
第3章 支持・緩和医療

4. 心・血管障害

Q1

心血管障害を有する高齢者には提供できるがん治療と提供できない治療があるか？がん治療中における留意点は何か？

A1

心血管障害を有する高齢者はがん治療リスクが高く治療に伴う心血管系副作用（心毒性）を合併しやすい。そこで、アントラサイクリンなどの心毒性を有する抗がん薬を投与する際には、リスクの層別化による心毒性発症の予測と適切なストラテジーを選択し、治療開始後のモニタリングにより早期発見・治療を行なうことで適正ながん治療が可能である。

【解説】

がん治療の進歩によりがん患者の予後が大きく改善する一方で、高齢化するがん患者において心血管障害を有する事はがん治療による心血管合併症（心毒性）の増加とともに病態ならびに予後に大きく影響を及ぼす因子である。そもそも高齢者は、生理機能、免疫能の低下に加え Comorbidity として腎障害や高血圧、糖尿病などの生活習慣病を高率に合併する。実際に、アンストラサイクリンを投与された65歳以上の非ホジキンリンパ腫の患者で高血圧症 73.1%、脂質異常症 53.6%そして糖尿病 31.9%と高率に合併していた¹⁾。生活習慣病を合併する高齢者はがん治療前に心血管障害に対する投薬治療を受けていることが多く、心毒性発症リスクが高いばかりでなく薬物動態ならびに薬物間相互作用に注意が必要である。実際、高齢者における多剤を併用している状況は、代謝機能が低下し各臓器の予備能低下を伴うことが多く、予想外の薬物相互作用が生じることで心毒性を合併する可能性が高い。したがって、心血管障害を有する高齢者に対してがん治療の適応は、生命予後も合わせた慎重な検討が必要である。実際に心毒性を有する抗がん薬の投与した場合、合併症発症率は高齢者で著明に上昇する。最も重要な心毒性の一つであるがん治療関連心筋障害（cancer therapeutics related cardiac dysfunction: CTRCD）において、アントラサイクリン投与後にトラツズマブが投与された症例の心不全/心筋障害累積発症率（5年間）における年齢の影響に関し、年齢 55歳未満：7.5%、55-64歳：11.4%、65-74歳：35.6%、75歳以上 40.7%と加齢に伴い高い発症率の増加が報告されている²⁾。

その一方で高齢者における身体・生理機能には個人差が大きく、心毒性の出現は必ずしも暦年齢に依存しない。したがって、高齢というだけでがん治療を回避する理由とはならない。そこで、心血管障害を有する高齢者がん患者に対しがん治療を行う際には、患者ごとにごん治療の適応を十分考慮した後、治療前の心血管リスク評価によるリスク層別化を行い患者の病態に適した治療戦略を選択する。そして治療開始後に専門医（循環器医）と共に慎重なモニタリングを行うことで患者の安全とがん治療の適正化を図る^{2) 3) 4)}。心毒性を有する抗がん薬を投与する場合に、薬剤の特徴に合わせた検査スケジュールで治療前ならびに治療後で心毒性のモニタリングを施行し心毒性の早期発見を心掛ける。CTRCDを早期に診断するために、心機能のゴールドスタンダードである左室駆出率（LVEF）を心エコー検査またはMUGA スキャンを用い評価する。また、LVEFのみで心筋障害の微妙な変化を検出することが困難な場合もあり心筋ストレインエコーや心筋バイオマーカー（トロポニン、BNP など）を併用することでより早期の変化を検出することが可能である。実際に、アンスラサイクリン系抗がん薬の場合、用量依存性ならびに一度発症すると不可逆性を有する事から、高齢者の場合に総投与量が 240～300 mg/m²の時点または 3 ヶ月毎に上記の各指標に関するチェックを行い早期診断に務める。分子標的薬であるトラスツズマブは用量依存性がなく薬剤中止による可逆性を有することから、投与開始後 3 カ月毎にチェックを行うことで CTRCD の早期診断と共に適切な休薬により対応する。また血管新生阻害薬の場合には投与早期から出現する血圧、蛋白尿などの特有の副作用をモニタリングする頃でがんに対する効果とともに心毒性の良い指標となる。しかし、プロテアソーム阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬など最近の新しい抗がん薬に認められる心毒性は頻度が少ないものの未だ不明な点が多く注意が必要である。したがって、心毒性モニタリングは、腫瘍医を中心に循環器専門医、外来化学療法室におけるメディカルスタッフの協力の元で行う。患者ならびに家族に対する教育も重要である。心毒性に対する治療は、心不全治療ガイドラインに沿って施行する。心毒性発症早期より ACE-I, ARB, beta-blocker、スピロラクトンなどの投与を積極的に施行することで患者さんの安全と共に適正化を目指す^{5) 6)}。

