

がん関連血栓症：その疫学，リスク因子， 腫瘍循環器連携の役割について

鳥越 万紀夫¹⁾ 伊村 美紀²⁾
山本 恒久¹⁾ 大倉 裕二³⁾

はじめに

がん患者は、がんまたはその治療の結果として血栓症をきたすことがあり、これらはがん関連血栓症 (cancer-associated thrombosis : CAT) と称される¹⁾。CATは深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) や肺塞栓症 (pulmonary embolism : PE) に代表される静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) として発症するほか、心筋梗塞、脳血管イベント、および末梢動脈疾患などの動脈血栓塞栓症 (arterial thromboembolism : ATE) として発症する場合もある¹⁾。

CATはがん患者の死因の第2位に位置するとともに、がん以外による死亡としては最も多い死因であり²⁾、その発症率は年々増加している。California Cancer Registry のデータによれば、CATの12ヵ月累積発症率は2005～2007年から2014～2017年に、膵臓がん (8.9%から11.9%に増加)、肺がん (5.4%から7.7%に増加)、および乳がん (1.0%から1.1%に増加) 患者で有意に増加した³⁾。発症率増加の原因として、高齢化に伴うがん患者数の増加⁴⁾、CATの診断技術の向上³⁾などいくつかの要因が考えられるほか、がん治療の進歩によって生存率が上昇していることも患者数の増加をもたらしている⁴⁾。

近年、CATの疫学およびリスク因子に関する研究は大きく進歩した^{1,5,6)}。CATに関する最近の研究結果について論じることは、がん患者ごとの最適な治療を模索するうえで有用であると期待される。本総説では、CATの疫学、リスク因子、リスク層別化スコア、および予後について概説する。可能なかぎり、日本人集団を対象とした最新の研究結果を紹介する。加えて、CATという生命を脅かす病態の治療において鍵となる、循環器医とがん治療医が協働で取り組む腫瘍循環器診療に関しても考察する。

日常診療下で見出されるCATの臨床的徴候という観点から、CATの病理学やバイオマーカーは本稿の対象範囲外であるが、既報で詳細に述べられている^{1,7,8)}。またがん関連VTEの診療に関する推奨事項は、2023年3月発行の「Onco-cardiology ガイドライン」に詳述されている⁹⁾。

I がん関連VTEの疫学

19世紀初めに Armand Trousseau が初めてがん関連VTEの発見を報告¹⁾して以来、がん関連VTEの疫学については多くの知見が集積されている。

1 がん患者におけるVTE

がんとVTE発症との間に密接な関連がある

Key words : 動脈血栓塞栓症, がん関連血栓症, 腫瘍循環器連携, リスク因子, 静脈血栓塞栓症

¹⁾ ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社メディカル部門 ²⁾ ファイザー株式会社メディカルアフェアーズ部門 ³⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院腫瘍循環器科

ことはよく知られている^{10~12)}。日本国外での研究報告では、VTE患者の15~25%にがんの併発が認められ¹³⁾、がん患者の10~20%がVTEを合併している⁷⁾ほか、米国がん患者の12.6%において12カ月の化学療法中にVTEが発症している¹⁰⁾。VTEはがんの初期症状として現れる場合もある¹⁴⁾。海外のデータによれば、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¹⁴⁾。

2 アジア人および日本人集団におけるがん関連VTEの疫学

がん関連VTEの発症率は、アジア人集団で1000人年あたり1.85~9.88¹⁵⁾、日本人で1000人年あたり40.7と推定されている¹⁶⁾。COMMAND VTE Registry, Japan VTE Treatment Registry, Niigata Cancer Center CVD Study, Cancer-VTE Registryなど国内の研究レジストリ^{17~20)}の報告によれば、VTE患者の約20~30%にがんが併存しており^{17,18)}、がん患者の2~6%にVTEが認められている^{19,20)}。大腸がんおよび肺がんは日本人のがん1位、2位を占めるが²¹⁾、これらの患者集団でも同様に、VTEの有病率は約6%と報告されている^{22,23)}。日本人がん患者において、最長1年の経過観察期間におけるVTEの発症率は5%未満と推定されており^{24~26)}、米国のがん患者集団におけるデータ¹⁰⁾よりも低くなっている。

VTEの発症率は一般的にアジア人において欧米人より低いとされるが²⁷⁾、その理由は定かでない。ただし日本人のがん関連VTEにおいては、健康診断によるがんの早期発見²⁸⁾、その後の適切な患者モニタリングと早期のがん治療の開始が一因であるかもしれない。がんの種類、生活習慣、遺伝的特性における民族差などの影響も考えられるが、最近のCATの系統的レビューでは、VTEの発症に関連するがんの部位や発症のリスク因子に関してアジア人と欧米人との間に目立った差はないと報告されている¹⁵⁾。

3 がん患者および非がん患者集団におけるVTE

VTEおよびVTEの再発の発症率は、がん患者において非がん患者集団よりも高い^{10,29,30)}。

海外の報告によれば、VTEの再発の12ヵ月累積発症率は、がん患者(20.7%)において非がん患者(6.8%)よりも約3倍高く³¹⁾、VTEのリスクはがん患者において非がん患者より7倍高かった³²⁾。COMMAND VTE Registryのデータにおいても、VTEの再発の5年累積発症率は活動性がん患者(17.7%)においてがんの既往がある患者(10.2%)および既往がない患者(8.6%)よりも高かった³³⁾。がんが寛解した後でもVTEの発症率は依然として高く、国内の保険請求データのレトロスペクティブ解析によれば、VTEの年間発症率はがん寛解後30日間で2.4%、寛解後31~60日および181~360日ではそれぞれ1.4%および0.5%と次第に減少し、がんではない患者とほぼ同程度(0.3%以下)になったのは寛解後2年後であった³⁴⁾。

