

2018年4月度がんサードボード講演トピックス

特別講演 総合内科学 沖 将行 先生 がんと静脈血栓症のエビデンス

がん関連血栓症

- ・ 静脈血栓塞栓症(VTE: venous thromboembolism)
 - ・ 動脈血栓塞栓症
 - ・ 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
 - ・ 非細菌性血栓性心内膜炎
- (NBTE: nonbacterial thrombotic endocarditis)

1) 疫学

がん患者で VTE の頻度は 1~8%とされている。がん入院患者の 20%に VTE が発症する。非がん患者の 4~7 倍と高率で増加中である。非がん患者の 3~4 倍の VTE 再発リスクを有する。がん患者の死因の 2 位は血栓塞栓症である。がん関連静脈血栓塞栓症のリスクは

①患者関連

②腫瘍関連

③治療関連

④Biomarker に由来するもの に分類される。

2) 病態

癌種別の VTE の主な病態

白血球増多型；肺・結腸癌
血小板増多型；卵巣・消化器・肺・乳癌
組織因子陽性微小胞型；膵癌
ポドプラニン陽性微小胞型；脳腫瘍

担癌患者の PE は 0.36~14.9%に、DVT は 0.3~6.8%に生じる。

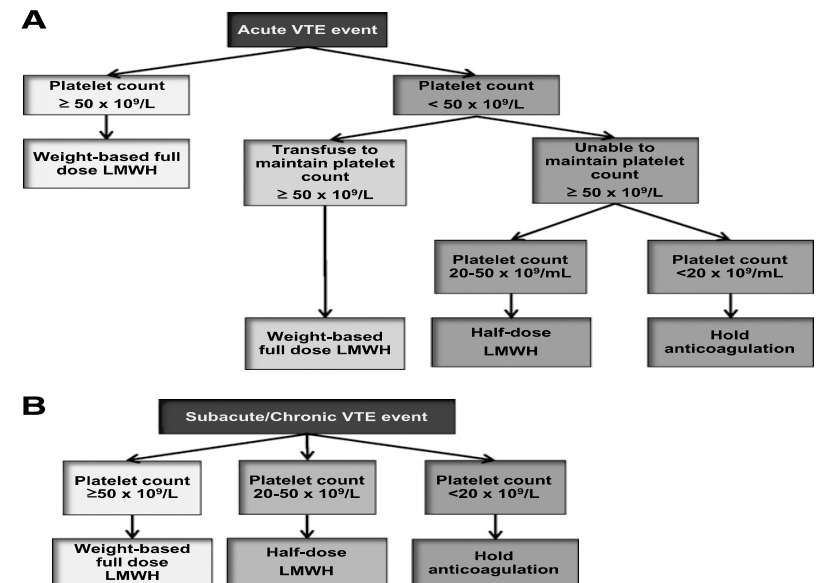
担癌患者の VTE リスク（スコアによる分類）

癌腫別：超高リスク—胃、膵	2
高リスク—肺、婦人科、膀胱、精巣、リンパ	1
化学療法前血小板数 ≥ 35 万/ μ L	1
Hgb < 10 g/dL または ESA 製剤	1
化学療法前 WBC 数 ≥ 1.1 万/ μ L	1
BMI > 35	1

低リスク—0 点、 中等度リスク—1-2 点、 高リスク—3 点以上

3) 治療のエビデンス

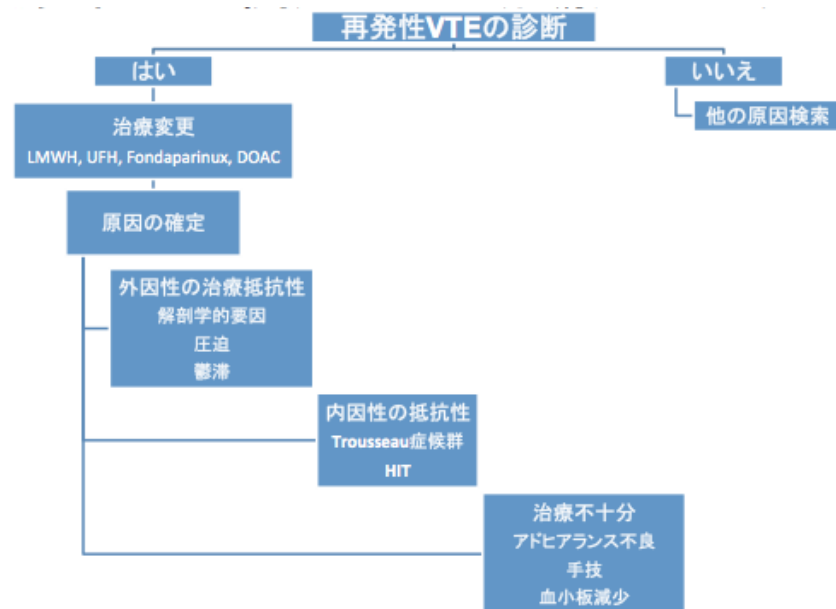
低分子ヘパリンがワーファリンと比較し、有意にがん関連 VTE を低下させる報告がある。本邦では 2011 年から Fondaparinux 皮下投与、近年は DOAC (direct oral anticoagulant)内服投与が VTE 治療に認可されたが、がん関連 VTE のエビデンスは乏しい。がん関連 VTE の治療アルゴリズムは以下の通りである。



