

第 70 回 SSC 学術報告 -10-

ISTH2024 (バンコク、SSC「止血と悪性腫瘍部会」(2024年6月23日)報告

奈良市立看護専門学校 堀内 久徳

タイ・バンコクにて行われた ISTH 学術集会 (2024 年 6 月 21-27 日) にて「止血と悪性腫瘍部会」SSC シンポジウムは 6 月 23 日に行われた。現地+オンデマンド開催であった。

SSC「止血と悪性腫瘍部会」のメンバー：委員長が Jeffrey Zwicker 博士 (Beth Israel Deaconess Med Center /Harvard Med School, Chief, Section Benign Hematology, 米国)が退任となり、これまで副委員長であった Kristen Sanfilippo 博士 (Washington University St. Luis, Assistant Professor, 米国) に代わった。また、副委員長であった Anna Falanga 博士 (Hospital Papa Giovanni XXIII, Chief Department Immunohematology and Transfusion Medicine, イタリア)、Anthony Maraveyas 博士 (Hull York Medical School, Professor Joint Centre For Cancer Studies, 英国) が退任となり、代わりに、Aurelian Delluc 博士 (オタワ病院血液内科医師、カナダ)、Mandy Lauw 博士 (エラスムス大学メディカルセンター血液内科医師、オランダ)、Florian Moik 博士 (グラーツ医科大学血液腫瘍内科医師、オーストリア)、Darko Antic 博士 (ベオグラード大学医学部教授、セルビア) が副委員長として加わった。

2024 年には、本 SSC より、化学療法に伴う血小板減少に対する対処法に関するガイドランスを以下に論文化した。

Soff, G. A., Leader, A., Al-Samkari, H., Falanga, A., Maraveyas, A., Sanfilippo, K. M., Wang, T., & Zwicker, J. I. (2024). Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.09.031>

現在の委員会構成メンバー

委員長：Kristen Sanfilippo 博士 (Washington University St. Luis, Assistant Professor, 米国)

副委員長：Aurélien Delluc 博士 (オタワ病院血液内科医師、カナダ)

副委員長：Mandy Lauw 博士（エラスムス大学メディカルセンター、血液内科、医師、オランダ）

副委員長：Florian Moik 博士（グラーツ医科大学血液腫瘍内科医師、オーストリア）

副委員長：Darko Antic 博士（ベオグラード大学医学部教授、セルビア）

副委員長：Gerald Soff 博士（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Chief, Hematology, 米国）

副委員長：Laurence Panicot-Dubois 博士（Faculty of Pharmacy, Aix Marseille University, フランス）

副委員長：Avi Leader 博士（Department of Hematology, Rabin Medical Center, イスラエル）

副委員長：Jeffrey Zwicker 博士（ハーバード大学准教授、米国）（前委員長）

1. **SSC プロジェクト**：本 SSC 委員会「止血と悪性腫瘍部会」は、癌における動静脈血栓症と出血にフォーカスしている。現在、以下の調査研究を SSC として進めている。

- （1） 担癌者における孤発性のまれな腹部静脈血栓症に関する多施設研究 (PI: Ang Li, MD, and Rushad Patell, MD; 2024-2025)
- （2） 骨髄増殖性疾患における内臓静脈の血栓症についての研究（GASTRO-MPN）（Kristen Sanfilippo/Mandy Lauw-Rushad Patell ; 2023-2025）
- （3） CAR-T 療法における凝固異常症のメタアナリシスとそのガイダンスの作成（Zwicker、Soff, Sanfilippo, Maraveyas, Wang, Falanga、Non-SSC Collaborators: Rushad Patell (BIDMC), Thita Chiasukal (George Washington University), Tanya Siddiqi (City of Hope) , 2023-2024)
- （4） 担癌患者における原因不明の脳卒中に対する抗血栓療法：医師が実践する治療のサーベイ（PI; Dr. Deborah Siegal、2023-2024 年）
- （5） ホルモン療法を受ける血栓症ハイリスク担癌患者のマネージメントについてのガイドライン（2022 年-未定、PI; Zwicker,Othman）
- （6） 脳腫瘍患者の抗凝固療法についてのガイドライン（Avi Leader, Kristen Sanfilippo, Anna Falanga, Gerald Soff, and Jeffrey Zwicker ; 2023 年-2024 年）
- （7） 化学療法を受けている脳腫瘍患者の臨床成績についての ABC 多施設共同研究（PI; Jeffrey Zwicker / Avi Leader, Eva Hamulyák ; 2022-2024 年）

- (8) 急性リンパ性白血病における静脈血栓塞栓症のリスクアセスメントモデル(Jeffrey Zwicker / Avi Leader, Daniela Anderson, Wendy Stock, 2021-2024年)

