

がん患者における静脈血栓塞栓症と抗凝固療法に関する研究

Studies on Venous Thromboembolism and Anticoagulation Therapy in Cancer

Patients

平成 27 年度入学 平出 誠 (Hiraide, Makoto)

指導教員 高橋 晴美

がん患者の多くは血液凝固能亢進状態にあり、静脈血栓塞栓症 (VTE) の発症頻度は 4%-20% と報告されている。がん患者では血栓塞栓症による死亡が、がんの進行による死亡に次いで 2 番目に多く、がん患者の生命予後に及ぼす VTE の影響は大きくなってきている。血栓症の発現には、腫瘍による静脈圧迫・静脈内浸潤、長期臥床、手術治療、静脈内カテーテル留置、がん化学療法、ホルモン治療などが血栓のリスクとして関与することが知られており、がん患者は非がん患者と比較し、VTE 発症リスクが 4.1 倍、がん化学療法を施行することでそのリスクは 6.5 倍まで上昇することが報告されている。¹⁾しかし、本邦のがん患者における VTE 発症頻度やリスク因子についての報告は少なく、欧米諸国で用いられている VTE リスク評価スコアが日本人に適応できるのかは現状では明確になっていない。一方で、がん患者では非がん患者と比較し、出血リスクも高いことが報告されており、抗凝固療法を施行するがん患者の VTE 治療マネジメントはがん診療における重要課題のひとつとなっている。

これらの背景から、第一部では、本邦の肺がん患者における VTE 発症頻度を調査し、日本と欧米諸国における VTE 発症リスク因子の相違の有無を検討した。次に第二部では、抗凝固療法で用いられるワルファリン (WF)

と肺がんの標準治療薬として特に本邦で期待されているチロシンキナーゼ阻害薬（TKIs）の併用群と非併用群（TKIs 以外の抗がん薬治療群）を対象として、WF の抗凝固効果に及ぼすそれらの薬剤の影響を比較した。更に、WF と TKIs 併用前後におけるプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の変動に着目し、WF の抗凝固効果に及ぼす各種 TKIs の影響を評価した。

1. 日本人肺がん患者における VTE 発症リスク因子に関する検討

米国臨床腫瘍学会（ASCO）では、がん患者における血栓形成性リスクに関わる項目として、がん関連因子、治療関連因子、患者関連因子そしてバイオマーカーを提示しており、それら进行评估するスコアリングモデルとして Khorana VTE リスクスコア（KRS）や Vienna VTE リスクスコア（VRS）が提唱されている。KRS は①がんの原発部位（胃・膵: 2 点、肺・リンパ腫・婦人科領域・膀胱・精巣: 1 点）、②血小板数（ $\geq 350 \times 10^9 / L$: 1 点）、③ヘモグロビン値（ $< 10 \text{ g/dL}$ ）もしくはエリスロポエチン製剤の使用（1 点）、④白血球数（ $> 11 \times 10^9 / L$: 1 点）、⑤Body Mass Index（BMI）（ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$: 1 点）の 5 項目で評価される。更に、VTE 発症を予測するバイオマーカーには D-dimer が有用であることが知られており、VRS では D-dimer 値 $1.44 \mu\text{g/mL}$ 以上で VTE 発症リスクが上昇することが報告されている。VTE リスク評価スコアには BMI など本邦の基準値（肥満症: 25 kg/m^2 以上）と異なる因子も含まれており、本邦のがん患者に対してスコアに含まれる因子が適応できない可能性がある。そこで我々は本邦における肺がん患者を対象として VTE 発症頻度と VTE 発症リスク因子について検討することにした。

2014 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に公益財団法人がん研究会有明病院において、入院加療を行った肺がん患者を対象とし、後ろ向き観察研究を行った。対象患者は VTE 発症群と VTE 非発症群の 2 群に分類した。KRS/VRS の項目を含む患者背景因子について単変量解析を行い、得られた

