

がん関連血栓塞栓症の発症・再発ならびに出血リスク因子の探索

はじめに

以下の3試験のいずれかに参加し、付随研究への参加ならびにデータと試料の二次利用について同意が得られている方のうち、参加に同意いただける方を対象に研究を実施しております。

- 悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する Apixaban 療法の第 II 相臨床試験 (J-CAV 試験; No. 290049)
- 進行・再発または転移の固形腫瘍未治療例の下肢静脈血栓塞栓症の有病率に関する前向き観察研究 (PROVE-emboli 試験; No.180238)
- 進行・再発または転移の固形腫瘍患者における静脈血栓塞栓症の新規発症割合に関する前向き観察研究 (POST 試験; No. 180253)

内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

1. 研究概要および利用目的

血栓塞栓症とは、血管の中の血液が固まって血流を悪くする病気のことです。無症状のこともあります。足のむくみ、痛み、腫れるなどの症状が出たり、足にできた血栓が剥がれて肺動脈を詰まらせ、生命に関わるような呼吸困難を引き起こしたりすることがあります(エコノミークラス症候群)。がんと診断された方は、そうでない方と比べて血栓塞栓症になる確率が高いことが分かっており、死因の第2位とされています。血栓塞栓症と診断された場合、その場所や性質に応じて、無症状であっても血液をサラサラにする薬(抗凝固薬)による治療が必要となることがあります。

欧米人に比べてアジア人では血栓塞栓症になる確率が低いと考えられている一方、抗凝固薬による出血リスクが高いと考えられていますが、日本人がん患者さんにおけるデータは乏しいのが現状です。そのため、血栓塞栓症が起きた(あるいは起きていない)背景やその治療に関する情報を収集することは、今後の治療法や予防法の開発に役立てることができると考えています。

この研究の目的は、日本人におけるがん患者さんの血栓塞栓症の発症・再発ならびに出血リスクを評価することです。

この研究の成果によって、血栓塞栓症の発症・再発の予測が可能となりより早く治療が受けられる、あるいは治療の際にも出血リスクに応じた治療法のアレンジが可能になるといった患者さんへの利益につながる可能性があります。

2. 研究期間

この研究は、研究機関の長による研究実施許可日から2029年3月31日にかけて行いますが、あなたの診療情報のみを用いて行いますので、この研究のために検査を受けていただく、お薬を飲んでいただく等、直接何かにご協力いただく必要はございません。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究参加者の背景、がんの情報、併用薬、血栓塞栓症、血液検査データについてカルテ調査を行います。詳細は以下の項目になります。

1) 患者背景

- a) 年齢、性別、身長、体重、ECOG-PS(患者さんの日常生活の制限の程度)
- b) 既往歴(高血圧症、脂質異常症、糖尿病、血栓塞栓症の有無)、家族歴(血栓塞栓症の有無)
- c) 喫煙歴の有無(現喫煙、元喫煙、非喫煙)
- d) 内服薬(経口避妊薬、ステロイド)の有無
- e) がん以外の血栓塞栓症リスク(血栓塞栓症の既往、中心静脈カテーテル留置、手術、外傷、骨折、ねたきり状態、先天性血栓性素因、その他)の有無
- f) 出血リスク(6ヶ月以内の脳出血・眼内出血、6ヶ月以内の消化管出血・消化性潰瘍、1ヶ月以内の頭部外傷・重度外傷、2週間以内の脳外科手術、1週間以内の大手術、各試験登録時の目に見える出血、転移性または原発性脳腫瘍、6週間以内の血管新生を妨げる作用のある抗がん薬の使用、未治療消化管癌、未治療の泌尿生殖系癌、泌尿生殖器系粘膜異常(腎ろう含む)、消化管粘膜異常、脳梗塞の既往、収縮血圧 160 mmHg 以上の高血圧、アルコール依存症)の有無

2) がん・がん治療に関する情報

原発部位、病理組織診断、診断日、進行病期、がんの状態、がん治療歴(外科治療、放射線治療、がん薬物療法、その他)の有無と種類。

3) 併用薬・併用療法の有無と種類

4) 出血に関する情報

出血の有無、診断日、発症部位、症候性の有無。治療の有無、治療内容。

5) 血栓塞栓症に関する情報

診断日、診断方法、発症部位、症状の有無、前治療の有無と種類、6ヶ月以内の他の血栓イベントの有無。血栓塞栓症の再発の有無。診断日、診断方法、発症部位、症候性の有無、重症度(肺血栓塞栓症の場合)。治療の有無、治療内容。

