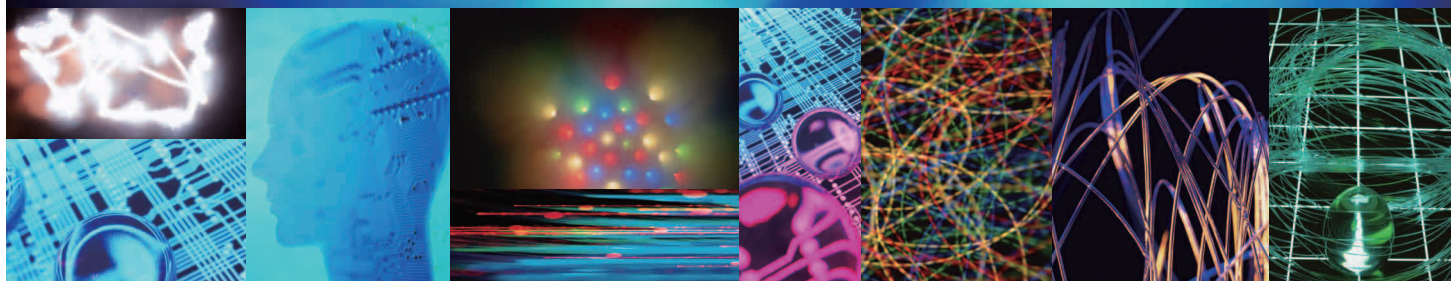


# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **38**

2024年10月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

---

---

# Contents

---

## 短 報

### アナモレリンによる肝機能障害の発現状況に関する調査

江越 菜月<sup>1</sup>, 内山 将伸<sup>1,2</sup>, 江川 優香<sup>1</sup>, 安高 勇氣<sup>1,3</sup>, 五十嵐 保陽<sup>1</sup>

井上 竜一<sup>1</sup>, 中野 貴文<sup>1,2</sup>, 松尾 宏一<sup>1,2</sup>, 兼重 晋<sup>1</sup>, 神村 英利<sup>1,3</sup> ..... 1

1 福岡大学病院薬剤部    2 福岡大学薬学部腫瘍・感染症薬学研究室  
3 福岡大学薬学部病院薬学研究室

---

## 症例報告

### A Case of Recurrent Gastric Cancer in Which Patient Education by a Pharmacist Helped Recover from Myasthenia Gravis Induced by Nivolumab

Toshihiro Kobayashi<sup>1</sup>, Ayako Tsuboya<sup>2,3</sup>, Takashi Ogura<sup>4,5</sup>

Kensuke Shinohara<sup>6,7</sup>, Yuka Ito<sup>1</sup> ..... 7

1 Department of Pharmacy, Kawasaki Municipal Tama Hospital  
2 Department of Pharmacy, Showa University Northern Yokohama Hospital  
3 Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University Northern Yokohama Hospital  
4 Department of Clinical Oncology, Kawasaki Municipal Tama Hospital  
5 Department of Clinical Oncology, St. Marianna University School of Medicine  
6 Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Tama Hospital  
7 Division of Neurology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine


---

## 総 説

### がん関連静脈血栓塞栓症

平出 誠 ..... 14

星薬科大学 実務教育研究部門



# アナモレリンによる肝機能障害の 発現状況に関する調査

江越菜月<sup>1,†</sup>, 内山将伸<sup>1,2</sup>, 江川優香<sup>1</sup>, 安高勇氣<sup>1,3</sup>, 五十嵐保陽<sup>1</sup>  
井上竜一<sup>1</sup>, 中野貴文<sup>1,2</sup>, 松尾宏一<sup>1,2</sup>, 兼重 晋<sup>1</sup>, 神村英利<sup>1,3</sup>  
Natsuki Egoshi<sup>1,†</sup>, Masanobu Uchiyama<sup>1,2</sup>, Yuka Egawa<sup>1</sup>, Yuki Yasutaka<sup>1,3</sup>, Yasuaki Igarashi<sup>1</sup>  
Ryuichi Inoue<sup>1</sup>, Takafumi Nakano<sup>1,2</sup>, Koichi Matsuo<sup>1,2</sup>, Susumu Kaneshige<sup>1</sup>, Hidetoshi Kamimura<sup>1,3</sup>

## Investigation on the Occurrence of Liver Dysfunction Due to Anamorelin

### Abstract

Anamorelin is expected to improve the quality of life of cancer patients. However, there are limited safety reports in clinical practice, and there are no reports on the occurrence of liver dysfunction, which is one of the most common and serious side effects. In the present study, we retrospectively investigated the incidence of anamorelin-induced liver dysfunction. The incidence rate of liver dysfunction was 65.4%. The median time until the onset or worsening of grade  $\geq 1$  liver dysfunction (defined according to CTCAE v5.0) was confirmed to be 14 days (interquartile range: 7–32 days), and grade  $\geq 2$  liver dysfunction was confirmed to be 8.5 days (interquartile range: 7.3–24 days). This suggests that it is important to monitor the liver function at an early stage after initiating the administration of anamorelin.

### Key words

anamorelin, cancer cachexia, adverse events, hepatopathy, Digestive Disease Week-Japan 2004 scale

### 要旨和訳

アナモレリンはがん患者の quality of life 向上に寄与することが期待されている。一方で、実臨床における安全性の報告は限られており、重大な副作用の中でも頻度が高い肝機能障害の発現状況に関する報告はない。今回、アナモレリンによる肝機能障害の発現状況を後方視的に調査した。その結果、肝機能障害の発現率は65.4%であった。CTCAE v5.0におけるGrade 1以上の肝機能障害の発現あるいは悪化が確認されるまでの期間の中央値は14日（四分位範囲：7–32日）であり、Grade 2以上では、中央値は8.5日（四分位範囲：7.3–24日）であった。このことから、アナモレリン投与開始後は早期から肝機能をモニタリングすることが重要であることが示唆された。

キーワード アナモレリン, がん悪液質, 有害事象, 肝障害, DDW-Japan 2004 スコア

### 緒言

がん悪液質は、通常の栄養療法では完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、脂肪量減少の有無を問わない骨格筋量の持続的な減少を

特徴とする多因子性の症候群と定義されている<sup>1)</sup>。がん悪液質の典型的な症状は体重減少や食欲不振であり、化学療法の効果減弱や副作用、治療中断の増加、さらには生存率にまで影響を及ぼす<sup>2,3)</sup>。欧州臨床栄養代謝学会 (ESPEN) において悪液質の病期

[受付：2024年4月8日 受理：2024年8月5日]

1 福岡大学病院薬剤部 Department of Pharmacy, Fukuoka University Hospital

2 福岡大学薬学部腫瘍・感染症薬学研究室 Department of Oncology and Infectious Disease Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

3 福岡大学薬学部病院薬学研究室 Department of Pharmaceutical and Health Care Management, Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University

† Corresponding author

分類は前悪液質、悪液質、不応性悪液質の3ステージと提唱され、前悪液質からの早期介入が推奨されている<sup>4)</sup>。

がん悪液質に対する治療薬であるアナモレリン塩酸塩（以下、アナモレリン）は2021年4月より世界に先駆けて本邦で上市され、がん患者の quality of life（以下、QOL）向上に寄与することが期待されている。一方で、実臨床においては、アナモレリンの安全性や有効性に関する報告は限られている。アナモレリン承認時の国内臨床試験において、重大な副作用（発現頻度）として刺激伝導系抑制（10.7%）、肝機能障害（6.4%）、高血糖（4.3%）および糖尿病の悪化（4.3%）が報告<sup>5)</sup>されているが、実臨床における副作用の報告は限られている。これまでにアナモレリンが原因でQRS幅が著しく広い頻脈が生じた症例報告<sup>6)</sup>や、アナモレリン誘発致死性不整脈の症例報告<sup>7)</sup>、アナモレリンによる糖代謝への悪影響の報告<sup>8)</sup>はあるが、肝機能障害の発現状況に関する報告はない。そこで今回、福岡大学病院（以下、当院）におけるアナモレリンによる肝機能障害の発現あるいは悪化の状況に関して調査した。

## 方法

### 1. 対象患者と調査項目

当院で2021年4月から2023年3月にアナモレリンによる治療が開始された患者を対象とした。保険適用外での使用、他院でアナモレリンによる治療開始歴がある患者は除外した。調査項目は、アナモレリン投与開始時点の年齢、性別、body mass index（以下、BMI）、がん種、病期、肝転移、薬物療法期、best supportive care期（以下、BSC期）、処方日数（日）、中程度のCYP3A4阻害薬の併用の有無、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase: 以下、ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase: 以下、AST）、アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase: 以下、ALP）、ガンマグルトミルトランスぺプチダーゼ（ $\gamma$ -glutamyl transpeptidase: 以下、 $\gamma$ -GTP）とした。これらに加え、アナモレリンによる治療開始から肝機能障害の発現あるいは悪化が確認されるまでの期間を、診療録を用いて後方視的に調査した。なお、中程度のCYP3A4阻害薬の有無はアナモレリン投与開始時点で、アナモレリンの添付文書に記載されている薬剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、ホスアンプレナビル、イマチニブ）に加え、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に基づいて作成されたCYP分子種ごとの阻害薬のリスト<sup>9)</sup>に記載されている薬剤（フルコナゾール、ベラパミル、アプレピタント、シプロフロキ

サシン、クリゾチニブ、シクロスポリン、フルボキサミン、ホスラブコナゾール、トフィソパム）と定義した。本文中の数値は中央値（四分位範囲）で示した。

### 2. 肝機能障害の評価方法

本調査において、アナモレリン投与による肝機能障害の発現あるいは悪化の定義は、投与前後でALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GTPのいずれかが有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: 以下、CTCAE）v5.0の基準においてGrade 1以上変化したものとした。基準値はアナモレリン服用開始直前の値、評価値は服用期間中のピーク値とした。なお、評価期間は2021年4月1日から2023年7月31日までとし、アナモレリン投与開始直前の検査値が異常の場合は、その異常値をベースラインとして評価した。

### 3. 統計解析

患者背景別での肝機能障害の発現率の比較には、Fisherの正確確率検定を用いた。統計解析はStateMateV（株式会社アトムス）を使用し、有意水準を5%に設定した。

### 4. 薬物性肝障害の鑑別方法

CTCAE v5.0におけるGrade 2以上のALTの上昇を認めた症例に対して、DDW-Japan 2004スコア<sup>10)</sup>を用いて薬物性肝障害を評価した。DDW-Japan 2004スコアは、ALTとALPから肝細胞障害型と胆汁うっ滞型または混合型に病型を分類し、8項目のスコアで薬物性肝障害の可能性を評価する方法である。8項目は、1. 発症までの期間、2. 薬物投与中止後の経過、3. 危険因子、4. 薬物以外の原因、5. 過去の肝障害の報告、6. 好酸球増多（6%以上）、7. 薬剤誘発性リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test: 以下、DLST）、8. 偶然の再投与が行われた時の反応で構成されている。総スコアが5点以上で“可能性が高い”、3,4点で“可能性あり”、2点以下で“可能性が低い”と判定した。

