自治医科大学
Jichi Medical University

がん薬物療法と心血管系有害事象について

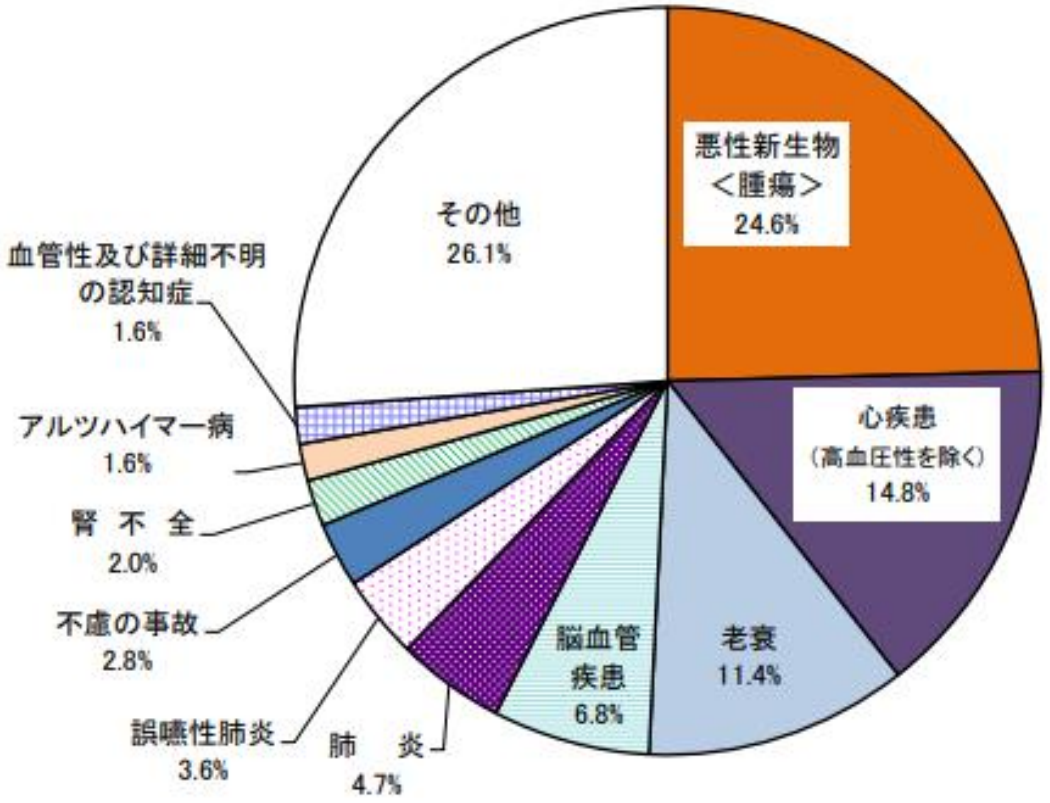
自治医科大学さいたま医療センター　薬剤部　小澤遼平

利益相反(COI)の開示

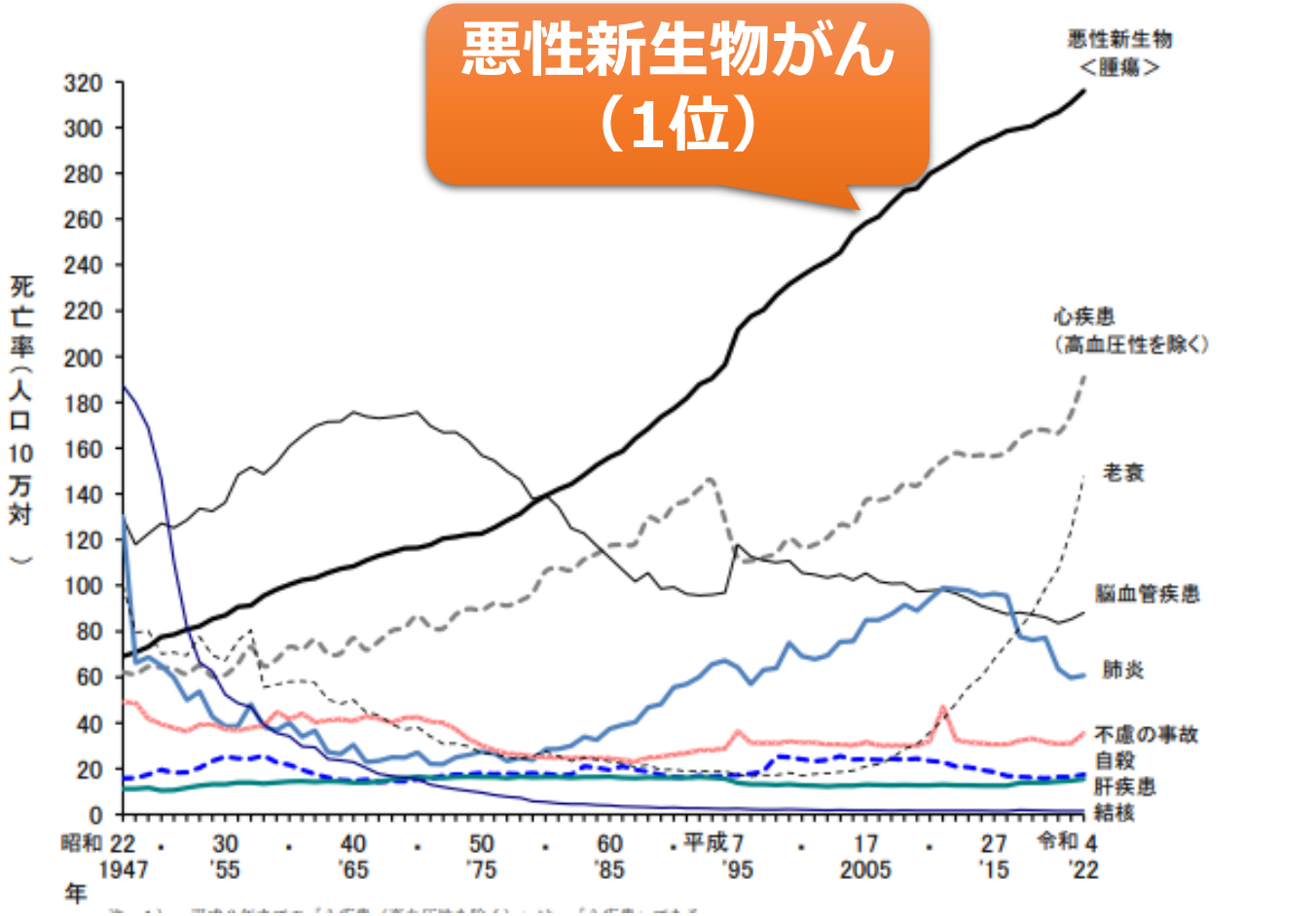
私は今回の講演に関連して
開示すべき利益相反はありません。

疫学

主な死因



主な死因別死亡率(人口10万対)の年次推移

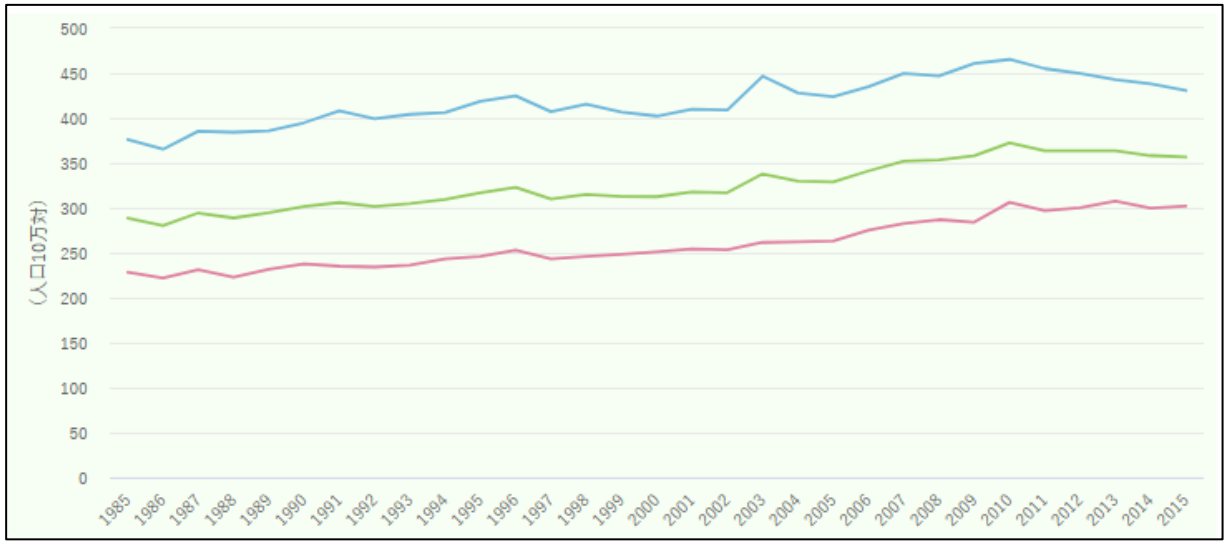


がん（1位）、心血管（2位）、脳血管疾患(4位)