6) 血液検査

- a) 血液学検査:白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板
- b) 血液生化学検査:T-Bil、AST、ALT、アルブミン、クレアチニン、eGFR、CRP、Fe、フェリチン、UA、Glu、HbA1c、T-Chol、TG、HDL-C
- c) 凝固検査:PT、APTT、D-Dimer、SFMC、fibrinogen、TAT、PAI-1、PIC、TM、AT、Protein S(抗原量)、Protein C(抗原量)

7) 転帰

8) 有害事象

また、本研究参加者の保存血液検体を用いて追加解析を行います。詳細は以下の項目になります。

1. メタボローム解析

生命の設計図は遺伝子で構成されていますが、それだけではなく、環境の影響もあり、実際には多くのタンパク質や代謝産物はその生命活動を担っています。そのため、がんや糖尿病など各種疾患におけるタンパク質や代謝産物の変動は遺伝子の発現量よりも、大きく変動がある可能性があると考えられています。この生物によって生み出された代謝産物を網羅的に解析することを「メタボローム解析」といいます。メタボローム解析は各種疾患の発症による一連の代謝産物(糖、有機酸、アミノ酸、脂肪酸等)の変動を解析することで、新たな疾患の病態解明が可能となると期待されており、血栓塞栓症領域でも注目されています。本研究では悪性腫瘍に血栓塞栓症が発症・再発する病態に関する新たなバイオマーカーの探索を

行います。

2. 組織因子含有マイクロパーティクル活性

活性化した種々の細胞は直径 0.1~1.0 μm 程度のマイクロパーティクル(microparticle: MP)と呼ばれる小胞を放出することが分かっています。この MP には種々の膜蛋白質や受容体が発現しており、その膜蛋白質で組織因子(tissue factor: TF)が発現しているものを組織因子含有マイクロパーティクル(TFMP)と呼びます。TFMP は TF を膜蛋白質として有しており、血液の凝固を止めるように働きます。悪性腫瘍患者において血漿中の TFMP 活性が上昇することが、将来のがん関連血栓塞栓症の発生率の上昇に関係しているという報告もあります。また、画像検査にて偶発的に発見した無症候性のがん関連血栓塞栓症についても TFMP 活性が上昇していたという報告もあります。そのため、担がん患者の将来のがん関連血栓塞栓症合併リスクを評価するだけでなく、TFMP 活性の上昇ががん関連血栓塞栓症の合併を診断する有用なマーカーになる可能性があると考えられています。本研究ではがん関連血栓塞栓症の発症・再発の有無と TFMP 活性との相関について調査を行います。

3. Procoagulant 活性

Procoagulant 活性は、凝固因子の一つである第 X 因子を活性化する活性として測定され、組織因子の他に第 VII 因子活性も含まれています。Procoagulant 活性の測定が組織因子を直接測定することと同等もしくはそれ以上ががん関連血栓塞栓症の予測に有用であるという報告があります。本研究ではがん関連血栓塞栓症の発症・再発の有無と Procoagulant 活性との相関について調査を行います。

4. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

TFPI は血液中に存在する生理的な抗凝固因子です。活性化第 X 因子ならびに組織因子・活性化第 VII 因子複合体と結合し、第 V 因子やプロテイン S と相互作用を及ぼしたりすることで抗凝固作用を発揮するため、血栓症発症との関連性が想定されています。しかし、がん関連血栓塞栓症の発症・再発や抗凝固薬と関連しての報告はまだされていません。本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無と TFPI との相関について調査を行います。

5. P-セレクトイン

P-セレクトインは細胞壁に存在する膜貫通糖タンパク質であり、活性化内皮細胞または活性化血小板と白血球との相互作用を媒介することが知られています。P-セレクトインは、炎症、血栓症および発癌の病因に関与することも知られていますが、日本人におけるデータはまだ十分ではありません。本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無と P-セレクトインとの相関について調査を行います。