4 がん患者でVTEが問題となる理由

がん患者がVTEを発症した場合、しばしばがん治療の中止・延期が必要になる。たとえば、膵がんの切除を受けた患者では、VTEなどの重篤な術後合併症によりアジュバント治療の実施が遅れるリスクが有意に高まった(オッズ比[OR] 2.08, 95%信頼区間[CI] 1.42~3.05)という報告がある³⁵⁾。

VTEを発症したがん患者に再発予防目的で長期の抗凝固療法を適用する場合、出血イベントの管理が問題になる。VTEを合併するがん患者における大出血の発症率は非がん患者より2倍超高いとされている^{31,33)}。がんのステージの進行とともに出血のリスクは高まり、末期がん患者では出血イベントのために抗凝固療法を中止せざるを得ないことがある³³⁾。出血のリスクは、膀胱がん、胃がん、膵臓がんの患者で特に高い¹⁰⁾。

II がん関連VTEのリスク因子

がん関連VTEの発症には患者関連、がん関連、および治療関連のリスク因子の関与が示唆されている(図1)³⁶⁾。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

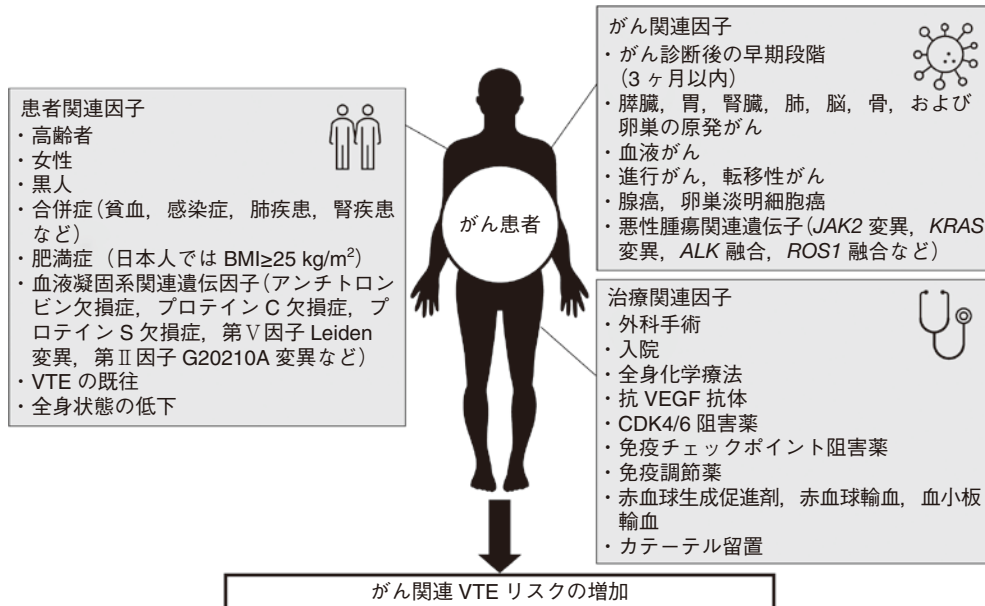


図 1 がん関連 VTE のリスク因子

非小細胞肺がんの患者は肺がん患者の中でも VTE のリスクが高いと報告されている³⁶⁾。

BMI: 体格指数, CDK: サイクリン依存性キナーゼ, VEGF: 血管内皮増殖因子, VTE: 静脈血栓塞栓症

療法を開始することが推奨される。

1 患者関連因子

高齢, 喫煙, 高血圧, 糖尿病など患者関連因子の多くは VTE と ATE の両方に共通するものであり³⁷⁾, がん関連 VTE にもあてはまる。

高齢者および女性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。米国の研究からは, 年齢 65 歳以上が入院がん患者における VTE のリスク因子である (OR 1.08, 95%CI 1.05~1.1) ことが示唆された³⁸⁾ほか, 化学療法を受けているイタリアのがん患者では, VTE 発症リスクは 70 歳超の患者において 70 歳未満の患者よりも約 2 倍 (ハザード比 [HR] 2.42, 95%CI 1.15~5.06) 高かった³⁹⁾。女性におけるがん関連 VTE のリスクは男性と比較して若干高い (OR 1.14, 95%CI 1.12~1.16) とも報告されている³⁸⁾。一方でデンマークおよび日本の研究データでは, がん患者における VTE による入院率または VTE の有病率に, 年齢や性による差は認められていない^{19,40)}。以上のことから, 日

本国外で実施された研究の場合, 結果の解釈には注意を要する。年齢や性別にかかわらずすべてのがん患者に VTE が発症しうると考えたうえで定期的な経過観察が必要である¹⁹⁾。

がん関連 VTE のリスクは黒人でも増加する。がん関連 VTE 発症のリスクを白人患者を基準に比較した結果, 黒人患者では高く (OR 1.18, 95%CI 1.15~1.22), アジア人患者では低かった (OR 0.74, 95%CI 0.68~0.80) との報告がある³⁸⁾。黒人において VTE の発症リスクが高い理由として, 血液凝固第 VIII 因子の濃度が高いこと, 血栓予防治療があまり実施されていないことなどが考えられる³⁸⁾。