厚生労働省　令和4年人口動態統計

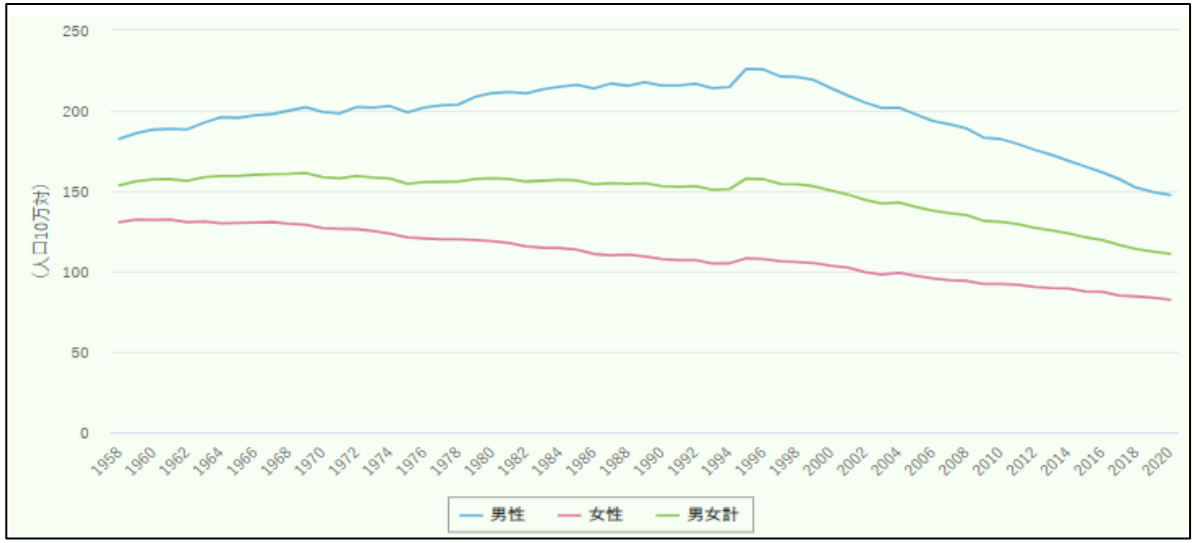
疫学

がん年齢調整罹患率



緩やかな右肩上がり

がん年齢調整死亡率

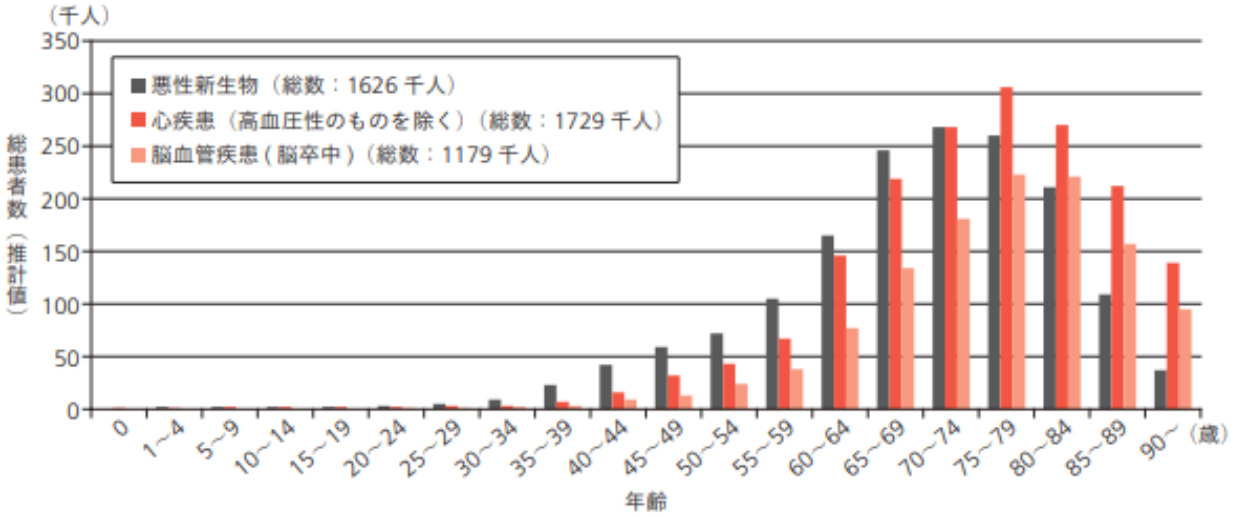


緩やかな右肩下がり

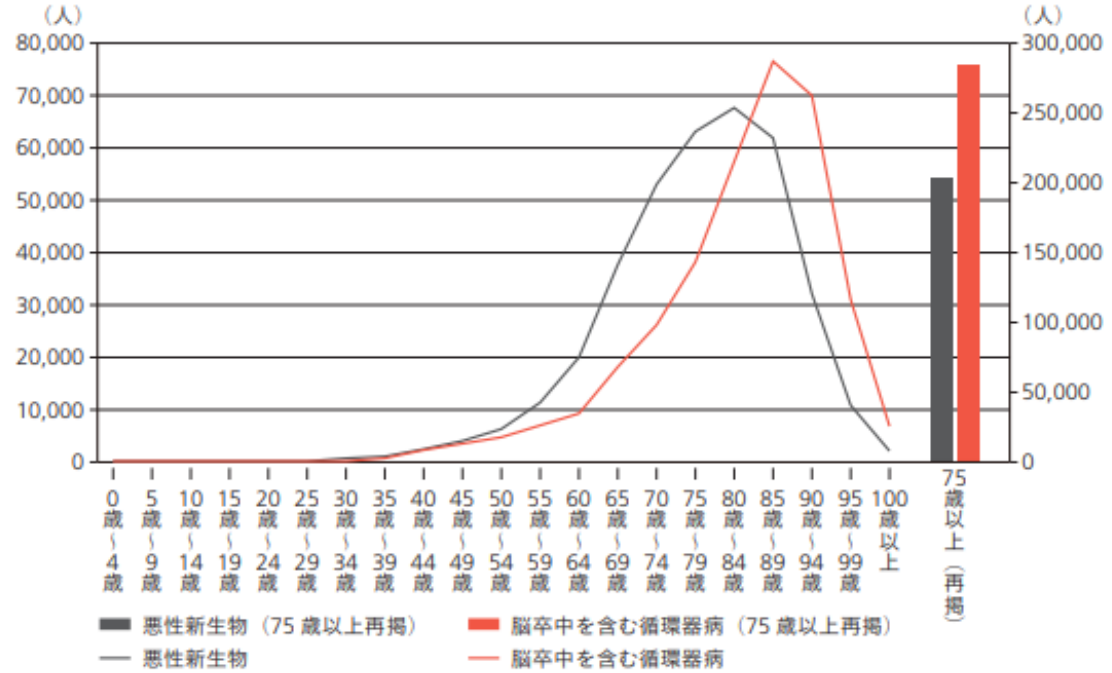
国立がん研究センター　年次推移

疫学

がん・心疾患・脳卒中の患者数



がん・心疾患・脳卒中の死因別死亡数



後期高齢者では**心血管疾患**＞**がん**

厚生労働省　患者調査・人口動態統計

背景

治療成績の向上により**がんサバイバーが増加**

高齢者では患者数・死亡数ともに**心血管疾患が多い**

がん患者はがん以外のことも気にする必要がでてきた

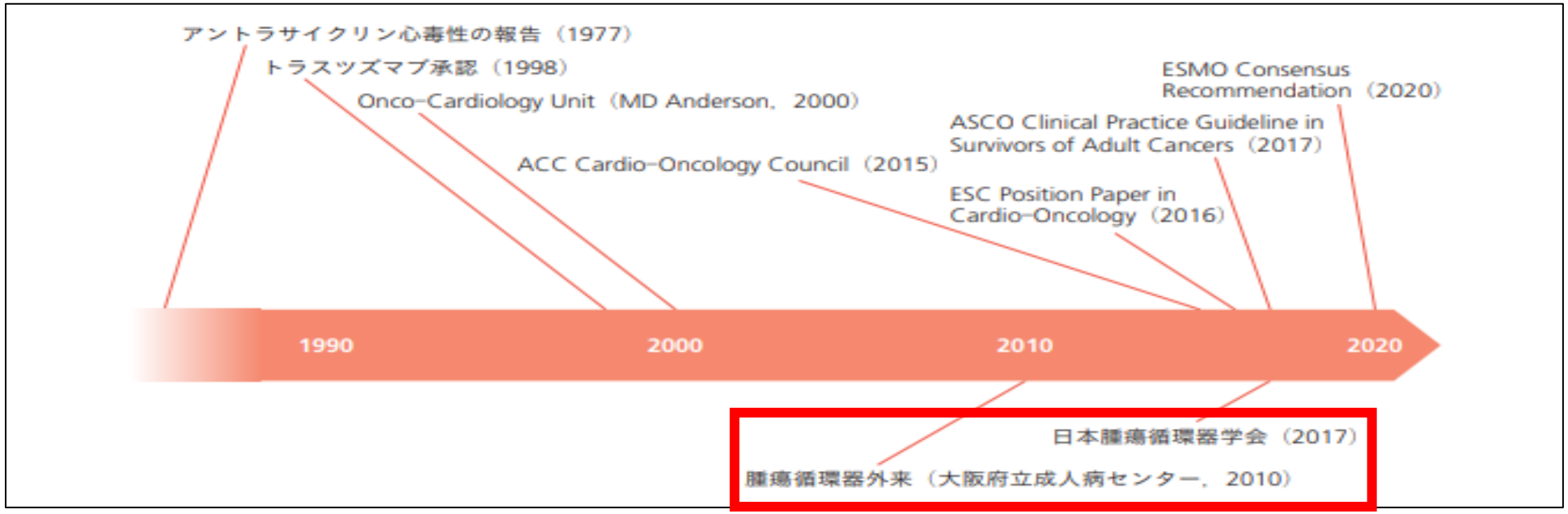
その一つとして

がん患者における**心血管疾患の管理**を適切に行う必要がある

(心血管疾患のある患者のがん治療、がん治療に伴う心血管疾患)