文献

- 1) Hershman DL, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26:3159-3165
- 2) Bowles EJ, et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. J Natl Cancer Inst. 2012;104:1293-1305

- 3) Zamorano JL, et al. ESC Scientific Document Group. 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). *European Heart Journal*. 2016;37:2768-2801
- 4) Biganzoli L, et al. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;43:19-26
- 5) Aapro M, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol*. 2011;22:57-67
- 6) Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res*. 2016;118:1008-1020

Q2

凝固異常および血栓症を有する高齢者には提供できる治療と提供できない治療があるか？がん関連血栓症における留意点は何か？

A2

がんと血栓症には密接な関連がありがん患者の多くは凝固異常を有する。さらに、がん関連血栓症は高齢がん患者における発症頻度が高い。また、がん関連血栓症に対する治療は、血栓症再発ならびに出血のリスクが高く注意を要する。高齢者がん患者は凝固・線溶異常に伴う播種性血管内凝固異常症候群を発症することも多く、これらのリスクを念頭において診療を行うことが重要である。

【 解説 】

がんと血栓には密接な関係があり、凝固異常ならびに血栓形成はがんの進展ならびに転移する機序に大きく関与している。そこで、がん患者に発症する血栓症をがん関連血栓症 (cancer associated thrombosis: CAT) としてがん以外の原因で発症する血栓症と分けて対応する。CAT は静脈血栓症 (venous thromboembolism: VTE) や動脈血栓症 (arterial thromboembolism: ATE) に加え、播種性血管内凝固異常症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) などの凝固異常に伴う微小血栓や微小循環障害など幅広い病態を有している¹⁾。さらに高齢がん患者は CAT ならびに出血のリスクが高くがん治療を行なう際に病態を十分検討した上でがん治療計画ならびに治療後のモニタリングを行なう。

がんに合併する血栓症として最も頻度が高い VTE は、がん患者全体の 8% 程度、入院症例の約 20% に発症し、非がん患者に比較して 6-7 倍の頻度で認める。その中で、急性肺動脈血栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) は好発年齢が 60 歳台から 70 歳台である²⁾。PTE を合併した高齢がん患者は重症化する傾向にあり 30 日間死亡リスクが少なくとも 3.2% 以上の中等度リスクを有する³⁾。また、VTE 全体はがん症例において増加傾向が続いており、特に治療関連血栓症が増加している。殺細胞性抗がん薬においてプラチナ製剤 (シスプラチン等) とタキサン系抗がん薬が、分子標的薬では血管新生阻害薬と免疫調節薬 (サリドマイドなど) などが血栓発症の頻度が高く投与する場合注意が必要である。さらに、がん手術周術期において高齢者は VTE 発症リスクが高く、周術期予防として術後の早期離床、早期歩行、弾性ストッキングの使用などが推奨されている。VTE に対する抗凝固療法として我が国では発症後 1 週間までの初期治療はヘパリン類 (未分画ヘパリン・フォンダパリヌクス) の非経口薬を中心に、病態によって経口薬としてワルファリン、直接経口抗凝固薬 (DOAC) が投与される。さらに、維持治療期 (1 週間～3 ヶ月間) において経口抗凝固薬の投与を継続する。3 ヶ月以降の延長治療は、がん症例に対してがんが治癒するまで出血などのリスクを考慮した上で施行する。しかし、がん症例は VTE 再発率が高い一方で出血リスクは非がん症例に比べ約 6 倍であり、長期抗凝固療法は慎重に行なう³⁾。抗凝固療法はがん治療と平行