合併症のあるがん患者でも VTE リスクは高くなる。米国のコホート研究では, 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 の発症率が約 1.4~1.8 倍高くなると報告されている³⁸⁾。肺がん患者集団での研究から, 日本人では体格指数 (BMI) 25 kg/m²以上が VTE のリスク因子となる可能性が示唆され

ている³⁶⁾。また米国の研究より、Charlson Comorbidity Index が3以上のがん患者ではVTEのリスクが約3~4倍高くなることが示唆される¹⁰⁾。

非がん患者の集団と同様に、アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、第V因子Leiden変異、第II因子G20210A変異など血液凝固系関連の遺伝的リスク因子を有するがん患者ではVTEのリスクは高くなる⁴¹⁾。がん患者にVTEの既往がある場合はVTEのリスクが6~7倍高まるとともに⁴²⁾、死亡率も増加する^{22,26)}。全身状態の低下がVTEのリスク因子となるとも報告されており⁴²⁾、これは患者の活動量の低下に起因すると考えられる。

2 がん関連因子

がん診断後の早期段階にはVTEのリスクが増加する。オランダおよび米国の研究によれば、VTEのリスクはがんの診断後3ヵ月間で50倍以上増加し、その後は徐々に減少するものの、最長15年間にわたり非がん患者集団より高い状態が続く³²⁾。これは、がん診断後の早期段階では腫瘍細胞における血液凝固関連液性因子の活性および凝固メカニズムが亢進していることが主な理由と考えられる³²⁾。また、がんの検査の過程でVTEが偶発的に見つかることも多く、がんの診断時にVTE発症の報告が多くなる一因として考えられる。

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。海外で実施された研究では、報告された発症率に大きなばらつきがあるものの、VTEの発症率は一般的に膵臓、胃、腎臓、肺、脳、骨、卵巣の原発がん患者で高いと報告されている^{6,10,30,43)}。Cancer-VTE Registryに登録された日本人がん患者9735例(23.0%が遠隔転移、5.9%がVTE併発)を解析した結果、VTEの有病率は膵臓がん患者(8.5%)、胃がん患者(6.9%)、大腸がん患者(6.4%)の順に高かった²⁰⁾。血液がん患者でも、VTEのリスクは非がん患者と比較してかなり高い(オランダのデータ、補正OR 28.0、95%

CI 4.0~199.7)³²⁾。

一般的にVTEの有病率、発症率、および発症リスクは、進行がんや転移がんの患者では高くなる^{20,22,32,44)}。Cancer-VTE Registryのデータでは、日本人がん患者(大腸がん、肺がん、胃がん、乳がん、膵臓がん、婦人科がんの合計)におけるVTEの有病率は、ステージIまたはIBの2.5%(95%CI 1.7~3.6)から、ステージIVでは11.2%(95%CI 9.9~12.5)に増加すると推定されている²⁰⁾。

オランダの肺がん患者研究によれば、腺癌の患者では扁平細胞癌の患者と比較して、VTEのリスクが約2~3倍高くなる^{45,46)}。またオーストラリアの研究から、VTEの発症率は卵巣淡明細胞癌の患者(27.3%)においてその他の上皮性卵巣癌(6.8%)の患者と比較して増加することが示されている⁴⁷⁾。そのほか、JAK2変異、KRAS変異、ALK融合、ROS1融合など悪性腫瘍関連遺伝子のVTEの発症への関与も示唆されている⁴⁸⁾。

肺がん患者ではその他のVTEリスク因子についても研究されている。VTEのリスクは非小細胞肺がん患者で増加する³⁶⁾ほか、日本国内Rising-VTE/NEJ037試験では、プロトロンビンフラグメントF1+2濃度の変動がVTEのリスク因子である可能性が報告されている。ただし、推定されたりリスクの増加はごくわずか(OR 1.08、95%CI 1.03~1.14)である²³⁾。

3 治療関連因子

外科手術は、がん関連VTEにおける治療関連リスク因子である。がん患者においては、同様の手術を受けた非がん患者と比較して、術後DVTのリスクは2倍以上、致命的PEのリスクは3倍以上増加する⁴⁹⁾。手術を受けていない日本人入院患者を対象とした研究からは、がん手術の既往によりDVTのリスクが約4倍増加したとの報告がある⁵⁰⁾。術後VTEのリスクは手術の種類により、たとえば開腹による前立腺摘除術やロボット支援膀胱摘除術などで高まる可能性がある⁵¹⁾。なお術後2~3週間経ってからVTEの発症がみられる場合があり^{49,52)}、注意が

必要である。

入院はがん患者の VTE リスクを大きく高める (OR 2.34, 95% CI 1.63~3.36) 因子であり⁵³⁾, 長期の入院により VTE のリスクはさらに増加する可能性がある⁵⁰⁾。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考えられる⁵³⁾。

