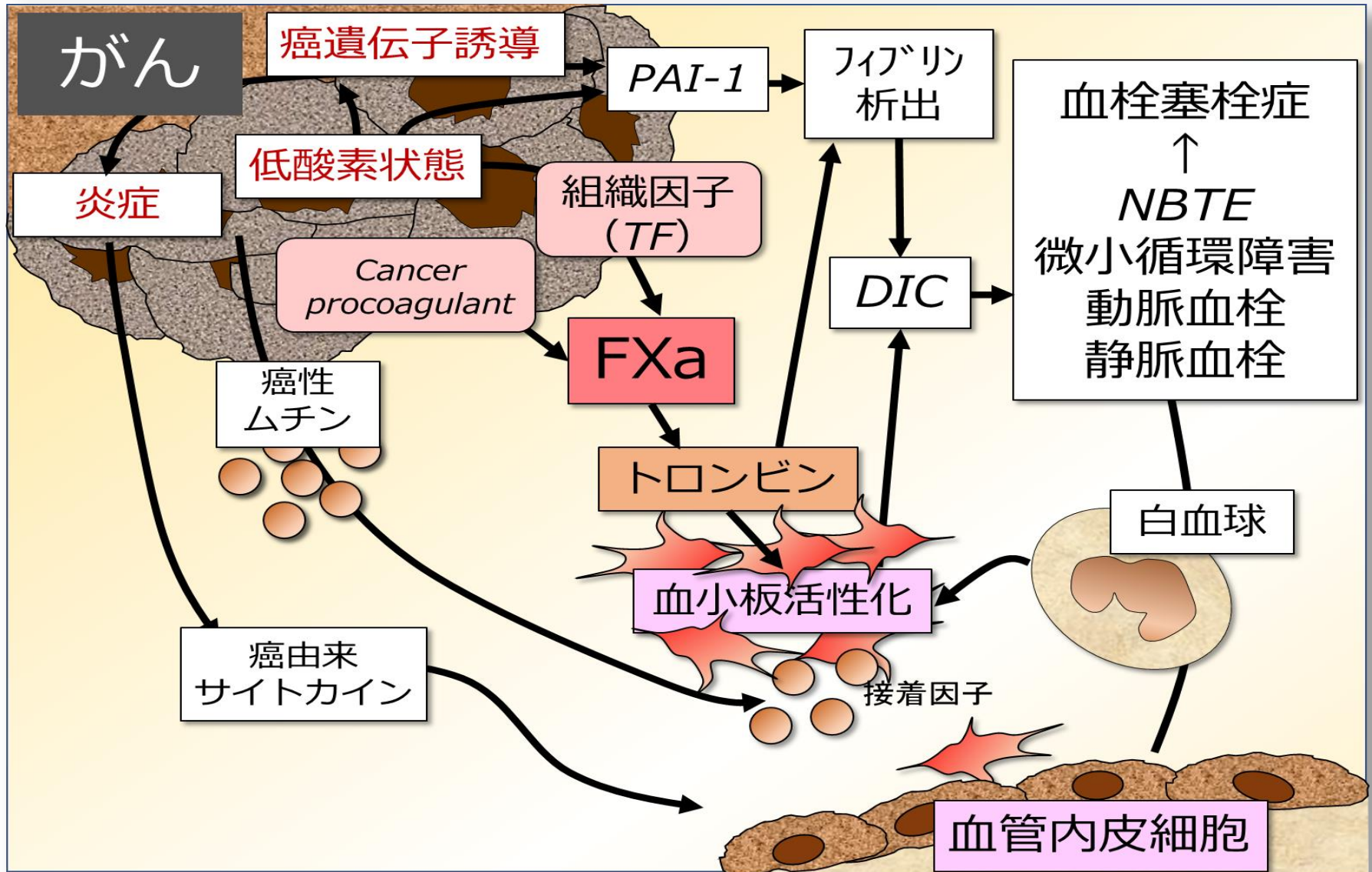
(筆者作成)



Multiple mechanisms in Trousseau's syndrome



Trousseau症候群における発症機序の多様性



Varki A. Blood 2007; 110: 1723-1729.より改変

向井幹夫 Thrombosis Medicine 2017; 7: 108-113.

がん患者における静脈血栓症のVirchow 3 徴

1. 血流異常（血流うっ滞）

- ・長時間の臥床（術後など）
- ・腫瘍・腹水による静脈圧迫

2. 血液成分異常

- ・脱水状態 / 栄養不良
- ・腫瘍産生物質による凝固異常
- ・術後の凝固異常
- ・輸血 / エリスロポエチン製剤
- ・化学療法による凝固異常

3. 血管壁の障害

- ・腫瘍による直接浸潤
- ・腫瘍産生物質による血管内皮障害
- ・血管内留置カテーテル
- ・化学療法による血管内皮障害
- ・放射線療法による遅発性血管障害

がん関連血栓症 (*cancer-associated thrombosis*)

*Trousseau*症候群

NBTE

非細菌性血栓性
心内膜炎

DIC

播種性血管内
凝固症候群

静脈塞栓症

肺動脈塞栓症
深部静脈血栓症

動脈塞栓症

(脳塞栓)
傍腫瘍神経症候群

微小循環障害

治療関連血栓塞栓症

(筆者作成)



治療関連血栓塞栓症

がん化学療法中に発症する 血栓塞栓症





2016ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity

Cardiovascular complications of cancer therapy

1. *Myocardial dysfunction and heart failure (HF)*
2. *Coronary artery disease (CAD)*
3. *Valvular disease*
4. *Arrhythmias, especially those induced by QT-prolonging drugs*
5. *Arterial hypertension*
6. *Thromboembolic disease*
7. *Peripheral vascular disease and stroke*
8. *Pulmonary hypertension*
9. *Pericardial complications*



凝固系に対する心血管毒性を有する 代表的な抗がん剤（分子標的薬）

Targeted cancer therapies

- ・ 血管新生阻害薬：抗VEGF薬
ベバシズマブなど
- ・ 多標的チロシンキナーゼ阻害薬
Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬
- ・ 免疫調節薬（IMiDs）：
サリドマイド、レナリドミド

（筆者作成）

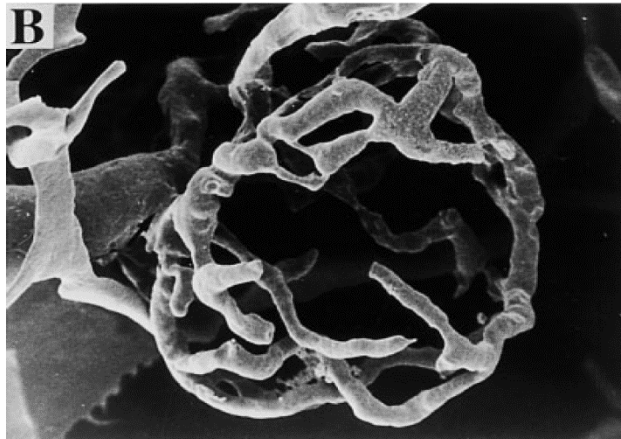


血管新生阻害薬 anti-angiogenic agents (anti-VEGF agents)

Scanning electron micrographs of vascular casts of glomeruli



Control



Anti-VEGF antibody treated

Kitamoto Y. et al. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 9):25–27.