腫瘍循環器学

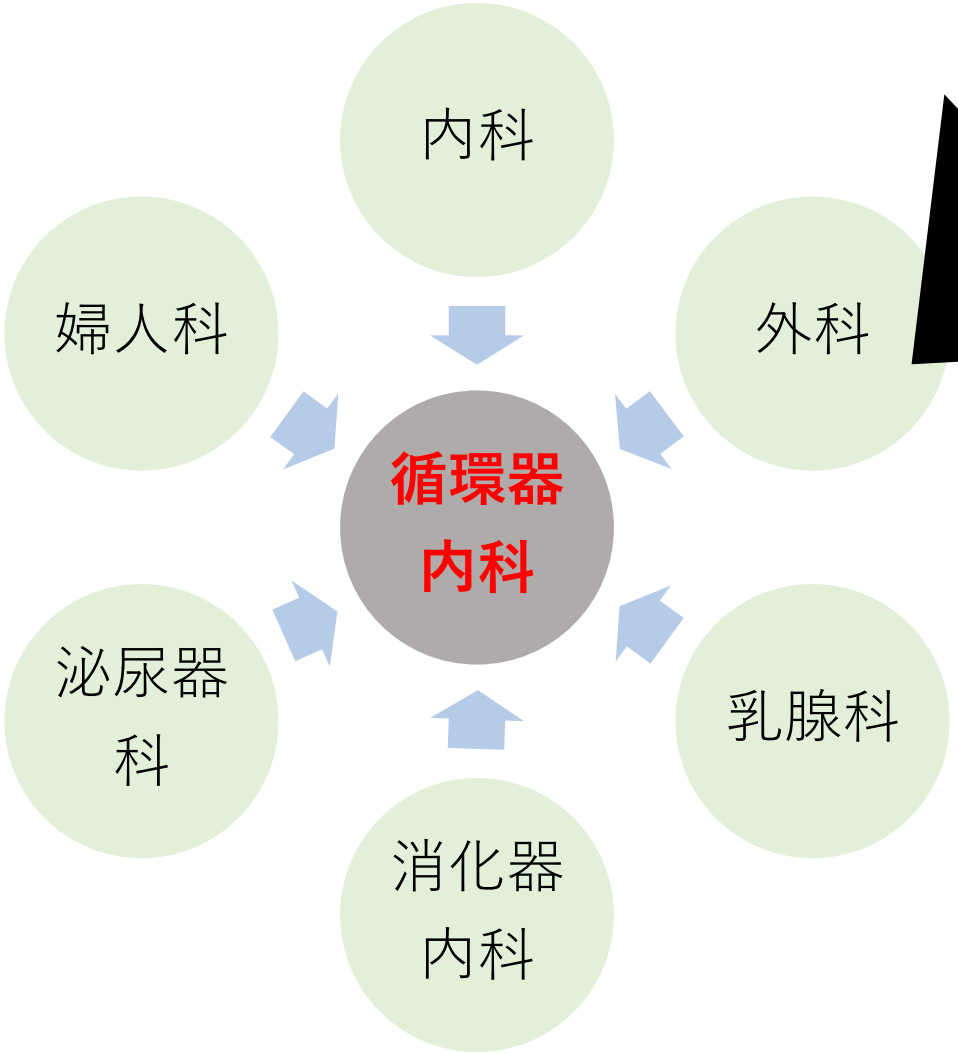
腫瘍循環器学の歴史



2023年3月発行

腫瘍循環器学は新たな学際領域、黎明期を迎えている

多職種による連携



薬剤師

マンパワー不足
他職種での連携が不可欠

イメージ

がん治療の支持療法では**対症療法**を主に行う

✓**悪心に対する制吐剤強化**

✓**便秘に対する下剤追加など**

心血管疾患では**早期発見**を目指す

✓血液マーカー：**トロポニン(Tn)**、**ナトリウム利尿ペプチド**(BNP/NT-proBNP)など

✓**心エコーや心電図、胸部X線**など

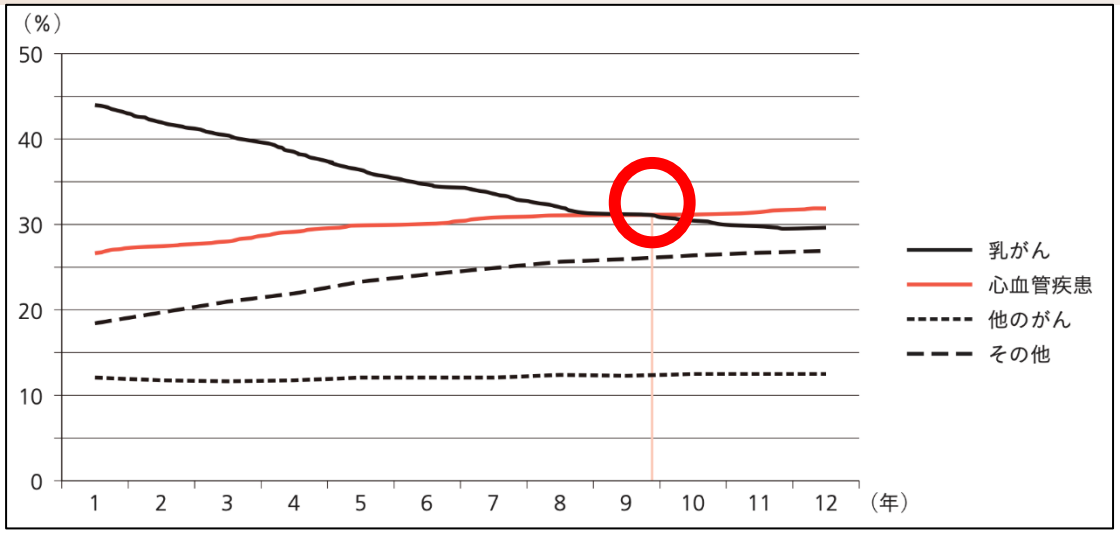
介入するにはなかなか難しい

がん患者における心血管疾患

乳がん10年サバイバーの死亡原因は

心臓病＞乳がん

Breast cancer Res 2011 Jun 20;13(3):R64　一部改変



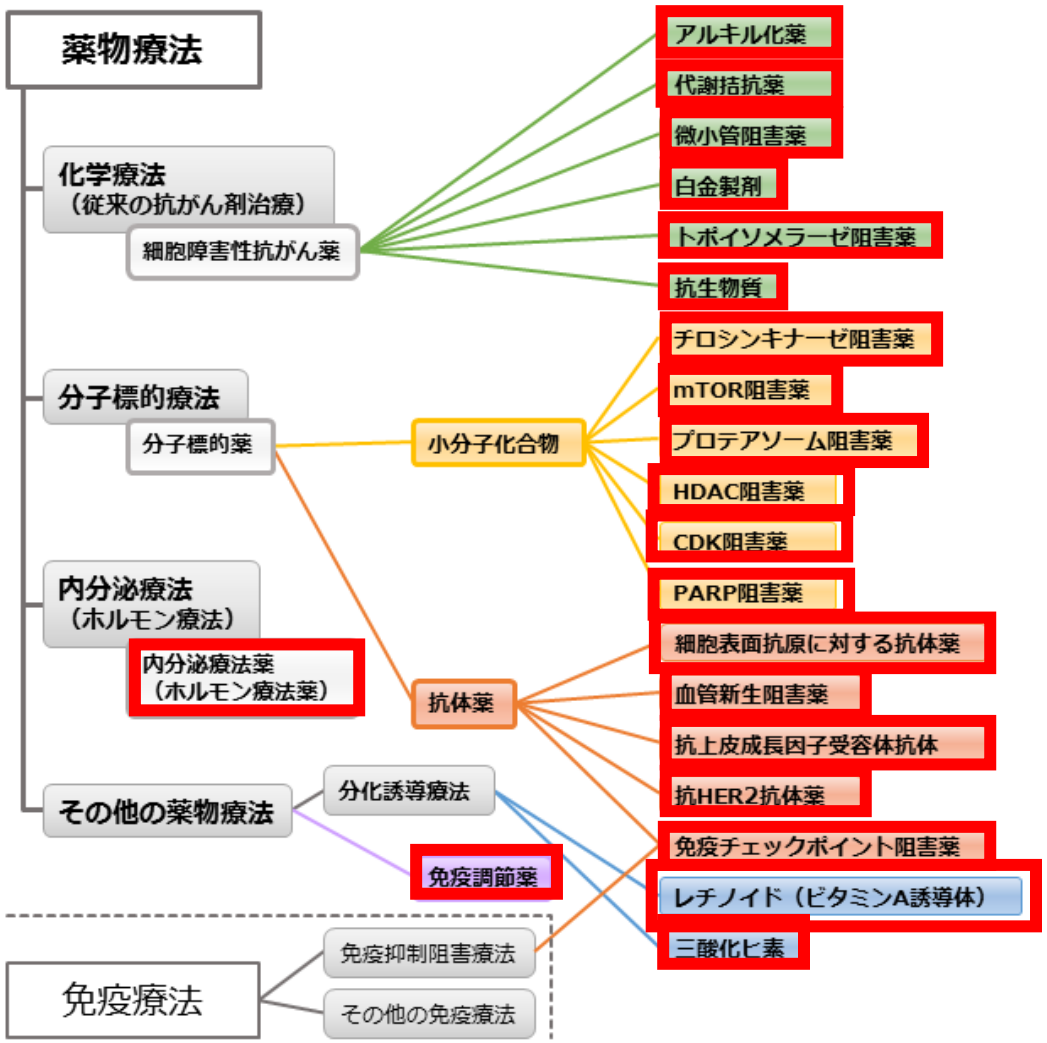
早期ホジキンリンパ腫患者はがんよりも心血管疾患による死亡リスクが高い

Cancer vol. 128,18 (2022): 3330-3339.