全身化学療法および分子標的薬の使用の増加は, 近年におけるがん関連 VTE の発症率および有病率の増加の一因と考えられる。海外の研究データによれば VTE の 12 ヶ月発症率は, 化学療法を受けているがん患者 (12.6%) では非がん患者 (1.4%) と比較して 9 倍高かった¹⁰⁾。術前化学療法または放射線化学療法を受けたがん患者では, 治療中の VTE 発症率は 7% であり, 膀胱がん患者 (10.6%) および食道がん患者 (8.4%) で最も高い発症率が認められた⁵⁴⁾。また, 抗血管内皮増殖因子 (VEGF) モノクローナル抗体ベバシズマブの投与により約 30~40%^{10,55)}, ホルモン療法中の進行乳がん女性へのサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬の投与により 2~3 倍⁵⁶⁾ の VTE のリスクの増加が報告されている。加えて, 多発性骨髄腫治療のための免疫調節薬⁵⁷⁾, ならびにがん関連貧血治療のための赤血球生成促進剤, 赤血球輸血, あるいは血小板輸血の使用により^{10,58)}, VTE のリスクは増加する。免疫チェックポイント阻害薬については, 投与患者の約 4 分の 1 (24%) での VTE の発症, および全生存期間の短縮との関連が報告されており, がん関連 VTE のリスク因子である可能性が示唆される⁵⁹⁾ ほか, 化学療法との併用によって VTE の発症率がさらに上昇したとの報告がある⁶⁰⁾。また, 化学療法を含む治療を受けた患者と免疫チェックポイント療法のみを受けた患者の比較では, 免疫チェックポイント療法のみを受けた患者のほうが VTE 発症リスクが低いことも示唆されている⁶⁰⁾。

がん治療中の静脈カテーテル留置が血栓症を誘発することが知られている^{61~63)}。VTE のリスクは, 末梢挿入型中心静脈カテーテル挿入患

者において他の中心静脈カテーテル⁶⁴⁾ や完全埋め込み型中心静脈アクセスポート⁶⁵⁾ 使用患者よりも高いと報告されている。末梢挿入型中心静脈カテーテル挿入後, 約 10 日間は VTE の発症をモニターすることが推奨される。なおほとんどの血栓イベントはカテーテル挿入から 5 日以内に発生したと報告されている⁶⁶⁾。

Ⅲ がん関連 VTE の発症予測スコア

患者ごとに最適ながん治療方針を立てるうえで, がん関連 VTE の発症リスクの予測は非常に有用であり, さまざまなスコアリング法が開発されている (表 1)。

Khorana スコアは, 化学療法を実施しているがん患者における VTE の発症予測スコアとして開発され, がんの部位, 化学療法前の血小板数, ヘモグロビン値, 化学療法前の白血球数, BMI の 5 項目から構成される⁶⁷⁾。Khorana スコアの実臨床における有用性は完全に確立しているとはいえない。本スコアは化学療法開始後 3~6 ヶ月の患者には有用であるが, それ以降の使用には適していない⁶⁸⁾ ほか, 高リスクグループを判定する能力が不十分である⁶⁹⁾。抗がん剤開始後における VTE 発症リスク予測に対しては, COMPASS-CAT による評価のほうがより適切である⁷⁰⁾。また低リスク患者と高リスク患者をより正確に層別化するには, Khorana スコアに D ダイマー値および可溶性 P セレクチン値の 2 項目を追加した Vienna CATS スコアが有用である⁷¹⁾。日本人がん患者では Khorana スコアの診断能は低いとの報告もあり⁷²⁾, 実臨床での使用にあたっては BMI のカットオフ値を 25 kg/m²以上とすることが推奨されている³⁶⁾。

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) は, 急性 PE 患者における 30 日死亡リスクを予測するスコアであるが, スコアリング法が複雑なため救急現場での使用が困難という欠点があった⁷³⁾。簡易版 PESI は, PESI にがんの既往など, 測定が容易かつ重要と考えられる項目を加えて改良したものである⁷³⁾。簡易版 PESI スコアは, COMMAND VTE Registry において活

表1 がん関連VTEのリスク層別化スコア

名称	予測対象リスク	項目およびスコア	合計点によるリスク評価
Khorana スコア ⁶⁷⁾	化学療法を実施しているがん患者におけるVTEの発症リスク	がんの原発部位：最高リスク（胃，膵臓）＝2点，高リスク（肺，リンパ腫，婦人科，膀胱，精巣）＝1点 化学療法前の血小板数 $\geq 350 \times 10^9/L$ ＝1点 ヘモグロビン値 $< 100 \text{ g/L}$ または赤血球造血因子使用＝1点 化学療法前の白血球数 $> 11 \times 10^9/L$ ＝1点 BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ＝1点 ^a	低リスク：0点 中リスク：1～2点 高リスク：3点以上
簡易版PESIスコア ⁷³⁾	急性PE患者における30日死亡リスク	年齢 > 80 歳＝1点 がんの既往＝1点 慢性心肺疾患の既往＝1点 ^b 脈拍数 ≥ 110 回/分＝1点 収縮期血圧 $< 100 \text{ mmHg}$ ＝1点 動脈血酸素飽和度 $< 90\%$ ＝1点	低リスク：0点 ^c 高リスク：1点以上 ^c
Ottawa スコア ⁷⁵⁾	VTEを合併するがん患者における抗凝固療法実施後6ヵ月間のVTEの再発リスク	女性＝＋1点 肺がん＝＋1点 VTEの既往＝＋1点 乳がん＝－1点 ステージIのがん＝－2点	低リスク：0点以下 高リスク：1点以上