血管新生阻害薬 anti-angiogenic agents (anti-VEGF agents)

- ・ 適応：肺癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌など
- ・ 容量依存性あり
- ・ 作用機序：血管新生因子（VEGF）阻害

- ・ 心血管毒性
 - 可逆性 vs 不可逆性障害
 - 急性期 vs 慢性

⇒ 高血圧
虚血性心疾患・心筋障害
血栓塞栓症



血管新生阻害薬の投与で出現する高血圧

薬剤名	商品名	頻度(%) (ESC)
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase		
bevacizumab	アバスチン	23-34 (23.6)
adotrastuzumab emtansine (T-DM1)	カドサイラ	5.1
Small molecular tyrosine kinase inhibitors		
sorafenib	ネクサバル	9.4-41 (15.3)
sunitinib	スーテント	15-34 (21.6)
axitinib	インライタ	45 (40.1)
regorafenib*	スチバーガ	44.4 (44.4)
lenvatinib**	レンビマ	67.8
vandetanib	カプレルサ	(24.2)
mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitors)		
everolimus	アフィニトール	4-13
temsirolimus	トーリセル	7

Yeh ET et al. JACC 2009; 53: 2231-2247.

Moudgil R, Yeh ET. Can J Cardiol 2016; 32: 863-870.

*Wang Z, et al. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:225-231.

** Schlumberger M et al. N Engl J Med 2015; 372: 621-30.

2016 ESC position paper. Eur H J 2016 doi: 10.1093より改変

抗VEGF薬による心血管毒性発症のメカニズム

VEGF阻害作用

①血管拡張因子産生抑制

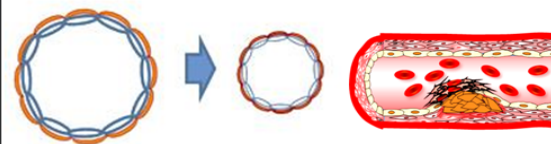
NO、PGI2 ↓、平滑筋細胞 ↑
プラーク形成、血栓症

②血管収縮因子産生

ET 1 ↑

③微小循環障害

微小血管希薄化⇒血管床減少



Vasoconstriction



Capillary rarefaction

心筋の

ストレス応答

心筋修復機能の破綻
による心筋症

高血圧

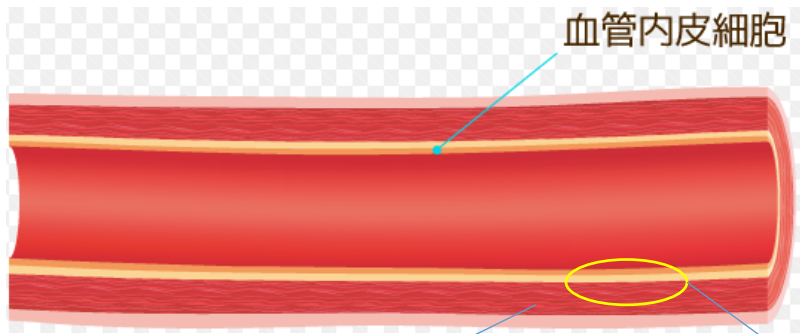
血栓症/動脈壁肥厚

心疾患リスクの増大

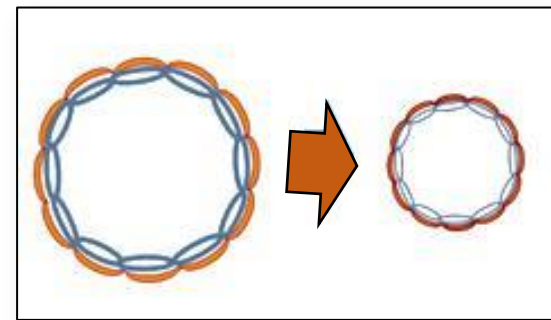
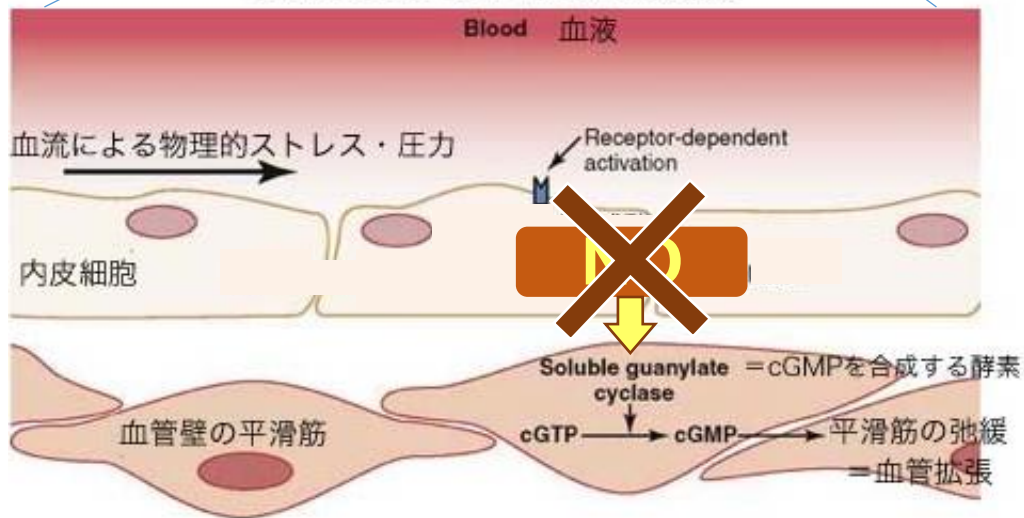
(筆者作成)



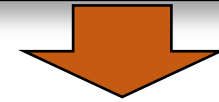
①血管拡張因子産生抑制



酸化窒素 (NO) の血管拡張作用
Guyton & Hall Medical Physiologyより



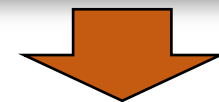
VEGF阻害により
NOの産生を抑制



cGMPを合成の阻害



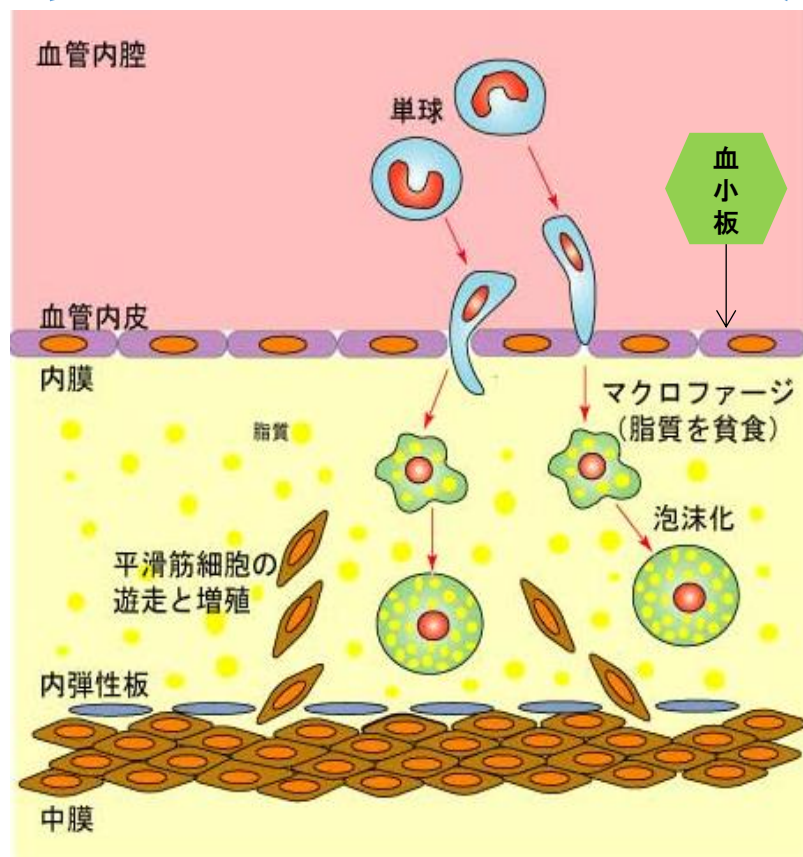
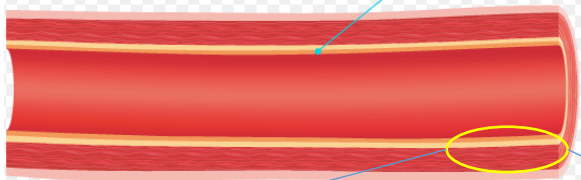
平滑筋細胞の
弛緩抑制