前立腺がんに対するホルモン療法は心血管疾患による死亡リスクを増加させる

the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male vol. 25,1 (2022): 173-179.

心血管系の合併症を起こす抗がん薬



添付文書に何らかの記載のある薬剤

国立がん研究センター　がん情報サービス　一部改変

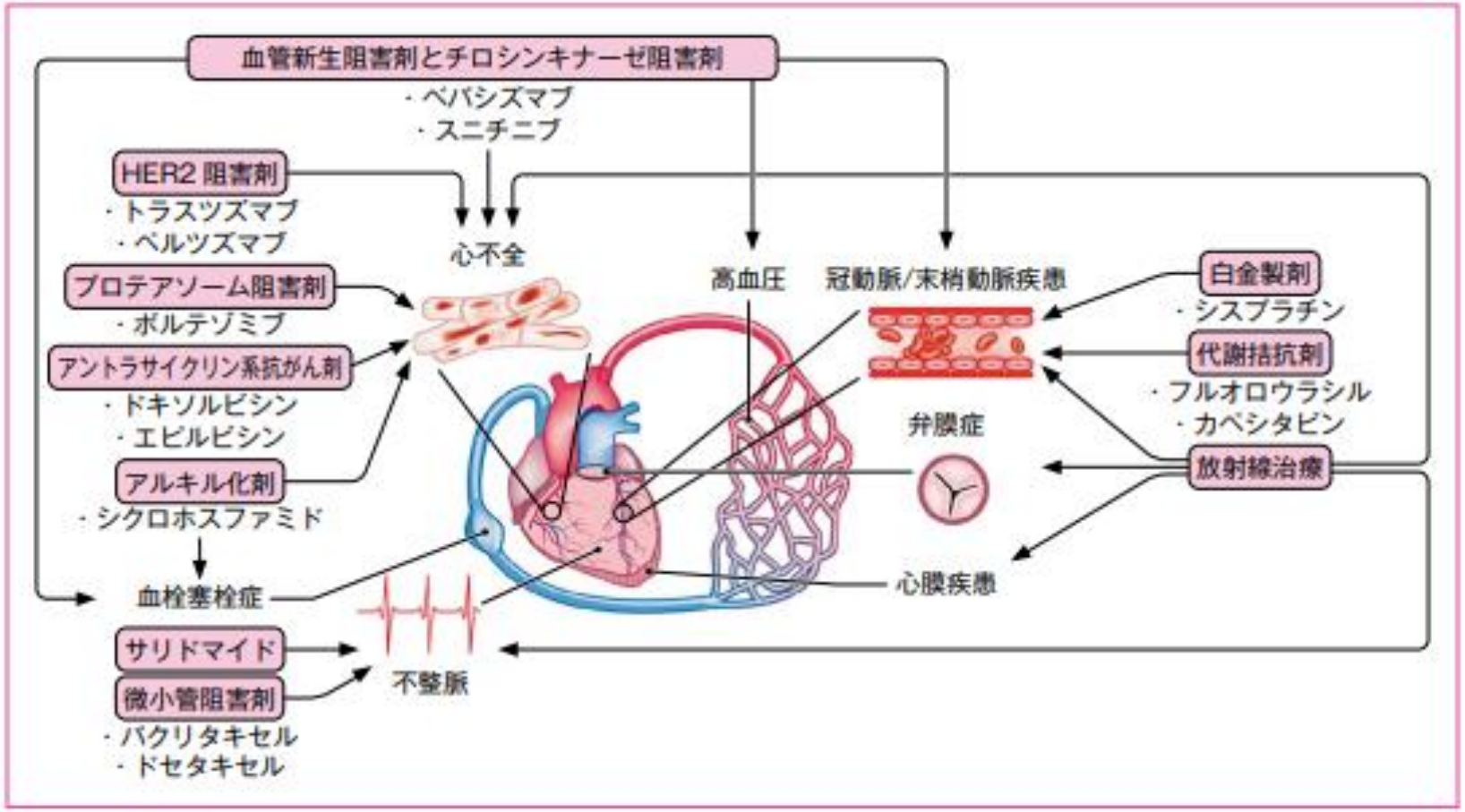
抗がん剤による心血管系への影響

✓心筋細胞の機能または防御機能を損なう心筋細胞への直接作用

✓血管内皮の損傷

✓血行動態の変化

✓血栓形成能の変化



Circulation research vol. 118,6 (2016): 1008-20.　一部改変

がん治療における心血管系の合併症(CTR-CVT)

- ✓**心筋障害・心不全　　←CTRCDとして区別**
- ✓**冠動脈疾患**
- ✓**弁膜症**
- ✓**不整脈**
- ✓**高血圧症**
- ✓**血栓塞栓症**
- ✓**末梢動脈疾患**
- ✓**肺高血圧症**
- ✓**その他(心膜炎・胸水貯留)**

ESC position paper　European heart journal vol. 37,36 (2016): 2768-2801.

