

研 究 報 告 書
令和5年度：B課題

2025 年 4 月 15 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 星薬科大学

住 所 東京都品川区荏原 2-4-41

研究者氏名 須永 登美子

(研究課題)

データサイエンスを活用した心不全合併の担癌患者における抗がん薬と臨床転帰の関連の解明

令和6年 3月 18日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景および目的】

抗がん薬によるがん治療関連心血管病は、がん治療における重大な合併症の1つであり、近年、大きな問題となっている。そのため、医療従事者が、がん治療関連心不全を早期発見することや心不全が重症化する可能性のあるハイリスク患者に対してフォローアップ体制を強化することは、日常の臨床診療や患者のQOL向上において非常に重要である。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬等新たな抗がん薬が開発される一方、これら抗がん薬によって引き起こされるがん治療関連心不全についての詳細な分析は行われていない。特に、心血管疾患の全国的レジストリにおいてがん合併心不全患者の診療実態に関するデータベースを活用した疫学研究はこれまでに存在しない。そのため、各々の抗がん薬における臨床転帰に関するデータを詳細に分析し、抗がん薬の特性を検証することは重要であり、最終的にがん治療関連心不全のハイリスク患者のフォローアップ体制強化に繋がると考えられる。本研究は、日本循環器学会循環器疾患診療実態調査（JROAD）DPC データベースを活用し、がん合併心不全患者における抗がん薬の種類と臨床転帰について検討することを目的とした。

【方法】

2012年4月から2021年3月の間にJROADに登録された心不全入院患者1,328,113名から非がん患者を除外し、定義した23種類のがん患者を抽出した。除外基準は、年齢が不明または20歳未満、がんの診断がない患者、化学療法の有無のデータが不明、予定入院の患者とした。がんの診断は、International classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10)に基づいて分類した。乳がん、前立腺がん、白血病等を含む全23種のがん種を調査した。主要評価項目は1年以内の再入院、副次的評価項目は入院30日における入院中死亡とした。化学療法群と非化学療法群の2群における患者のベースラインはPropensity Score Matching（傾向スコアマッチング）を行い、バイアスを最小限にした。Matchingする項目は年齢、性別、在院日数、併存疾患（高血圧、糖尿病、心筋梗塞等）、がん種（乳がん、前立腺がん、白血病等）、治療薬（ACE阻害薬、MRA、 β 遮断薬、ループ利尿薬等）とした。また、免疫チェックポイント阻害薬、EGFR-TKIs、抗VEGF薬、HER2阻害薬や殺細胞性抗がん薬（アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、フルオロウラシル系薬剤等）を含む全24種の抗がん薬についても調査し、抗がん薬の種類における1年以内の再入院に対する各Odds ratio (OR) をロジスティック回帰分析によって算出した。また、化学療法群と非化学療法群の2群間において、入院30日の入院中死亡についても検討した。本研究は両側検定 <0.05 を統計学的有意とみなす。統計ソフトはJMP Pro16を用いて解析した。

【結果】

結腸がん、肺がん、乳がんおよび前立腺がんは、全体の60%以上を占めた。PSマッチング後、化学療法群は非化学療法群よりも1年以内の再入院率が有意に高率だった（OR, 1.26; 95% CI 1.17-1.36, $p<0.01$ ）。特に、EGFR-TKIs (OR, 1.69; 95% CI 1.39-2.07)、タキサン (OR, 2.95; 95% CI 2.11-4.12)、アントラサイクリン系 (OR, 1.86; 95% CI 1.19-2.90)、フルオロウラシル系 (OR, 1.65; 95% CI 1.18-2.30) は1年以内の再入院のリスクが高かった。また、ホルモン療法においても非化学療法群と比較して1年以内の再入院リスクが有意に高かった（アロマターゼ阻害薬: OR, 1.40; 抗アンドロゲン薬: OR, 1.39; LHRH アゴニスト: OR, 1.18; and GnRH アンタゴニスト: OR, 2.17）。入院30日の入院中死亡に関しては、化学療法群よりも非化学療法群において入院中死亡が有意に高率だった（4.2% vs. 7.7%, $p<0.01$ ）。