して施行される場合も多く、凝固異常や血小板減少を伴う場合の投薬は困難な場合がある。特に高齢がん患者は、摂食状態や全身状態が不安定となることが多く、肝・腎機能が増悪しやすく抗凝固療法を行う際には適切なモニタリングが重要である。

一方、がん治療に伴う ATE は比較的頻度の低い合併症であった。しかし、発症すると脳梗塞、心筋梗塞そして末梢動脈閉塞症といった重篤な病態を呈する。特に、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの動脈硬化危険因子を有する高齢者は ATE 発症のリスクが高い。さらに、DIC などの凝固異常が原因で発症する非細菌性血栓性心内膜炎 (non-bacterial thrombotic endocarditis: NBTE) は大動脈、僧帽弁に疣贅を形成し、多発性血栓塞栓症を合併する。NBTE は高齢者剖検例の約 1 割に発症し、その半数はがん症例でありその多くが腺癌であった。がんに伴う病的凝固異常の合併により ATE を発症する症例は少なくなく、以前は 1%程度と言われていたが ATE の頻度は最近の報告で 4.7%と対照群の 2%に比較して 2 倍以上の高い頻度を示していた⁴⁾。ATE の発症頻度が増加した原因としてがん化学療法の進歩により血管新生阻害薬に代表される血管内皮組織を標的とする分子標的薬の使用頻度の増加が挙げられる。さらに、放射線療法においても直接照射される可能性が高い頸動脈並びに冠動脈において治療後数年経過した後動脈硬化性変化に伴う ATE が出現することが知られている^{5) 6)}。高齢がん症例における心房細動に伴う血栓塞栓症も増加しており CAT の中で ATE は最も注目されている心毒性の一つである。ATE に対する治療は、主にヘパリン類が投与され経口抗凝固薬としてワルファリンが用いられる (心房細動を有さない ATE に対して DOAC は本邦保険適応外)。また血管新生阻害薬投与の際に動脈硬化危険因子を多く有する症例において ATE 発症予防としてバイアスピリンの投与を考慮する。なお、予防投与に関する効果並びに危険性については、今後症例を重ねエビデンスの蓄積が必要である。

一方、進行性がん患者とともに高齢がん患者は、DIC などの凝固・線溶系異常を呈する症例の頻度が高い。がん腫ごとに DIC の発症頻度は異なり肝細胞がん、肺がん、胃がん、結腸がんなどに多く認め、多臓器不全や出血症状を発現し予後不良となる症例が少なくない⁷⁾。そこで、高齢者にかかわらずがんに関連する DIC の診断ならびに治療は国際血栓止血学会 (ISTH) の学術標準化委員会 (SSC) から公表されているガイドランス⁸⁾を参考にして行う。DIC 治療の原則は原因の除去であり、がんに対する化学療法と並行して行うことで DIC の治療成績が向上し長期生存も期待できるという報告⁹⁾や、プロテイン C 活性化を介する可溶性トロンボモデュリン製剤など新たな治療法が出現し期待されている¹⁰⁾。

高齢者に対するがん診療は、血栓症の発症とその原因である凝固・線溶系異常により出血リスクが高いことを念頭に置いて行う必要がある。がん治療において定期的に臨床症状ならびに凝固・血栓学的検査値を確認するとともに、異常が認められた場合には早期に対処することが重要である。

文献

- 1) Bick RL, et al. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 109-1111.
- 2) Nakamura M, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J.* 2014; 78: 708-717.
- 3) 日本循環器学会、他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (JCS 2017年改訂版) . 2018; http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
- 4) Navi BB, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 926-938.
- 5) Zamorano JL, et al. ESC Scientific Document Group. 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). *European Heart Journal.* 2016; 37: 2768-2801.
- 6) Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res.* 2016; 118: 1008-1020.
- 7) 中川雅夫. 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会研究業績報告書. 平成10年度 1999. pp57-64.
- 8) Thachil J, et al. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 671-5.
- 9) Ouchi K et al. Retrospective analysis on the clinical outcomes of recombinant human soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation syndrome associated with solid tumors. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23:790-8.
- 10) Tamura K et al. Recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) to treat disseminated intravascular coagulation in solid tumors: results of a one-arm prospective trial. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20: 821-8.