CTRCD(cancer therapy-related cardiac dysfunction)

がん治療関連心筋障害

左室駆出率（LVEF）が10%以上低下し、基準下限の(50-55)%を下回る値になったもの

原因薬剤

アントラサイクリン、HER2阻害薬、血管内皮増殖因子阻害薬、フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬、免疫チェックポイント阻害薬、アルキル化剤、タキサン系微小血管阻害薬、プロテアソーム阻害薬

CTRCD(cancer therapy-related cardiac dysfunction)

TypeⅠ(心筋破壊：不可逆的)

TypeⅡ(心機能障害：可逆的)

→約20%は不可逆的とも

複数の薬剤を使用することもあるため

結果としての心筋障害を総合的に判断

	TypeⅠ	TypeⅡ
代表的薬剤	アントラサイクリン系抗がん剤（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、リポソーム系ドキソルビシン、ミトキサントロン）	抗 HER2 抗体（トラスツズマブ） VEGF 阻害剤（ベバシズマブ） チロシンキナーゼ阻害薬（スニチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ） MEK 阻害薬（トラメチニブ）
心筋障害の機序	直接的な心筋細胞壊死 フリーラジカル生成 酸化ストレス/障害	心筋細胞の機能障害 ErbB2 シグナル阻害
心筋障害の自然経過、臨床経過、治療反応性	永続的な心筋細胞障害、初回投与時から始まる。 障害は持続的かつ不可逆的。安定化することもあり	一般的に可逆的な心筋細胞障害、予後良好。 2-4ヶ月で回復する可能性が高い
心筋生検所見	空砲形成 筋原線維錯綜配列 壊死 （超微細構造の異常）	心内膜の変化が報告されている。TypeⅠの薬剤でみられる特徴的な変化は認めない （超微細構造の異常なし）
抗がん剤投与量と心筋障害との関係	蓄積性、用量との相関あり	蓄積性や用量相関性なし
リスク因子	心筋障害や負荷をきたすあらゆる状況 薬剤に対する遺伝的な感受性	トラスツズマブ：アントラサイクリン系薬剤の最近の使用歴 スニチニブ：高血圧症 イマチニブ：水分貯留傾向 遺伝的な感受性は、薬剤間のばらつきが大

抗癌剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引

抗がん剤と心毒性(左室機能障害)の頻度

抗がん剤	頻度（%）
アントラサイクリン系薬剤	
Doxorubicin	
400 mg/m^2	3～5
550 mg/m^2	7～26
700 mg/m^2	18～48
Idarubicin（＞90 mg/m^2）	5～18
Epirubicin（＞900 mg/m^2）	0.9～11.4
Mitoxantrone（＞120 mg/m^2）	2.6
Liposomal doxorubicin（＞900 mg/m^2）	2
アルキル化剤	
Cyclophosphamide	7～28
Ifosfamide	
＜10 g/m^2	0.5
12.5～16 g/m^2	17
代謝拮抗薬	
Clofarabine	27
微小管阻害剤	
Docetaxel	2.3～13
Paclitaxel	＜1

抗がん剤	頻度（%）
チロシンキナーゼ阻害剤	
Sunitinib	2.7～19
Pazopanib	7～11
Sorafenib	4～8
Dasatinib	2～4
Imatinib mesylate	0.2～2.7
Lapatinib	0.2～1.5
Nilotinib	1
プロテアソーム阻害剤	
Carfilzomib	11～25
Bortezomib	2～5
その他	
Everolimus	＜1
Temsirolimus	＜1

アントラサイクリン系薬剤

>250mg/㎡はハイリスクに分類
少量のアントラサイクリン系薬剤の使用でも
CTRCDの報告あり
早期心毒性だけでなく治療後数年、数十年後に
発症する晩期心毒性にも注意が必要

アムルビシンは心毒性の発現に明らかな用量依存性は認められない
(カルセド適正使用ガイドより)

European heart journal vol. 37,36 (2016): 2768-2801.

アントラサイクリン系使用レジメン(一部)

	アントラサイクリン使用レジュメ	アントラサイクリン系薬剤量	最大使用量での アドリアマイシン換算
悪性リンパ腫	CHOP	DXR 50mg/m²× 6 −8 回	400mg/m²
	R−CHOP	DXR 50mg/m²× 6 −8 回	400mg/m²
	THP−COP	THP 50mg/m²× 6 −8 回	248mg/m²
	R−THP−COP	THP 50mg/m²× 6 −8 回	248mg/m²
乳がん	EC（エピルビシン＋シクロフォスファミド）	EPI 90mg/m²× 4 回	240mg/m²
	ddAC(ドキソルビシン＋シクロフォスファミド)	DXR 60mg/m²× 4 回	240mg/m²
	AC（ドキソルビシン＋シクロフォスファミド）	DXR 60mg/m²× 4 回	240mg/m²
	TAC(ドセタキセル・ドキソルビシン・シクロフォスファミド)	DXR 50mg/m²× 6 回	300mg/m²
	FEC（最近は使用されない）	EPI 100mg/m²×4−9 回	594mg/m²
肉腫（婦人科・整形領域など）	DXR 単剤(ドキソルビシン：アドリアマイシン）（first line）	DXR 75mg/m²× 6 回	450mg/m²
子宮体がん（TC 無効の再発子宮体がん）	AP（ドキソルビシン＋シスプラチン）	DXR 60mg/m²×○回	
再発卵巣がん（プラチナ抵抗性）	ドキシル（PLD）	PLD40mg/m² ×○回	

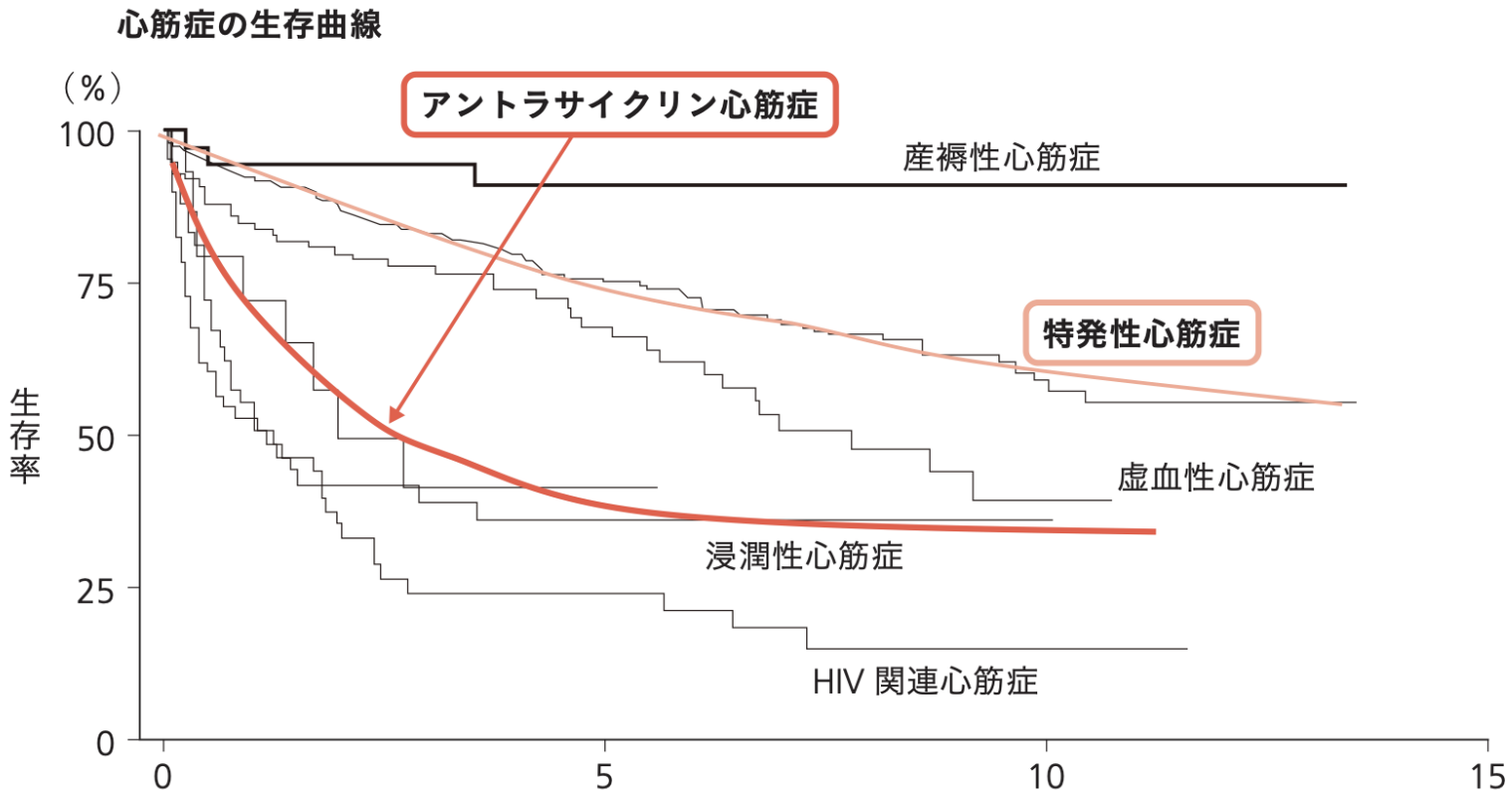
○回：再発がんに使用する DXR は、効果判定 CT で PD の場合や副作用などで最大量まで使用しないことも多い