2. SSC セッション:

(1) CAR-T 治療に伴う出血と血栓症 : Jeffrey Zwicker 博士 (米国) (前委員長)

サイトカイン放出症候群 (CRS) は CAR-T 治療の最大 80%に伴う最も一般的な非血液学的合併症であり、CRS は共通して凝固異常を伴う (Buechner et al, Blood Adv, 2021)。Grade4 以上の CRS 症例の約 30%がフィブリノーゲン値 100 mg/dL 未満であり、また、Grade4 以上の CRS 患者では 4-16 日後をピークに PT・APTT 延長、FDP 値上昇、トロンビン時間 (TT) の延長を認めた。Grade1-3 の CRS 患者では、軽度の FDP 値上昇を認めるのみであった。

報告によって異なるが、CAR-T 治療の 5-80%に出血を認めた。Johnsrud 等は、CAR-T 治療の 127 症例の調査では、フィブリノーゲンの低下とともに CAR-T 治療後 30 日以内に出血性合併症を認め、一方、60 日以内に 6.3%に血栓症を認めたと報告している (Blood Adv, 2021)。Fowler 等は、CAR-T 治療の 1,305 例を調査し、8%に静脈血栓塞栓症 (VTE)、3%に動脈血栓症、8%に消化管や肺出血を認めたと報告している (Am J Resp Crit Car Med, 2023)。

それでは出血や血栓症を来さないように CAR-T 治療後をどのように管理すればいいのだろうか?フィブリノーゲンの補充、他の血栓素因の是正、維持すべき目標血小板数の上昇、低分子量ヘパリンの投与などが可能な方法として考えられるのであろうか。

一方、VTE や出血の頻度の決定にも問題がある。なぜなら、多くが 1 施設の後向き研究であり、リンパ腫や白血病、ミエローマなどと、背景疾患が異なり、さらに CAR-T 治療の目標も様々であるからである。そこで、CAR-T 治療に伴う出血と血栓症に関する体系的レビュー・メタアナリシスを行ったが、以下を検討することを第一の目的とした。1) CAR-T 治療に伴う出血と血栓症のリスク、2) CAR-T 治療に伴う出血と血栓症のリスクにおける CRS や免疫担当細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)、3) CAR-T 治療後の抗凝固療法、抗血小板療法の安全性について。

CRS グレード 3 以上の症例を 10%以上含む 10 のスタディ (928 症例) と 10% 以下の 11 スタディ (1,149 症例) を比べると、有意差はなかったものの、CRS 重症者を多く含む群では出血例 0.9%、CRS 重症者の少ない群では 0.2%であった。

結論であるが、1) CAR-T 治療後 6 ヶ月で約 12%に血栓症が起こった。2) CAR-T 治療後の出血も多く、6 ヶ月で約 12%であったが、重大出血 (major bleeding) は少なかった (6 ヶ月で 2%以下)。3) 出血例は CRS の重症例に多かった。4) 単一施設からの報告には注意を要する 5) CAR-T 治療症例を 1 つのデータベースにまとめるのは難しい。なぜなら、診断基準や治療法や背景疾患などが大きく異なるからである。

(2) 骨髄増殖性腫瘍患者の内臓静脈血栓症の臨床成績 : Mandy Lauw 博士 (エラスムス大学、オランダ)、Russel Patell 博士 (ベスイスラエル医療センター、米国)

Global Abdominal Splanchnic vein Thrombosis Outcomes in Patients with Myeloproliferative Neoplasms (GASTRO-MPN) 研究を共に行ってきた Steering メンバーである Lisa Baumann Kreutzer 博士 (Versiti 血液研究所、ミルウォーキ、米国)、Joan How 博士 (マサチューセッツ総合病院、ダナファーバー癌研究所、ボストン、米国)、Joan Beckman 博士 (ミネソタ大学、米国)、Doug Tremblay 博士、(マウントサイナイ医療センター、ニューヨーク、米国) に感謝したい。

さて、内臓静脈 (Splanchnic vein) 血栓症 (SVT) とは、門脈、脾静脈、上腸間脈静脈と肝静脈の血栓症を指す。肝静脈血栓症は Budd-Chiari 症候群と呼ばれる。これらは特殊な部位の VTE であり、VTE 全体のうち 1-2%に過ぎない。

以下の (1) - (3) の文献から、非肝硬変門脈血栓症 (NCPVT) 432 例とバッドキアリ症候群 (BCS) 168 例のリスクを調べた。

- (1) S. Darwish Murad, A. Plessier, Manuel Hernandez-Guerra, F. Fabris, C. E Eapen, M J Bahr, J Trebicka, I Morard, L Lasser, J Heller, A Hadengue, P Langlet, H Miranda, M Primignani, E Elias, F W Leebeek, F R Rosendaal, J Garcia-Pagan, D C Valla, H L A Janssen; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver) (2009) Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 151(3):167-175. doi: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00004.
- (2) Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, Morard I, Lasser L, Langlet P, Denninger MH, Vidaud D, Condat B, Hadengue A,

Primignani M, Garcia-Pagan JC, Janssen HL, Valla D; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). (2010) Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 51(1):210-218. doi: 10.1002/hep.23259.