【考察】

本研究は、心不全患者の大規模コホートにおける化学療法と再入院リスクとの関係性を評価した初めての研究であり、以下4点について明らかにした。(1) 前立腺がんと乳がんは他のがんに比べて生存率が高いため、PSマッチング後の心不全患者集団において前立腺がんと乳がんが多くを占めていた。(2) がん合併心不全患者において化学療法群は、非化学療法群と比較して、1年以内の再入院のリスクが有意に高かった。ただし、入院30日の入院中死亡においては、化学療法群は非化学療法群よりもリスクが低かった。(3) EGFR-TKI、JAK 阻害剤、IMiD、フルオロウラシル剤、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、アルキル化剤を投与されたがん合併心不全患者は、非化学療法群と比較して、1年以内の再入院のリスクが有意に高かった。(4) アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、LHRH アゴニスト、GnRH アンタゴニストなどの内分泌療法を受けているがん合併心不全患者は非化学療法群よりも1年以内の再入院リスクが有意に

高かった。

本研究は、一般的な心不全患者の年齢中央値よりも高く、がん合併心不全患者はPSマッチング後前立腺がんと乳がんが多かった。前立腺がんと乳がんは、他のがんと比較し予後と生存率が高いことが報告されているため、その背景が反映されたと考えられる。また、入院前の抗がん剤の使用は、EGFR-TKI、フルオロウラシル剤、アルキル化剤、タキサン系薬剤、内分泌療法が高率であり、多くの割合を占めた前立腺がん、結腸がん、肺がん、乳がんなどのがんの種類とその治療法が影響したと考えられた。

化学療法を受けている心不全患者は、複雑な長期ケア管理のために再入院のリスクが高い可能性が示唆された。特に、発熱性好中球減少症等の化学療法を受けている患者が遭遇する緊急性を要する有害事象は、再入院につながった可能性が考えられる。また、アロマターゼ阻害剤などの内分泌療法は長期投与を要し、これら薬剤は高血圧を誘発し心不全を含む潜在的な心血管疾患と関連している²⁾。したがって、心不全患者では長期の内分泌療法の管理がより困難になる可能性がある。そのため、医療提供者は、心毒性があると予測される高リスクの高齢の心不全患者については、より注意を払う必要がある。一方、化学療法を受けている心不全患者の入院中死亡率は、化学療法を受けていない患者に比べて低いことが示唆された。米国臨床腫瘍学会のガイドラインは、治療の恩恵を受けておらず、Eastern Cooperative Oncology GroupのPSスコアが3以上の固形腫瘍患者には化学療法を行わないことを推奨している³⁾。そのため、非化学療法群は、心不全およびがん患者に対するBest Supportive Careが一定数含まれていた可能性が考えられる。

【結語】

EGFR-TKI、JAK阻害剤、IMiD、フルオロウラシル剤、アントラサイクリン、タキサン、アルキル化剤、内分泌療法等の化学療法を受けた心不全患者は、化学療法を受けなかった患者と比較して1年以内の再入院リスクが有意に高かった。医療提供者は、抗がん剤の特性やがんの種類に応じて、心不全患者を監視し、フォローアップする必要がある。また、腫瘍専門医、心臓専門医、医療専門家の間の緊密な連携により、化学療法を受けている心不全患者に最適なケアを確実に提供できると考えられる。

【発表論文】

論文

1. Sunaga T, et al. Clinical evaluation and outcome in heart failure patients receiving chemotherapy with different anti-cancer agents. ESC Heart Failure 2025. DOI: [10.1002/ehf2.15204](https://doi.org/10.1002/ehf2.15204)

学会

1. Sunaga T, et al. Clinical evaluation and outcome in patients with heart failure receiving chemotherapy with different anti-cancer agents, ESC Congress 2024 (London). Moderated Poster Presentation

【謝辞】

本研究遂行のために多大なるご支援を賜りました、公益法人がん研究振興財団に深謝いたします。

【参考文献】

1. 国立研究開発法人国立がん研究センター. 全がん協加盟がん専門診療施設の診断治療症例について (5年生存率、10年生存率データ更新) https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0317/ncc_press_release_20200317_00.pdf (Accessed 2024/7/20)
2. Boszkiewicz K, Piwowar A, Petryszyn P. Aromatase inhibitors and risk of metabolic and cardiovascular adverse effects in breast cancer patients-a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11:3133. doi: 10.3390/jcm11113133
3. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol* 2012;30:1715-1724. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8375