

## 血管新生阻害剤による大動脈解離発症のリスク因子を解明

### <ポイント>

- ・抗がん薬の一つである血管新生阻害剤は、重篤な有害事象として動脈解離が起こることが報告されている。そのリスク因子や病態を解明することは安全な薬物治療につながることを期待される。
- ・医療ビッグデータ解析の結果から、血管新生阻害剤は治療開始後に誘発される薬物特異的な血圧上昇作用を介して、大動脈瘤および解離の発生リスクを高める可能性が示唆された。
- ・血管新生阻害剤投与以前の高血圧の有無に関わらず、治療開始後に血圧上昇した患者において、特に有害事象発現の早期発見のため注意深く観察する必要がある。

### <報道概要>

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野の石澤啓介教授、辻中海斗大学院生および石澤有紀専門研究員(医療法人倚山会田岡病院総合診療科医師)らの研究グループは、医療ビッグデータ解析と疾患モデル動物を用いた基礎薬理学研究を融合した新たな研究手法により、血管新生阻害剤に関連して発症する動脈解離の背景因子について重要な知見を得ることができました。発症率は低いものの重篤となり得る有害事象のリスク因子が解明されることは、より安全な薬物治療の実践に有用となることを期待されます。

本研究成果は、令和5年9月16日付けで国際学術誌「Biomedicine & Pharmacotherapy」オンライン版に掲載されました。

### 【研究の背景】

血管内皮増殖因子(VEGF)を標的とする各種血管新生阻害剤は、がん化学療法に広く用いられています。しかし近年、抗VEGF抗体であるベバシズマブの使用に関連した重大な副作用として、大動脈解離などの重篤な血管疾患の発症が国内外で報告され、添付文書に警告が記載されました。そこで本研究では、大規模医療情報データベースとモデルマウス、細胞を用い、血管新生阻害剤による大動脈解離発症に及ぼす影響とその病態について検討しました。

### 【研究の成果】

有害事象自発報告データベース FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) から2004年3月~2020年6月の報告症例を対象に、血管新生阻害剤またはその他

の高血圧を惹起すると考えられる各種薬剤による血管疾患の報告オッズ比を解析しました。報告オッズ比が1を超えたものを、その薬物と強い関連を持って有害事象が報告されている、すなわち「副作用リスクシグナルあり」とみなします。その結果、各種血管新生阻害剤使用症例で大動脈解離の副作用リスクシグナルが検出されましたが、カテコラミン類やステロイドといった、血圧上昇作用が知られているその他の薬剤では必ずしも大動脈解離のシグナルは検出されませんでした。

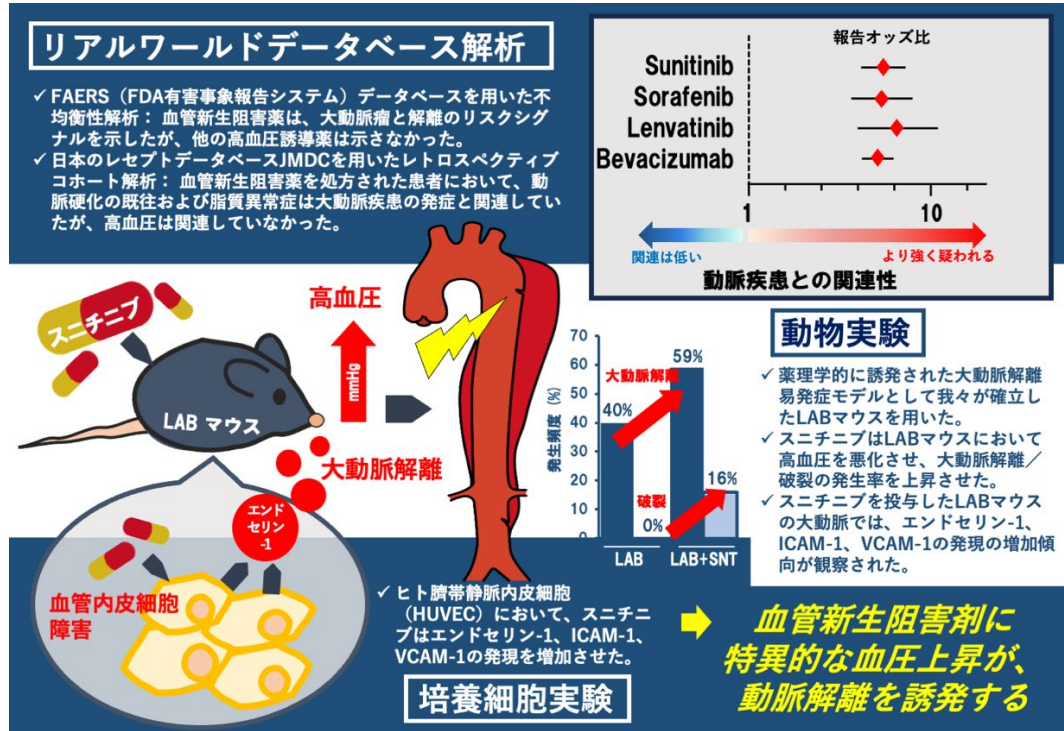
さらに、診療報酬（レセプト）データベース JMDc に集積される日本国内 400 万件以上の症例の中で、20,828 例の血管新生阻害剤使用者が抽出され、さらにその中で 258 例が血管新生阻害剤の初回投与以降 1 年以内に大動脈瘤もしくは大動脈解離を発症していました。どのような因子が大動脈瘤・解離の発症に関連しているか、リスクとなり得るかを調べるため、薬を投与されたけれども発症しなかった人と、薬を投与された後に大動脈瘤・解離を発症した人でどのような特徴の違いが認められるか、その背景を比較検討（多変量解析）しました。その結果、動脈硬化や脂質異常症を診断されていた人に比較的発症しやすい可能性が示されました。一方で、血管新生阻害剤投与以前に高血圧の既往があったか否かは、薬物治療開始後の大動脈瘤・解離の発症には影響を及ぼさないことが明らかになりました。