- (3) Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, Rautou PE, Salem R, Garcia-Pagan JC (2019) Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. 71(1):175-199. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.015. Epub 2019 Feb 26.

骨髄増殖性疾患は、NCPVT の 21%に、Budd-Chiari 症候群 (BCS) の 41%に認められた。抗リン脂質抗体症候群ではそれぞれ、6%、10%、発作性夜間血尿症 (PNH) ではそれぞれ、0.3%、7%であった。このような疾患を持つ症例では、NCPVT より、BCS を起こしやすい。

一方、腹部臓器の炎症患者は NCPVT の 11%に、BCS の 2%に認め、腹腔内手術は、それぞれ 10%、1%、腹部外傷はそれぞれ 4%、2%で、腹部に炎症などがあるときには、BCS より NCPVT を起こしやすいようである。

JAK2V617F 変異例を、BCS の 41%に、門脈血栓症 NCPVT の 28%に認めたが、深部静脈血栓症では 1%にしか認めなかった (Smalberg et al, *Blood* 2012, Lauw et al, *Thromb Haemost* 2011)。骨髄増殖性疾患のサブタイプ別では、真性多血症では BCS 53%、NCPVT 28%であり、多血小板血症では、それぞれ 25%、26%であり、骨髄線維症ではそれぞれ 7%、13%であった。それぞれのサブタイプで頻度が異なり、さらに BCS ではサブタイプによって BCS の起こしやすさが大きく異なった。

致死性的出血や血栓再発は、骨髄増殖性疾患(MPN)でも他の疾患でもほぼ同様の頻度で生じていた (Candeloro et al *Blood Adv*, 2022)。それでは、生存率や内臓静脈血栓の再疎通や進展、門脈圧亢進、内臓静脈血栓・深部静脈血栓の再発、動脈血栓、大出血・臨床的に重大な非大出血 (CRNMB)は、骨髄増殖性疾患 MPN でも他の疾患でも、変わらないのだろうか。

Chrisafi 等は、PRISMA Diagram によって 5,932 の研究を抽出し、条件に適合する 9 つの研究を解析した (*J Thromb Haemost*, in revision)。それらは、Semler et al, 2023 (SVT 症例数 N=19, うちワルファリン (VKA) /DOAC 症例数 N=19)、Agenoss et al, 2022 (SVT 症例数 N=9, うち DOAC 症例数 N=9)、Salim et al, 2019 (症例数 N=10, うち VKA/DOAC 症例数 N=10)、Greenfield et al, 2018 (SVT 症例数 N=14, うち VKA 症例数 N=12)、De Stefano et al, 2016 (SVT 症例数 N=181, うち VKA 症例数 N=136)等で

ある。そのメタアナリシスで、抗凝固療法を受けた骨髄増殖性疾患 MPN をもち、内臓静脈血栓症 (SVT) を発症した患者の静脈血栓症の発症率は 0.014/100 人・年であり、大出血率は 0.015/100 人・年であった。

そこで我々は、骨髄増殖性疾患 MPN の内臓静脈血栓症 (SVT) をより明確にするため、GASTRO-MPN を開始した。大規模な後ろ向きコホートが必要である。対象症例は、19 歳以上、NCCN か WHO 分類による骨髄増殖性疾患 (MPN)、客観的に診断された内臓静脈血栓症 (SVT) (MPN 診断 1 年以内か MPN 診断後の SVT)、症例数や、MPN+SVT の病態、臨床結果、治療を集積する。これまでに、米国の 14 施設、欧州の 6 施設、アジアの 3 施設の参加を得た。

MPN 症例の SVT の結果として、生存率、SVT の再灌流・進展、門脈圧亢進、SVT の再発、VTE の再発、動脈血栓、大出血、臨床的に重大な非大出血を観察する。さらに抗凝固療法、抗血小板療法、それらの治療期間、細胞減少治療、MPN の種類、遺伝子のドライバー変異、血管内手術、肝移植を観察する。

