

論文内容の要旨

Influence of background cardiovascular risk factors on VEGF inhibitor-related adverse vascular events in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study.

心血管リスクを有する肺癌患者に対する VEGF (血管内皮細胞増殖因子)

阻害剤の安全性に関する検討

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

研究生 内藤智之

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 第 149 卷 13 号 2023 年 10 月 掲載

【背景】

悪性疾患において、血管新生は腫瘍の成長、進展、転移に深く関わっており、中でも血管内皮増殖因子（VEGF）は中心的な役割を果たしている。非小細胞肺癌に対しても、VEGF 阻害薬の有効性が示され、日常臨床で使用されている。しかし、非小細胞肺癌患者において、背景となる心血管の危険因子が VEGF 阻害薬に関連した心血管イベントに及ぼす影響については検討されていない。

【方法】

2010年4月から2022年12月までに三井記念病院でベバシズマブまたはラムシルマブによる治療を受けた非小細胞肺癌患者を対象に後ろ向き研究を行った。診療録から VEGF 阻害薬投与時の患者特性（年齢、性別、Body Mass Index、喫煙状況、臨床病期、病理組織、合併症；高血圧、脂質異常症、糖尿病、脳血管障害、慢性腎臓病、心血管系疾患）ならびに VEGF 阻害薬に関連した心血管イベントに関する情報を集めた。これら治療開始時の心血管危険因子と VEGF 阻害薬に関連した心血管イベントとの関係性を比較検討した。

【結果】

本試験は 118 例の患者を対象とした。VEGF 関連心血管イベントは 54 例（46%）、VEGF 関連心血管イベントによる治療中止は 21 例（18%）であった。VEGF 関連心血管イベントは、男性（56% vs 28%）、過去の喫煙歴（52% vs 32%）、高血圧歴（62% vs 32%）、脂質異常症（62% vs 40%）、糖尿病（68% vs 41%）、心血管疾患（88% vs 43%）の既往ある患者で有意に多かった。VEGF 関連心血管イベントによる治療中止は、高血圧（30% vs 8%）および慢性腎臓病（38% vs 15%）の既往がある患者で有意に多かった。

VEGF 関連心血管イベントは、心血管危険因子の数が 3 つ以上の患者で、3 つ未満の患者よりも有意に多かった（63% vs 26%、 $p < 0.01$ ）。VEGF 関連心血管イベントによる治療中止は、心血管危険因子の数が 4 つ以上の患者で、4 つ未満の患者よりも有意に多かった（35% vs 14%、 $p = 0.02$ ）。

多変量解析では、男性（ハザード比[HR]：3.79、95%信頼区間[CI]：1.13-12.71、 $p = 0.03$ ）、高血圧（HR：5.09、95%CI：2.04-12.70、 $p < 0.01$ ）、VEGF 阻害薬 6 サイクル以上（HR：5.58；95%CI：1.83-17.03、 $p < 0.01$ ）は VEGF 関連心血管イベントと関連し、高血圧（HR：4.51；95%CI：1.49-13.66、 $p < 0.01$ ）は VEGF 関連心血管イベントによる治療中止と関連していた。

【考察】

心血管危険因子の数と VEGF 阻害剤関連心血管イベントの関連性を示した初めての報告である。他癌種の研究同様に、高血圧の既往が VEGF 関連心血管イベントのリスク因子であった。

【結論】

高血圧の既往は、VEGF 関連心血管イベントと VEGF 関連心血管イベントによる治療中止の独立したリスク因子であった。心血管リスク因子を 3 つ以上有する患者に VEGF 阻害薬を使用する際には、VEGF 関連心血管イベントに注意する必要がある。