### 5. 倫理的配慮

本調査は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：H22-11-003）。

## 結果

### 1. 患者背景

当院で2021年4月から2023年3月にアナモレリンによる治療が開始された患者は56名であり、除外基準に該当した4名（保険適応外での使用：3名、他

院でアナモレリンを開始：1名)を除き、解析対象患者は52名であった。解析対象となった52名の患者背景を表1に示す。年齢中央値は73歳(66-77歳)、BMI中央値は20.2 kg/m<sup>2</sup>(18.1-21.6 kg/m<sup>2</sup>)、がん種の内訳は非小細胞肺癌24名、膵がん13名、胃がん11名、大腸がん4名であった。病期はStage II, III, IVがそれぞれ6名、14名、32名であり、そのうち再発患者が12名、肝転移の併存は15名(28.8%)であった。薬物療法期の患者は38名に対してBSC期の患者は14名であった。アナモレリンの処方日数中央値は29日(14-76日)であった。中程度のCYP3A4阻害薬を併用していた患者は9名であり、併用薬剤

表1 患者背景

		n=52
年齢(歳) <sup>a)</sup>		73(66-77)
性別	男	32
	女	20
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a)</sup>		20.2(18.1-21.6)
がん種	非小細胞肺癌	24
	膵がん	13
	胃がん	11
	大腸がん	4
病期	Stage I	0
	Stage II	6
	Stage III	14
	Stage IV	32
再発		12
肝転移		15
薬物療法期：BSC期		38:14
処方日数(日) <sup>a)</sup>		29(14-76)
中程度のCYP3A4阻害薬の併用有		9
ALT(IU/L)		14(10-31)
AST(IU/L)		24(18-32)
ALP(IU/L)		106(79-167)
γ-GTP(IU/L)		39(26-77)
肝機能検査値異常有		16

<sup>a)</sup>：数値は中央値(四分位範囲)で表記、BSC: Best Supportive Care, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase

はいずれの患者もアプレピタントであった。各種肝機能検査値に関しては、中央値は基準値内であったが、16名(30.8%)がいずれかの施設基準値の上限を超えていた。

## 2. 肝機能障害の発現状況

本調査の対象となった52名のうち、いずれかの肝機能障害が発現した症例は34名(65.4%)であった。肝機能障害の重症度の内訳を表2に示す。Grade 1以上はALT: 21名(40.4%)、AST: 24名(46.2%)、ALP: 15名(28.8%)、およびγ-GTP: 15名(28.8%)に認められ、その中でもGrade 2以上はそれぞれALT: 6名(11.5%)、AST: 7名(13.5%)、ALP: 4名(7.7%)、γ-GTP: 6名(11.5%)に認められた。Grade 1以上の肝機能障害の発現あるいは悪化が確認されるまでの期間の中央値は14日(7-32日)であった。また、Grade 2以上では、中央値は8.5日(7.3-24日)であった。

背景別の肝機能障害の内訳および肝機能障害の発現率を比較した結果を表3に示す。肝転移を併存していた15名に関しては、9名(60.0%)に肝機能障害(Grade 1: 4名、Grade 2: 3名、Grade 3: 2名)が認められた。中程度のCYP3A4阻害薬が併用されていた9名のうち、8名(88.9%)に肝機能障害の発現あるいは悪化(Grade 1: 6名、Grade 2: 2名)が認められた。アナモレリンの開始時点でいずれかの肝機能検査値異常がみられた16名のうち、11名(68.8%)に肝機能障害の悪化(Grade 1: 5名、Grade 2: 6名)が認められ、その中でも、施設基準値上限の3.0倍以上だった4名のうち3名(75.0%)に肝機能障害の悪化(Grade 1: 1名、Grade 2: 2名)を認めた。背景別による肝機能障害の発現率には有意な差は認められなかった。

## 3. 薬物性肝障害の評価

Grade 2以上のALTの上昇を認めた6名に対して、DDW-Japan 2004スコアによる薬物性肝障害を評価した結果と各症例におけるアナモレリン開始前

表2 肝機能障害のGrade分類別発現状況

重症度	ALT	AST	ALP	γ-GTP	合計
Grade 1	15(28.8)	17(32.7)	11(21.2)	9(17.3)	23(44.2)
Grade 2	4(7.7)	5(9.6)	4(7.7)	4(7.7)	9(17.3)
Grade 3	2(3.8)	2(3.8)	0(0)	2(3.8)	2(3.8)
Grade 4	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

n=34

数値は肝機能障害の発現数、( )内は発現割合(%)を示す。合計には重複を含む。

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase

の肝機能検査値異常、肝転移およびCYP3A4 阻害薬併用の有無を表4に示す。病型の分類は胆汁うっ滞型4名、肝細胞障害型1名、混合型1名であった。アレルギー反応の所見である好酸球増多がみられた

症例はなかった。薬物性肝障害の可能性が高いと評価される総スコア5点以上は3名であり、いずれも胆汁うっ滞型であった。また、経過は、アナモレリンの投与中止が2名、投与続行が3名であり、1名

表3 背景別の肝機能障害発現状況

		肝機能障害 n(%)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)
肝転移	有 (n=15)	9(60.0)	1.00	0.73 (0.21-2.49)
	無 (n=37)	25(67.6)		
CYP3A4阻害薬	有 (n=9)	8(88.9)	0.14	5.23 (0.60-45.67)
	無 (n=43)	26(60.5)		
肝機能検査値異常	有 (n=16)	11(68.8)	1.00	1.24 (0.35-4.37)
	無 (n=36)	23(63.9)		
肝機能検査値異常 (施設基準値上限の3.0倍以上)	有 (n=4)	3(75.0)	0.43	1.65 (0.16-17.07)
	無 (n=48)	31(64.6)		

数値は肝機能障害の発現数、発現割合(%)を示す。合計には重複を含む。

表4 Grade 2以上のALT上昇を認めた各症例のDDW-Japan 2004スコア

年代	性別	がん種	Grade*	開始前の検査値異常	肝転移	CYP3A4阻害薬	病型	発症までの期間(日)	経過	DDW-Japan 2004スコア						スコア
										危険因子	薬物以外の原因の有無	過去の肝障害の報告	好酸球増多	DLST	再投与	
A	70代	男	胃がん	3(ALT) 2(ALP)	無	無	胆汁うっ滞型	12 (+2)	不変、上昇 (0)	無 (0)	5項目除外 (0)	有 (+1)	無 (0)	未施行 (0)	無 (0)	3
B	50代	男	大腸がん	3(ALT) 2(ALP)	無	有	胆汁うっ滞型	9 (+2)	180日以内に50%以上の減少 (+2)	飲酒歴有 (+1)	5項目除外 (0)	有 (+1)	無 (0)	未施行 (0)	無 (0)	6
C	80代	女	膵がん	2(ALT) 1(ALP)	無	有	胆汁うっ滞型	42 (+2)	投与続行 (0)	無 (0)	すべて除外 (+2)	有 (+1)	無 (0)	未施行 (0)	判断不能 (0)	5
D	50代	女	肺がん	2(ALT)	有	有	胆汁うっ滞型	7 (+2)	投与続行 (0)	無 (0)	すべて除外 (+2)	有 (+1)	無 (0)	未施行 (0)	判断不能 (0)	5
E	70代	男	膵がん	2(ALT)	有	無	混合型	5 (+2)	投与続行 (0)	無 (0)	5項目除外 (0)	有 (+1)	無 (0)	未施行 (0)	判断不能 (0)	3
F	60代	男	肺がん	2(ALT)	無	有	肝細胞障害型	32 (+2)	不明 (0)	無 (0)	薬物以外の原因が濃厚 (-3)	有 (+1)	無 (0)	未施行 (0)	判断不能 (0)	0

\*Gradeは、アナモレリン投与開始直前の検査値が異常の場合は、その異常値をベースラインとして評価した。DLST: 薬剤誘発性リンパ球刺激試験、ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase

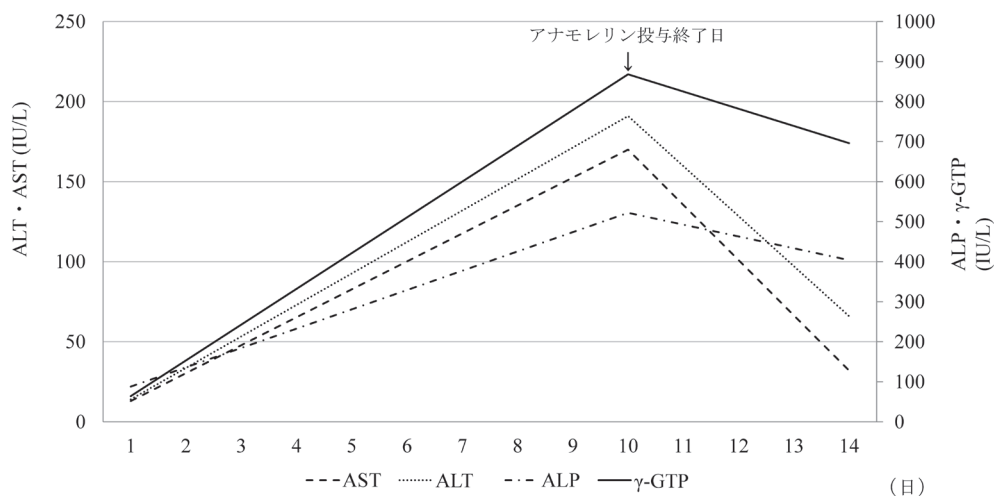


図1 症例Bにおける肝酵素値の推移

縦軸は検査値、横軸は投与開始後の日数を示す。投与開始14日間において、血液検査は1日目(投与前採血)、10日目(投与終了日)、14日目に施行された。

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase

(症例 F) は他の要因による死亡にて投与が中止された。

DDW-Japan 2004 スコアが最も高かった症例 B における肝酵素 (ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GTP) の推移を図 1 に示す。症例 B においては、アナモレリン開始後 10 日目に肝酵素の上昇が確認されたため、中止した。その後速やかに ALT, AST は低下したが、ALP,  $\gamma$ -GTP は改善が緩やかであった。