そして、以下の解析を計画している：(1) 患者背景、(2) 治療形態、(3) 累積臨床結果、(4) 重症度を揃えた抗凝固療法によるコホート、(5) (抗凝固療法、抗血栓量法のための) 経時的な変数解析

これまでの結果であるが、計 546 例 (平均 51 歳) が登録された。そのうち、真性多血症は 210 例、本態性血小板血症が 115 例、原発性骨髄線維症が 59 例であった。また、門脈血栓症が 363 例、上腸間膜静脈血栓症が 181 例、脾静脈血栓症が 205 例、バッドキアリ症候群が 100 例であった。来年には結果を発表したい。

(3) 乳癌患者における内分泌療法および他の全身療法に随伴する血栓リスクのマネージメント: ISTH SSC ガイダンスドキュメント: Avi Leader 博士 (イスラエル)

ガイダンス文書の作成委員会のメンバーは、ISTH SSC 「止血学と悪性腫瘍」のメンバーの血液学者である Avi Leader 博士, Anna Falanga 博士, Tzu-Fei Wang 博士, Jeffrey Zwicker 博士, Kristen Sanfillipo 博士、腫瘍学者である Florian Moik 博士、SSC 「血栓止血における女性の健康問題」のメンバーである婦人科医の Rezan Abdul-Kadir 博士, Elvira Grandone 博士、このトピックスの外部委員である、腫瘍内科医の HadarGoldvaser 博士、腫瘍外科医の Cliona Kirwan 博士、血液学者の Cy Wilkins 博士である。

ガイダンスでは、乳癌患者の内分泌療法や他の全身療法に伴う血栓症リスクへの対処法に焦点を当てる。方法としては、これまでのエビデンスを集積して、評価し、

それぞれのエビデンスの質を決定し、臨床研究（Clinical Trial）として質の高いエビデンスに裏付けられた項目は RECOMMENDATION とし、質の低いエビデンスあるいは専門家の意見によるものは、SUGGESTION とした。

ガイドンスの内容は以下である：

- (A) 乳癌治療に伴う VTE リスク
- (B) 乳癌の全身療法施行中の薬剤による血栓予防の役割
- (C) 血栓リスクの高い治療中の VTE 症例のマネージメント
 - (1) 血栓リスクの高い治療を継続可能かどうか
 - (2) 血栓リスクの高い治療とともに抗凝固療法をすべき期間
- (D) 考慮すべき薬剤相互作用
- (E) 乳癌全身療法に伴う動脈血栓塞栓症

乳癌治療に伴う VTE では、術後 2 ヶ月までは血栓リスクが増加し、化学療法中および化学療法後でも初期の 2-3 ヶ月は血栓リスクが増大していた（Walker et al, Blood, 2016; Paulus & Rosenberg, Blood, 2016）。そして、抗エストロゲン製剤であるタモキシフェンは投与 3 ヶ月以内の血栓リスクは高まっていたが、アロマターゼ阻害剤の血栓リスク上昇はほとんどなかった。

CDK4/6 阻害薬では、血栓傾向が認められ、特に palbociclib と abemaciclib は血栓リスクを数倍に上げる一方、ribociclib は血栓リスク上昇傾向は認めるものの有意差はなかった（Watson et al, J Thromb Haemost, 2023）。

以上より、(A) 乳癌治療に伴う VTE リスクに関して、STATEMENT-1 は、「乳癌治療に伴う VTE リスク上昇を認めないのはアロマターゼ阻害薬、Fluvestrant、HER2 阻害薬であり、Potential risk があるのは、免疫関連薬、PARP 阻害薬、zoledronic acid であったが、さらなるデータの蓄積が必要である。確実に血栓リスクを亢進させるのは、タモキシフェンと CDK4/6 阻害薬である。」として 11 名の委員全員が賛同した。

そして、STATEMENT-2 は、「化学療法中の乳癌患者の血栓リスクを、癌患者の血栓リスクガイドラインによって層別化することを推奨する。

例えば、血栓素因は、タモキシフェンの血栓リスクをより増大させる。Factor V Leiden 変異はタモキシフェン治療中の乳癌患者の血栓リスクを 4.73 倍高めた (2.10-10.68, $p < 0.001$)（Gearber et al, JNCI, 2010）。また、タモキシフェン治療中の乳癌で、VTE を伴う症例（50 例）中 10 例が Factor V Leiden 変異を持っていたが、VTE を伴わない症例 100 例中、7 例が Factor V Leiden 変異を持っていた（ $p = 0.02$ ）（Kovac et al, Eur J Int Med, 2015）。」とした。