有意変数に関して多変量解析 (stepwise 法) を行った。有意水準は単変量解析で 0.20、多変量解析で 0.05 とした。更に、多変量解析で選択された項目について、Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線) 解析を行った。対象患者は 682 名であり、そのうち 71 名 (10.4%) で VTE の発症を認めた。多変量解析により、BMI ≥ 25 kg/m² (Odds Ratio (OR), 2.02; 95% confidence interval (CI), 1.06-3.72)、白血球数 $> 11 \times 10^9$ /L (OR, 2.31; 95% CI, 1.11-4.61)、D-dimer ≥ 1.44 μ g/mL (OR, 2.73; 95% CI, 1.49-4.99)、並びに非小細胞肺癌 (OR, 3.13; 95% CI, 1.32-9.23) の 4 因子で VTE 発症と有意な

関連性を認め
た (表 1)。
ROC 曲線よ
り得られた

表1. 日本人肺癌患者における静脈血栓塞栓症発症リスク

Parameter	Odds ratio	95% Confidence interval	P-value
BMI ≥ 25 (kg/m ²)	2.02	1.06-3.72	0.032
Diabetes mellitus	0.47	0.17-1.05	0.068
ECOG performance status ≥ 2	1.01	0.46-2.07	0.984
Non-small cell lung cancer	3.13	1.32-9.23	0.007
WBC count $> 11 \times 10^9$ (/L)	2.31	1.11-4.61	0.026
D-dimer ≥ 1.44 (μ g/mL)	2.73	1.49-4.99	0.001

BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WBC, white blood cell

cut off 値は BMI 25.4 kg/m²、白血球数 11.2×10^9 /L、D-dimer 1.95 μ g/mL であった。本研究で特定された VTE 発症リスク因子は本邦における肺癌診断時の VTE 発症スクリーニングにおいて有用な指標となる可能性があり、特に BMI が 25 kg/m² 以上であることが本邦におけるがん関連血栓症のリスク因子となる可能性を初めて示した。²⁾

2. ワルファリンとチロシンキナーゼ阻害薬の相互作用に関する検討

2-1. ワルファリンとチロシンキナーゼ阻害薬併用群/非併用群の比較

米国胸部疾患学会 (ACCP) ガイドラインでは、がん患者の深部静脈血栓症あるいは肺血栓塞栓症に対する抗凝固療法として、WF や直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) でなく低分子量ヘパリン (LMWHs) を第一選択薬として推奨している。しかし、本邦では LMWHs の保険適応は整形外科手術や腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に限定されており、またがん患者に対する DOAC の使用は ACCP ガイドラインで推奨度 Grade 2C と

現状では強く推奨されていないことから、慢性期の VTE 治療に WF を使用される患者はいまだに多い。WF は治療域が狭く、効果の個体差も大きい薬剤であり、抗がん薬を含む多くの薬物との相互作用も知られている。肺癌診療ガイドラインではドライバー遺伝子変異や遺伝子転座陽性の非小細胞肺癌に対する治療は遺伝子変異の種類に応じた各キナーゼ阻害薬が第一選択となっている。日本人は米国と比較し、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子や未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 融合遺伝子変異が陽性となる患者の割合が高く、TKIs が投与される患者の割合が高いため VTE を発症した肺癌患者では TKIs と WF を併用する可能性がある。しかし、がん患者の VTE 治療において、WF の抗凝固効果に及ぼす TKIs の影響を TKIs 以外の抗がん薬治療と比較した報告はなされていない。そこで本研究では肺癌患者において WF の抗凝固効果に及ぼす TKIs の影響を評価した。2011 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に VTE と診断され WF による抗凝固療法が施行された肺癌患者を対象とし、WF 投与中に TKIs を併用開始した群 (WF+TKI 群) と TKIs 以外の抗がん薬を併用開始した群 (WF+non-TKI 群) における PT-INR の変化量を比較した。対象患者は WF+TKI 群 14 名、WF+non-TKI 群 20 名であった。抗がん薬併用後の PT-INR 変化量は non-TKI 群に比較して TKI 群で有意に大きく (0.42 vs 2.23: $P < 0.001$)、WF+TKI