6. Neutrophils Extracellular Traps (NETs)関連因子

NETs は活性化好中球核内から放出されるクロマチンやヒストンと細胞質成分を融合させて構成される、網状の構造物を指します。NETs は好中球が引き起こす生態防御機構の一種と考えられており、感染防御に重要な働きをするのみならず、がんの進展や血栓形成にも関与していることが近年明らかになってきています。しかし日本人では未だはっきりとは分かっていません。そのため、本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無と NETs 関連因子との相関について調査を行います。

7. 遺伝子多型解析

i. プロテイン S、プロテイン C、PAI-1

本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無に関わる遺伝子多型に関する探索的研究も合わせ行います。PS K196E 変異 (PS-K196E, rs121918474, c.586A>G) は、徳島県に頻度が多いことから Protein S-Tokushima としても知られており、日本人のみに特異的な一塩基変異です。健常人での保有頻度は 1.3%~1.8% ですが、静脈血栓塞栓症患者では 5.8%~10.0% であり、この遺伝子の保因者は静脈血栓塞栓症発症リスクとなりうる事が報告されています。その他に、PC K193del, PC V339M、PAI-1 rs1799889 A/G もリスク因子と考えられている。現在まで、がん関連血栓塞栓症患者において血栓の凝固に関わる因子であるプロテイン C、プロテイン S の活性や遺伝子異常に関して報告はされておられません。前向き臨床研究も行われておりません。がんは凝固線溶異常を合併しやすく、プロテイン S やプロテイン C、PAI-1 の遺伝子多型は VTE 発症の高リスク因子となっている可能性がありますと考えられます。そのため、本研究ではがん関連血栓塞栓症の発生と PS K196E 変異の有無との相関について調査を行います。

ii. CYP3A5 と ABCG2

遺伝子多型とは、遺伝子を構成している DNA 配列の個体差であり、その違いにより薬の効きやすさや副作用の出方に影響が出るもの報告されている。日本人において、ABCG2 421A/A と CYP3A5*3 の存在がアピキサバンの血中濃度の上昇に関連しているとの報告がされています。そのため、本研究ではがん関連血栓塞栓症患者における CYP3A5 と ABCG2 の遺伝子多型の解析を行い、出血リスクとの相関についても合わせて実施します。

4. 研究機関

この研究は以下の研究機関と責任者のもとで実施いたします。

- ・代表研究機関：神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野（研究代表者：南 博信）
- ・共同研究機関：神奈川県立がんセンター研究所（研究責任者：小井詰 史朗）

5. 外部への試料・情報の提供

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、腫瘍・血液内科 中野加代子が保管・管理します。

採取された試料・情報には氏名などの個人情報が分からないように番号がつけられ、研究者間で情報共有が図られます。一部の検査（組織因子、procoagulant 活性、TFPI、NETs）は神奈川県立がんセンター研究所 がん分子病態学部に解析を委託いたします。

6. 個人情報の管理方法

ご提供いただきました試料・情報は、中野加代子がこの研究に用いる前に氏名などが分からないように番号をつけて管理します。あなたのお名前などプライバシーにかかわる情報は、この臨床研究の結果に関するデータの解析や学会・論文で報告され場合にも一切使用されることはありません。

7. 試料・情報等の保存・管理責任者

この研究の試料や情報を保存・管理する責任者は以下のとおりです。

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 研究責任者：南 博信

8. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益・・・本研究にデータをご提供いただく事で生じる個人の利益は、特にありません。

不利益・・・カルテからのデータ収集ならびに保存血液検体の解析のみであるため、特にありません。

9. 研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野で厳重に保管させていただきます。（保管期間は最長で10年間です。）

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し病院のホームページに掲載します。

ただし、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めを申出された場合には、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄（データの削除、印刷物はシュレッダー等で処理）いたします。

10. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

11. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めを希望されたとき、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、取り止めを希望されたときにすでにデータが匿名化されていたり、研究成果が論文などで公表されていた場合には、患者さんのデータを廃棄できない場合もあります。

12. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、ご自身のデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、ご自身のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 担当者: 今村 善宣

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5番1号

TEL: 078-382-5820 / 078-382-5111

FAX: 078-382-5821

E-mail: yimamura@med.kobe-u.ac.jp

研究代表者: 神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 南 博信