乳癌全身療法中の患者に対する薬理的血栓予防の役割に関する項目 (B) に関して、STATEMENT-3は、「VTEあるいは既知の血栓素因を持つ家族歴のない乳癌患者には、ルーチンで血栓素因の検査を行うことは推奨しない」として、11名の委員全員が賛同した。

STATEMENT-4では、「タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬服用中でその他にひとつ以上の血栓リスクがある乳癌患者では、抗凝固療法をしていなければ、抗凝固薬による血栓予防を考慮した方が良いかもしれない (SUGGEST)。なお、その他のリスクとしては遺伝性血栓素因、検査で確認された抗リン脂質抗体症候群、VTEの既往のいずれかである。」これは、委員11名全員の賛同があった。なお、血栓素因に関し、比較的血栓リスクの低いFactor V Leidenヘテロ接合体やProthrombin G20210Aのヘテロ接合体を考慮すべきかどうかについては11名の委員全員の意見は一致しなかった。また、VTEの家族歴については、リスクを高めると考えられる。抗リン脂質抗体症候群のひとつの検査結果のみの陽性について考慮すべきかどうかについても11名の委員全員の意見は一致しなかった。

STATEMENT-5は、「タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬治療中の患者が手術を受けた場合、可能であれば、血栓リスクが低下する約2週間、あるいは、手術後の血栓リスクが術前のレベルまで低下するまで、タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬の投与を延期すべきである。ただ、これはケースバイケースで、術後の血栓予防が考慮されているかどうかにもよる。」として11名の委員全員の意見は一致した。

STATEMENT-6は、「血栓リスクのある治療中にVTEを発症した患者のマネージメントに関して、その血栓リスクのある治療を継続できるだろうか?についてである。タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬で治療中の乳癌患者がVTE発症した場合、私たちは、個別にリスクとベネフィットをアセスメントしたあと、治療域の抗凝固療法とともに、この治療を続けられるであろうとsuggestする。」として11名の委員全員が賛同した。

STATEMENT-7~9も、血栓を起こしやすい乳癌治療を受けているVTE患者のマネージメント、特に、抗凝固療法の期間に関するものであるが、11名の委員全員が賛同した。STATEMENT-7は「VTEを起こした患者では、もし、出血リスクがなければ、タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬を続けつつ、望ましい治療を継続しながら、長期の抗凝固療法を行っても良いと、わたしたちはsuggestする。」、STATEMENT-8は、「短期の抗凝固療法によるVTE予防が推奨される、タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬で治療中の出血の高リスク症例では、私たちはも

し、可能であれば、VTE リスクを伴わない治療への変更を考慮することを suggest する。」である。

STATEMENT-9 は、「私たちは、担癌患者のVET予防ガイドラインに沿って抗凝固薬の選択と用量を決断することを推奨する。」である。

(D) 考慮すべき薬剤相互作用については、STATEMENT-10「タモキシフェンあるいはアロマターゼ阻害薬、fluevestrant、CDK4/6 阻害薬、GnRH 服用中の乳癌患者では、必要であれば同時に DOAC が使われることを suggest する。」として 11 名の委員全員が賛同した。

(E) の乳癌全身療法に伴う動脈血栓症については、Kofisrow-Khavar et al によると、約 20,000 例の解析で、アロマターゼ阻害薬服用中の患者の心不全発症は、タモキシフェン服用中の患者の心不全発症とくらべて、有意に多かった (HR 1.37; 95%CI 1.14-3.03)。心血管死についてもアロマターゼ阻害薬服用中の患者の心臓血管死発症は、タモキシフェン服用中の患者の心臓血管死発症とくらべて、有意に多かった (HR 1.50; 95%CI 1.11-2.04)。一方、心筋梗塞発症や虚血性脳卒中の発症には両者間で有意差はなかった。以上より、STATEMENT-11 は、「私たちは、アロマターゼ阻害療法は、心血管疾患の潜在的なリスクとして考えられると suggest する。」とした。この STATEMENT に対する賛同者は 11 名の委員中 10 名であった。

STATEMENT-12 は、「私たちは、タモキシフェンは動脈血栓症の臨床上有意味なリスクではないと、suggest する。」である。11 名の委員全員が賛同した。

以上をまとめると予防的抗凝固療法に関しては、特にエビデンスが不足している。そのため、このガイダンスの STATEMENT は、「臨床上的意思決定は、臨床的な判断の方が優先されるべきである。」とした。