血圧の上昇

①血管拡張因子産生抑制

血管内皮細胞



VEGF阻害によりNOやPGI2
の産生を抑制

白血球が
血管内皮へ吸着

血小板が
血管内皮に凝集

血管平滑筋細胞
の増殖

血栓の形成



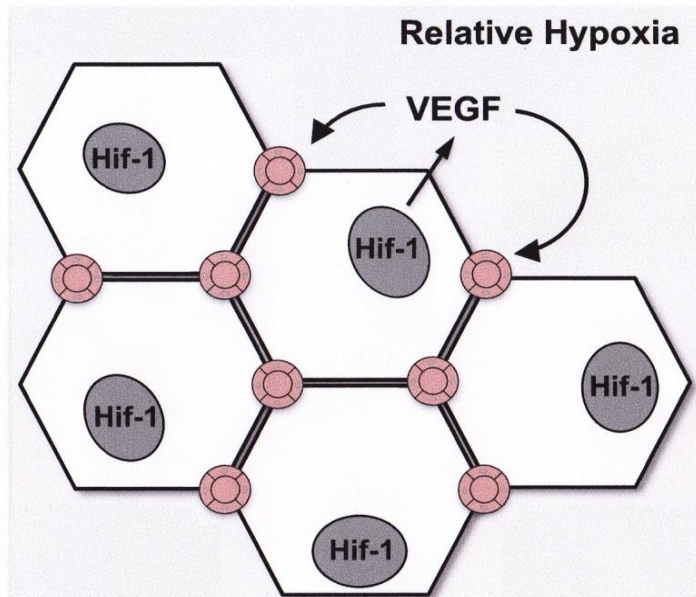
VEGF阻害薬
投与1か月後



VEGF阻害薬
投与5か月後

Dysregulation of angiogenesis in stressed hearts is causative to the development of heart failure

Hypertrophied Heart

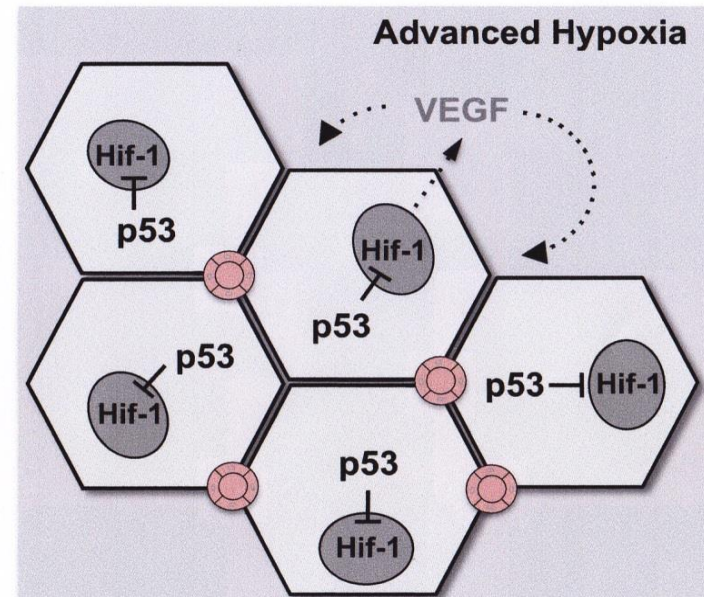


Maintained angiogenesis
by VEGF



Capillary vessel

Failing Heart



Reduced angiogenesis
by p53 accumulation



Cardiac myocyte

血栓塞栓症

(一部抜粋して要約)

- ・ 腫瘍細胞は血栓形成に関する凝固促進因子を産生する

- ・ 動脈血栓塞栓の頻度は低いが、化学療法との関連に注意

- ・ 化学療法：特に血管新生阻害薬の併用例に注意が必要

⇒ VTE risk 6 倍, 再発VTE risk 2 倍

Incidences and Risks of Arterial and Venous Thromboembolism Associated with VEGF signaling pathway inhibitors

Agents	VTE (%)		RR of ATE overall	ATE (%)		RR of ATE overall
	overall	G3-5		overall	G3-5	
bevacizumab (VEGF mAb)	11.9	6.3	1.33	3.3	2.0	1.44
pazopnib (TKI)	2.76	1.92	1.10	1.2	NA	4.61
sunitinib (TKI)				1.3	NA	3.1
sorafenib (TKI)				1.7	NA	2.39
axitinib (TKI)				1.2	NA	1.17
regorafenib (TKI)	2	NA	NA	NA	NA	NA
	<i>1 patient died from cardiac arrest</i>					
ramucirumab (VEGFR2 mAb)	3.98	2.45	NA	1.83	0.92	NA
lenvatinib (TKI)	5.4	3.8	NA	5.4	2.7	NA

VTE: venous thrombotic event, ATE: arterial thrombotic event,
 TKI: tyrosine kinase inhibitor, mAb: monoclonal antibody
 VEGF: vascular endothelial growth factor, RR: risk ratio

Li W et.al J Am Coll Cardiol 2015; 66: 1160-1178より改変



Multiple Tyrosine-kinase inhibitors (Bcr-Abl TKIs)

慢性骨髄性白血病（CML）

- ・ 1-2人/10万人/年 （我が国で1万1千人）
- ・ 好発年齢：50-60歳、すべての年齢で発症
- ・ 男性＞女性
- ・ 発症に放射線の影響があるともいわれている

