

## 論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 平出 誠 (Hiraide, Makoto)

がん患者の多くは血液凝固能亢進状態にあるため、静脈血栓塞栓症(VTE)による死亡はがんの進行による死亡に次いで多く、VTE はがん患者の生命予後に大きな影響を及ぼしている。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。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現状では明確でない。一方で、がん患者では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。その結果、対象患者 682 名中に 71 名 (10.4%) で VTE の発症を認めた。更に VTE 発症のリスク因子として、BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>、白血球数 $>$

11×10<sup>9</sup>/L、D-dimer ≥ 1.44 μg/mL、並びに非小細胞肺癌の 4 因子を特定できた。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/m<sup>2</sup> 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。

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) と肺癌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 9 種の 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。

まず、肺癌患者において VTE と診断され WF による抗凝固療法が施行された患者を対象とし、WF 投与中に TKIs を併用開始した群 (WF+TKI 群; 14 名) と TKIs 以外の抗がん薬を併用開始した群 (WF+non-TKI 群; 20 名) における PT-INR の変化量を比較した。その結果、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、WF+TKI 群では全例で PT-INR 上昇後に WF が減量されていた。本検討から、WF と TKI の 2 剤併用時は TKI 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を示した。

次に、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 併用開始前後の PT-INR 変動について調査した。WF 投与中に併用開始となった TKIs は添付文書に WF との相互作用の記載のある gefitinib、erlotinib と記載のない 7 剤 (afatinib, alectinib, axitinib, crizotinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib) であった。その結果、gefitinib は 5 例/6 例、erlotinib は 6 例/7 例で WF との併用により有意な PT-INR 上昇を認めた。PT-INR 上昇の程度は

gefitinib では 1.8 倍、erlotinib では 1.6 倍であり、PT-INR 上昇後の WF 投与量は約 30%減量されていた。7 種の TKIs と WF の併用では全例で PT-INR の上昇が認められ、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。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。

本研究は日本人肺癌患者の VTE 発症頻度と発症リスクを特定し、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た。がん診療における VTE 治療のマネジメントに貢献したものであり、博士論文として十分値するものと評価する。

令和元年 8 月 29 日

主査 明治薬科大学 教授

高橋 晴美 印

副査 明治薬科大学 教授

植沢 芳広 印

副査 明治薬科大学 准教授

野澤 玲子 印