(4) 急性リンパ性白血病成人患者における血栓・出血の頻度とリスク因子 (ENTHRALL 研究) : Avi Leader 博士 (Memorial Sloan Kettering Cancer Research Center)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN; 全米の癌専門医療施設で構成されるガイドライン策定組織) の急性リンパ性白血病 (ALL) のガイドライン第 1 版では、原則的に ALL は、12 週までに導入治療を Vincristine, predonisolone, anthracycline, asparaginase, Ara-C, cyclophosphamide を用いて行い、52 週まで地固め療法、強化療法として、高用量の Ara-C, 高用量のメトトレキセート、エトポシド、allo あるいは auto 幹細胞移植を行い、そして、104 週まで維持療法として

6-メルカプトプリン, メトトレキサート, Vincristine, steroid を用いて行う。なお、フィラデルフィア染色体陽性の ALL では、imatinib, dasatinib, ponatinib というチロシンキナーゼ阻害薬の投与を追加する。さらに、中枢神経浸潤の予防のため、放射線療法や髄腔内化学療法を行う。

例えば、ALL において、VTE のリスク別に血栓予防を行うとすれば、以下のようになるだろう。VTE 低リスク症例では不要で、中等度であれば標準的予防として予防 DOSE の低分子量ヘパリンか DOAC であろうか。高リスク症例では強化予防として、治療 DOSE の低分子量ヘパリンやさらに抗トロンビン療法などが考えられるであろう。

そこで我々は ENTHRALL 研究を計画したが、その研究では参加施設で新たに診断された 18 歳以上の導入治療が始まったすべての急性リンパ性白血病 (ALL) 患者を登録して、VTE, major bleeding, clinically-relevant non major bleeding (CRNMB), 動脈血栓症、死亡をエンドポイントとして、抗凝固療法の効果を検証した。

カナダ、イスラエル、オランダ、米国の 13 施設が参加し、非 asparaginase 群 429 例、asparaginase 群 315 例が登録された。小児強化療法の割合が非 asparaginase 群では 23%であったが、asparaginase 群では 88%であった。Hyper CVAD 療法は非 asparaginase 群では 34%であったが、asparaginase 群では 2%であった。フィラデルフィア染色体陽性が非 asparaginase 群では 46%であったが、asparaginase 群 9%であったので、チロシンキナーゼ阻害薬の投与は非 asparaginase 群では 21%であったが、asparaginase 群 2%であった。このように非 asparaginase 群と asparaginase 群は大きく病態が異なっていた。

上記のような疾患群であったが、asparaginase 群では VTE の発症が、非 asparaginase 群と比べて 2.36 倍 (95% CI 1.59-3.5) 多かった。低分子量ヘパリンの投与は、asparaginase 群では VTE の発症を予防しなかった。

非 asparaginase 群では約 1/3 が、asparaginase 群では約半数がカテーテル関連血栓症であった。血栓の部位では、asparaginase 群では、非 asparaginase 群と比べて、脳静脈血栓症 (11% vs 2.9%)、肺塞栓 (18% vs 8.8%) が多かった。なお、動脈血栓症は多くなく、非 asparaginase 群のみその 1.1%に発症した。

多変量解析では、asparaginase 群での VTE 発症のリスクは D-dimer 高値 (1 $\mu\text{g/mL}$ 以上)、とヘモグロビン高値のみであった。

以上をまとめると、(1) asparaginase 治療中の ALL 症例には 90 日間で 22% と非常に高率に VTE が発症した。(2) asparaginase で治療されていない患者では、VTE は 13%であった。(3) 通常血栓予防にも関わらず VTE の頻度は高か

った。(4) 出血の頻度が低かったので、さらに強力な血栓予防が可能かもしれない。また、VTE のリスクと出血リスクで共通の因子はなかった。(5) D-dimer 高値 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上)、とヘモグロビン高値は、VTE リスクを予知する因子となる可能性がある。

(5) **ISTH SSC 止血機能と腫瘍ガイドランスステートメント：脳腫瘍患者の抗凝固療法の開始について： Kristen Sanfilippo 博士 (米国)**

脳腫瘍は静脈血栓塞栓症 (VTE) と心房細動 (AF) のリスクである (Jacobson et al, BMC Cancer 2019; Mulder et al, Blood, 2021)。脳腫瘍患者の心房細動 AF リスクは、一般人と比べて 3-4 倍高い。

HOKUSAI Cancer や Canvas など、癌関連 VTE の予防に DOAC や低分子量ヘパリンの効果を評価したトライアルがいくつかあるが、脳腫瘍は余り含まれておらず、解析は困難であった。

そんな中、Ienger 等はメタアナリシスを行い、転移性脳腫瘍では、DOAC 投与下と低分子量ヘパリン投与下で、予防効果に差はなかったが、原発性脳腫瘍では、DOAC の予防効果が低分子量ヘパリンに優れた (RR 0.35 (95%CI 0.18-0.69)) (Ienger et al, J Thromb Haemost, 2023) と報告した。