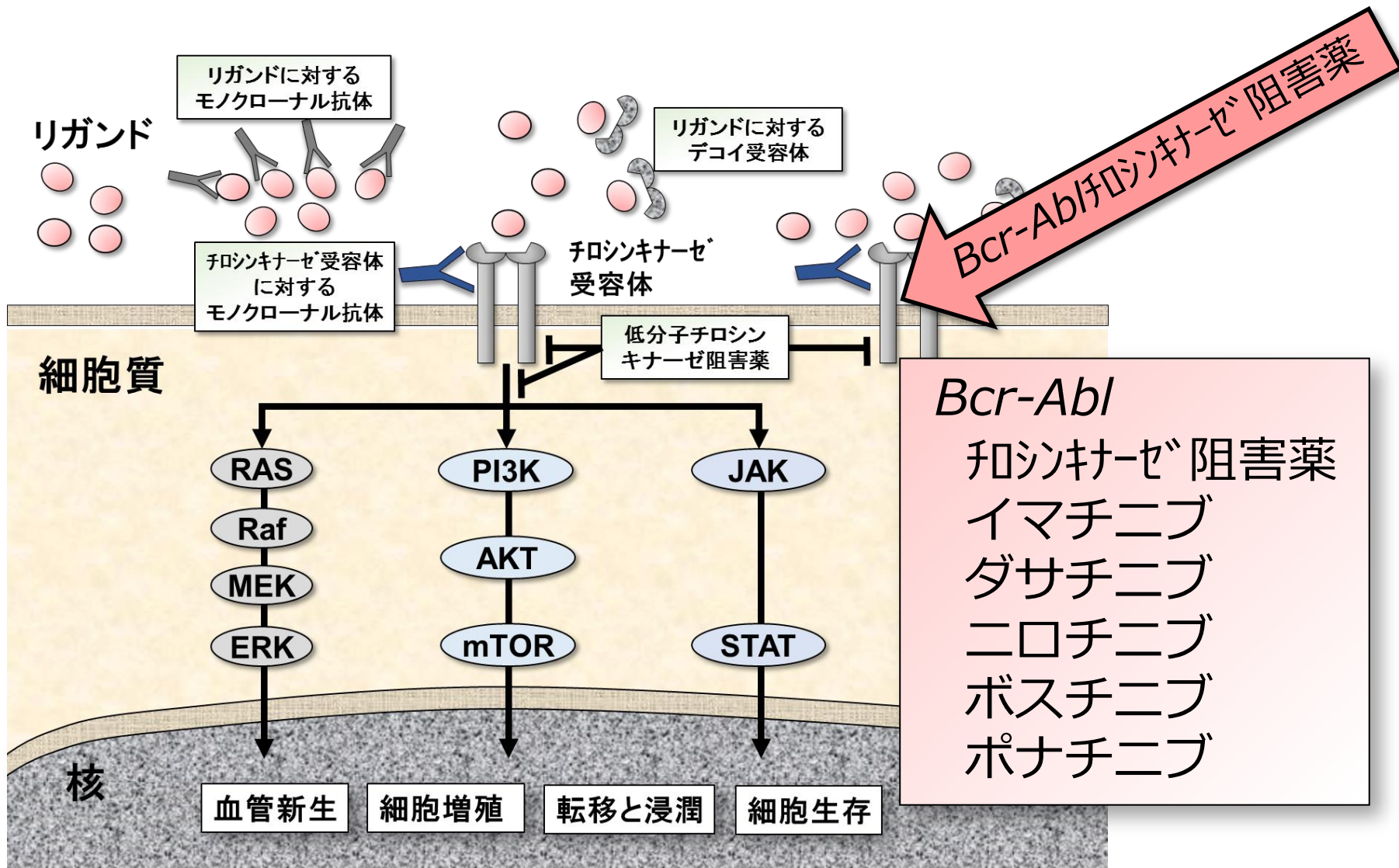
imatinib : Bcr-Abl tyrosine-kinase inhibitor

- ・ 血液学的完全寛解率 98 %
- ・ 細胞遺伝学的完全寛解率 87 %（IRIS試験）

O'Brien SG et al. N Engl J Med 2003;348:994-1004



がん治療におけるチロシンキナーゼ関連分子標的治療薬 における心血管への影響



PACE Trial: ponatinib (ICLUSIG®) in CML

active against muted BcrAbl: including the threonine-to-isoleucine mutation at position 315 (T315I)

Cortes JE et al. N Engl J Med 2013; 369: 1783-96.

	All Grade (%)	>Grade3 (%)
○Arterial thrombotic events	22.6	13.7
cardiovascular event	10.0	6.7
cerebrovascular event	10.0	3.7
peripheral vascular event	8.5	5.6
○Venous Thrombotic events	4.1	2.6

CML: Chronic Myelogenous Leukemia

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Activity of approved ABL1 tyrosine kinase inhibitors

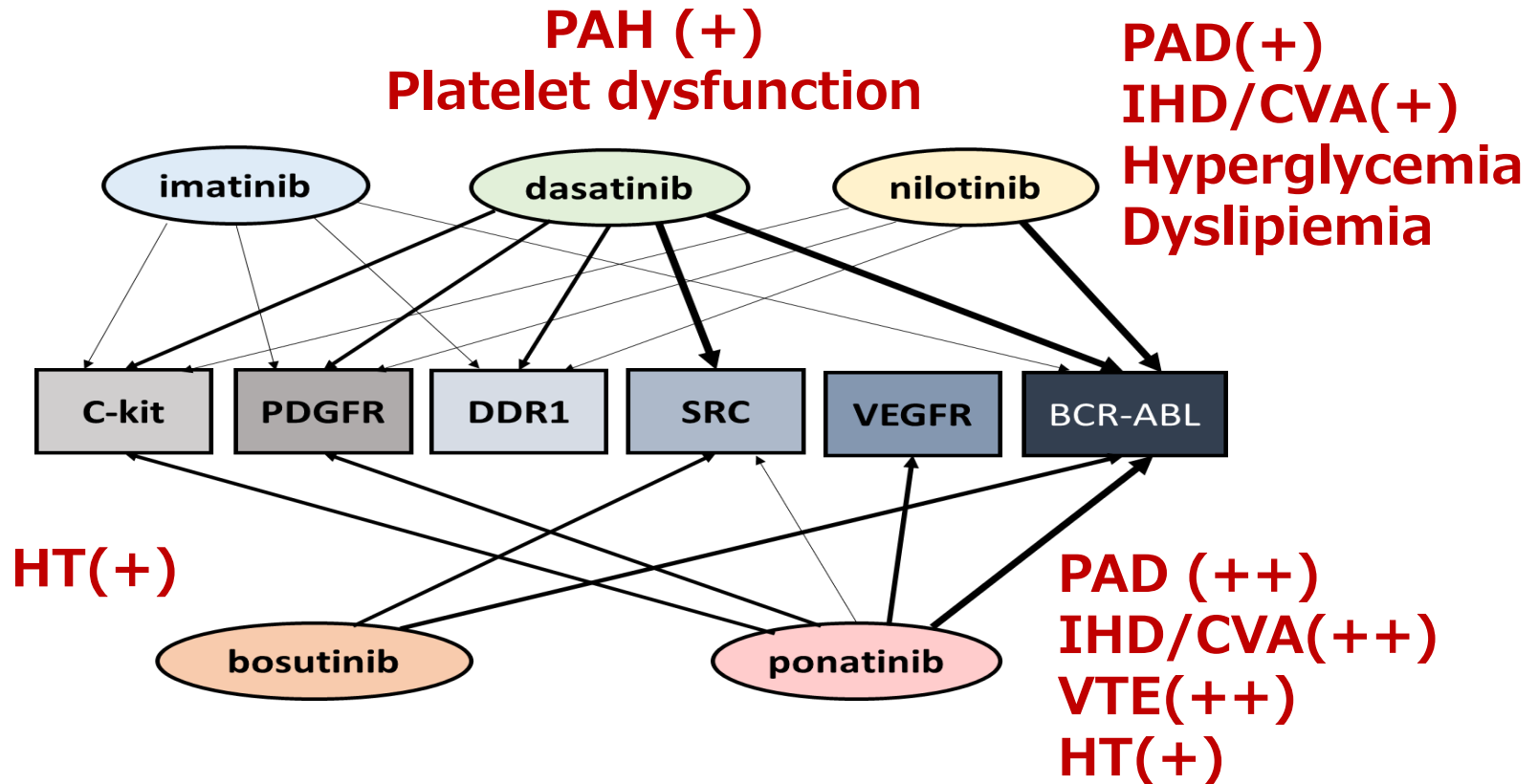
<i>Kinase/ TKI</i>	<i>bostinib</i>	<i>dasatinib</i>	<i>imatinb</i>	<i>nilotinib</i>	<i>ponatinib</i>
<i>Abl1</i>	100	105	83	98	101
<i>Abl'1 (T315I)</i>	93	68	9	15	100
<i>FGFR1</i>	79	47	0	0	101
<i>FGFR2</i>	95	73	3	0	100
<i>FGFR3</i>	83	34	1	0	101
<i>FGFR4</i>	3	9	8	0	98
<i>FLT1 (VEGFR1)</i>	97	39	5	0	101
<i>FLT3</i>	77	17	68	60	99
<i>FLT4 (VEGFR2)</i>	92	31	3	17	101
<i>KDR (VEGFR2)</i>	101	22	7	22	94
<i>KIT</i>	23	100	97	96	101
<i>PDGFRα</i>	77	100	98	103	103
<i>PDGFRβ</i>	95	100	91	93	102
<i>SRC</i>	96	101	5	23	102
<i>TIE2</i>	22	16	0	41	101

The numbers represent percent inhibition of kinase activity at 1 μ mol/L of inhibitor.