## 考察

これまで実臨床において、アナモレリンによる副作用として、刺激電動抑制系や高血糖に関する報告はあるが、肝機能障害に関する報告はない。本調査は実臨床における肝機能障害に関する初めての報告である。本調査の対象となった 52 名のうち、肝機能障害を認めた患者は 34 名 (65.4%) であり、その内訳は Grade 1 が 23 名 (44.2%) Grade 2 が 9 名 (17.3%)、Grade 3 が 2 名 (3.8%) であった。国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) では、肝機能障害に関連する有害事象は 25.5% (14/55 例)、そのうち Grade 3 の  $\gamma$ -GTP 増加が 3.6% (2/55 例)、ALT 上昇が 1.8% (1/55 例) であり、その他は Grade 2 以下であった<sup>11)</sup>。同じく、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) では、肝機能障害に関連する有害事象は 10.8% (9/83 例) であり、いずれも Grade 2 以下であった<sup>11)</sup>。また、国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) では 10.2% (5/49 例) であり、そのうち Grade 3 の  $\gamma$ -GTP 増加が 2.0% (1/49 例)、その他は Grade 2 以下であった<sup>11)</sup>。これらの国内臨床試験の結果と比較し、本調査における肝機能障害の発現頻度は高い結果となった。その理由の一つとして、まず、高齢者の割合が高かった可能性が挙げられる。年齢中央値は、国内第 II 相試験は 69 歳 (39–84 歳)、国内第 III 相試験は 66 歳 (49–88 歳) であったのに対し、本調査では 73 歳 (66–77 歳) と高齢であった。したがって、本調査の対象患者では一般的に臓器機能が低下している高齢者の割合が高かったことが肝機能障害の発現率の上昇に影響したと考えられる。次に、がん薬物治療によって肝機能障害を発現した可能性が挙げられる。病期に関して、再発・Stage IV の割合は、国内第 III 相試験において 84.0% (50 名中 42 名)<sup>12, 13)</sup>、本調査において 84.6% (52 名中 44 名) と同程度であった。その一方で、アナモレリン内服期間中にがん薬物治療を受けた患者の割合は、国内第 III 相試験では 82.0% (50 名中 41 名)<sup>12, 13)</sup> であったのに対し、本調査では 73.1% (52 名中 38 名) と低かった。このことから、本調査の対象患者ではがん薬物治療に適応を有しない、終末期に近い患者の割合が高かったものと推察される。したがって、がん薬物治療による影響より

も、アナモレリン導入時に病態が進行し臓器機能が低下していたことが肝機能障害の発現率の上昇につながった可能性が考えられる。

アナモレリンは肝代謝型の薬剤であり、国内第 II 相試験では ALT, AST が施設基準値上限の 2.5 倍以上、国内第 III 相試験においては ALT, AST が施設基準値上限の 3.0 倍以上は除外されていた<sup>12-14)</sup>。本調査において、16 名 (30.8%) がアナモレリン開始時の ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GTP いずれかの項目で施設基準値の上限を超えており、肝機能障害の発現率は 68.8% と高かった。さらに、施設基準値上限の 3.0 倍以上だった患者は 4 名であり、そのうち 3 名 (75.0%) は肝機能障害の悪化を認めていた (Grade 1: 1 名、Grade 2: 2 名)。また、国内臨床試験における肝転移を併存していた割合は不明であるが、本調査では対象患者 52 名のうち、15 名 (28.8%) で肝転移を併存しており、そのうち 9 名 (60.0%) で肝機能障害 (Grade 1: 4 名、Grade 2: 3 名、Grade 3: 2 名) を認めた。臨床試験では除外されていた肝機能低下患者に対するアナモレリンの投与が、肝機能障害の悪化を誘発した可能性を考えた。しかしながら、本調査では肝転移を併存しない患者での肝障害の発現率が 67.6% であり、むしろ高かった。

アナモレリンは主に CYP3A4 による代謝を受けるため、中程度の CYP3A4 阻害薬の併用によりアナモレリンの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある<sup>5)</sup>。本調査で中程度の CYP3A4 阻害薬が使用されていた患者は 9 名であり、そのうち 8 名 (88.9%) が肝機能障害 (Grade 1: 6 名、Grade 2: 2 名) を発現していた。Grade 3 には至らず中止例もなかったが、中程度の CYP3A4 阻害薬が肝機能障害の発現を増強させる可能性がある。一方、併用薬剤はいずれも化学療法での制吐療法で使用されるアプレピタントであり、アプレピタントそのものではなく、併用している抗悪性腫瘍薬が肝機能障害を引き起こした可能性も否定できない。国内臨床試験における併用薬の詳細は抗悪性腫瘍薬以外に関しては不明であるが、本調査において、併用注意薬に関してはアプレピタントのように一時的に併用する薬剤であっても、注意して肝機能をモニタリングする必要があることが示唆された。

本調査では、Grade 2 以上の ALT が上昇した 6 名に関して、DDW-Japan 2004 スコアを用いてアナモレリンによる薬物性肝障害について評価した。その結果、薬物性肝障害の可能性が高いと評価されたのは 3 名であり、その病型はすべて胆汁うっ滞型であった。一般的に薬物性肝障害は「中毒性」と「特異体質性」に分類される<sup>15)</sup>。アレルギー性特異体質が原因の肝障害の場合は、肝内胆汁うっ滞を起こしやすい。しかしながら、3 名のうち、2 名はアナモレリンを継続していた。アナモレリンは、薬物自体

またはその代謝産物が活性を有していることから、中毒性の機序も否定できない<sup>16)</sup>。したがって、アナモレリンによる肝機能障害の発現機序は明らかではないが、中毒性と特異体質性のいずれの可能性も考慮し、肝機能障害が発現した時点で継続の可否を検討する必要がある。また、Grade 2以上の肝機能障害の発現あるいは悪化が確認されるまでの期間の中央値は8.5日(7.3-24日)であったことや、表3の症例Eのように投与5日目に肝機能障害が確認された患者もいたことから、アナモレリン開始後早期からの肝機能モニタリングが必要であることが示唆された。

本調査の限界として、まずは後方視的な調査であったことが挙げられる。肝機能障害が発現した際にDLSTに代表される遅延型アレルギーに対する検査が未実施であったため、副作用発現機序の特定は困難であった。また、頻繁に血液検査を実施していないため、肝機能障害の正確な発現日については特定できなかった。次いで、単施設の調査であり、症例数が少ないことが挙げられる。本調査は患者背景、基礎疾患、併用薬など多数の交絡因子が存在している。交絡因子を取り除くための多変量解析を行うべきと考えるが、症例数が少ないことから実施することができなかった。また、患者背景別での肝機能障害の発現率の比較においても、有意差は認められなかったものの、CYP3A4阻害薬を併用していた患者で発現率が高い傾向にあったことから、今後も症例数を蓄積し、前向き臨床試験等で検証していく必要がある。

本調査は後ろ向き研究のため、確定的結論に至ることはできていないが、当院におけるアナモレリン使用患者の肝機能障害の発現率は、承認時の臨床試験と比較して高いことが明らかとなった。また、Grade 1以上の肝機能障害の発現あるいは悪化が確認されるまでの期間の中央値は14日(7-32日)、Grade 2以上では、中央値は8.5日(7.3-24日)であった。そのため、投与開始から少なくとも4週間は、1週間毎の肝機能検査の実施が望まれる。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Fearon K, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus, *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 489-495.
- 2) Kimura M, et al.: Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Support Care Cancer* 2015; 23(6): 1699-1708.
- 3) Takayama K, et al.: Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients: Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study, *Support Care Cancer* 2016; 24(8): 3473-3480.
- 4) Arends J, et al.: ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition, *Clin Nutr* 2017; 36(5): 1187-1196.
- 5) 小野薬品工業株式会社：エドルミズ®添付文書，2023年2月改訂(第2版)
- 6) Okidono Y, et al.: Two cases of wide QRS complex tachycardia caused by anamorelin, *J Cardiol Cases* 2022; 26(3): 212-216.
- 7) Kojima K, et al.: First case report of anamorelin-induced fatal arrhythmia complicated by sinus arrest and refractory ventricular tachycardia, *Heart Rhythm Case Rep* 2022; 9(3): 185-189.
- 8) Ohta H, et al.: Adverse metabolic effects on glucose in patients receiving anamorelin using a Japanese claims database, *Oncology* 2023; 101(12): 782-785.
- 9) Maeda K, et al.: Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management, *Drug Metab Pharmacokin* 2021; 41: 100414.
- 10) 滝川一，他：DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案，*肝臓*，2005; 46(2): 85-90.
- 11) 小野薬品工業株式会社：エドルミズ®審査報告書，(令和元年7月16日)
- 12) Hamauchi N, et al.: A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin (ONO-7643) in advanced gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia, *Cancer* 2019; 125(23): 4294-4302.
- 13) 小野薬品工業株式会社：国内第III相(ONO-7643-05)試験成績(社内資料)承認時評価資料
- 14) Katakami N, et al.: Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04), *Cancer* 2018; 124(3): 606-616.
- 15) 厚生労働省：厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害，胆汁うっ滞型薬物性肝障害，混合型薬物性肝障害，急性肝不全，薬物起因の他の肝疾患)，令和元年9月改定
- 16) 小野薬品工業株式会社：エドルミズ®インタビューフォーム，2023年2月改訂(第4版)



# A Case of Recurrent Gastric Cancer in Which Patient Education by a Pharmacist Helped Recover from Myasthenia Gravis Induced by Nivolumab

Toshihiro Kobayashi<sup>1,†</sup>, Ayako Tsuboya<sup>2,3</sup>, Takashi Ogura<sup>4,5</sup>, Kensuke Shinohara<sup>6,7</sup>, Yuka Ito<sup>1</sup>

## Abstract

The impact of severe immune-related adverse events on the effectiveness of immune checkpoint inhibitor treatment is unclear. We report the case of a patient with recurrent gastric cancer who developed myasthenia gravis after nivolumab treatment and maintained a good quality of life owing to the sustained antitumor effect after treatment discontinuation. An 82-year-old man received nivolumab as a third-line treatment for recurrent gastric cancer. Fourteen days after the second dose, he noticed drooping eyelids, double vision, and muscle weakness. The patient complained of weakness in the extremities. Steroid pulse therapy was initiated as an early intervention for myasthenia gravis. Post-steroid therapy was discontinued, and immunoglobulin therapy was administered with careful follow-up. The symptoms of myasthenia gravis were in remission six months after the onset. Nivolumab was discontinued after two treatment cycles, but the target lesions and disseminated peritoneal lesions were reduced by approximately 50%, abdominal pain resolved, and quality of life was well maintained. The patient died of gastric cancer 18 months after nivolumab treatment was initiated. In conclusion, for serious immune-related adverse events, such as myasthenia gravis, patient education by pharmacists may encourage early consultation after the onset of symptoms and contribute to the prevention of subsequent complications.