ガイドライン作成の合理的理由であるが、(1) 臨床結果を予見する良質のエビデンスがない、(2) そのため、しっかりしたガイドラインの基準を作成するためのエビデンスが十分でなかった。(3) 脳腫瘍患者は、抗凝固療法を必要とする合併症を持つリスクが高い。(4) 抗凝固療法は脳腫瘍患者では脳出血リスクを高める。(5) 脳出血は癌患者では死亡のハイリスクである。(5) 現状用いることができるデータで、この患者群において抗凝固療法に関する決定を下すことができる。

そこで、今回のガイドランスステートメントでは、原発性および転移性脳腫瘍における心房細動 AF と VTE 発症にフォーカスする。

なお、動脈血栓塞栓症発症の癌の影響であるが、癌患者で多いとする報告 (Leader et al, JACC CardioOnc, 2023) と、影響はないとする報告 (Raposeiras-Roubin et al, Am J Cardiol, 2022) がある。

上記の結果を踏まえ、脳腫瘍患者における VTE 予防のガイドランスステートメントを作成中である。原発性では転移性より若干積極的に抗凝固療法を推奨し、また、脳出血を極力避けるように作成中であり、意見を教えていただきたい。

(6) 臨床的に有意な出血を来した癌患者の臨床結果について： **Deborah Siegal** 博士, **Avi Leader** 博士, **Kristen Sanfillipo** 博士, **Tzu Fei Wang** 博士

癌患者では抗凝固療法で出血の頻度が高い。年間数%から 10%に及ぶ。ただ、低分子量ヘパリンと VKA では大出血発症率に差がなかったとする報告がある (Pradoni et al, Blood, 2022)。また、抗凝固療法下では、担癌患者の年間大出血発症が 12.4%であった一方、非担癌患者では 4.9%であった (Ay et al, ESMO Open, 2017)。

HOKUSAI VTE Cancer、SELECT-D、Caravaggio 研究のメタアナリシスでは、大出血は DOAC に比べて低分子量ヘパリンで少ない傾向があったものの、有意差はなかった (RR 1.36[0.55-3.35]) (Muldler et al, Blood, 2020)。臨床的に意味のある非大出血も DOAC に比べて低分子量ヘパリンで少ない傾向があったものの、有意差はなかった (RR 1.74[0.64-4.47]) (Muldler et al, Blood, 2020)。

癌患者の抗凝固療法についてはデータが乏しく、SSC より以下のような研究を提案する。まず、研究デザインであるが、国際多施設共同後ろ向きコホート研究である。登録症例は、抗凝固療法下に出血を来して入院した活動性癌を持つ成人である。Primary endpoint は 30 日間の死亡である。Secondary endpoint は入院中の死亡、再出血、血栓症、治療、抗凝固療法再開、ICU、再入院である。

すでに 869 名が登録された。平均 68 歳、脳腫瘍は 2.1%、GI 腫瘍は 18.9%、肺癌 18.7%、前立腺癌 11.7%、転移性腫瘍は 47.8%である。DOAC は 22.2%、低分子量ヘパリンは 51.9%、ワルファリン VKA は 25.9%であった。また、抗血小板療法は 25.8%に施行されていた。出血としては、消化管出血が約 60%、泌尿生殖器系出血が約 20%、脳出血が約 13%であった。

現在、参加施設を募集中である。

(7) がん関連血栓症 (CAT) を持つ難症例のマネージメントについての改訂ガイドランス： **Aurelian Delluc** (オタワ大学)：

本 ISTH SSC では 2013 年に、がん関連血栓症 (CAT) を持つ難症例のマネージメント (血栓症再発及び出血を含む) についてガイドランスを報告している (Carrier et al, J Thrombos Haemost, 2013)。そこでは、抗凝固療法にもかかわらず再発した CAT、血小板減少症患者の CAT、出血患者の CAT、IVC フィルターの役割、CAT のマネージメントにおける DOAC の役割が論じられていた。

抗凝固療法にもかかわらず再発した CAT のマネージメントにおいては、VKA であれば低分子量ヘパリンへの変換を、低分子量ヘパリン投与中であれば、その増量

を suggest したが、それに関するエビデンスが最近報告された (Ihaddadene et al, *Thromb Res*, 2014; Schulman et al, *J Thromb Haemost*, 2015)。また、症状改善が認められない患者では、さらなる増量のために、抗 FXa 活性のピーク値を参考値として用いることを suggest した。

さらに、再発した CAT の予防のためには低分子量ヘパリンよりも DOAC の予防効果が優れていることが報告された (Rascob et al, *N Engl J Med*, 2018; Agnelli et al, *N Engl J Med*, 2020)。