FGFR: fibroblast growth factor receptor, FLT(VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor) ,

PDGFR: platelet derived growth factor receptor, SRC, TIE2

Distribution of TKI-associated VAEs and other relevant toxicities, among the various TKIs in CML



PAH: pulmonary arterial hypertension, HT: hypertension

PAD: peripheral arterial disease, VTE: venous thromboembolism,

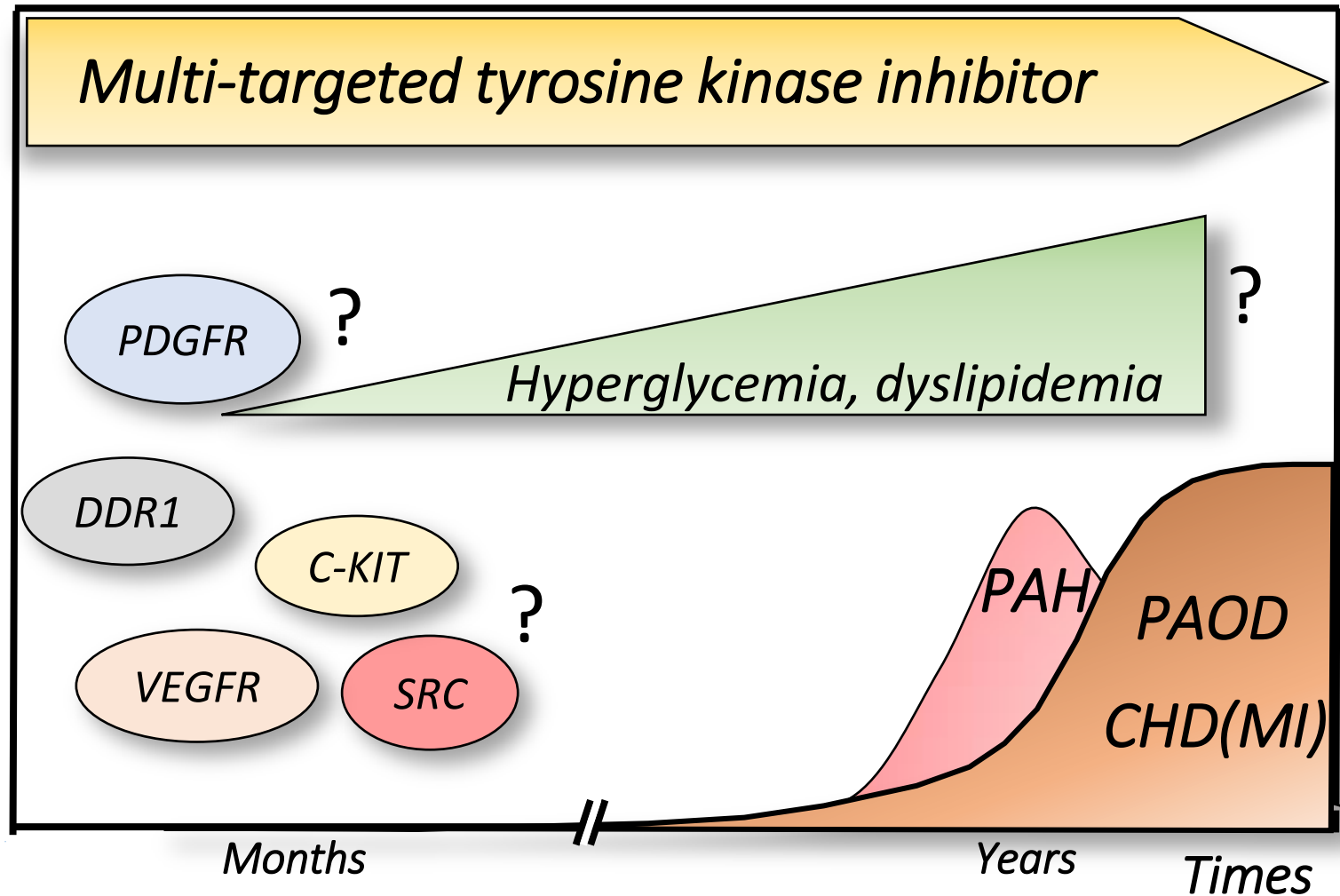
IHD : ischemic heart disease, CVA: cerebrovascular accident

Newly developed cardiovascular diseases

Endothelial
dysfunction

Endocrine
dysfunction

Thrombotic
embolization



PAH : pulmonary arterial hypertension, PAOD: peripheral arterial occlusive disease,
CHD : coronary heart disease, MI: myocardial infarction

多発性骨髄腫の治療における心血管毒性

多発性骨髄腫：血栓塞栓症

- ・ Mタンパク、プロテインC、S活性への影響、血管内皮障害、炎症性サイトカイン産生亢進、von Willebrand因子の上昇

1. 免疫調節薬 (IMiDs) ⇒血栓塞栓症

- ・ サリドマイド、・ レナリドミド、ポマリドミド

2. 併用薬

- ① プロテアソーム阻害薬 ⇒ 心障害：心不全、心停止
ボルテゾミブ (ベリクト®), カルフィルゾミブ (カイゾリス®)、
イキサゾミブ (ニラー®)
- ② デキサメタゾン (高容量ステロイド) ⇒ 血栓症

プロテアソーム阻害薬

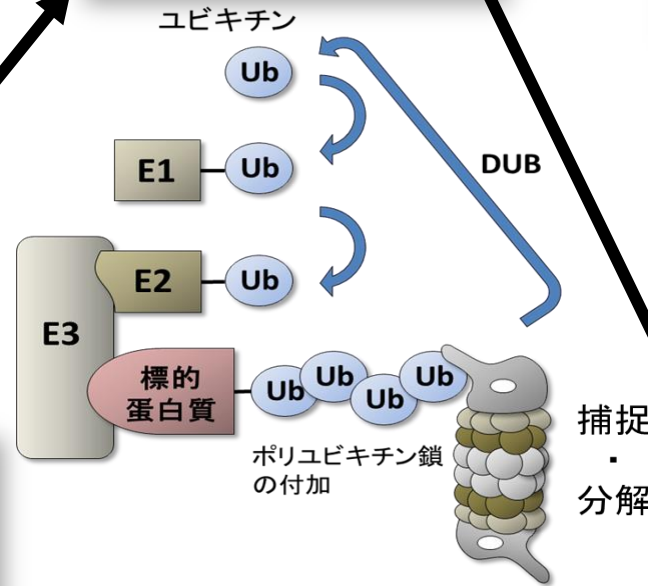
がん
がん細胞増殖
⇒変性蛋白質
異常産生

蛋白質産生亢進
⇒変性蛋白質
産生・蓄積
⇒ユビキチン化

がん
プロテアソーム活性↑
⇒ユビキチン化蛋白
代謝能力を高め
恒常性維持

プロテアソーム活性↓
⇒ユビキチン化蛋白
異常蓄積
⇒アポトーシス

心肥大・心不全
過度の酸化ストレス
⇒蛋白質の酸化修飾、
過酸化脂質修飾
⇒変性蛋白質が産生



ユビキチンシステム

プロテアソーム

心肥大・心不全
プロテアソーム活性↓
⇒ユビキチン化蛋白蓄積
蛋白質品質管理機構障害
異常蛋白質過剰蓄積
⇒不全心へと病態進展

がん症例における 静脈血栓塞栓症 の治療戦略



静脈血栓塞栓症（一部抜粋して要約）

- ・腫瘍細胞は血栓形成に関する凝固促進因子を産生する
- ・VTEは入院患者の**20%程度認め**、潜在的な症例も多い。
- ・化学療法と血管新生阻害薬の併用例に注意が必要
⇒**VTE risk 6 倍, 再発VTE risk 2 倍**
- ・VTEは臨床所見のスクリーニングが重要
⇒困難な場合がある（遊離血栓：症状乏しい症例あり）
⇒画像検査での偶発的な検出が多い
- ・VTEに対する治療：出血リスクと平均余命を考慮する
⇒抗凝固療法は非がん患者に比し**6 倍の出血リスク**