さらに研究グループは薬物と大動脈解離発症の関連性、そのメカニズムを検討するために、動物実験を行いました。大動脈解離易発症モデルマウスとして、一酸化窒素合成酵素阻害剤、angiotensin II、リジルオキシダーゼ阻害剤の3剤を投与したマウス、「LAB マウス」を作成し、血管新生阻害剤のひとつであるスニチニブ(100 mg/kg/day、p. o.)の影響を検討しました。大動脈切片を染色し、組織学的に偽腔の形成を認めたものを解離発症と評価しました。血管新生阻害剤には高血圧を誘発するという有害事象がよく知られていますが、LAB マウスにおいても、スニチニブ投与は血圧上昇を増悪させ、大動脈解離発症、および大動脈破裂により死亡するマウスの増加を認めました。血管新生阻害剤による血圧上昇に関与していることが示唆されているエンドセリン-1の遺伝子発現をヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)において検討したところ、スニチニブの刺激で濃度依存的に増加することがわかりました。さらに、内皮細胞が障害されたときに発現量が増えることが知られている ICAM-1、VCAM-1(いずれも細胞接着分子。炎症細胞をくっつけてくる作用を持つ)も同様にスニチニブで増加しました。これらエンドセリン-1、ICAM-1、VCAM-1の遺伝子発現は、マウスの大動脈においても同様にスニチニブ投与で増加傾向を認めました。

以上の結果をまとめると、血管新生阻害剤は、投与前に高血圧に罹患していたか否かに関わらず、治療開始後に誘発される薬物特異的な血圧上昇作用を介して、大動脈解離発症をはじめとする重篤な血管系有害事象の発生リスクを高める可能性が示唆されました。

今回、リアルワールドデータベースと疾患モデル動物や培養細胞を用いた基礎研究を駆使して、血管新生阻害剤による血管系有害事象のリスク因子と病態解明を試みました。このような研究アプローチは、発現率が稀な薬物有害事象に関する研究には非常に有用な手法になると考えています。また、重篤な有害事象がどのような患者さんで発症するリスクが高まるかを明らかにすることは、安全な薬物治療の実践に大いに貢献すると期待されます。

【研究成果の概要】



【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (JP22H04283, JP22K06863, JP21H02646) および「国立大学法人徳島大学と大鵬薬品工業株式会社との基礎研究に関する協定」に基づく研究支援事業より支援を受けて遂行されました。

【学術誌への掲載状況】

掲載誌名: Biomedicine & Pharmacotherapy

論文題目: Angiogenesis inhibitor-specific hypertension increases the risk of developing aortic dissection.

著者: Kaito Tsujinaka<sup>1,2</sup>, Yuki Izawa-Ishizawa<sup>\*1,3</sup>, Koji Miyata<sup>1</sup>, Toshihiko Yoshioka<sup>1,2</sup>, Kohei Omine<sup>1</sup>, Honoka Nishi<sup>1</sup>, Masateru Kondo<sup>1,2</sup>, Syuto Itokazu<sup>1</sup>, Tatsumi Miyata<sup>1</sup>, Takahiro Niimura<sup>1,4</sup>, Maki Sato<sup>1</sup>, Fuka Aizawa<sup>1,2</sup>, Kenta Yagi<sup>1,4</sup>, Masayuki Chuma<sup>5</sup>, Yoshito Zamami<sup>6</sup>, Mitsuhiro Goda<sup>1,2</sup>, Keisuke Ishizawa<sup>1,2,4</sup>. (\*責任著者)

DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115504.

著者の所属機関：

<sup>1</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野

<sup>2</sup> 徳島大学病院 薬剤部

<sup>3</sup> 医療法人倚山会 田岡病院総合診療科

<sup>4</sup> 徳島大学病院 総合臨床研究センター

<sup>5</sup> 旭川医科大学病院 薬剤部

<sup>6</sup> 岡山大学病院 薬剤部

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野 教授  
石澤啓介

電話番号 088-633-7471

メールアドレス [ishizawa@tokushima-u.ac.jp](mailto:ishizawa@tokushima-u.ac.jp)

<報道に関すること>

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

電話番号 088-633-9116

メールアドレス [isysoumulk@tokushima-u.ac.jp](mailto:isysoumulk@tokushima-u.ac.jp)