## Key words

immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, myasthenia gravis, gastric cancer, nivolumab

## 要旨和訳

重篤な免疫関連有害事象の発現が、免疫チェックポイント阻害薬の治療有効性に与える影響は明らかではない。ニボルマブ投与後に重症筋無力症を発症し、治療中止後も抗腫瘍効果の持続により生活の質を良好に維持した再発胃癌の症例を報告する。82歳、男性、再発胃癌の三次治療としてニボルマブを導入した。2回目投与の14日後に眼瞼下垂、複視、四肢の筋力低下を自覚した。重症筋無力症と診断、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン療法を実施した。重症筋無力症の症状は発症6か月後に寛解した。ニボルマブは2回目投与後に中止したが、腹膜播種病変は約50%減少、腹膜播種に伴う腹痛は消失し、生活の質は良好に維持された。患者はニボルマブの治療開始から18ヵ月後に胃癌の増悪により死亡した。重症筋無力症のような重篤な免疫関連有害事象では、薬剤師による患者教育が症状発現後の早期受診を促し、その後の重化予防に貢献する可能性が示唆された。

[受付：2024年3月8日 受理：2024年8月4日]

1 Department of Pharmacy, Kawasaki Municipal Tama Hospital, Kanagawa, Japan

2 Department of Pharmacy, Showa University Northern Yokohama Hospital, Kanagawa, Japan

3 Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy, Tokyo, Japan

4 Department of Clinical Oncology, Kawasaki Municipal Tama Hospital, Kanagawa, Japan

5 Department of Clinical Oncology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

6 Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Tama Hospital, Kanagawa, Japan

7 Division of Neurology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

† Corresponding author

## Introduction

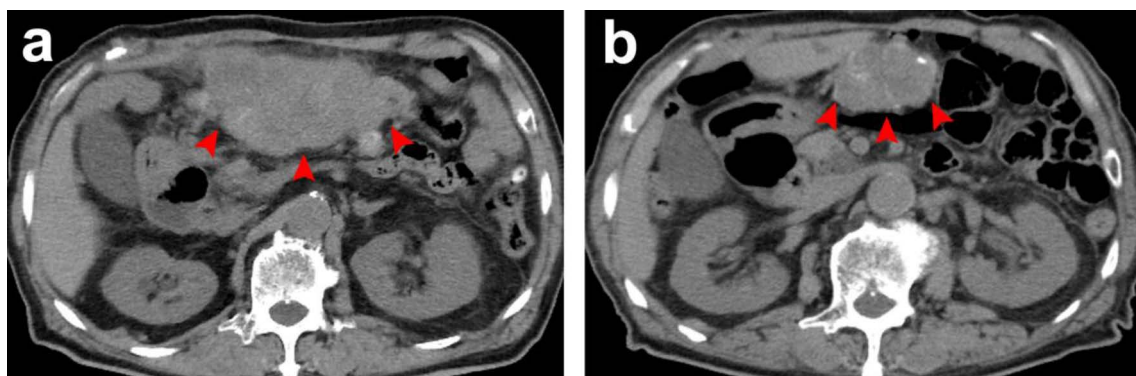
Immune-related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been reported to correlate with their efficacy in several malignancies.<sup>1-9)</sup> In contrast to conventional cytotoxic anticancer agents, sustained antitumor effects have been observed even after the administration of ICIs is discontinued.<sup>10-15)</sup> It is unclear how the timing and severity of irAE onset affect the efficacy of ICIs. In particular, myasthenia gravis, one of the most severe irAEs, has a high mortality rate, develops early in treatment, and is not known to correlate with the efficacy of ICI. We report the case of a patient with recurrent gastric cancer who developed myasthenia gravis after two cycles of nivolumab. In this patient, education by a pharmacist encouraged early consultation after the onset of symptoms and contributed to the prevention of subsequent severe disease. Furthermore, the patient could maintain a good quality of life with sustained antitumor effects after treatment discontinuation.

## Case report

The patient was an 82-year-old man with a history of hypertension and benign prostatic hyperplasia that was well managed by a local physician. The patient had no history of autoimmune disease. The patient was diagnosed with early gastric cancer and underwent endoscopic submucosal dissection. Written informed consent was obtained from the patient.

The pathological diagnosis was moderately differentiated tubular adenocarcinoma. The depth of

invasion from the muscularis mucosa was 200  $\mu\text{m}$ , with invasion into the submucosal layer. Three years and ten months after endoscopic treatment, routine follow-up computed tomography (CT) showed liver metastases and peritoneal dissemination. The patient underwent endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for a peritoneal dissemination nodule and was diagnosed with recurrent gastric cancer based on the histopathological diagnosis of adenocarcinoma. HER2 status was negative, and chemotherapy was initiated. The patient received seven courses of S-1 plus oxaliplatin as first-line treatment, but was discontinued because of the progression of peritoneal dissemination. Ten courses of nab-paclitaxel plus ramucirumab were administered as second-line treatment; however, the nodules associated with peritoneal dissemination worsened (Figure 1a), and the patient experienced abdominal pain. Nivolumab (240 mg, every 2 weeks) was started as a third-line treatment, although the patient had residual CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grade 2 peripheral sensory neuropathy because of previous therapy. Before starting nivolumab, the pharmacist explained the specific initial symptoms of irAE to the patient and his family (son who lived with the patient), and instructed them to contact the hospital to discuss a visit if symptoms appeared. The son was cooperative in managing the patient's medication. At the second administration of nivolumab, the pharmacist reviewed the blood test results and side effect symptoms, and again instructed the patient and his family on what to do in the event of an irAE. The pharmacist also provided information on chemotherapy history and adverse events to the primary pharmacy and collaborated with the primary pharmacy pharmacist in the management of the patient's pharmacotherapy.



**Fig. 1** Images of computed tomography  
(a) Nonenhanced computed tomography image showing an enlarged nodule of peritoneal dissemination (red arrow). (b) Approximately six months after the last dose of nivolumab, a nonenhanced computed tomography showed no regrowth of peritoneal dissemination nodules (red arrow).

The third dose was scheduled 21 days after the second dose because of the public holiday. Fourteen days after the second dose (29 days after the first dose), the patient had difficulty opening the eyelids and transient diplopia. Symptoms persisted the next day but did not affect the patient's daily life. The symptoms persisted the following morning, and the patient presented to the emergency department. Physical examination revealed lower-limb muscle weakness.

The patient was referred to a neurologist and admitted to our hospital with suspected nivolumab-induced myasthenia gravis with CTCAE Grade 2 symptoms. Blood tests revealed an elevated creatine kinase (CK) level of 1,180 U/L, creatine kinase-MB (CK-MB) level of 36 U/L, and myoglobin level of 2,501 ng/mL. Electrocardiography and echocardiography revealed no signs suggestive of myocarditis. A CT scan showed no findings suggestive of thymoma. Anti-acetylcholine receptor (AChR) and anti-muscle-specific kinase (MuSK) antibodies associated with myasthenia gravis and anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies associated with myositis were negative. The result of the edrophonium test was positive. Although AChR and MuSK antibodies were negative, and there was a lack of symptomatic improvement with cholinesterase inhibitors (distigmine,

pyridostigmine), we diagnosed myasthenia gravis with myositis induced by nivolumab based on the following three points: (1) a positive edrophonium test, (2) no other suspected disease, and (3) clinical symptoms such as droopy eyelids and muscle weakness in the extremities.

On day 4 after admission, a single dose of 500 mg methylprednisolone was administered because myasthenic symptoms sometimes get worse temporarily when steroid treatment is initiated. This was followed by steroid pulse therapy (methylprednisolone 1 g/day for 3 days), starting on day 6. CK levels improved rapidly, but ptosis remained severe. After that, 0.5 mg/kg/day of oral prednisolone was administered, based on the American Society of Clinical Oncology guidelines.<sup>16)</sup> The treatment guidelines for classical myasthenia gravis recommend an early fast-acting treatment strategy.<sup>17)</sup> We aimed to achieve early improvement and reduce oral steroids by proactively administering steroid pulse therapy at the initial stage of treatment. Subsequent steroids should be kept to a small amount combined with calcineurin inhibitors. In this case, the patient was negative for various antibodies, and ICI-induced myasthenia gravis was suspected; therefore, immunosuppressants were not used concomitantly. On the 10th day after admission, the CK and myoglobin levels improved to 241 U/L and

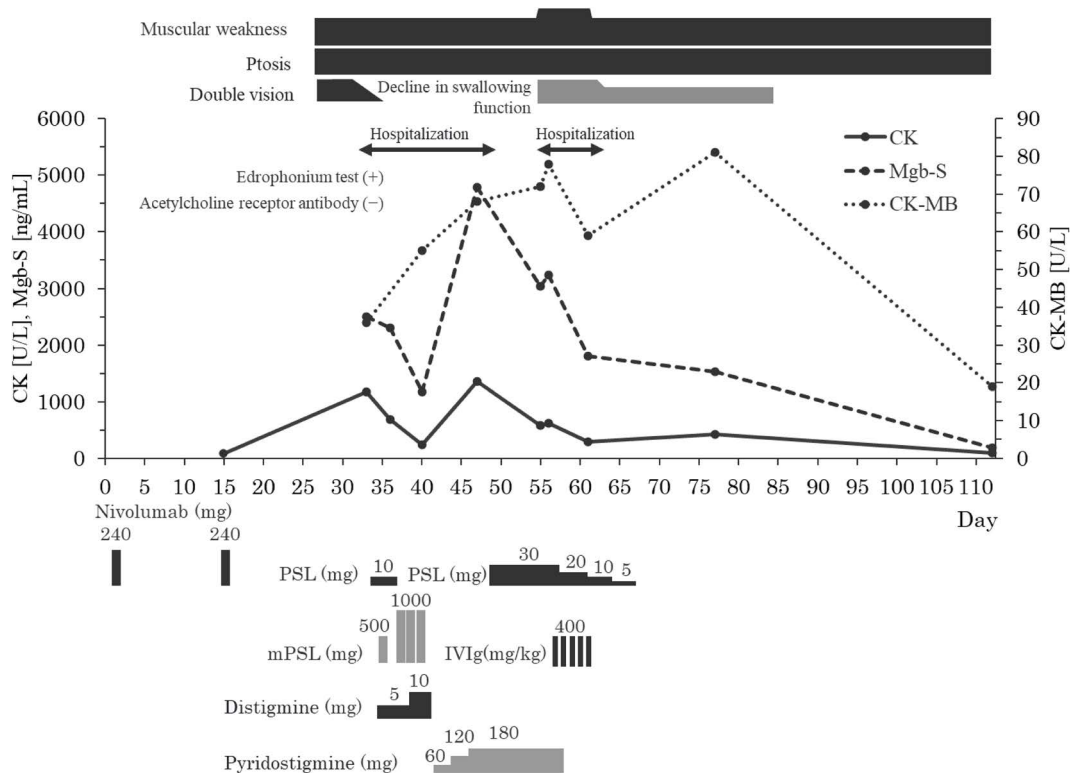


Fig. 2 Clinical course

Subjective symptoms, laboratory findings, and course of treatment for immune-related adverse events. PSL, Prednisolone; mPSL, methylprednisolone; IVIg, intravenous Immunoglobulin; CK, creatine kinase; Mgb-S, myoglobin-serum; CK-MB, creatine kinase-MB