PE/DVT診断・治療・予防ガイドライン

推奨される抗凝固療法(JCS2009)

ワルファリンとヘパリン類の併用 (Class I)

初期治療

長期治療

未分画ヘパリン or
フォンダパリヌクス

ワルファリン

INR level: 1.5-2.5 (Class IIb)

再発リスクが出血リスクを上回る場合治療を継続

初期治療

- ・ 未分画ヘパリン : APTT測定 (/6hr毎)
目標APTT値 対照 × 1.5-2.5 (Class I)
- ・ フォンダパリヌクス 5-10 mg s.c. 1日1回

Clinical course and Effectiveness of Anticoagulant Therapy for VTE in Patients with Cancer

cancer patients with VTE, treated in our department between August 2011 and July 2014

Fondaparinux/UFH + *warfarin*

54 patients
(age 64.7 ± 12.2)

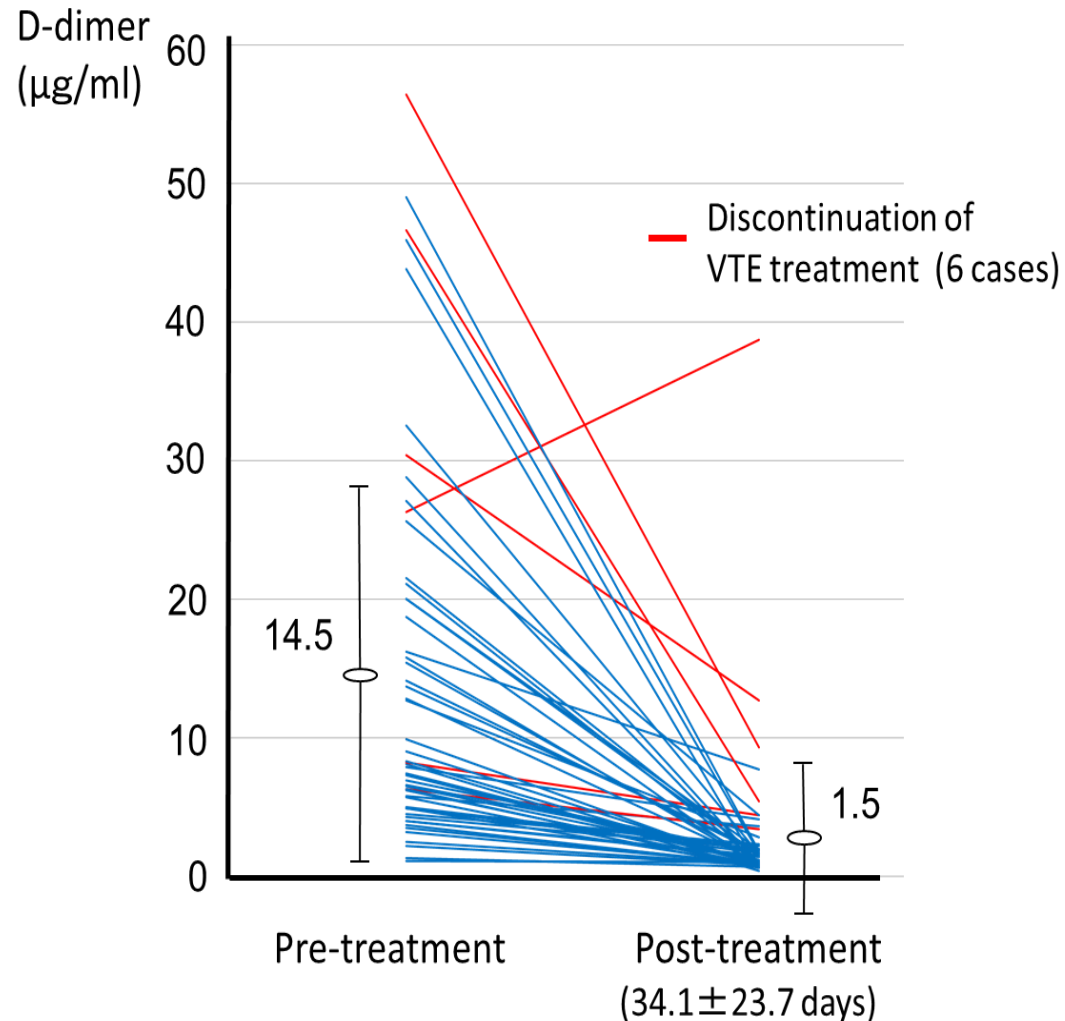
Oncologic treatment

surgery 68.5 %
chemotherapy 50.0 %

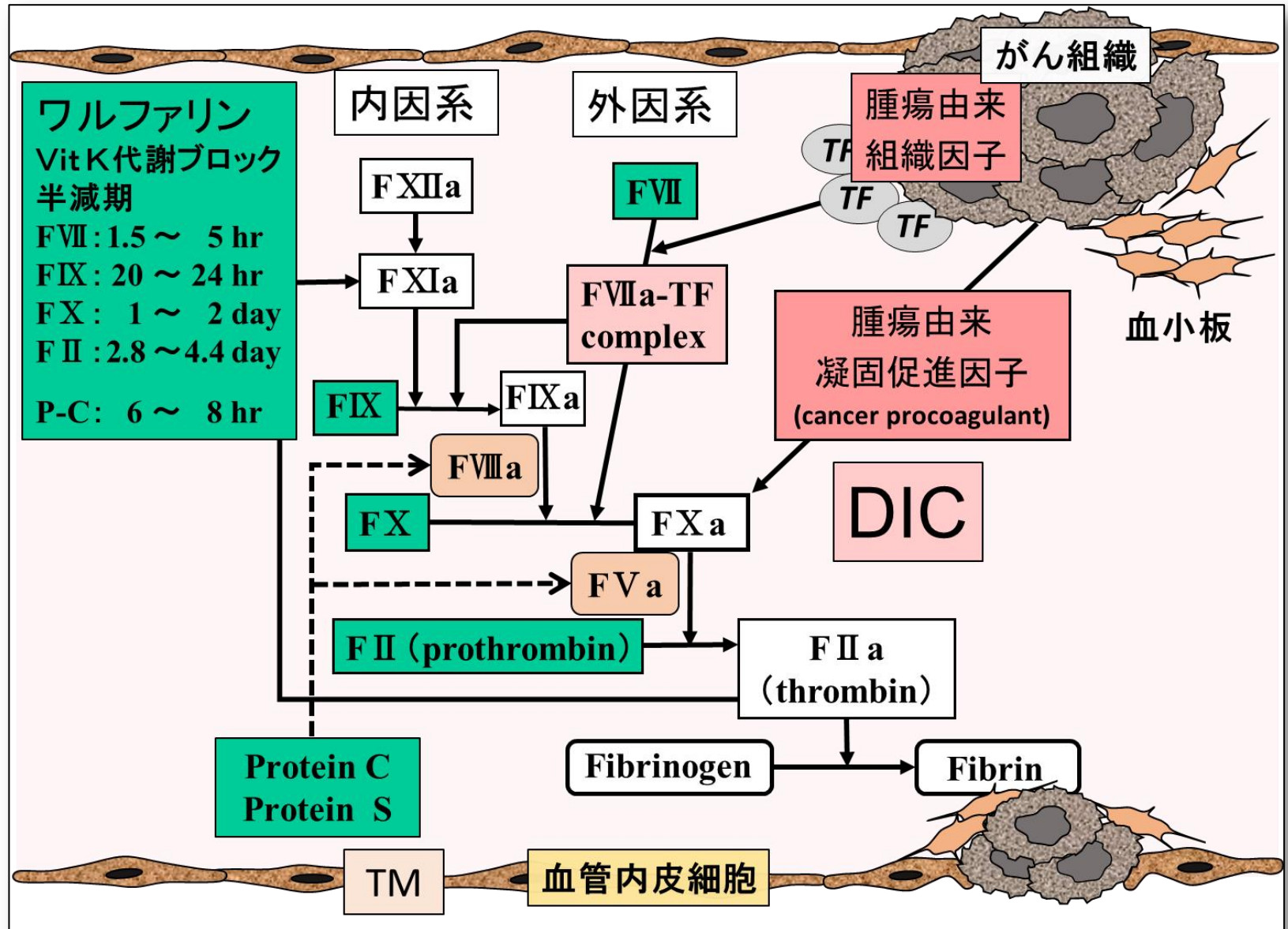
Metastasis(+) 57.4 %

Prognosis

death (with in 6 M)
29.6%



ワルファリンの作用（凝固 vs 凝固制御）



(筆者作成)

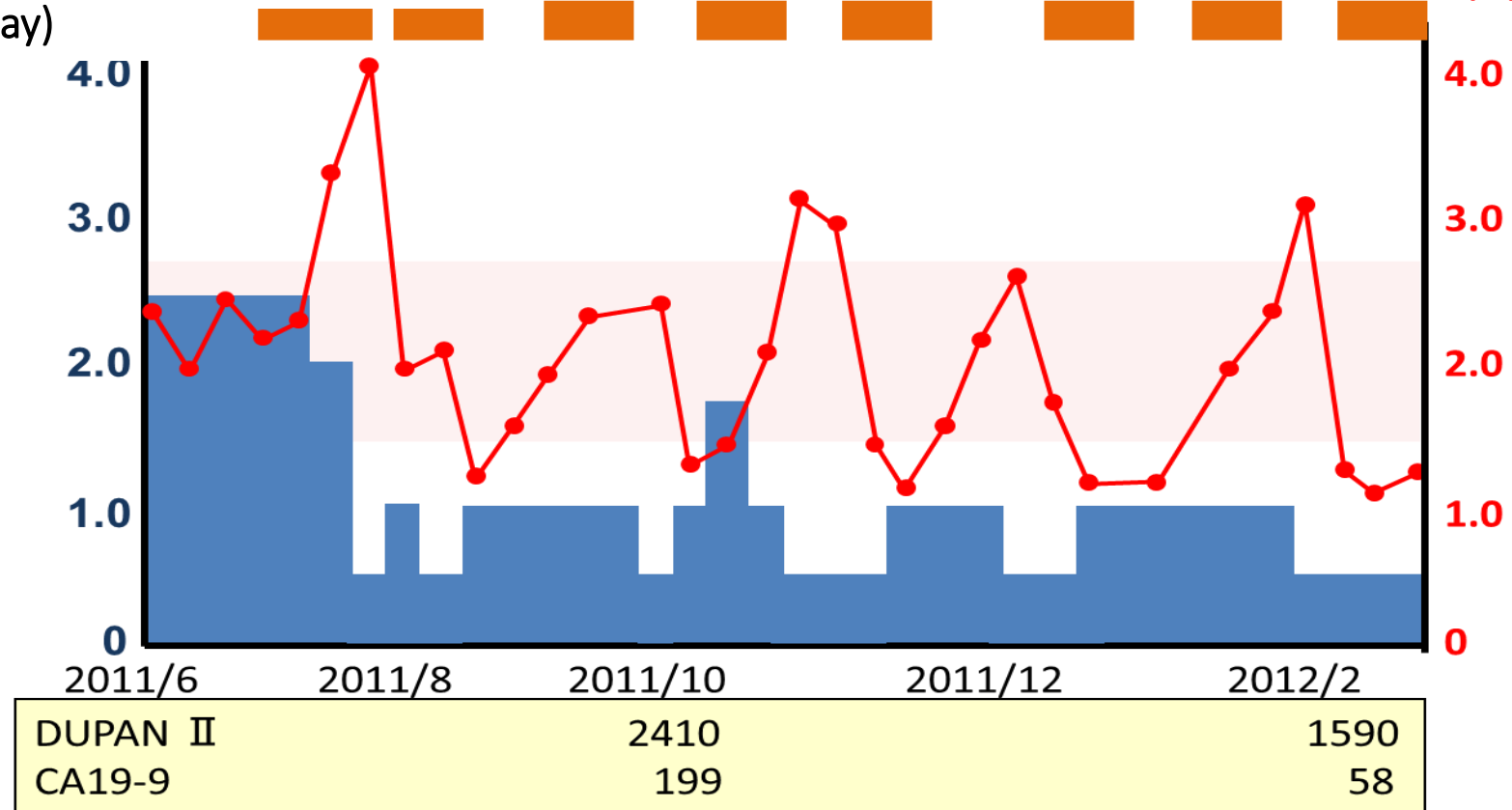
抗がん剤投与のためワルファリンコントロールが困難であった 大動脈弁置換術後に膀胱がんを合併した症例

Warfarin
Dose
(mg/day)

TS-1

62歳 女性:大動脈弁置換術後

PT-INR



TS-1(Fluoropyrimidine) drug metabolized by CYP2C9

