

論 文 内 容 要 旨

題目 Angiogenesis inhibitor-specific hypertension increases the risk of developing aortic dissection

(血管新生阻害剤特異的な高血圧は大動脈解離発症のリスクを高める)

著者 Kaito Tsujinaka, Yuki Izawa-Ishizawa, Koji Miyata, Toshihiko Yoshioka, Kohei Oomine, Honoka Nishi, Masateru Kondo, Syuto Itokazu, Tatsumi Miyata, Takahiro Niimura, Maki Sato, Fuka Aizawa, Kenta Yagi, Masayuki Chuma, Yoshito Zamami, Mitsuhiro Goda, Keisuke Ishizawa

2023年9月16日発行 Biomedicine & Pharmacotherapy

第167巻115504ページに発表済

DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115504

内容要旨

大動脈解離は、大動脈壁が中膜レベルで二層に剥離し、偽腔を形成する病態であり、突然発症し致死率の高い疾患の一つである。大動脈解離発症の原因として、高血圧や遺伝性の結合組織疾患などが関与していると考えられているが、最近では血管内皮障害が大動脈解離の発症に重要な役割を果たしていることが示唆されている。血管新生阻害剤は、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)を標的とした抗がん剤の1つであり、大腸癌や肺癌、腎癌など様々ながん種に対して使用されている。その副作用として高血圧や腎機能障害、神経毒性、食思不振などが知られているが、加えて米国食品医薬品局(FDA)などは2018年、血管新生阻害剤の一つであるベバシズマブについて、大動脈解離発症のリスクがあるとして警告を出した。血管新生阻害剤を使用している患者における大動脈解離の発症はまれではあるものの、重篤な副作用であるためそのマネジメントが求められている。そこで本研究では、血管新生阻害剤と大動脈解離の連関を明らかにする目的で、大規模医療情報データベースを用いた血管新生阻害剤のリスク解析、大動脈解離易発症モデルマウスを用いた病態解明を試みた。

まず、現在すでに添付文書上で解離のリスクが警告されているベバシズマブ

様式(8)

以外の血管新生阻害剤における大動脈解離発症リスクを評価するため、FDA が集積する副作用自発報告データベース、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を用いて解析を行った。薬剤使用症例数と大動脈解離発症数から報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) を算出し、ROR の最小 95% 信頼区間が 1 を超えるものを副作用シグナルありと評価した。その結果スニチニブやソラフェニブなどのマルチキナーゼ阻害作用をもつ各種血管新生阻害剤においても、ベバシズマブと同様に副作用シグナルが検出された。一方で、血管新生阻害剤の副作用として高血圧がよく知られていることから、二次的に解離の発症につながる可能性が考えられた。そこで薬剤性高血圧を誘発しうる代表的な薬剤についても解析したところ、ノルエピネフリンやデキサメタゾンでは副作用シグナルは検出されず、大動脈解離の発症は血管新生阻害剤特異的な有害事象であることが示された。また、本邦におけるレセプトデータベースである JMDC Claims Database を用いた後ろ向きコホート分析では、血管新生阻害剤使用患者において、アテローム性硬化症および脂質異常症の既往歴が大動脈解離発症と有意に関連していることが示されたが、高血圧症の既往歴との関連は見られなかった。よって、血管新生阻害剤使用前の高血圧は大動脈解離の発症に影響を及ぼさない可能性が示唆された。

続いて、一酸化窒素合成酵素阻害剤である *N* ω -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)、リジルオキシダーゼ阻害剤である β -aminopropionitrile (BAPN)、そしてアンジオテンシン II の 3 剤により大動脈解離を発症させる LAB マウスを用いて *in vivo* 試験を行った。LAB マウスに血管新生阻害剤の 1 つであるスニチニブ (SNT) を 4 週間投与したマウスでは、LAB マウスと比較して 4 週目での収縮期血圧の上昇を有意に増悪させ、大動脈解離の発症率も増加させた。また、血管内皮障害を反映する intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) および血管新生阻害剤による血圧上昇に関与していることが知られているエンドセリン-1 の発現は、SNT 群の大動脈組織において増加していた。ICAM-1、エンドセリン-1 の発現上昇は培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた *in vitro* 試験でも同様の結果が得られた。

以上より、血管新生阻害剤による大動脈解離発症リスクは、内皮細胞障害とエンドセリン-1 発現を介した血管新生阻害剤開始後の特異的な血圧の上昇に関連することが示された。これらの知見は、安全な抗がん剤治療および副作用マネジメントの確立において非常に有用となる可能性が示唆された。