表2. warfarin服用中に抗がん薬(TKI/non-TKI)を併用開始した患者群におけるPT-INR変動、warfarin投与量、出血発現率の比較

	WF+TKI (n = 14)	WF+non-TKI (n = 20)	P value
PT-INRbaseline ^{b)}	1.96 (1.28-2.94)	1.95 (1.33-2.61)	0.952
PT-INRmax ^{b)}	4.19 (2.70-5.90)	2.37 (1.40-3.56)	<0.001
Δ PT-INR ^{b)}	2.23 (0.61-3.85)	0.42 (0.03-1.29)	<0.001
WF dose at the baseline (mg/day) ^{c)}	3.71 \pm 1.61***	3.23 \pm 1.26	0.329
WF dose in the presence of anticancer drug (mg/day) ^{c)}	0.79 \pm 1.35***	3.00 \pm 1.22	<0.001
Number of patients (%) with a reduction of WF dose ^{a)}	14 (100.0)	5 (25.0)	<0.001
Bleeding incidence (%) ^{a)}	6 (42.9)	3 (15.0)	0.228

a) n (%), b) Median (range), c) Mean \pm SD Comparison between 2 groups: Mann-Whitney U-test

*** $P < 0.001$ Comparison of the WF dose before and after combining anticancer drugs: Wilcoxon signed-rank test

Δ PT-INR: PT-INRmax minus PT-INRbaseline

Abbreviations: PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, TKI: tyrosine kinase inhibitors, WF: warfarin
non-TKI group: AMR (n=1), CBDCA+PTX (n=3), CDDP+PEM (n=7), DTX (n=4), GEM+CPT-11 (n=2), Nivolumab (n=1),
PEM (n=2)

群では 14 名/14 名 (100.0%) で PT-INR 上昇後に WF が減量されていた (表 2)。³⁾ 本検討により、2 剤併用時は TKIs 以外の抗がん薬を併用した場合と比較し、PT-INR の上昇が大きく WF 投与量の減量が必要であることが示唆された。

2-2. ワルファリンとチロシンキナーゼ阻害薬併用前後の比較

第 2 部の第 1 節において、WF と TKIs の併用により PT-INR が上昇する可能性が示唆された。WF の添付文書には gefitinib や erlotinib の併用による血液凝固能の変動に十分注意しながら投与することと記載されているが、相互作用の頻度、程度、発現時期については明らかになっていない。また、添付文書に相互作用に関する記載のない TKIs においても WF の抗凝固効果に影響を及ぼす可能性がある。そこで、本研究では WF の抗凝固効果に影響を及ぼす TKIs の抽出を目的として、WF と TKIs 併用開始後の PT-INR 変動について調査した。TKIs 併用後に PT-INR が PT-INRbaseline (併用前平均値) よりも 20% を超えて上昇した場合を WF の作用増強とし、WF を同一投与量で治療継続中に TKIs が併用開始された後の PT-INR 最大値を PT-INRmax と定義した。PT-INR 上昇の程度は $PT-INRmax / PT-INRbaseline$ で評価し、PT-INR 上昇の発現時期は WF と TKIs 併用後に PT-INRbaseline と比較して PT-INR が初めて 20% を超えた上昇を示すまでの期間とした。WF 投与中に併用開始となった TKIs は gefitinib、erlotinib と添付文書に相互作用の記載のない 7 剤 (afatinib, alectinib, axitinib, crizotinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib) を併用した。