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、
全ての症例が同様な結果を示すわけではない。



がん患者に対しワルファリンを投与する際の注意点

- ① 食事・全身状態に影響を受ける
摂食内容、全身衰弱、肝機能障害
- ② 遺伝子多型により効果の程度が異なる
肝代謝：CYP2C9、VitK代謝：VKORC1
- ③ 薬剤（抗がん剤）との相互作用
フッ化ピリミジン系抗がん剤(フルウラシル、カ°シタビンなど)
⇒CYP2C9で代謝されるため相互干渉作用あり
- ④ 制御系因子（Protein C, Protein S)の抑制
凝固阻止・線溶亢進の経路が抑制される
⇒血栓形成傾向となる時期がある！
- ⑤ DICに対して無効

Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report

***Factors that may influence which anticoagulant is chosen
for initial and long-term treatment of VTE***

<i>Factor</i>	<i>Preferred Anticoagulant</i>
<i>Cancer Parenteral therapy to be avoided Once daily oral therapy preferred</i>	<i>LMWH rivaroxaban, apixaban rivaroxaban, edoxaban</i>

LMWH: low molecular weight heparin

VTE and Cancer

<i>LMWH over VKA</i>	<i>(Grade 2C)</i>
<i>dabigatran</i>	<i>(Grade 2C)</i>
<i>rivaroxaban</i>	<i>(Grade 2C)</i>
<i>apixaban</i>	<i>(Grade 2C)</i>
<i>edoxaban</i>	<i>(Grade 2C)</i>