1,171 ng/mL, respectively. Although diplopia improved, ptosis and muscle weakness in the limbs persisted. Because the patient developed abdominal pain, the cholinesterase inhibitor was changed from distigmine to 60 mg pyridostigmine and gradually increased. On the 17th day, the CK value was 1,352 U/L, and the myoglobin value was 4,791 ng/mL, showing a tendency to worsen. The patient had no worsening ptosis or limb weakness, and no new symptoms developed. However, 27 days after the initial admission, he developed worsening limb muscle weakness equivalent to the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Class IIIb, CTCAE Grade 3 symptoms of bulbar paralysis, and the CK value increased slightly from 577 to 616 U/L. Based on these guidelines,<sup>16)</sup> 400 mg/kg/day of intravenous immunoglobulin was immediately administered daily for five days, and prednisolone and cholinesterase inhibitors (pyridostigmine), which were ineffective, were discontinued (Figure 2). The patient's eyelid drooping persisted, but the symptoms of dysphagia and muscle weakness in the lower limbs improved. Therefore, he was discharged from the hospital and followed closely in the outpatient setting, and nivolumab was not restarted for recurrent gastric cancer, nor were other antineoplastic agents initiated. The residual symptoms of myasthenia gravis, such as ptosis and limb weakness, were in remission six months after the onset of irAEs.

Approximately six months after the last dose of nivolumab, CT evaluation of the tumor lesions showed the appearance of a 1 cm-sized liver metastasis; however, the peritoneal disseminated nodule remained reduced, and the patient was asymptomatic (Figure 1b). The patient continued to attend outpatient clinics but died 18 months after starting nivolumab owing to the progression of the underlying disease.

## Discussion

We encountered a case of recurrent gastric cancer in which nivolumab was discontinued because of the onset of myasthenia gravis. Although the patient showed resistance to steroid treatment, he recovered with immunoglobulin treatment and maintained a good quality of life owing to the sustained antitumor effect.

Nivolumab is an ICI targeting programmed death ligand 1 (PD-1) and is a human IgG4 monoclonal antibody against human PD-1. It is currently indicated for many cancers and has shown efficacy in gastric cancer as a first-line treatment in combination with chemotherapy and as a second-line or subsequent

monotherapy.<sup>18)</sup> With the expansion of nivolumab indications, irAEs are expected to increase, and their management will become more critical. The occurrence of irAEs correlates with the treatment efficacy in various malignancies.<sup>4, 5)</sup> However, the impact of severity, timing of onset, and management of irAEs on treatment efficacy remains unclear.<sup>19)</sup> Among irAEs, myasthenia gravis is rare, with an incidence of 0.12% to 0.2% after treatment with anti-PD-1 inhibitors.<sup>20)</sup> The mortality rate after the onset of myasthenia gravis is high (23.8% to 30.4%).<sup>21-23)</sup> Huang et al. reported that the rates of myocarditis and myositis in ICI-induced myasthenia gravis were 23.4% and 48.9%, respectively, and in patients who died from myasthenia gravis, the rates were 42.9% and 57.1%.<sup>21)</sup> Therefore, the diagnosis of myocarditis and myositis is essential.

Classical myasthenia gravis is often accompanied by thymic abnormalities, and it has been reported that 23% of patients who undergo thymoma resection developed myasthenia gravis.<sup>24)</sup> The hyperplastic thymus is often accompanied by myasthenia gravis.<sup>24)</sup> It is necessary to evaluate the presence or absence of thymic abnormalities, as this will affect the decision regarding the treatment strategy for myasthenia gravis. Huang et al. reported that ICI-induced myasthenia is not relevant to thymoma,<sup>21)</sup> and no thymic abnormalities were noted in this case. Although the onset of most irAEs ranges from 1 to 16 weeks after ICI administration, ICI-induced myasthenia gravis often occurs within four weeks.<sup>21-23)</sup> Safa et al. reported that the proportion of patients with MGFA classification IV/V among those who developed myasthenia gravis was 51%, and the median time to severe disease was seven days (1-60 days).<sup>22)</sup> This patient developed myasthenia gravis within four weeks of ICI administration, which is consistent with previous reports on the time of onset.<sup>21-23)</sup>

Myasthenia gravis may develop early after the first ICI dose, as in this case. In addition, although myasthenia gravis occurs less frequently, there are many cases of severe disease after its onset, and the number of days required for severe disease to develop is short. Nivolumab is usually administered at 2- or 4-week intervals. Therefore, disease onset may occur before the second course is received.<sup>25)</sup> It is essential to prevent the severity of myasthenia gravis by contributing to early detection and therapeutic intervention through collaboration between hospitals and community pharmacies. Early detection of myasthenia gravis can be achieved by not overlooking subjective symptoms such as double vision, drooping eyelids,

and weakness, as well as subtle symptoms such as slurred pronunciation, tendency to fall, and difficulty in walking. In this case, the hospital pharmacist instructed the patient to be aware of subjective symptoms from the early stages of ICI administration. The patient recognized the symptoms of myasthenia gravis and visited the emergency department. Pharmacists should instruct patients on the specific symptoms of irAEs and recommend that patients visit the hospital if they have any of these symptoms. Providing information from community pharmacies to hospitals would also contribute to early detection of irAEs and therapeutic interventions.

After the initiation of steroid therapy for myasthenia gravis, the patient experienced a temporary exacerbation of symptoms. Subsequently, the patient's condition improved with intravenous immunoglobulin therapy, and MGFA classification IV/V was not achieved. In the early onset of myasthenia gravis, immunoglobulin therapy may have prevented severe disease when steroid therapy was ineffective. Early recognition and prompt therapeutic intervention are essential for preventing irAEs. We conclude that this is a valuable case of improvement in the symptoms of myasthenia gravis and that the myasthenia gravis associated with nivolumab was reversible.

The American Society of Clinical Oncology guidelines recommend permanent discontinuation of ICIs in patients with grade  $\geq 3$  myasthenia gravis.<sup>16)</sup> In the present case, the patient developed irAEs early during treatment, and nivolumab had to be discontinued; however, the antitumor effect was maintained, and long-term survival was achieved. It is unclear whether severe irAEs, such as myasthenia gravis, correlate with efficacy, owing to the high mortality rate and need for high-intensity immunosuppressive drugs.<sup>5, 8, 9)</sup> Several studies have reported antitumor efficacy after discontinuation of ICI treatment in patients with melanoma and gastric cancer.<sup>12-14)</sup> This patient developed grade 3 myasthenia gravis, but the symptoms were in remission approximately six months after onset due to appropriate therapeutic intervention. After nivolumab discontinuation, the peritoneal metastatic lesion causing abdominal pain remained reduced in size, contributing to the maintenance of the patient's subsequent quality of life. Sato et al. reported that a patient with recurrent gastric cancer developed nivolumab-induced myasthenia gravis with myocarditis, and the peritoneal disseminated lesions remained reduced even after treatment discontinuation. Although the shrinkage of the peritoneal disseminated lesions is

consistent with that reported by Sato et al.,<sup>26)</sup> this patient showed an increase in liver metastases. In patients with gastric cancer treated with nivolumab, hyperprogressive disease is often associated with liver metastasis.<sup>27)</sup> This association suggests there are differences in the immune response between organs; however, this is an issue that should be investigated in the future.

One limitation of this case report is that nivolumab was administered as a third-line treatment. Although this case benefited the patient by maintaining their quality of life after the onset of irAEs, nivolumab is currently used as a first-line treatment for gastric cancer, and the early onset of irAEs with nivolumab may preclude other treatment options.

In conclusion, as in the present case, management after the onset of irAEs is more critical in gastric cancer and melanoma, as the antitumor effect may persist even after treatment discontinuation owing to irAEs.

## Acknowledgments

This study was supported by the Academic Subcommittee of Health Care and Pharmaceutical Sciences. This case report was partially supported by the Research Support Budget of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences.

## Human/Animal Rights

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008(5).

## Conflict of interest

All authors of this paper have no conflicts of interest to disclose.

## References

- 1) Masuda K, et al.: Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab, *BMC Cancer* 2019; 19(1): 974. doi: 10.1186/s12885-019-6150-y
- 2) Ando T, et al.: Prognosis of immune-related adverse events in patients with advanced gastric cancer treated with nivolumab or pembrolizumab:

- A multicenter retrospective analysis, *In Vivo* 2021; 35(1): 475–482. doi: 10.21873/invivo.12281
- 3) Hosoya K, et al.: Association between early immune-related adverse events and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors, *Clin Lung Cancer* 2020; 21(4): e315–e328. doi: 10.1016/j.clcc.2020.01.003
  - 4) Haratani K, et al.: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer, *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 374–378. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2925
  - 5) Hussaini S, et al.: Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors—A systematic review and meta-analysis, *Cancer Treat Rev* 2021; 92: 102134. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102134
  - 6) Teraoka S, et al.: Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: A prospective cohort study, *J Thorac Oncol* 2017; 12(12): 1798–1805. doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.022
  - 7) Das S, et al.: Immune-related adverse events and immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with gastrointestinal cancer with Food and Drug Administration-Approved indications for immunotherapy, *Oncologist* 2020; 25(8): 669–679. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0637
  - 8) Fujii T, et al.: Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: The MD Anderson Cancer Center experience, *Invest New Drugs* 2018; 36(4): 638–646. doi: 10.1007/s10637-017-0534-0
  - 9) Zhou X, et al.: Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis, *BMC Med* 2020; 18(1): 87. doi: 10.1186/s12916-020-01549-2
  - 10) Schadendorf D, et al.: Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: A pooled analysis of randomized phase II and III trials, *J Clin Oncol* 2017; 35(34): 3807–3814. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2289
  - 11) Ksienski D, et al.: Survival outcomes following discontinuation of ipilimumab and nivolumab for advanced melanoma in a population-based cohort, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021; 33(12): e561–e569. doi: 10.1016/j.clon.2021.06.009
  - 12) Arigami T, et al.: Recurrent gastric cancer sustaining a partial response after the nivolumab discontinuation because of immune-related adverse events: A case report, *Surg Case Rep* 2020; 6(1): 271. doi: 10.1186/s40792-020-01050-1
  - 13) Yatsuda Y, et al.: A durable response after the discontinuation of nivolumab in an advanced gastric cancer patient, *Intern Med* 2021; 60(7): 1011–1017. doi: 10.2169/internalmedicine.5893-20
  - 14) Topalian SL, et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab, *J Clin Oncol* 2014; 32(10): 1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105
  - 15) Swami U, et al.: Durable clinical benefit in patients with advanced cutaneous melanoma after discontinuation of anti-PD-1 therapies due to immune-related adverse events, *J Oncol* 2019; 25: 1856594. doi: 10.1155/2019/1856594
  - 16) Schneider BJ, et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update, *J Clin Oncol* 2021; 39(36): 4073–4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440
  - 17) Murai H, et al.: Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan, *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1413(1): 35–40. doi: 10.1111/nyas.13544
  - 18) Janjigian YY, et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 2021; 398(10294): 27–40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
  - 19) Das S, et al.: Immune-related adverse events and antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors, *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8
  - 20) Narayanaswami P, et al.: International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update, *Neurology* 2021; 96(3): 114–122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124
  - 21) Huang YT, et al.: Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis, *Front Neurol* 2020; 11: 634. doi: 10.3389/fneur.2020.00634
  - 22) Safa H, et al.: Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: Single center experience and systematic review of the literature, *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 319. doi: 10.1186/s40425-019-0774-y
  - 23) Makarios D, et al.: Myasthenia gravis: An

- emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors, *Eur J Cancer* 2017; 82: 128–136. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.041
- 24) Jun N, et al.: Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: A retrospective analysis of a Japanese database, *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49(5): 1510–1515. doi: 10.1093/ejcts/ezv380
- 25) Suzuki S, et al.: Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan, *Neurology* 2017; 89(11): 1127–1134. doi: 10.1212/WNL.0000000000004359
- 26) Sato I, et al.: Advanced gastric cancer with tumor shrinkage persisting after the discontinuation of nivolumab—a case report, *Gan To Kagaku Ryoho* 2020; 47(12): 1715–1717.
- 27) Akinori S, et al.: Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer, *Gastric Cancer* 2019; 22(4): 793–802. doi: 10.1007/s10120-018-00922-8

# がん関連静脈血栓塞栓症

平出 誠

## [POINT]

- ・がん関連血栓症の特徴を理解する。
- ・がん関連静脈血栓塞栓症のリスク因子を理解する。
- ・がん関連静脈血栓塞栓症に必要な検査・バイオマーカーを理解する。
- ・がん関連静脈血栓塞栓症の標準的な対応を理解する。

## はじめに

近年、新たな抗がん薬が登場してくる一方で、それとともにがん治療関連心血管毒性 (cancer therapy-related cardiovascular toxicity: CTR-CVT) が問題となってきたおり、早期発見・早期対応を行うことが喫緊の課題となっている<sup>1-3)</sup>。CTR-CVT は、がん治療関連心機能障害 (cancer therapeutics-related cardiac dysfunction: CTRCD) をはじめ、血圧異常、心電図異常・不整脈 (徐脈・QT 延長など)、虚血性心疾患、血栓塞栓症、心筋炎など、多岐にわたる。

その中で、がん関連血栓症 (cancer-associated thrombosis: CAT) は、がんサバイバーにおける主要な死因の一つである<sup>4)</sup>。特に、がん関連静脈血栓塞栓症 (cancer associated venous thromboembolism: CAVT) は CAT で最も頻度が高く、その治療・管理はがん治療マネジメントにおいても非常に重要であることから、近年 CAVT のスクリーニングや治療方法が注目されている。現在、本邦では日本循環器学会などから「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 (2017 年改訂版)」、日本臨床腫瘍学会と日本腫瘍循環器学会から「Onco-cardiology ガイドライン」が発行され<sup>5, 6)</sup>、また海外においては米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) や欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) 等からも

CAVT に関するガイドラインが発行されている<sup>7, 8)</sup>。

以上を踏まえ、本稿では CAVT の疫学、リスク因子・リスク層別化スコア、検査および治療について概説する。

## がん関連血栓症

CAT は、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) や肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE) に代表される静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) だけでなく、脳梗塞や心筋梗塞、末梢動脈疾患などの動脈血栓塞栓症 (arterial thromboembolism: ATE)、門脈や骨盤内静脈、ポートやカテーテル留置部位といったさまざまな部位の血栓、さらに非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis: NBTE)、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC) などの病態を含む、がん患者に発症する血栓症の総称である<sup>9)</sup>。

がん患者において VTE は入院がん患者の 10-20% に認められ、DVT が最も多い<sup>10)</sup>。CAVT の発症リスクは非がん患者の 4.1-6.5 倍とされ、がん薬物療法を受けているがん患者では発症率は 47 倍とする報告もある<sup>11)</sup>。また、VTE を併発したがん患者の死亡率も VTE 発症非がん患者と比較して 3-7 倍高く



なることが報告されている<sup>12)</sup>。海外のデータでは、VTEを発症した患者のうち4-10%が、最長2年の経過観察期間中にがんと診断されている<sup>13)</sup>。

がんと血栓症は密接な関係を有しており、がんが増殖・転移する際に血栓の存在が重要な役割を果たしていると考えられている。がん細胞が凝固異常をきたす主な要因は、1) 組織因子 (tissue factor: TF) 産生、2) システインプロテアーゼ産生、3) ムチン産生、4) 低酸素血症下で Met oncogene が誘導されることによるプラスミノゲン活性化抑制因子 (plasminogen activator inhibitor: PAI)-1 やシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 の産生が考えられている<sup>14)</sup>。このような病的な血栓は、がんが産生する組織因子による凝固カスケードの活性化に加え、白血球・血小板・血管内皮細胞などが関連した複雑な凝固メカニズムにより形成される。

また、近年その重要性が増している機序の一つとして、薬剤 (抗がん薬・分子標的治療薬など) の副作用として血栓塞栓症が挙げられることから、CAVT の発症リスクを把握しておく必要がある。

## がん関連静脈血栓塞栓症のリスク因子

CAVT の発症は患者関連因子、がん関連因子、がん治療関連因子が複雑に絡み合って発症する。これらのリスク因子を有するがん患者では、VTE の発症徴候を注意深くモニターすること、発症後には速やかに抗凝固療法を開始することが推奨される<sup>15)</sup>。表1 に代表的なリスク因子を示す<sup>16)</sup>。

## 1. 患者関連因子

高齢のがん患者では一般的に VTE のリスクが高いとされている<sup>17-19)</sup>。また、腎疾患や感染症などの基礎疾患もリスク因子となる。米国のコホート研究において、貧血、感染症、肺疾患、腎疾患などを合併する入院がん患者で VTE の発症率が1.4-1.8 倍高くなると報告されている<sup>18)</sup>。全身状態低下などによる患者の活動量低下および血栓症既往のあるがん患者においても VTE リスクが高くなる<sup>20, 21)</sup>。人種による違いも指摘されており、アジア系人種と比べ、アフリカ系人種ではリスクが高いとされる<sup>18)</sup>。

## 2. がん関連因子

VTE の発症率および発症リスクの程度は、原発がんの部位によりさまざまである。VTE の発症率は一般的に膵臓、胃、腎臓、肺、脳、骨、卵巣を原発とするがんの場合、血栓リスクが高いことが報告されている<sup>22-25)</sup>。Cancer-VTE Registry に登録された日本人がん患者 (9735 例) では、VTE の有病率は膵がん (8.5%)、胃がん (6.9%)、大腸がん (6.4%) の順に高かった<sup>26)</sup>。また、がんの進展段階 (stage) も血栓リスクに影響し、Stage I/II の VTE 有病率は 2.5% (95%CI: 1.7-3.6) であるが、Stage IV では 11.2% (95%CI: 9.9-12.5) に増加すると推定されている<sup>25)</sup>。VTE リスクは、がん診断後3 ヶ月間で50 倍以上に増加し、その後、リスクは徐々に減少するが最長15 年にわたり非がん患者集団より高い状態が続くとされている<sup>27)</sup>。

表1 がん関連静脈血栓塞栓症のリスク因子

患者関連因子	高齢 肥満 喫煙 活動性の低下 遺伝性 / 後天性の過凝固状態 (妊娠を含む) 合併症 (感染、慢性腎臓病、肺疾患、心不全、動脈血栓症) 静脈血栓塞栓症の既往 入院 Performance status の低下
がん関連因子	活動性がん 進行がん がん種 (脳、膵臓、胃、膀胱、婦人科、肺、リンパ腫、血液悪性腫瘍、腎臓、転移性腫瘍)
がん治療関連因子	手術 がん薬物療法 プロテインキナーゼ阻害薬 血管新生阻害薬 免疫療法 ホルモン治療 中心静脈カテーテル、末梢カテーテル

(Streiff MB, et al.: J Natl Compr Canc Netw 2021; 19(10): 1181-1201.を参考に作成)

### 3. がん治療関連因子

がん治療に関わる環境（入院など）、治療法、薬剤なども血栓リスク因子である。入院中には患者の活動量が低下すること、さまざまな処置や治療が実施されることなどがリスクの増加につながると報告されている<sup>28, 29)</sup>。大手術や中心静脈カテーテル、赤血球または血小板輸血などの処置もリスク因子となる<sup>28, 30)</sup>。さらに治療薬（がん薬物療法、ホルモン療法、血管新生阻害薬、免疫調節薬（immunomodulatory drugs: IMiDs）、エリスロポエチン製剤など）は、その薬理作用や血管内皮細胞障害により血栓症を引き起こすことが多く、がん治療関連血栓症（cancer therapy-associated thrombosis: CTAT）として注目されている<sup>23, 31)</sup>。

血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）阻害薬は、VEGF シグナルを抑制することにより抗腫瘍効果を発揮し、多くの固形腫瘍の治療に用いられている。特に VTE 発症頻度は、ベバシズマブ、バンデタニブで10%以上であり、アキシチニブ、カボザンチニブ、パゾパニブ、スニチニブは1-10%であることが報告されている<sup>8)</sup>。また、多発性骨髄腫に対するレナリドミドやサリドマイドなどの IMiDs とデキサメタゾンの併用療法も VTE のリスクを著しく高めることが報告されている<sup>8)</sup>。VTE 発症頻度は、レナリドミドで10%以上、ポマリドミド、サリドマイド、カルフィルゾミブ、エロツズマブで1-10%であり、ボルテゾミブは0.1-1%であることが示されている<sup>8)</sup>。さらに、プラチナ製剤<sup>32)</sup> やサイクリン依存性キナーゼ4/6 阻害薬<sup>33)</sup>、免疫チェックポイント阻害薬<sup>34)</sup> なども VTE リスク因子である可能性が示唆されている。