^a日本人がん患者集団に適用する場合，BMIのカットオフ値を 25 kg/m^2 以上とすることが推奨されている³⁶⁾。

^b心不全または慢性肺疾患。

^c日本人を対象としたCOMMAND VTE Registryでは，1点を低リスク，2点以上を高リスクと定義している⁷⁴⁾。

BMI：体格指数，PE：肺塞栓症，PESI：Pulmonary Embolism Severity Index，VTE：静脈血栓塞栓症

動性がん患者の死亡リスクの層別化に有用であった⁷⁴⁾。ただし，簡易版PESIスコアではがん関連死を考慮していないこともあり全死亡リスクの予測精度は低く，VTEの再発や大出血のリスク層別化には適していない⁷⁴⁾。

Ottawaスコアは，がん患者におけるVTEの再発リスクの予測を目的として2020年に考案された⁷⁵⁾。Ottawaスコアを改変し日本人がん患者集団におけるリスク予測能を評価した研究からは，再発リスクの検出能が低いことが報告されている⁷⁶⁾。その他のがん関連VTEのリスク評価スコアとして，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⁴⁸⁾。ただし日常診療下での使用に耐える診断能は確

立されておらず，日本人患者で評価したデータもほとんどない。日本人集団に適したリスク層別化スコアの必要性が強くと示唆される。

IV がん関連VTEの予後： 死亡率および血栓後症候群

がんにVTEを合併した際の予後は一般的に不良であり，がん患者の死亡率の増加の一因となっている^{33,77)}。Cancer-VTE Registryデータの解析によると，固形がん患者の12.2%が1年間の追跡調査期間中に全死因死亡をきたしており，ベースライン時のVTEは全死因死亡イベントの有意なリスク因子であった（多変量解析による結果：HR 1.26，95%CI 1.04～1.53）²⁶⁾。全死因死亡の1年累積発症率はVTEを合併する場合（32.1%）は合併しない場合（11.0%）より有

意に高く (HR 3.23, 95%CI 2.75~3.79)²⁶⁾, 症候性 VTE 発症についてもベースライン時の VTE は有意なリスク因子であった (HR 2.78, 95%CI 1.20~6.42)²⁶⁾。同様に COMMAND VTE Registry の解析からは, 全死因死亡の 5 年累積発症率は活動性がんの患者 (73.1%) においてがんの既往を有する患者 (28.6%), 有さない患者 (14.6%) と比較し有意に高いと報告されている³³⁾。

血栓後症候群 (post-thrombotic syndrome : PTS) は下肢 DVT を有する患者に頻発する合併症であり, 抗凝固療法下でも発症する場合がある⁷⁸⁾。COMMAND VTE Registry からは, 活動性がんが血栓後症候群の独立したリスク因子である (OR 3.66, 95%CI 2.30~5.84) と報告されている⁷⁹⁾。下肢 DVT の既往のあるがん患者においては, 血流うっ滞による皮膚の色素沈着, 静脈拡張, 軽い痛み, 腫脹, 慢性疼痛, 難治性浮腫, 潰瘍など典型的な血栓後症候群の症状⁷⁸⁾ について留意が必要である。

V がん関連 VTE の今後を予測する

日本人集団におけるがん関連 VTE の疾患負荷は, 今後ますます増加すると予想される。全国人口統計と VTE 有病率を考慮した日本国内の研究によれば, VTE を合併するがん患者数は 2015~2019 年から 2035~2039 年にかけて約 1.2~1.3 倍に増加すると推定される⁸⁰⁾。がん患者における VTE の発症徴候を早期に発見し適切に治療を開始できるよう, 医療関係者に対して適切な訓練を行う必要があることを示唆している⁸⁰⁾。

VI がん関連 ATE の疫学と予後

がん関連 ATE は通常, 心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 末梢動脈閉塞などの形で発症し, 患者の予後に及ぼす影響は大きい^{2,81,82)}。その臨床的影響の大きさにもかかわらず, がん患者における ATE の疫学に関する知見, 特に日本人集団に関するデータは限られている。

海外での研究によれば, がん患者における

ATE の 6 ヶ月累積発症率 (1.5%~4.7%) は非がん患者集団と比較して 2 倍近く高い^{81,82)}。VTE と同様, ATE イベントのリスクはがんの診断の直前直後 (診断の 90 日前~240 日後) で高く, 診断後 30 日間に最高となる⁸³⁾。がん患者が ATE を発症した際の死亡率は VTE の場合よりも高く, 外来化学療法を受けた米国のがん患者 4466 例中, 8 例 (5.6%) が ATE により死亡したのに対し, VTE による死亡は 5 例 (3.5%) であった²⁾。

VII がん関連 ATE のリスク因子

がん関連 ATE の発症には, 凝固亢進状態, 内皮障害, 炎症などがん由来するさまざまな因子が関与している^{7,8)}。エビデンスとしては少ないものの, がん患者における ATE についても患者関連, がん関連, 治療関連のリスク因子の存在が示唆されている。がん関連 ATE の発症予測に関して確立されたスコアリング法はなく, 以下にあげたリスク因子を有するがん患者の診療にあたっては日常から ATE イベントの発生に注意する必要がある。

1 患者関連因子

高齢, 喫煙, 高血圧, 糖尿病などの VTE のリスク因子は ATE にも適用される³⁷⁾。VTE の場合とは異なり, ATE の遺伝的リスクについて論じた文献はほとんどなく, がん関連 ATE の発症における遺伝的因子の寄与が小さい可能性が示唆される。

