

シンポジウム

2. 循環器学と腫瘍学の新たな接点—腫瘍循環器学の課題と将来—

司会 東北大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学分野 石岡千加史
司会 埼玉県立がんセンター総合内科 岡 亨

司会者のことば

高齢化社会を迎えて久しいわが国では、1981年以降、死因の第1位が「がん（悪性腫瘍）」であり、現在、第2位が心疾患（高血圧症を除く）である。また、心血管系疾患を合併する悪性腫瘍患者が年々増加している。これらの疫学データの主要因は日本人の高齢化であるが、進行がんの病態が心血管系疾患のリスク因子であること、がん治療の進歩に伴い進行がん患者の生存期間が延長する一方で一部の治療が心血管系疾患の合併リスクを高めることも一因である。とりわけ、2000年以降、進行がんを対象とするがん分子標的治療薬の開発が加速し、一部の薬剤の副作用により、心血管系合併症を有する患者が増加している。このため、進行がん治療に際して、心血管系疾患の診断と治療が以前にも増して重要になった。しかし、これまで循環器内科医と腫瘍内科医の診療上の連携は十分に行われてこなかった。このような背景から、腫瘍循環器学(Onco-cardiologyまたはCardio-oncology)

が内外で注目されるに至った。わが国においては2017年10月に日本腫瘍循環器学会が設立され、2018年11月に第1回学術集会在開催され年々演題数と参加者が増加している。腫瘍循環器学は、がん治療を最適化するために循環器内科医と腫瘍内科医が協同で取り組む新しい領域の学問である。

本シンポジウムでは、「循環器学と腫瘍学の新たな接点—腫瘍循環器学の課題と将来—」をテーマとし、腫瘍循環器学の最新の話題として、がん治療関連心疾患（心不全や不整脈）とがん関連血栓塞栓症、がん専門病院における腫瘍循環器学の実践、腫瘍循環器学のこれからの研究にフォーカスすると共に、日常診療における腫瘍循環器学領域の課題を取り上げる。腫瘍循環器学は2023年度からスタートする本邦の第4期がん対策推進基本計画にがん関連学際領域として取り上げられる。このシンポジウムを通して腫瘍循環器学への理解が深まることを期待したい。

1) がん治療関連心疾患—現状と課題—

神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科 南 博信

Anthracyclineの心毒性は1970年代から認識され、その軽減のため持続投与なども試みられたが抗腫瘍効果も低下してしまう。DexrazoxaneがDoxorubicinの心毒性を予防することを示したが、比較試験に参加していなかった日本では使用できない。心毒性による治療中止はがんの治療成績を落とす。我が国でも心毒性対策開発の研究体制の構築が必要である。ランダム化比較試験でenalaprilとcarvedilolの併用が心機能低下を予防することが示唆されたが、収縮期血圧が90 mmHg以下までenalaprilを増量する必要がある。がん治療医のみでは管理困難である。また、トロポニンやBNP、GLPが心毒性のバイオマーカーになりうるが、今後これらをどう活用していくか、がん治療医と循環器内科医の協力体制構築が求められる。

分子標的薬などがん薬物療法の進歩により治療成績は向上したが、分子標的薬は心毒性や血管毒性を有するものが多い。血管内皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬は高血圧をきたすが、これは薬理作用に基づくもので効果のバイオマーカーでもある。高血圧で安易に減量すると効果も減弱する。専門医と協力して血圧を

管理し効果を維持しなければならない。また、従来のBcr-Abl阻害薬が効かないT315I変異を伴ったCMLにはponatinibが有効であるが、高頻度に冠動脈閉塞を合併するため安易に減量して使用されてきた。ところが、減量は治療効果を落とすことが比較試験で示された。使用開始前に循環器的視点からのリスク評価が必要である。免疫チェックポイント阻害薬は多くのがんの治療体系を変えたが、副作用として心筋炎を起こす。その対応には循環器科医の協力が必須である。

がん関連静脈血栓症に対してDOACのうちApixabanとEdoxabanの有用性が大規模第III相比較試験で示された。ところが、Apixabanを日本人のがん関連静脈血栓症で評価したところ、出血イベントが多く試験は中止された。日本人ではApixabanの血中濃度が高いためである。我が国での適切な臨床開発が求められる。

がん治療の進歩に伴い心血管系の合併症も多彩かつ高頻度になり、適切ながん治療のためには腫瘍内科医と循環器科医が協力し病態解明・治療開発を我が国で推進する必要がある。国際臨床試験等で民族差を適切に評価することも重要である。

2) がん患者の血栓塞栓症～現状と課題～

獨協医科大学内科学（血液・腫瘍） 三谷 絹子

がん関連血栓症（Cancer associated thrombosis：CAT）には、動脈性血栓症（arterial thrombosis：ATE）と静脈性血栓症（venous thrombo-

sis：VTE）があり、後者はさらに深部静脈血栓症（deep venous thrombosis：DVT）と肺塞栓症（pulmonary embolism：PE）に分類される。全VTE患者における活動性ががん患者の占める割合は23%、がんの既往歴があるものは8%である。