がん関連 VTE の再発リスクは

- ・患者関連のもの（PE 合併、静脈鬱滞、下肢麻痺、65 歳未満）
- ・腫瘍関連（がんの部位、病気、罹患期間）、Biomarker (TF>65pg/ml)

などがある。再発性がん関連 VTE の治療アルゴリズムは以下の通りである。



がん関連 VTE 治療中の出血リスクには

- ・患者関連のもの（高齢、Cr<30、血小板数<10 万、大出血後）
 - ・腫瘍関連のもの（病気、がんの部位、尿路、結腸、前立腺、肺、頭蓋外病変）
- などがある。

がん関連 VTE はデバイス、治療の影響で増加傾向にある。がん関連 VTE のリスクを評価することが大切である。がん関連 VTE 再発は非がん患者の 3~4 倍高い。がん関連 VTE は原病に次いで、死因の 2 位である。治療では低分子ヘパリンに加え、edoxaban の非劣性が示された。がん関連 VTE では出血リスクが高く、低分子ヘパリンが使用できない我が国では DOAC が期待される。

教育講演 神経内科学 花野 秀行 先生

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):615-624.

背景；静脈血栓塞栓症（VTE）は癌・治療の一般的な合併症である。これまでの癌患者を対象とした低分子ヘパリンによる治療は 6 か月間である。ヘパリンは皮下注射が必要であり負担が大きい。DOAC は VTE 治療のためのビタミン K 拮抗薬と同程度効果的であり、出血頻度、反復性が少ない。癌関連 VTE 治療のための長期使用した低分子ヘパリンと DOAC の安全性、有効性は確立されていない。本試験ではエドキサバン（Xa 阻害薬）と dalteparin（低分子ヘパリン）の長期投与による比較試験を行った。

方法；非盲検非劣性試験において、静脈血栓塞栓症を急性発症した、もしくは偶発的に発見された癌患者を、低分子ヘパリンを 5 日間以上投与後にエドキサバン 60 mg を 1 日 1 回経口投与する群（エドキサバン群）と、ダルテパリン 200 IU/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間皮下投与後に 150 IU/kg を 1 日 1 回投与する群（ダルテパリン群）にランダムに割り付けた。治療期間は最短 6 ヶ月、最長 12 ヶ月とした。治療期間を問わず、無作為化後 12 ヶ月間における静脈血栓塞栓症の再発、および重大な出血を複合主要転帰とした。

結果；無作為化した 1,050 例のうち、1,046 例を修正 intention-to-treat 解析の対象とした。主要転帰は、エドキサバン群では 522 例中 67 例（12.8%）で発生したのに対し、ダルテパリン群では 524 例中 71 例（13.5%）で発生した（ハザード比 0.97, 95%信頼区間 [CI] 0.70~1.36, 非劣性の P=0.006, 優越性の P=0.87）。静脈血栓塞栓症の再発は、エドキサバン群の 41 例（7.9%）、ダルテパリン群の 59 例（11.3%）に認められた（95% CI -7.0~0.2）。重大な出血は、エドキサバン群の 36 例（6.9%）、ダルテパリン群の 21 例（4.0%）に認められた（95% CI 0.1~5.6）。

結論；エドキサバン経口投与は、静脈血栓塞栓症の再発および重大な出血の複合転帰に関して、ダルテパリン皮下投与に対して非劣性を示した。静脈血栓塞栓症の再発率はエドキサバン群のほうがダルテパリン群よりも低かったが、重大な出血の発生率はエドキサバン群のほうがダルテパリン群よりも高かった。