### 血栓リスク評価スコア

海外ではがん患者の VTE 発症リスクを層別化する方法として、Khorana スコアが広く用いられている。Khorana スコアは、がん薬物療法実施時の CAVT 発症予測スコアとして開発され、がんの部位、がん薬物療法前の血小板数、ヘモグロビン値、がん薬物療法前の白血球数、body mass index (BMI) の5項目で構成される（表2）<sup>35)</sup>。

Akasaka-Kihara らは日本人がん患者の臨床データを用いて、この Khorana スコアの妥当性の検証を行い、低リスク群（スコア0）では VTE 発症率1.7%、中等度リスク群（スコア1-2）では7.3%、高リスク群（スコア $\geq 3$ ）では11.0%と、Khorana スコアが日本人がん患者においても一定の予測可能性を示すことを報告している<sup>36)</sup>。しかし、Khorana スコアは BMI 値  $35 \text{ kg/m}^2$  と体格の指標が日本人に適していないことも示唆されている<sup>15)</sup>。そういった中で、Shoji らは日本人がん患者における VTE 予測因子として、BMI 値 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  を1点、骨あるいは軟骨腫瘍を2点、D-dimer 値 $\geq 1.47 \mu\text{g/mL}$  を2点とし、点数化すると CAVT リスクが層別化できることを報告している<sup>37)</sup>。また、Khorana スコアに D-dimer と P-セレクチンの2項目を加えた Vienna スコアは、低リスク患者と高リスク患者のより正確な層別化に有用とされている<sup>35, 38)</sup>。

そのほかにも、急性 PE 患者における30日死亡リスクを予測する Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) スコア<sup>39, 40)</sup>、がん患者における VTE 再発リスクを予測する Ottawa スコア<sup>41)</sup>、多発性骨髄腫に対する IMPEDE VTE スコアや SAVED スコア、急性疾患で入院した患者を対象とした IMPROVE スコアや Padua スコアなどが提唱されているが<sup>42)</sup>、日常診療下での使用に耐えうる診断能は確立されていない。

表2 がん薬物療法を実施するがん患者の VTE 発症予測スコア

Khorana リスク評価スコア (KRS)			Point
がんの部位	最高リスク	胃・膵	2
	高リスク	肺・リンパ腫・婦人科 膀胱・精巣	1
血小板数（がん薬物療法前）		$\geq 350,000 /\mu\text{L}$	1
ヘモグロビン値 またはエリスロポエチン製剤の使用		$< 10 \text{ g/dL}$	1
白血球数（がん薬物療法前）		$> 11,000 /\mu\text{L}$	1
Body mass index (BMI)		$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Vienna リスク評価スコア (VRS) , addition of			Point
D-dimer		$\geq 1.44 \mu\text{g/mL}$	1
可溶性 P-selectin		$\geq 53.1 \text{ mg/mL}$	1

【VTE発症率】

5点以上：35.0%、4点：20.3%、3点：10.3%、2点：3.5%、1点：4.4%、0点：1.0%

(Khorana AA, et al: Blood. 2008; 111(10): 4902-4907.を参考に作成)

## 検査・バイオマーカー

### 1. 下肢静脈エコー

下肢静脈エコーは非侵襲的で精度が高く、ベッドサイドでも簡便に施行できるため、DVT診断の第一選択検査である。中枢型DVTでは感度・特異度ともに非常に高いが、骨盤内静脈の診断は困難であり、造影CT検査などを併用する。しかし、下腿DVTの診断能は十分ではなく、症状やVTEリスクの高い場合にはD-dimer検査を組み合わせ、スクリーニングなどにも使用される。欧州心臓病学会(European Society of Cardiology: ESC)ガイドライン<sup>8)</sup>や欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology: ESMO)<sup>42)</sup>ガイドラインでは、VTEが疑われる場合にバイオマーカーより画像検査を推奨しているが、前者では血栓形成の強度ががん種やがん遺伝子の変異などによりさまざまであることを踏まえ、バイオマーカーを加えた評価システムの構築も必要であるとしている。

### 2. 凝固線溶系バイオマーカー

血栓症の指標として頻用されるD-dimerは、血栓関連マーカーとして知られているが、正確には血栓形成後の血栓溶解の程度を評価している検査である。また、D-dimerは妊娠や炎症などでも上昇するため、D-dimer上昇がVTEに限らない点に留意が必要である。D-dimerが正常であれば、活動性のVTEは否定できることからVTE除外診断マーカーとして推奨される。

血栓形成過程を反映するマーカーとしては、プロトロンビンフラグメント1+2(F1+2)、可溶性フィブリンモノマー複合体(SFMC)、トロンピンアンチトロンビン複合体(TAT)などが知られている<sup>43)</sup>。F1+2は鋭敏な凝固亢進の指標、SFMCは安定化フィブリンである血栓形成の直前の状態を反映するマーカーであり<sup>44)</sup>、血栓形成過程を意味している。また、TATはトロンピン産生を反映するマーカーとして使用される。米国血液学会(American Society of Hematology: ASH)や全米総合がんセンターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)ガイドライン<sup>16)</sup>では、D-dimerやP-セクレチンなどのバイオマーカーがVTEを判別するためのマーカーとなり得る可能性についても言及している。

## がん関連静脈血栓塞栓症のマネジメント

がんと診断され、がん治療ストラテジーを検討する際には血栓発症のリスクを層別化し、がん治療薬の選択や治療開始後の血栓症予防ならびにモニタ

リング計画を立てる。CAVTに対するマネジメントは、図1に示したそれぞれの項目(Thromboembolic risk, Bleeding risk, Drug-drug Interactions, Patient preferences: TBIP)について評価し、患者ごとのリスクを層別化して血栓症発症を予測・対応する<sup>8)</sup>。抗がん薬の中には抗凝固薬と薬物間相互作用を示す薬剤もあり、がん患者における血栓症治療を非常に困難なものにしている。そのため、個々の患者ごとに血栓リスク、出血リスク、薬物間相互作用、患者の希望に応じた抗凝固アプローチが必要となる。

## 治療・予防

### 1. がん関連静脈血栓塞栓症発症後の治療

CAVTの治療は血栓部位や重症度・治療時期により分類され、治療が必要な場合には抗凝固療法が標準的に実施される。本邦では未分画ヘパリン(unfractionated heparin: UFH)、フォンダパリヌクス、ワルファリンなどが抗凝固療法の中心であったが、近年、直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)の登場によりエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが使用されることが多くなった<sup>45)</sup>。最近の研究では、DVTを合併する日本人がん患者の43.5%、PEを合併するがん患者の34.6%においてDOACが最初の治療薬として選択されている<sup>46)</sup>。また、欧米で標準的に使用されている低分子量ヘパリン(low molecular weight heparin: LMWH)は、本邦では保険適用外である。

CAVTに対する抗凝固療法の無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)には、エドキサバンのHokusai-VTE cancer trial、リバーロキサバンのSelect-D trialおよびCASTA-DIVA trial、アピキサバンのAdam VTE trialおよびCaravaggio trialなどがあるが、すべてのRCTがDOACとLMWHの比較試験のため、これらのRCTに日本人は登録されておらず、欧米人によるデータ解析となっている<sup>47-50)</sup>。しかし、これらのRCTのメタ解析の結果から、DOACがLMWHよりVTE再発を抑制すると解析され<sup>16)</sup>、ASCO、NCCN、国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis: ISTH)、米国胸部疾患学会(American College of Clinical Pharmacy: ACCP)などの海外のガイドラインでは、VTEを併発しているがん患者には、治療開始時および治療中にLMWHよりもDOAC投与をClass Iで推奨している。

本邦のOnco-cardiologyガイドライン<sup>6)</sup>では、「がん薬物療法に伴い静脈血栓塞栓症を発症した患者に抗凝固療法は推奨されるか?」というDOAC投与に関するClinical Questionに対して、「がん薬物療法中に発症した静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法を行

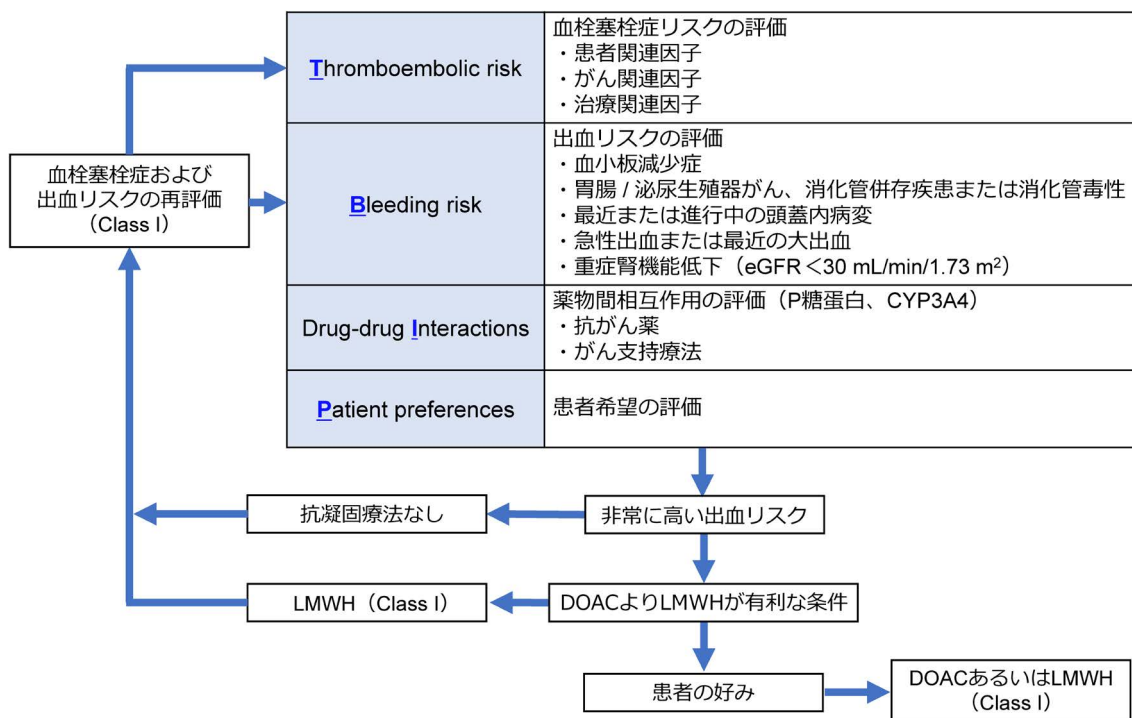


図1 がん関連静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法におけるアプローチ

LMWH: low molecular weight heparin, DOAC: direct oral anticoagulant (Lyon AR, et al.: Eur Heart J 2022; 43(41): 4229-4361. を参考に作成)