2 がん関連因子

がん関連 VTE と同様, がん関連 ATE の発症率はがんの種類によりさまざまであり, がんのステージの進行につれて増加する。米国のがん患者における ATE の 6 ヶ月累積発症率は肺がん患者 (8.3%), 胃がん患者 (6.5%), 大腸がん患者および膵臓がん患者 (各 5.9%) の順に高く, 累積発症率はステージ 0 で 2.3%, ステージ 4 では 7.7% に増加した⁸¹⁾。

真性多血症や多発性骨髄腫などの血液がん患者でも ATE のリスクは高くなる^{57,84,85)}。スウェーデンの研究によれば, 真性多血症患者で

は対照集団と比較してATEのリスクは約3倍高く、心血管イベントの60~70%がATEに起因するものであった⁸⁴⁾。同じくスウェーデンの研究データであるが、多発性骨髄腫患者におけるATEのリスクは、最初の診断から10年経過したのちでも対照集団より高い(1年後:HR 1.9 [95%CI 1.8~2.1], 5年後:HR 1.5 [95%CI 1.4~1.6], 10年後:HR 1.5 [95%CI 1.4~1.5])と報告されている⁸⁵⁾。

3 治療関連因子

がん関連VTEと同様、VEGF阻害薬の使用によりがん関連ATE発症のリスクは1.5~2.5倍増加する^{55,86)}。免疫チェックポイント阻害薬を使用した場合のATEの発症率は、VTEと同等またはそれより低い(オーストリアにおける36ヵ月累積発症率:ATE 1.8%に対しVTE 12.9%, 日本のデータ:ATE 4.9%に対しVTE 4.1%)とされている^{87,88)}。肺癌に対する左上葉切除術などの外科手術がATEイベントを誘発する可能性も指摘されている⁸⁹⁾。

Ⅷ がん関連心血管疾患の管理における腫瘍循環器の診療連携およびアカデミアの役割を考える

有効かつ安全にがん治療を中断なく実施するためには、循環器科とがん診療科が連携して患者の診療にあたり、重大な心血管疾患の発現徴候を早期に発見して必要な介入を開始することが必要不可欠である^{90~92)}。腫瘍循環器連携プログラムを確立することにより、がん治療を受ける患者の心血管状態、心身の健康、および長期アウトカムの改善が期待できる^{90,91)}。実際、台湾の医療センターでは腫瘍循環器連携プログラムの導入により、がん患者における高血圧、心不全、心筋梗塞、虚血性脳卒中など心血管疾患の新規発症率ならびに死亡率が大きく減少している⁹²⁾。

腫瘍循環器診療における連携を実現しがん治療の質を向上させるうえで、アカデミアの果たすべき役割も重大である。海外の国々では、International Cardio-Oncology SocietyやEuro-

pean Society of Cardiology Council of Cardio-Oncologyなどが腫瘍循環器領域の学会として活動している。日本では2017年に、がん患者の生命予後の延伸とQOL改善を目的として日本腫瘍循環器学会が設立された⁹³⁾。同学会には、腫瘍循環器の診療連携が特に必要な分野を特定し、専門家同士の議論を通じて連携体制を確立する役割が求められる。また、実臨床下での現状を共有し、がん治療の質の向上を目指したよりよい診療連携手段の実現について議論する場が設けられることが期待される。

IX 今後の展望

直接経口抗凝固薬が治療選択肢として登場したこともあり、がん患者におけるVTEに対する医療関係者の理解は深まりつつある。がん関連VTEの疫学に関するエビデンスは数多いが、これらの知見のベースとなった研究の設定はそれぞれ異なるため、データの解釈には注意が必要である。がん患者の治療計画を公表文献を参照して検討する際には、研究内容を注意深くレビューし、実際の治療対象患者への外挿可能性を担保するべきである。また個々のがん患者におけるアンメットニーズは異なるため、治療アプローチの最適化が必須となる。がん関連VTEの疫学については、がんの種類およびステージを考慮した前向き研究による評価が理想的であり、大規模患者レジストリから得られるデータはこの点できわめて貴重である。

結 論

がん患者に予後不良をもたらす重大な医療上の課題であるCATの発症には、多くのリスク因子が寄与している。CATの発症率およびその発症リスクは日本人集団では非日本人集団よりも低いとされているものの、将来にわたっての疾患負荷は決して小さくない。CATの疫学とその主要なリスク因子についての理解は、適切な診断、患者モニタリング、および個別化治療を通じて患者の予後を改善するうえできわめて重要である。CATの治療に際しては、日本人集団に

適用可能なリスク層別化スコアの確立が喫緊の課題であるほか、循環器医とがん治療医との協働による心血管疾患の発症を予防するための適切な管理が不可欠であろう。

【利益相反】 鳥越万紀夫および山本恒久はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の社員である。伊村美紀はファイザー株式会社の社員である。大倉裕二は開示すべき利益相反はない。

【謝 辞】 本総説の執筆費用はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社およびファイザー株式会社が負担し、Cactus Life Sciences (part of Cactus Communications) の平野真実氏より作成支援を受けた。