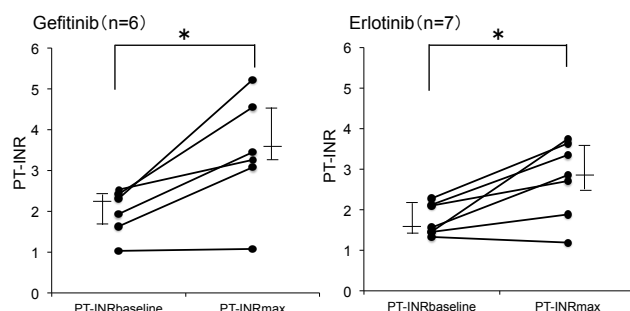


図1. warfarinとgefitinib/erlotinib併用前後におけるPT-INR変動
Wilcoxonの符号付順位検定
* $P < 0.05$

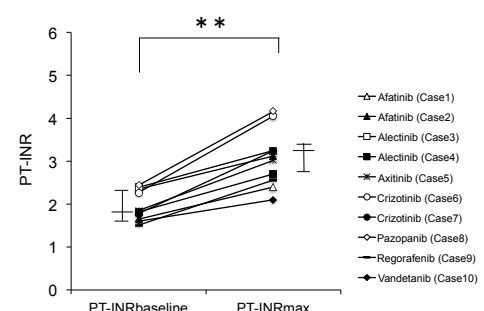


図2. warfarinとtyrosine kinase inhibitors併用前後のPT-INR変動
Median and 75% confidence intervals are shown at the left and right of the figure.
** $P < 0.01$ between the two groups of INR values.

regorafenib, vandetanib) であった。gefitinib は 5 例/6 例 (83.3%)、erlotinib は 6 例/7 例 (85.7%) で WF との併用により有意な PT-INR 上昇を認めた ($P < 0.05$) (図 1)。PT-INRmax/PT-INRbaseline は gefitinib は 1.8 倍、erlotinib は 1.6 倍であり、PT-INR 上昇後の WF 投与量は併用前と比較し、約 30% の減量を認めた。PT-INR 上昇の発現時期は gefitinib は 7 日、erlotinib は 9 日であった。⁴⁾7 種の TKIs と WF の併用による PT-INR の上昇は 10 例中 10 例 (100.0%) に認められ ($P < 0.01$) (図 2)、PT-INR 上昇後の WF 投与量は併用前と比較し、約 40% の減量を認めた。⁵⁾以上の結果から WF と TKIs の相互作用は稀ではなく、併用時には注意深い PT-INR や出血のモニターと WF 投与量の調整が必要となる可能性が示唆された。

【総括】本研究から日本人肺がん患者の約 10% が VTE を発症し、VTE 発症リスクに関連する 4 因子を特定できた。日本人では BMI 25 kg/m² 以上が VTE 発症リスクとなることを初めて明らかにした。また、出血リスクの高いがん患者において、WF と TKIs 併用時の WF 減量の必要性を見出し、がん診療における VTE 治療のマネジメントに貢献できたと考える。

【参考文献】

- 1) Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd, *Arch. Intern. Med.*, **160**, 809-815 (2000).
- 2) Hiraide M., Shiga T., Minowa Y., Nakano Y., Yoshioka H., Suzuki K., Yasuda C., Takahashi H., Hama T., (submitted).
- 3) 平出誠, 蓑輪雄一, 中野泰寛, 吉岡秀哲, 鈴木賢一, 志賀太郎, 高橋晴美, 濱敏弘, 癌と化学療法, (accepted on February 13, 2019).
- 4) Hiraide M., Minowa Y., Nakano Y., Suzuki K., Shiga T., Nishio M., Miyoshi J., Takahashi H., Hama T., *J. Oncol. Pharm. Pract.*, in press. doi: 10.1177/1078155218801061.
- 5) 平出誠, 蓑輪雄一, 中野泰寛, 鈴木賢一, 志賀太郎, 三好淳也, 高橋晴美, 濱敏弘, 癌と化学療法, (accepted on April 5, 2019).