うことを提案する。\*肺塞栓症と中枢型深部静脈血栓症が対象」というステートメントが出されている(推奨の強さ=弱い、エビデンスの強さ=B [中])。

DOAC 投与の懸念は特に消化管出血であり、出血のリスクが低く併用薬に薬物間相互作用 (P糖蛋白、CYP3A4) が少ない症例に使用することが望ましいとされている。ACCP ガイドラインでは出血リスクの高い消化管悪性腫瘍患者において、アピキサバンまたは LMWH が治療選択肢として考えられると、補足的に記載された<sup>51)</sup>。また、NCCN ガイドラインでは、アピキサバンは胃または胃食道に病変がある患者には、エドキサバンあるいはリバーロキサバンよりも安全である可能性がある (カテゴリー 2B) と記載され、特定の DOAC の選択性について提言された<sup>16)</sup>。

日本循環器学会を中心に作成されたガイドラインでは、明らかな誘因がない特発性 VTE 患者には少なくとも3ヵ月、がん関連 VTE 患者や再発 VTE 患者にはより長期間の抗凝固療法が推奨されている<sup>5)</sup>。さらに、ESC ガイドラインでは抗凝固療法の最小期間として6ヵ月を推奨しており、活動性のがん、転移あるいはがん薬物療法の使用がある場合には、抗凝固療法の延長を考慮することが必要とされる<sup>8)</sup>。

## 2. がん関連静脈血栓塞栓症の発症予防

本邦のガイドラインでは、抗凝固薬を用いた予防的治療は手術症例や多発性骨髄腫以外は外来・入

院ともに認められていない。

海外のガイドラインにおいては、がん患者に対して血栓予防療法が推奨されており、以下に概説する。外来化学療法を施行するがん患者に対しては、血栓リスク予測スコアを用いて血栓発症リスクを層別化し、発症予防の適応を決定する<sup>16, 35)</sup>。低リスク患者では抗凝固療法による血栓予防療法はすべてのガイドラインで推奨されていない。Khorana スコアが2点以上の高リスク患者に対しては抗凝固療法による発症予防が有用である<sup>52-54)</sup>。予防的抗凝固薬としては、LMWH または DOAC が選択される。入院がん患者でがん薬物療法を施行する場合、血栓発症リスクが高いためすべてのガイドラインで血栓予防療法が推奨されている。重度の腎障害 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を有する場合には UFH を投与する。

## がん関連静脈血栓塞栓症の予後

がん薬物療法に伴い VTE を発症することは、予定されたがん薬物療法の遂行の妨げとなるリスクや、発症した VTE による臓器障害などの合併症を惹起するリスクとなる。CAVT の予後は一般的に不良であり、1年間の追跡調査での累積死亡率 32.1% は、VTE 合併のないがん患者の死亡率 11.0% と比べ有意に高いことが示されている<sup>27)</sup>。

また、血栓後症候群 (post-thrombotic syndrome:

PTS) は DVT 発症後の慢性期に発症する最も一般的な合併症である。DVT 発症後1-2年以内に20-40%の患者で発生し、症状の程度は無症状のものもあれば、下腿に重度の皮膚炎や潰瘍形成を呈するものまでさまざまである。PTS の診断・評価スケールである Villalta スケール等を用い<sup>55)</sup>、重症化しないよう患者を注意深くフォローしていくことが重要である。

## 今後の展望

DOAC の登場により CAVT の治療は大きく進歩した。しかしながら、今後がん治療の発展に伴い、CAVT はますます増加していくものと予想され、その重要性は日々増していくと考えられる。臨床現場では、常にリスク・ベネフィットを検討し、腫瘍医・循環器医を含めた多職種と良好な連携を保ちながら、個々の患者に応じた最善の医療提供に努めなければならない。最適な治療期間の決定方法、DOAC を適切に選択するための基準、予防目的の抗凝固療法の必要性など残された課題は多く、さらなる研究が必要である。Onco-cardiology 領域において、がんや CAVT 治療に薬剤師が積極的に参画していくことが今後期待される。

## 引用文献

- 1) Lenneman CG, et al.: Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment, *Circ Res* 2016; 118(6): 1008-1020.
- 2) Herrmann J: Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia, *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(8): 474-502.
- 3) Herrmann J: Vascular toxic effects of cancer therapies, *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(8): 503-522.
- 4) Khorana AA: Venous thromboembolism and prognosis in cancer, *Thromb Res* 2009; 125(6): 490-493.
- 5) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 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 (2017年改訂版). [https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017\\_ito\\_h.pdf](https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf)
- 6) 日本臨床腫瘍学会, 日本腫瘍循環器学会 編: Onco-cardiology ガイドライン, 南江堂, 東京, 2023.
- 7) Key NS, et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update, *J Clin Oncol* 2023; 41(16): 3063-3071.
- 8) Lyon AR, et al.: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS), *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4229-4361.
- 9) Gervaso L, et al.: Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: cardiooncology state-of-the-art review, *JACC Cardiooncol* 2021; 3(2): 173-190.
- 10) Mukai M, et al.: Mechanism and management of cancer-associated thrombosis, *J Cardiol* 2018; 72(2): 89-93.
- 11) Khorana AA, et al.: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy, *J Thromb Haemost* 2007; 5(3): 632-634.
- 12) Timp JF, et al.: Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis, *Blood* 2013; 122(10): 1712-1723.
- 13) Marin-Romero S, et al.: Screening for occult cancer: where are we in 2020? *Thromb Res* 2020; 191(Suppl 1): S12-S16.
- 14) Varki A: Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms, *Blood* 2007; 110(6): 1723-1729.
- 15) Hiraide M, et al.: Identification of risk factors for venous thromboembolism and evaluation of Khorana venous thromboembolism risk assessment in Japanese lung cancer patients, *J Cardiol* 2020; 75(1): 110-114.
- 16) Streiff MB, et al.: Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology, *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(10): 1181-1201.
- 17) Lowe GDO: Common risk factors for both arterial and venous thrombosis, *Br J Haematol* 2008; 140(5): 488-495.
- 18) Khorana AA, et al.: Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients, *Cancer* 2007; 110(10): 2339-2346.
- 19) Vergati M, et al.: Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer, *Rejuvenation Res* 2013; 16(3): 224-231.
- 20) Connolly GC, et al.: Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score, *Thromb Res* 2010; 125(Suppl 2): S1-S7.
- 21) Sørensen HT, et al.: Impact of venous thromboembolism

- on the mortality in patients with cancer: A population-based cohort study, *Lancet Reg Health Eur* 2023; 34: 100739.
- 22) Khorana AA, et al.: Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer, *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4839–4847.
  - 23) Khorana AA, et al.: Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States, *Cancer* 2013; 119(3): 648–655.
  - 24) Blom JW, et al.: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study, *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 529–535.
  - 25) Horsted F, et al.: Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis, *PLoS Med* 2012; 9(7): e1001275.
  - 26) Kenmotsu H, et al.: Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study, *Cancer Med* 2021; 10(3): 895–904.
  - 27) Ohashi Y, et al.: One-year incidence of venous thromboembolism, bleeding, and death in patients with solid tumors newly initiating cancer treatment: Results from the Cancer-VTE Registry, *Thromb Res* 2022; 213: 203–213.
  - 28) Yamada N, et al.: Occurrence of deep vein thrombosis among hospitalized non-surgical Japanese patients, *Ann Vasc Dis* 2015; 8(3): 203–209.
  - 29) Kröger K, et al.: Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients, *Ann Oncol* 2006; 17(2): 297–303.
  - 30) Agnelli G, et al.: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project, *Ann Surg* 2006; 243(1): 89–95.
  - 31) Khorana AA, et al.: Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer, *Arch Intern Med* 2008; 168(21): 2377–2381.
  - 32) Dieckmann KP, et al.: Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour, *Anticancer Res* 2011; 31(12): 4501–4505.
  - 33) Bolzacchini E, et al.: Risk of venous and arterial thromboembolic events in women with advanced breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis, *Thromb Res* 2021; 208: 190–197.
  - 34) Roopkumar J, et al.: Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy, *Med (N Y)* 2021; 2(4): 423–434.
  - 35) Khorana AA, et al.: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis, *Blood* 2008; 111(10): 4902–4907.
  - 36) Akasaka-Kihara F, et al.: Validation of the khorana venous thromboembolism risk score in Japanese cancer patients, *JACC Asia* 2021; 1(2): 259–270.
  - 37) Shoji M, et al.: A predictive model for cancer-associated thrombosis in Japanese cancer patients: Findings from the J-Khorana registry, *TH Open* 2024; 8(1): e9–e18.
  - 38) van Es N, et al.: Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study, *Haematologica* 2017; 102(9): 1494–1501.
  - 39) Jiménez D, et al.: Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism, *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1383–1389.
  - 40) Yamashita Y, et al.: Usefulness of simplified pulmonary embolism severity index score for identification of patients with low-risk pulmonary embolism and active cancer: From the COMMAND VTE registry, *Chest* 2020; 157(3): 636–644.
  - 41) Delluc A, et al.: Accuracy of the Ottawa score in risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis, *Haematologica* 2020; 105(5): 1436–1442.
  - 42) Falanga A, et al.: Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline, *Ann Oncol* 2023; 34(5): 452–467.
  - 43) 家子正裕：凝固線溶系バイオマーカー。腫瘍循環器診療ハンドブック（小室一成 監修，日本腫瘍循環器学会編集委員会 編），p. 167–169，メジカルビュー社，2020。
  - 44) Ay C, et al.: D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study, *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4124–4129.
  - 45) Yamashita Y, et al.: Temporal trends in the practice pattern for venous thromboembolism in Japan: Insight from JROAD-DPC, *J Am Heart Assoc* 2020; 9(2): e014582.
  - 46) Takahashi S, et al.: Epidemiology and treatment patterns of venous thromboembolism: An observational study of nationwide time-series trends in Japan, *Cardiol Ther* 2022; 11(4): 589–609.

- 47) Raskob GE, et al.: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism, *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–624.
- 48) Young AM, et al.: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D), *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–2023.
- 49) Agnelli G, et al.: Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The caravaggio study, *Thromb Haemost* 2018; 118(9): 1668–1678.
- 50) Planquette B, et al.: Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: A randomized trial, *Chest* 2022; 161(3): 781–790.
- 51) Stevens SM, et al.: Executive summary: Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report, *Chest* 2021; 160(6): 2247–2259.
- 52) Khorana AA, et al.: Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer, *N Engl J Med* 2019; 380(8): 720–728.
- 53) Carrier M, et al.: Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer, *N Engl J Med* 2019; 380(8): 711–719.
- 54) Kandemir EA, et al.: Oncologists' attitudes towards prophylaxis of cancer associated venous thromboembolism: A prospective, descriptive study, *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28(7): 1560–1567.
- 55) Kahn SR, et al.: Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: A recommendation for standardization, *J Thromb Haemost* 2009; 7(5): 879–883.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会