ホジキンリンパ腫
ABVD 療法
DXR 50mg/㎡×6(-8)回
↓
300mg/㎡(-400mg/㎡)

ドキソルビシン（アドリアマイシン）：DXR・ADM・ADR
ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤 （ドキシル）：PLD ：ドキソルビンと同じ換算
エピルビシン（ファルモルビシン）：EPI：心毒性は同量のドキソルビシンの0.66 倍
ピラルビシン（テラルビシン）：THP：心毒性は同量のドキソルビシンの 0.62 倍

抗癌剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引

アントラサイクリン心筋症の予後

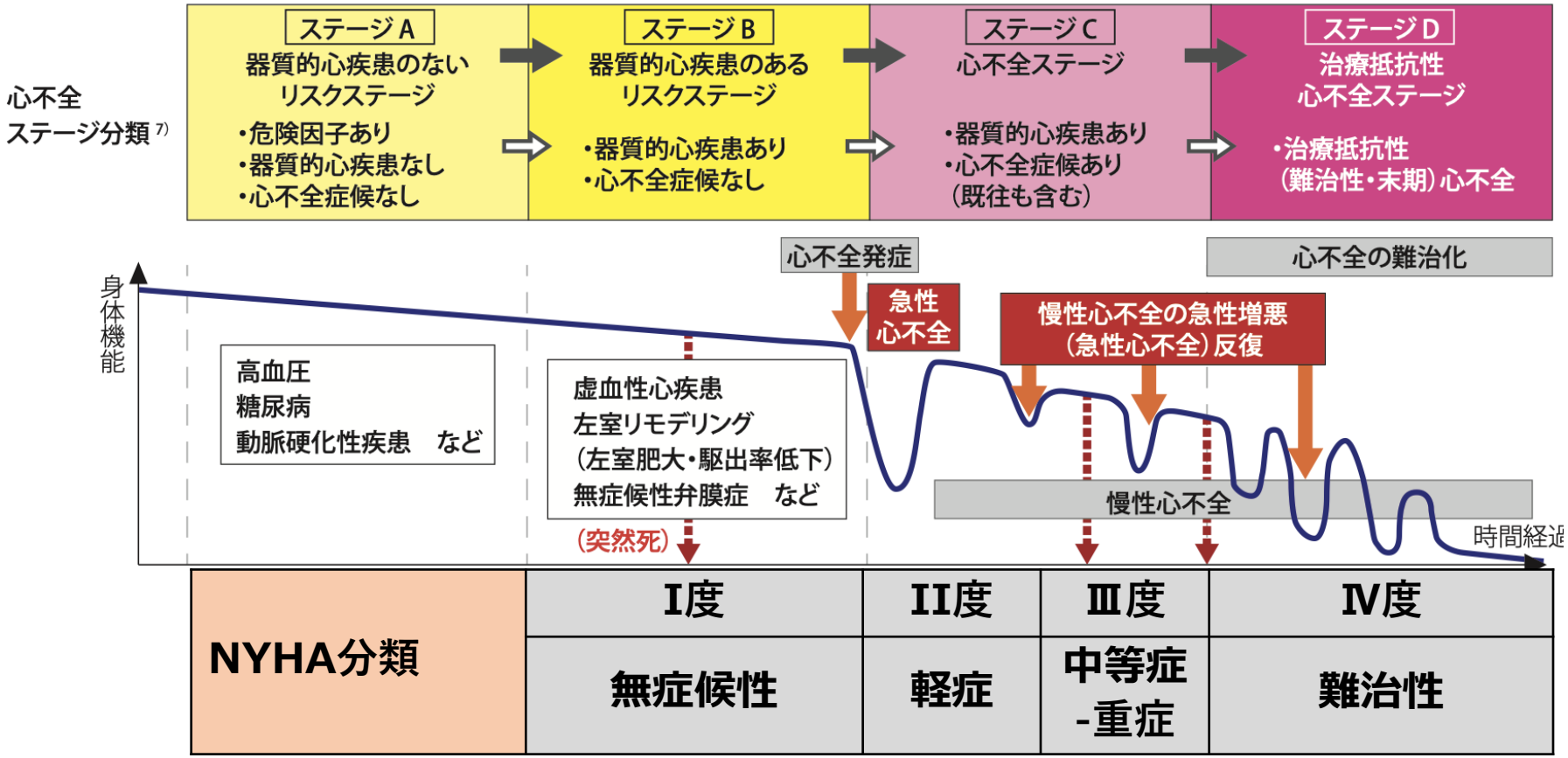


特発性拡張型心筋症よりも予後が不良

早期発見・治療すればある程度の回復が見込めることがわかってきている

N Engl J Med 342 : 1077-1084, 2000

心不全と進展ステージ



ステージBに相当

心エコー上の心機能障害、心筋障害バイオマーカーや心不全バイオマーカーの異常ががん薬物療法中に発生

NYHAⅡ度に相当

普通の身体活動に軽度の制限（坂道や階段を登ると息切れや動悸がする）

急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017年改訂版

小児・AYA世代のがん患者

(アントラサイクリン系を使う機会が多い背景もあり)

小児・AYA世代のがん経験者は心筋障害、脳血管障害etcの**リスクが2-3倍**高い

高脂血症、高血圧などの**生活習慣病の罹患率**も上がる

小児・AYA世代のがん患者は、晩期合併症のリスクが高く、がん治療終了後も包括的な健康管理が重要である

J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3161-3174.

晩期心毒性のリスクの高い患者

1）下記のいずれかの背景を持つ症例 ①高用量のアントラサイクリン治療歴を有する（ドキソルビシン≧250 mg/m^2、エピルビシン≧600 mg/m^2） ②心臓を含む照射野に高線量の放射線照射歴を有する（RT≧30 Gy） ③低用量アントラサイクリン治療歴（ドキソルビシン＜250 mg/m^2、エピルビシン＜600 mg/m^2）と心臓を含む照射野に低用量の放射線照射歴を有する（＜30 Gy）を併用
2）低用量のアントラサイクリン治療歴（ドキソルビシン＜250 mg/m^2、エピルビシン＜600 mg/m^2）、または単独トラスツズマブ治療歴に加え、以下の心血管危険因子いずれかを有する ①治療中または治療後の喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などの複数の危険因子（2つ以上）を有する ②がん治療時高齢（がん治療時≧60 歳） ③治療前または治療中に心機能障害を有する （例：左心機能の境界域低下（LVEF 50–55%、心筋梗塞の病歴、中等度以上の弁膜症）
3）低用量アントラサイクリン治療後（ドキソルビシン＜250 mg/m^2、エピルビシン＜600 mg/m^2）の継続的トラスツズマブ治療

一般的なことだが生活習慣病にはやはり気を付ける必要がある

J Clin Oncol 35：893-911,2017.