各演者の略歴は133頁に記載

CATは増加しつつあり、それ以外のVTE患者に比べて再発率・大出血併存率及び死亡率が高い。CATは感染症と並び癌患者の死亡原因の第2位である。VTEの発症頻度はがん種により異なり、膀胱癌、悪性中皮腫、原発不明癌に多く、造血器腫瘍では多発性骨髄腫に多い。CATはがん細胞が凝固促進因子を分泌して血管内の凝固カスケードを活性化することによって発症する。一方、同時に分泌される炎症性サイトカインは血管内皮細胞を活性化し凝固の場を準備する。CATの発症要因には、がん関連因子、患者関連因子、治療関連因子があり、治療関連因子としては、抗がん薬に加え昨今導入されている分子

標的薬（血管新生阻害薬、免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬等）が注目されている。治療に関しては、末梢型DVTは画一的な治療をすべきではないが、中枢型の場合には、初期には未分画ヘパリン・ Фондаパリヌクスで治療し（本邦では低分子ヘパリンは保険適用外である）、維持期・延長期には直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）のエドキサバン、アピキサバンあるいはリバーロキサバンが使用される。消化管癌では特に出血に注意する。今後は、DOACの適切な選択、投与期間、予防投与の有効性等を評価することが課題である。

3) ハイボリュームセンターにおける腫瘍循環器学の実践

がん研究会有明病院腫瘍循環器・循環器内科 志賀 太郎

当会、がん研究会は1934年にがん研究会附属病院を開設し、以後日本のがん治療の最前線を走ってきた。2005年に現在の東京有明地区に移転し、1日平均外来患者数1,800人、病床数686床のがん専門病院となった。手術数は年間8,800件以上、内視鏡治療年間3,000件以上、6台のリニアックでの先進的な放射線治療、外来がん治療室は75床で1日平均140名の外来患者が抗がん剤治療を受けている。多くの分野において診療数は日本トップクラスであり、まさにがん診療のハイボリュームセンターとして臨床面において機動性、スピードを強みとし、より質の高い診療を目指している。

一方、この強みに対して問われるのが安全性の確保である。多くのがん治療薬による副作用の管理、高齢者への安全ながん治療提供の検討等、ここで深く関わる学術分野が腫瘍循環器学である。腫瘍循環器学をいかにがん診療に深く浸透させるかが、がん診療の安全性の向上に大きく関与するといっても過言ではない。腫瘍循

環器の診療で主となるのが、がん治療関連心機能障害（Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction：CTRCD）とがん関連血栓症（Cancer Associated Thrombosis：CAT）である。放射線関連心疾患（Radiation-Associated Cardiac Disease：RACD）はCTRCDに含まれるが、しばしばCTRCDとは別に扱われることが多い。CTRCDによる心機能低下、心不全、DVTや肺塞栓などのCATががん治療中に発生する事で、発生した心血管疾患の重大さもさることながら、適切ながん治療の遅延を余儀なくされ、がん予後を結果的に悪化させる懸念もあり、がん診療中の腫瘍循環器診療の適切な介入が極めて重要な役割を果たす。ハイボリュームセンターの腫瘍循環器診療では、安全ながん診療の維持、また理想的ながん治療の遅滞をなるべく回避できるよう、がん診療科との連携に注力してきた。まだ良好な連携構築は道半ばであるうえ、ハイボリュームセンターならではの課題もある。特に、がん治療後、サバイバー期の循環器的事象

発症に対する診療形態の整備が十分とは言えない点が挙げられる。特に、CTRCDやRACDについてはこの問題について十分に議論をしていく必要があると考えている。

本セッションではハイボリュームセンターにおける腫瘍循環器学の実践として、本領域について皆様と情報共有ができればと考えている。

4) 腫瘍循環器学の基礎研究と今後の展開

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 坂田 泰史

がん治療薬はがん患者の予後を改善しているが、一方その治療薬により心機能が低下することも知られており、これをがん治療関連心機能障害 (cancer therapeutics related cardiac dysfunction: CTRCD) と呼ぶ。CTRCDを来す治療薬には、よく知られるアントラサイクリンに加えて、トラスツズマブ、フッ化ピリミジン系薬剤など殺細胞性がん治療薬、さらに血管内皮増殖因子経路阻害薬、プロテオソーム阻害薬やサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬など分子標的薬なども原因因子となり得る。薬剤ごとに心筋傷害機序は異なるため、CTRCDの管理方法は、臨床データ、さらには動物実験から得られる知見も参考にしながら考える必要がある。

もっとも基礎的研究が進んでいるのが、1960年代から臨床応用がされ、現在も多く用いられているアントラサイクリンによる心筋傷害である。アントラサイクリン心筋症の分子メカニズ

ムは多くの研究がなされており、機序として、1) 活性酸素種の過剰産生、2) ミトコンドリア内の過剰な鉄蓄積、3) アントラサイクリンとトポイソメラーゼの相互作用などが考えられている。そのうち、2)の鉄蓄積メカニズムでは、アントラサイクリンが鉄と直接結合し、アントラサイクリン-Fe³⁺複合体を形成することによりスーパーオキシドが産生され、心筋傷害を来すと考えられており、鉄キレート作用をもつデクスラゾキサンは、予防的心保護薬として欧米では適応認可されている。しかし、他の鉄キレート剤は必ずしも心保護効果を示さず、本当に2)のメカニズムに効果を上げているのかは不明である。

今後は、アントラサイクリンによる心毒性の遺伝的リスク、また患者から得たPS由来心筋細胞により、より心毒性の病態解明やリスク予測が進むことが期待されている。