日本ではPE/DVTの治療薬として
LMWHは承認されていない

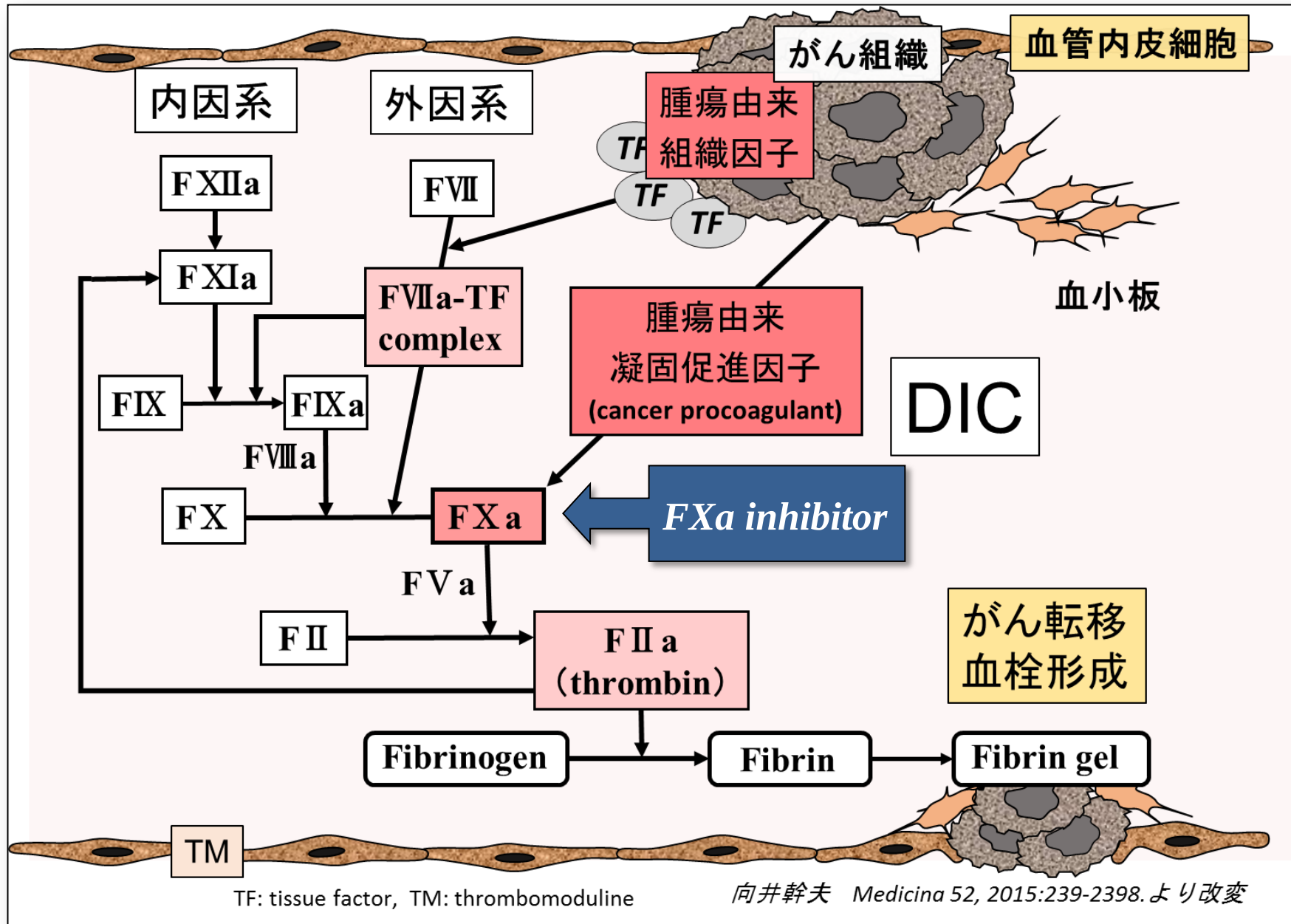
CHEST 2016; 149: 315-352.



がん症例における深部静脈血栓症に対する 直接作用型経口抗凝固薬（DOAC） (direct oral anticoagulants)



がんの血栓形成に対するDOACの作用



VTEに対する治療戦略のパラダイムシフト

<初期治療期>

<維持治療期>

<慢性期(長期二次予防)>

従来療法

ペパリン等

ワルファリン

ワルファリン

ブリッジング法：ペパリン等とワルファリンを重ねて投与

DOACによる治療戦略

ペパリン等

DOACへのスイッチング

スイッチング法：ペパリン等中止と同時にDOACsを開始

DOACによるシングルドラッグアプローチ

シングルドラッグアプローチ法：初期治療から維持治療まで

Goldhaber SZ. Lancet 2012; 379: 1835-46. より改変

向井幹夫 血液フロンティア 2016, 26: 375-381.

悪性腫瘍のVTE治療に関する各種ガイドライン

がんを有するVTE患者に対する抗凝固療法に関する記載(抜粋)

	ACCP 2015	ESC PE 2015	ASCO 2014
初期治療	VKAやNOAC よりも、 LMWHによる 長期治療を推奨	LMWHを推奨	LMWH(5-10日) を推奨
長期治療		LMWHを推奨 (NOACのデータ は限られている)	LMWHによる 長期治療を推奨 (NOACは現時点 では十分なデータ がなく推奨できない)
治療期間	3ヶ月あるいは さらに長期	3~6ヶ月	少なくとも6ヶ月

VKA: vitamin K antagonist, NOAC: Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant,
LMWH: low molecular weight heparin, ACCP: American College of Chest Physicians,
ESC: European Society of Cardiology, ASCO: American Society of Clinical Oncology

日本ではPE/DVTの治療薬としてLMWHは承認されていない



DOACをがん症例に投与する場合のポイント

1. がん症例：VTEの再発、出血の危険性、生命予後を考慮

易出血性病変を有するがん症例⇒抗凝固療法は非常に困難

検査：血小板 $5\text{万}/\text{mm}^3$ 以上、凝固因子の異常がない

Nicholas J. Short, and Jean M. Connors The Oncologist 2014;19:82-93

【point】 症例ごとに病態を検討し、治療のストラテジーを決定する

- ・ VTEに対する治療：出血リスクと平均余命を考慮する
⇒抗凝固療法は非がん患者に比し **6 倍の出血リスク**

2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity

2. がん症例：体重、腎機能のチェックが必要

初期治療期：未分画ヘパリン(フォンダパリヌクス)
vs ワルファリン vs DOAC

全身状態（術後など）、経口摂取の状況、併用薬の有無



DOACをがん症例に投与する場合のポイント

3. 維持治療期：長期間の抗凝固療法が必要
⇒アドヒアランス、薬剤相互作用が少ない薬剤

がん治療薬との相互作用

- ・ フッ化ピリミジン系薬（capecitabine、TS-1）⇒CYP2C9に注意
- ・ paclitaxel ⇒CYP3A4、P-gpに注意
- ・ 抗VEGF薬 ⇒CYP3A4に注意

- 【point】 DOACにより薬物相互作用**が異なることに注意
- ・ すべてのDOACはP-糖蛋白に関連する薬剤に注意

4. がん治療との関連：外科手術、化学療法、放射線療法の影響
⇒栄養不良・脱水に注意 腎機能、体重など頻回にチェック

- 【point】 DOACは基本的に増量できない**
⇒再発などの場合、未分画ヘパリンを投与することも考慮
DOACで減量できる薬剤がある

まとめ

1. がんと循環器疾患を合併する症例の増加によりがん診療に於ける腫瘍循環器（Onco-Cardiology）が注目されている。
2. がんが血栓を形成する事に加え、がん治療が血栓症の発症に影響を及ぼすことから、抗凝固療法は病態に合わせ適正に（積極的かつ慎重に）行なう事が重要である。
3. がん治療の進歩による予後の改善が、血栓塞栓を合併する症例の増加と長期の抗血栓療法を必要としており、新しい抗凝固療法が期待される。