ここまでのまとめ

■CTRCDの初期は多くが無症候性で進行する

→がん治療に伴う心血管毒性を正しく理解し予防とともに早期発見・早期治療が大事

■晩期心毒性への対応はがん診療施設のみでは困難

→かかりつけ薬剤師による定期的なフォローアップ（お願い）

■治療中又は治療後の**生活習慣病も心血管障害のリスク因子**となる

→定期的な患者教育が必要

支持療法と心毒性

アナモレリン　がん悪液質に使用

<禁忌>　うっ血性心不全のある患者　心機能抑制し症状悪化の可能性

ドンペリドン　制吐剤

<慎重投与>　心疾患のある患者　QT延長が現れるおそれがある

※CYP3A4で代謝

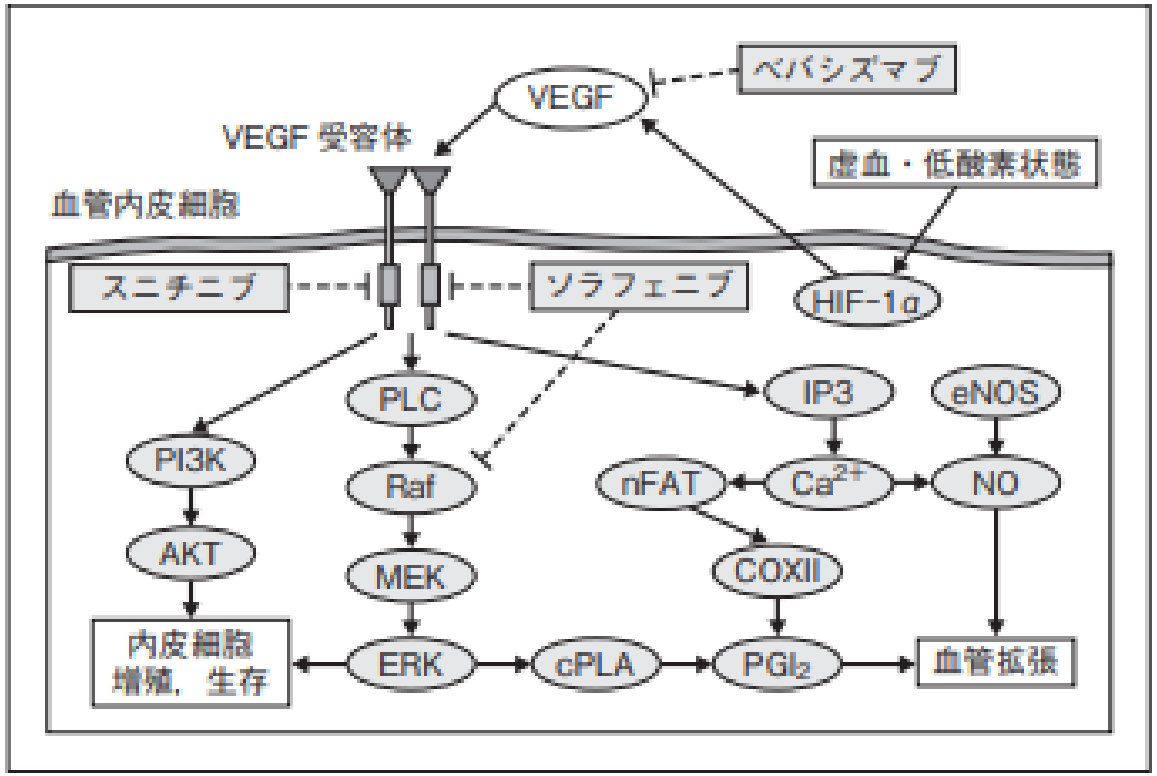
レボフロキサシン　FN予防

QT延長(頻度不明)

血管新生阻害薬

✓モノクローナル抗体

✓チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)



血管新生に関連する因子を阻害

血管内皮細胞増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor)が中心的な役割

TKIはその他血管新生に関わる複数の受容体(FGFR,PDGFR,c-KIT,RETなど)を

阻害するためマルチキナーゼ阻害薬とも言われる

血管新生阻害薬と血圧

抗VEGF薬

→遊離型VEGF↓

→内皮細胞障害

→$NO.PGI_2$↓

→微小血管の希薄化

→血管抵抗性↑

→**<u>血圧上昇</u>**

→抗血栓作用↓

→<u>血栓塞栓</u>

主な血管新生阻害薬と高血圧の頻度

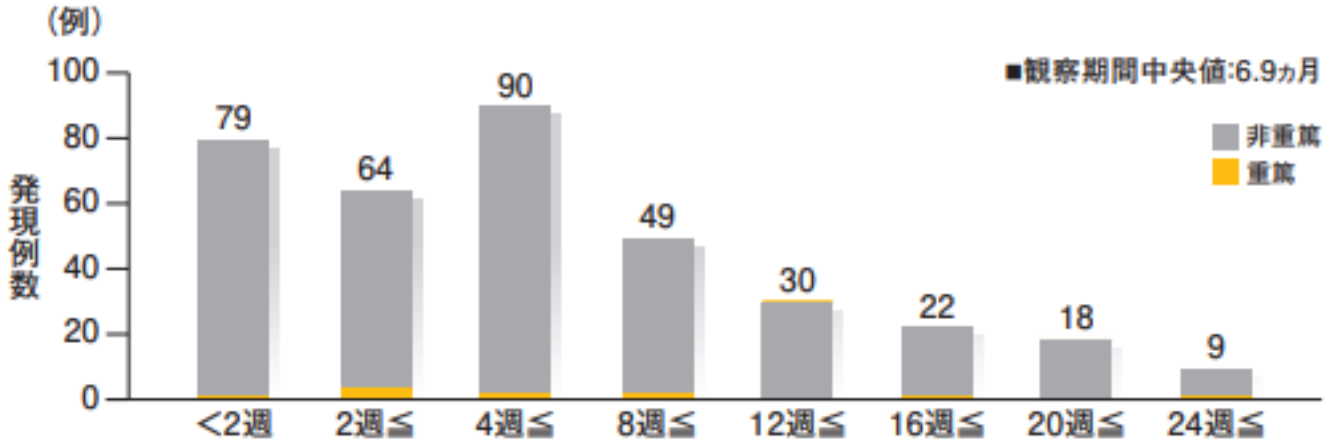
抗がん剤の種類	一般名	商品名	適応となるがん	高血圧の頻度(%)
抗 VEGF 阻害薬	ベバシズマブ	アバスチン	大腸がん，非小細胞肺がん，乳がん，卵巣がん，子宮頸がん，肝細胞がん，悪性神経膠腫	4 ～ 35
	ラムシルマブ	サイラムザ	胃がん，大腸がん，非小細胞肺がん，肝細胞がん	16
	アフリベルセプト	ザルトラップ	大腸がん	41
マルチキナーゼ阻害薬	パゾパニブ	ヴォトリエント	悪性軟部腫瘍，腎細胞がん	42
	ソラフェニブ	ネクサバール	腎細胞がん，肝細胞がん，甲状腺がん	7 ～ 43
	スニチニブ	スーテント	消化管間質腫瘍，腎細胞がん，膵神経内分泌腫瘍	5 ～ 24
	アキシチニブ	インライタ	腎細胞がん	40
	カボザンチニブ	カボメティクス	腎細胞がん，肝細胞がん	33 ～ 61
	レゴラフェニブ	スチバーガ	大腸がん，消化管間質腫瘍，肝細胞がん	30 ～ 59
	バンデタニブ	カプレルサ	甲状腺髄様がん	33
	レンバチニブ	レンビマ	甲状腺がん，肝細胞がん，胸腺がん，子宮体がん，腎細胞がん	57
血管新生阻害作用を含む抗がん剤(mTOR 阻害薬)	エベロリムス	アフィニトール	腎細胞がん，神経内分泌腫瘍，乳がん	4 ～ 13
	テムシロリムス	トーリセル	腎細胞がん	7
血管新生阻害作用を含む抗がん剤(低分子阻害薬)	イブルチニブ	イムブルビカ	慢性リンパ性白血病，マントル細胞リンパ腫	17
	ニロチニブ	タシグナ	慢性骨髄性白血病	10 ～ 11