2018 年には、*J Thromb Haemost* に、血小板減少患者におけるがん関連血栓症 CAT のマネージメントについてのガイドランスを発表した (Samuelson Bannow et al, *J Thrombos Haemost*, 2018)。

出血患者の CAT マネージメントでは、(1) まず、注意深い完全なアセスメントを推奨し、(2) まずは通常の支持療法を推奨する。(3) そして、大出血あるいは生命の危機となる出血時には、抗凝固療法は控えることを推奨する。(4) 大出血あるいは生命の危機となる出血患者で急性あるいは亜急性の CAT が生じた場合には、IVC フィルターを推奨する。(5) 一方、CAT 慢性期には IVC フィルターは推奨しない。(6) 出血の問題が片づけば、取り外し可能なものであれば IVC フィルターを抜去し、抗凝固療法の開始あるいは再開を推奨する。

IVC フィルターの役割については (1) 抗凝固療法の禁忌がなければ、IVC フィルターの留置は勧めない。(2) 抗凝固療法の禁忌がある患者あるいは、致命的な肺塞栓症の潜在的リスクがある患者には IVC フィルターの留置を suggest する。(3) そして、抗凝固療法の禁忌がなくなれば、IVC フィルターを抜去し、(低分子量ヘパリンを用いた) 抗凝固療法を再開することを推奨する。

根拠としては、IVC フィルター留置継続 150 例 vs IVC フィルターなし 454 例を約 5 年間追跡したメタアナリシスで、DVT 発症、すべての死亡、出血が IVC フィルター留置継続群で有意に増加していたからである (Takase et al, *EJIM*, 2020)。

2013 年のガイドランスでは、DOAC の発売後時間が経過しておらず、エビデンスが不足していたため CAT の初期治療や長期の治療に DOAC を用いることに反対というガイドランスを出したが、数多くのエビデンスが報告され、このガイドランスの効力は現在では消失したと考えられよう。2022 年の ESC、2022 年の ITAC、2022 年の NCCN、2021 年の ASH、2019 年の ASCO の CAT のマネージメントに関するガイドラインではすべて、良好なエビデンスがあるとの根拠で、CAT の様々な場面で、DOAC を推奨している。

さて、今後明らかにしていかなければならない新規のプロジェクトとして、(1) カテーテル関連の上肢の DVT、(2) 比較的小さな範囲の肺塞栓症、(3) 腫瘍血栓がある。

2014 年に本 SSC から、癌患者におけるカテーテル関連の上肢 DVT に関するガイダンスを発表している (Zwicker et al, J Thrombos Haemost, 2014)。急性期の治療として我々は低分子量ヘパリンを推奨した。そして、中心静脈をカテーテル抜去する前 (3-5 日) に短期の抗凝固療法を行うことを suggest した。長期的には、症状のある上肢カテーテル関連血栓症では、3-6 ヶ月の抗凝固療法を suggest 推奨する。上肢 DVT ではカテーテルが留置されている限り、抗凝固療法を継続することを suggest する。

各学会等でのガイドラインでは、カテーテル関連上肢 DVT の取り上げられ方はまちまちである。2022 年の ESC ガイドライン、2019 年の ASCO ガイドラインには、記述がない。2022 年の ITAC ガイドラインおよび 2022 年の NCCN ガイドラインでは、最低 3 ヶ月、カテーテルが留置されている間の抗凝固療法が推奨されている。2021 年の ASH のガイドラインでは、抗凝固療法下の中心静脈カテーテルを是としている。

比較的小さい Distal DVT をもつ非癌患者では 90 日間の再発率は 1.14%であったのに対し、担癌患者では 3.61%と多かった (Garanaud et al, JCO, 2024)。なお、近位部の DVT をもつ担癌患者では 4.02%とさらに多かった。Distal DVT 90 日間の出血率は 0.74%であったのに対し、Distal DVT 担癌患者では 2.71%、近位部の DVT をもつ担癌患者では 3.64%であった。

Distal DVT あるいは表在性静脈血栓症がある非癌患者では、3 年間の追跡ではほとんど肺塞栓を起こさなかったが、Distal DVT あるいは表在性静脈血栓症がある担癌患者では、近位部 DVT 担癌症例と同程度に約 50%の症例が肺塞栓症を起こした (Garanaud et al, Thromb Res, 2018)。

最後に腫瘍血栓についてである。腫瘍血栓の存在は VTE の強力なリスクであり、腫瘍血栓がない担癌患者の通常の VTE 発症と比べて、腫瘍血栓のある担癌患者では発症が 7.1 倍多かった (Kaptain et al, JACC:cardionco. 2022)。