文 献

- Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;3:173-90.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
- Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv* 2022;6:307-20.
- Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
- Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:684-91.
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47.
- Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;72:89-93.
- Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018;10:380.
- 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; 2023.
- Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.
- Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4 Suppl):S3-7.
- Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102(Suppl 1):S2-9.
- Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res* 2016;140(Suppl 1):S12-7.
- Marín-Romero S, Jara-Palomares L. Screening for occult cancer: where are we in 2020? *Thromb Res* 2020;191(Suppl 1):S12-6.
- Lee LH, Nagarajan C, Tan CW, Ng HJ. Epidemiology of cancer-associated thrombosis in Asia: a systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:669288.
- Nose T, Imamura Y, Ohata S, Kimbara S, Miyata Y, Hyogo Y, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with solid cancers in Japan: retrospective study of 2735 patients. *Int J Hematol* 2021;114:319-24.
- Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world—from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2018;82:1262-70.
- Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J* 2014;78:708-17.
- Okura Y, Takayama T, Ozaki K, Tanaka H, Seki H, Takenouchi T, et al. Burden of cardiovascular disease in Japanese cancer patients and survivors: a single cancer-center study in Niigata City. *Int J Clin Oncol* 2019;24:196-210.
- Ohashi Y, Ikeda M, Kunitoh H, Sasako M, Okusaka T, Mukai H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:1246-53.
- 国立がん研究センターがん情報サービス. 最新がん統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2023年2月3日閲覧).
- Ikeda M, Uetake H, Yoshino T, Hata T, Oba MS, Takita A, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism, bleeding, and death in colorectal cancer (Cancer-VTE Registry). *Cancer Sci* 2022;113:3901-11.
- Tsubata Y, Hotta T, Hamai K, Furuya N, Yokoyama

- T, Saito R, et al. Incidence of venous thromboembolism in advanced lung cancer and efficacy and safety of direct oral anticoagulants: a multicenter, prospective, observational study (Rising-VTE/NEJ037 study). *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:1758835922110171.
- 24) Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, et al. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 2009;73:305-9.
 - 25) Kenmotsu H, Notsu A, Mori K, Omori S, Tsushima T, Satake Y, et al. Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study. *Cancer Med* 2021;10:895-904.
 - 26) Ohashi Y, Ikeda M, Kunitoh H, Sasako M, Okusaka T, Mukai H, 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;213:203-13.
 - 27) Lee LH, Gallus A, Jindal R, Wang C, Wu CC. Incidence of venous thromboembolism in Asian populations: a systematic review. *Thromb Haemost* 2017;117:2243-60.
 - 28) Lu J. Ningen Dock: Japan's unique comprehensive health checkup system for early detection of disease. *Glob Health Med* 2022;4:9-13.
 - 29) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
 - 30) Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
 - 31) Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
 - 32) Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
 - 33) Sakamoto J, Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. Cancer-associated venous thromboembolism in the real world—From the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2019;83:2271-81.
 - 34) Imura M, Katada J, Shiga T. Epidemiological study regarding the incidence of venous thromboembolism in patients after cancer remission. *Cardiol Ther* 2022;11:611-23.
 - 35) Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2014;260:372-7.
 - 36) Hiraide M, Shiga T, Minowa Y, Nakano Y, Yoshioka H, Suzuki K, 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;75:110-4.
 - 37) Lowe GDO. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008;140:488-95.
 - 38) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339-46.
 - 39) Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, Cereda V, Tosetto L, La Farina F, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res* 2013;16:224-31.
 - 40) Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010;103:947-53.
 - 41) Buijs JT, Versteeg HH. Genes and proteins associated with the risk for cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2020;191(Suppl 1):S43-9.
 - 42) Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S1-7.
 - 43) Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001275.
 - 44) Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Scheithauer W, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica* 2013;98:1309-14.
 - 45) Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients:

- higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2:1760-5.
- 46) Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008;6:601-8.
 - 47) Matsuura Y, Robertson G, Marsden DE, Kim SN, GebSKI V, Hacker NF. Thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2007;104:406-10.
 - 48) Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Langer F, Lecumberri R, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-67.
 - 49) Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
 - 50) Yamada N, Hanzawa K, Ota S, Nakamura M, Sato K, Ikura M, et al. Occurrence of deep vein thrombosis among hospitalized non-surgical Japanese patients. *Ann Vasc Dis* 2015;8:203-9.
 - 51) Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73:242-51.
 - 52) Davenport DL, Vargas HD, Kasten MW, Xenos ES. Timing and perioperative risk factors for in-hospital and post-discharge venous thromboembolism after colorectal cancer resection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:569-75.
 - 53) Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.
 - 54) Di Nisio M, Candeloro M, Rutjes AWS, Porreca E. Venous thromboembolism in cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2018;16:1336-46.
 - 55) Saerens M, De Jaeghere EA, Kanervo H, Vandemaele N, Denys H, Naert E. Risk of thromboembolic events in ovarian cancer: does bevacizumab tilt the scale? A systematic review and meta-analysis. *Cancers(Basel)* 2021;13:4603.
 - 56) Bolzacchini E, Pomero F, Fazio M, Civitelli C, Fabro G, Pellegrino D, 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;208:190-7.
 - 57) Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 2017;3:980-8.
 - 58) Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168:2377-81.
 - 59) Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, Thapa B, Gervaso L, Hobbs BP, et al. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy. *Med (N Y)* 2021;2:423-34.
 - 60) Khorana AA, Palaia J, Rosenblatt L, Pisupati R, Huang N, Nguyen C, et al. Venous thromboembolism incidence and risk factors associated with immune checkpoint inhibitors among patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2023;11:e006072.
 - 61) Lee AYY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1404-8.
 - 62) Tesselaar MET, Ouwerkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2253-9.
 - 63) Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:889-901.
 - 64) Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:311-25.
 - 65) Wang P, Soh KL, Ying Y, Liu Y, Huang X, Huang J. Risk of VTE associated with PORTs and PICCs in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2022;213:34-42.
 - 66) Chen H, Tao L, Zhang X, Jing W, Su X, Chen H, et al. The effect of systemic and local risk factors on triggering peripherally inserted central catheter-related thrombosis in cancer patients: a prospective cohort study based on ultrasound examination and structural equation modeling. *Int J Nurs Stud* 2021;121:104003.
 - 67) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.