VEGF : vascular endothelial growth factor，mTOR : mammalian target of rapamycin

各IF・適正使用ガイド

高血圧

発現時期と投与期間等の明確な関連は分かっていない

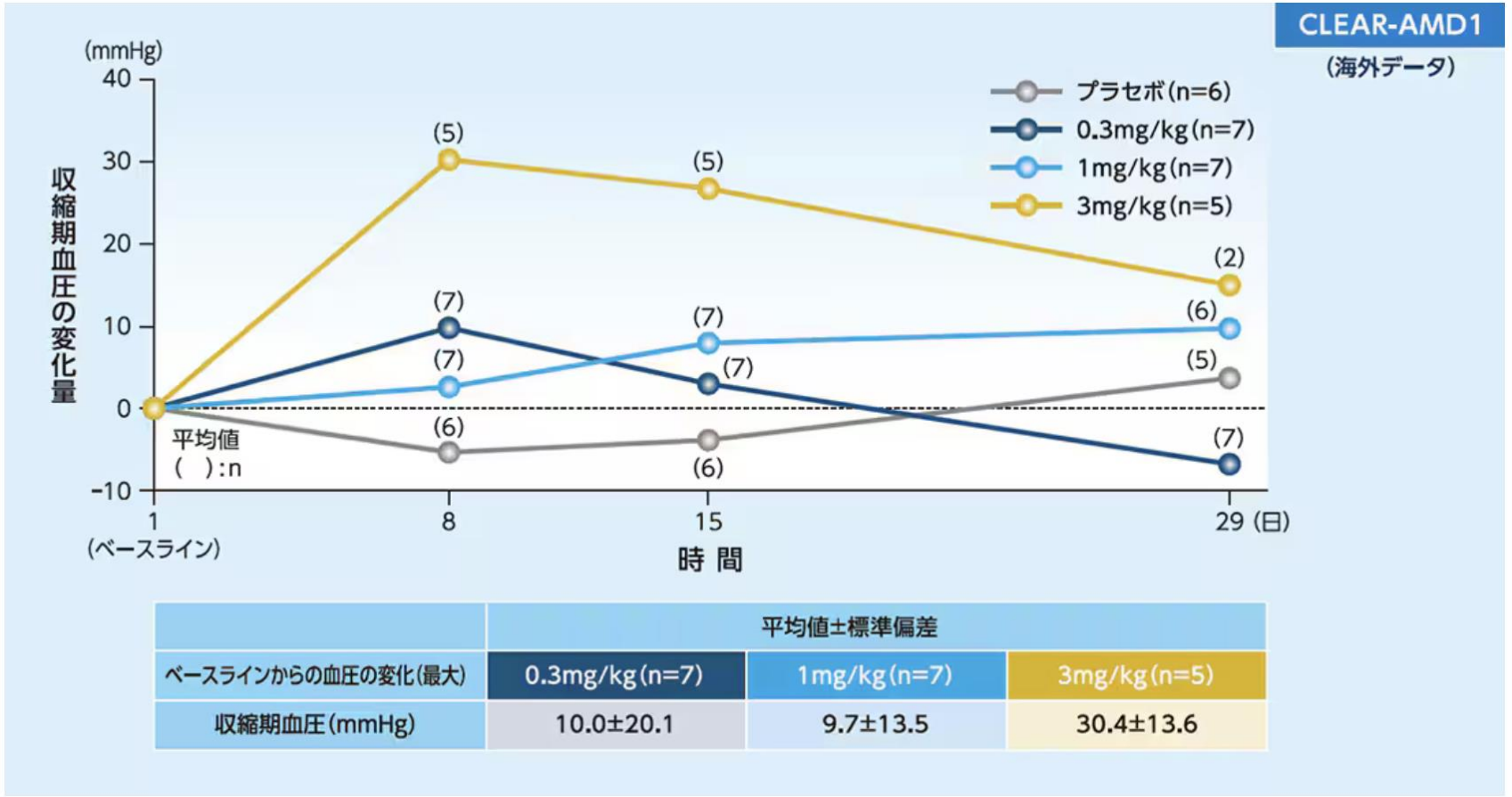


血管新生阻害薬による高血圧は
肺がんや腎がんでは生存期間延長との相関が報告されている

Journal of the National Cancer Institute vol. 103,9 (2011): 763-73.　　アバスチン®適正使用ガイド

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 28,6 (2010): 949-54.

血圧変化量



	平均値±標準偏差		
ベースラインからの血圧の変化(最大)	0.3mg/kg(n=7)	1mg/kg(n=7)	3mg/kg(n=5)
収縮期血圧(mmHg)	10.0±20.1	9.7±13.5	30.4±13.6

CLEAR AMD1試験

レンバチニブ(レンビマ®)

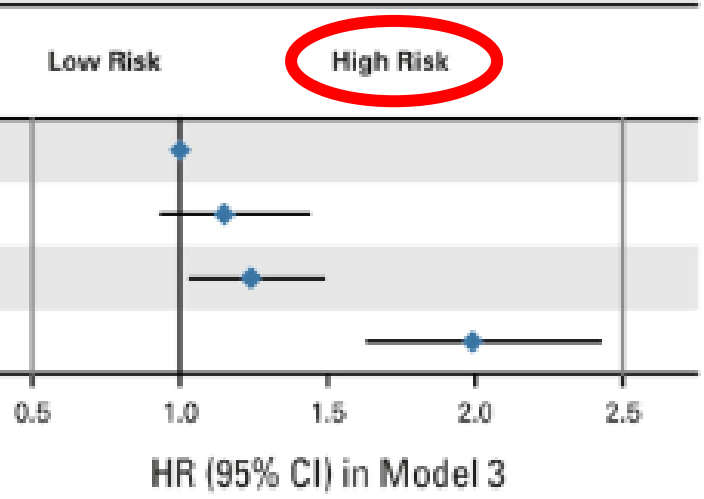
国際共同第Ⅲ相試験[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)]における高血圧関連の副作用

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	184(52.3)	89(25.3)	24(57.1)	8(19.0)
血圧上昇	4(1.1)	3(0.9)	1(2.4)	1(2.4)
高血圧クリーゼ	2(0.6)	2(0.6)	0	0
拡張期血圧上昇	2(0.6)	0	0	0

レンビマ®適正使用ガイド

がん患者における
高血圧と心血管イベント発症リスクの関連

Association Between BP Classification and Risk of HF	No. of Patients	No. of Events	Model 1	Model 2	Model 3
Normal BP	17,444	301 (1.7)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
Elevated BP	4,733	111 (2.3)	1.31 (1.05 to 1.62)	1.19 (0.95 to 1.48)	1.15 (0.93 to 1.44)
Stage 1 hypertension	7,502	191 (2.5)	1.48 (1.24 to 1.77)	1.27 (1.06 to 1.53)	1.24 (1.03 to 1.49)
Stage 2 hypertension	4,312	176 (4.1)	2.56 (2.13 to 3.09)	2.08 (1.72 to 2.52)	1.99 (1.63 to 2.43)



Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 41,5 (2023): 980-990.

注意点

治療時にはCYP3A4で代謝されるマルチキナーゼ阻害薬は降圧薬に注意

(非ジヒドロピリミジン系Ca拮抗薬は避ける)

血管新生阻害薬による高血圧は可逆的と言われている

→治療終了後の低血圧に注意

私見

Grade3(収縮期血圧≧160mmHGまたは拡張期血圧≧100mmHG)相当にならないと降圧薬は始まらない

高血圧が原因による治療中止は少ない

(蛋白尿やHFSなどその他の原因による中止が多い)

動脈解離

2024 年 2 月 15 日
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）経路の阻害作用を有する薬剤*の「使用上の注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	① アキシチニブ ② アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え） ③ スニチニブリンゴ酸塩 ④ ソラフェニブトシル酸塩 ⑤ パゾパニブ塩酸塩 ⑥ バンデタニブ ⑦ ラムシルマブ（遺伝子組換え） ⑧ レゴラフェニブ水和物 ⑨ レンバチニブメシル酸塩 ⑩ カボザンチニブリンゴ酸塩 ⑪ ポナチニブ塩酸塩 ⑫ ニンテダニブエタンスルホン酸塩	リリー株式会社） ⑧ スチバーガ錠 40 mg（バイエル薬品株式会社）

販売開始年月	別紙参照
効能・効果	別紙参照
改訂の概要	「副作用」の「重大な副作用」の項に「動脈解離」を追記する。
改訂の理由及び調査の結果	VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤（以下、「VEGF/VEGFR 阻害剤」）の動脈解離のリスクに関するレセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた調査結果の概要（別添）、VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離は

症例提示

62歳男性、大腸癌術後再発に対しCAPOX/Bmab療法開始

治療開始前の家庭血圧は130/80台で推移している。

3コース目開始時、自宅での収縮期血圧が150-160台の日を繰り返していることを聴取。頭痛やめまいなど随伴症状はなし。

化学療法実施前の血圧測定でも164/105であった。時間をおいて再度測定し150/95であったため化学療法は実施。

アムロジピン5mgが開始となった。

4コース目、家庭血圧が160を超えることは少なく140-150台で推移していることを確認。
蛋白尿定性2+ UPC/Cr比1.5あり、腎保護効果も期待しカンデサルタン4mg追加となった。

追加後は130-140台で推移、高血圧や尿蛋白で中止することなく治療継続している。

模擬症例