- 68) Bao Y, Wan X, Fu J, Wu B. The risk of venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: a meta-analysis with systematic review. *Ann Transl Med* 2021;9:277.
- 69) Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104:1277-87.
- 70) Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* 2017;22:1222-31.
- 71) van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017;102:1494-501.
- 72) Akasaka-Kihara F, Sueta D, Ishii M, Maki Y, Hirakawa K, Tabata N, et al. Validation of the Khorana venous thromboembolism risk score in Japanese cancer patients. *JACC Asia* 2021;1:259-70.
- 73) Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
- 74) Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, 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;157:636-44.
- 75) Delluc A, Miranda S, Exter PD, Louzada M, Alatri A, Ahn S, 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;105:1436-42.
- 76) Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, Saga S, Amano H, Takase T, et al. Predictive ability of modified Ottawa score for recurrence in patients with cancer-associated venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. *Thromb Res* 2020;191:66-75.
- 77) Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334-49.
- 78) Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145:286-95.
- 79) Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, Saga S, Amano H, Takase T, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: from the COMMAND VTE registry. *Heart Vessels* 2019;34:669-77.
- 80) Okura Y, Takayama T, Ozaki K, Tanaka H, Kikuchi A, Saito T, et al. Future projection of cancer patients with cardiovascular disease in Japan by the year 2039: a pilot study. *Int J Clin Oncol* 2019;24:983-94.
- 81) Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:926-38.
- 82) Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, Pedersen L, Büller HR, Bøtker HE, et al. Arterial thromboembolism in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *JACC CardioOncol* 2021;3:205-18.
- 83) Wang J, Kim YD, Kim CH. Incidence and risk of various types of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Mayo Clin Proc* 2021;96:592-600.
- 84) Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thrombotic events in polycythemia vera. *Ann Hematol* 2019;98:1071-82.
- 85) Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;115:4991-8.
- 86) Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404-12.
- 87) Moik F, Chan WSE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137:1669-78.
- 88) Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K, et al. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs* 2020;38:1200-6.
- 89) Yamamoto T, Suzuki H, Nagato K, Nakajima T, Iwata T, Yoshida S, et al. Is left upper lobectomy for lung cancer a risk factor for cerebral infarction? *Surg Today* 2016;46:780-4.
- 90) Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build

- a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail* 2018; 20:1732-4.
- 91) Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756-63.
- 92) Chang WT, Feng YH, Kuo YH, Chen WY, Wu HC, Huang CT, et al. The impact of a multidisciplinary cardio-oncology programme on cardiovascular outcomes in Taiwan. *ESC Heart Fail* 2020;7:2135-9.
- 93) Komuro I, Ishioka C. Harmonization of cardiovascular and oncology and the blossoming of cardio-oncology in Japan. *JACC CardioOncol* 2020;2:819-21.

Cancer-associated Thrombosis: Epidemiology, Risk Factors, and Role of Cardio-oncology Collaboration

Makio Torigoe¹⁾, Miki Imura²⁾, Tsunehisa Yamamoto¹⁾
and Yuji Okura³⁾

¹⁾Medical Department, Bristol Myers Squibb K. K, Tokyo, Japan

²⁾Internal Medicine & Hospital Medical Affairs, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan

³⁾Departments of Onco-cardiology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan

Cancer-associated thrombosis (CAT), that is, cancer-associated venous thromboembolism (VTE) and arterial thromboembolism (ATE), is the second leading cause of death in patients with cancer. The incidence of CAT has increased over the past few decades due to an increase in the number of patients with cancer and advances in diagnostic techniques and cancer treatment. Approximately 20-30% of Japanese patients with VTE have comorbid cancer, and VTE is observed in 2-6% of the Japanese cancer population. Several patient-, cancer-, and treatment-related risk factors have been identified in the literature for cancer-associated VTE. Advanced age, female sex, black ethnicity, obesity, presence of comorbidities or certain genetic factors, history of VTE, and poor performance status are common patient-related risk factors. The risk for VTE also increases in patients with a recent (within 3 months) cancer diagnosis; cancers of the pancreas, stomach, kidney, lung, brain, bone, or ovaries; hematologic malignancies; advanced cancer stages; adenocarcinoma; and clear cell carcinoma of the ovary. Surgery, hospitalization, chemotherapy, molecular-targeted therapies, and central catheterization further increase the risk of cancer-associated VTE. Several risk stratification systems for cancer-associated VTE have been developed for tailored treatment approaches and improved prognosis. However, risk stratification scores suitable for the Japanese population have yet to be established. Cancer-associated ATE commonly develops as myocardial infarction, ischemic stroke, or peripheral arterial occlusion and adversely affects the prognosis of patients, but evidence regarding its epidemiology and risk factors is limited. Cardio-oncology collaboration is essential for effective, safe, and uninterrupted cancer treatment.

<2023年5月11日 受稿>