

アンスラサイクリン系薬剤による心毒性の早期診断を目的とした 前向きコホート研究 ―フィージビリティ調査―

筑波大学医学医療系 循環器内科

助教 田尻 和子

(共同研究者)

筑波大学医学医療系 臨床腫瘍学	教授	関根 郁夫
筑波大学医学医療系 血液内科学	教授	千葉 滋
筑波大学医学医療系 産科婦人科学	教授	佐藤 豊実
筑波大学医学医療系 乳腺甲状腺外科学	准教授	坂東 裕子

はじめに

化学療法を中心としたがん治療の飛躍的な進歩は、多くの患者の命を救うと同時に「がんサバイバー」の加速度的な増加につながっており、がん患者に対するケアや医療のあり方・視点を大きく変えようとしている。なかでも心血管合併症の発生は患者の生命予後やQOLに直結するため、循環器専門医が積極的に取り組むべき領域である。

アンスラサイクリン系薬剤は、その高い抗腫瘍効果から様々な腫瘍に用いられるが、心血管系への副作用が常に問題となってきた。1970年代から蓄積されたエビデンスに基づき、現在ではドキソルビシン換算で生涯投与量が 500 mg/m^2 を超えないように慎重に投与されているにもかかわらず、約9%に心毒性が発生する⁽¹⁾。アンスラサイクリン系薬剤による心不全は一般的な心不全と比べて特に予後不良で、2000年の報告によると3年生存率は約40%⁽²⁾と、心不全治療が奏功しないと考えられていた。しかし、ACE阻害薬や β 遮断薬が心不全に対する標準治療となつてからの報告では、アンスラサイクリン系薬剤による心不全患者の82%で心機能が改善しており⁽¹⁾、現在の標準心不全治療によってがん患者の心予後が改善する可能性がある。一方、抗がん剤投与から心不全治療を開始するまでの時間が心不全治療への奏功率を規定する独立した因子であることが示されており⁽³⁾、心毒性の発症を早期に診断するための鋭敏な指標が求められている。

一般に抗がん剤による心筋障害は心エコーでモニタリングされ、左室収縮能 (LVEF) が10%以上低下し、かつLVEF <50%となった時に心毒性と診断される。しかしLVEFは左室全体の収縮能の指標であり、抗がん剤による初期の心筋傷害や局所の心毒性を評価することは困難である。心筋の微小な傷害に対して感度の高い、心筋トロポニン・BNPといった血清学的マーカーに加えて、スペックルトラッキング心エコー図法による、局所心筋のストレイン解析を行うことで、早期の心毒性を検出できると予想される。以上より、アンスラサイクリン系薬剤を使用する悪性腫瘍患者の心機能や心筋傷害マーカーを経時的に評価し、心毒性の

発生を予測する早期の指標を探索することを以下のように計画した。

方法：アンスラサイクリン系薬剤を使用するがん患者に対して、抗がん剤投与2年後まで心エコー図検査や血清学的検査を行い、LVEFが低下する前に悪化する指標を明らかにする。また、心毒性を生じた症例に対しては、ACE阻害薬と β 遮断薬を中心とした心不全治療を行い、心不全治療が奏功する症例を予測する指標についても検討する。

- ・ 主要エンドポイント：心毒性の発生頻度
- ・ 二次エンドポイント：総死亡率、以下のイベント発生率（心臓死、急性肺水腫、急性冠症候群、顕性心不全、致死性不整脈）、心毒性発生例における心不全治療奏効率

選択規準	1) 筑波大学附属病院でアンスラサイクリン系抗がん剤を使用する予定の悪性腫瘍患者である。 2) 登録時の年齢20歳以上である。 3) 登録前1ヶ月以内の心エコー図検査において、LVEFが50%以上である。 4) 原疾患による予後が1年以上と予測されている。 5) 本研究参加について患者本人より文書による同意が得られている。
除外規準	1) 登録時の心エコー図検査で中等度以上の心臓弁膜症、先天性心疾患、心筋症のいずれかを有する。 2) 妊娠中あるいは授乳中の女性である。 3) 精神病または精神症状を合併しており研究への参加が困難と判断される。

項目	前観察期間	化学療法中	後観察期間					
		3ヶ月毎または終了時	3ヶ月後	6ヶ月後	9ヶ月後	12ヶ月後	18ヶ月後	24ヶ月後
受診	○	○	○	○	○	○	○	○
同意取得	○							
患者背景の確認	○							
自覚症状・他覚所見	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧・脈拍	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線検査	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図検査	○	○	○	○	○	○	○	○
心エコー図検査 (3D、スベックルトラッキング法)	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	BNP	○	○	○	○	○	○	○
	心筋トロポニンT	○	○	○	○	○	○	○
	血算・生化学	○						

結 果

本コホート研究は平成29年10月現在、進行中である。そのため、本研究報告書にはこのコホート研究が遂行可能であるかどうか、平成28年7月の研究開始から平成29年4月までに登録された76症例を用いて検討した結果を報告する。

76症例を登録後に6症例が脱落し、70症例にアンスラサイクリン系薬剤（AC）開始後3ヶ月またはAC終了時のフォローアップを行った（図1）。70症例の患者背景を表1に示す。平

均年齢は56 ± 13 歳、89%が女性で、7%の患者にAC系薬剤の使用歴があった。原疾患は、乳癌44症例（63%）が最も多く、次いで悪性リンパ腫15症例（21%）、卵巣癌6症例（9%）、急性骨髄性白血病2症例、子宮体癌2症例、腹膜癌1症例であった。

図1. 研究フローチャート

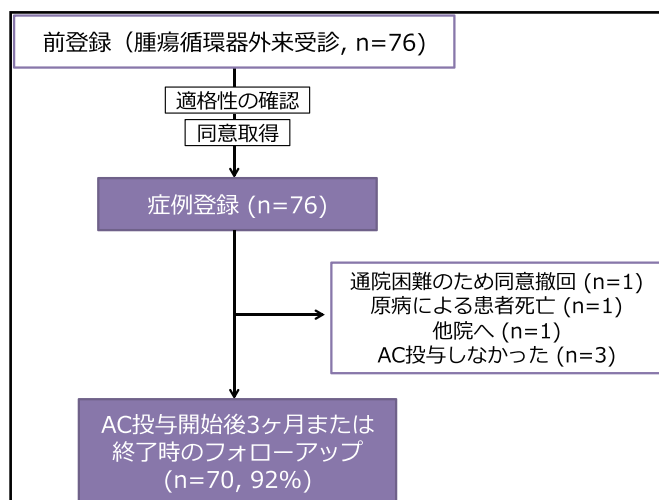


表1. 患者背景

	n = 70
年齢, years	56 ± 13
女性 (%)	62 (89)
喫煙歴 (%)	19 (27)
高血圧 (%)	15 (21)
高脂血症 (%)	15 (21)
糖尿病 (%)	5 (7)
心疾患 (%)	5 (7)
AC系薬剤使用歴あり (%)	5 (7)
AC系薬剤総使用量, mg/m ²	297 ± 124

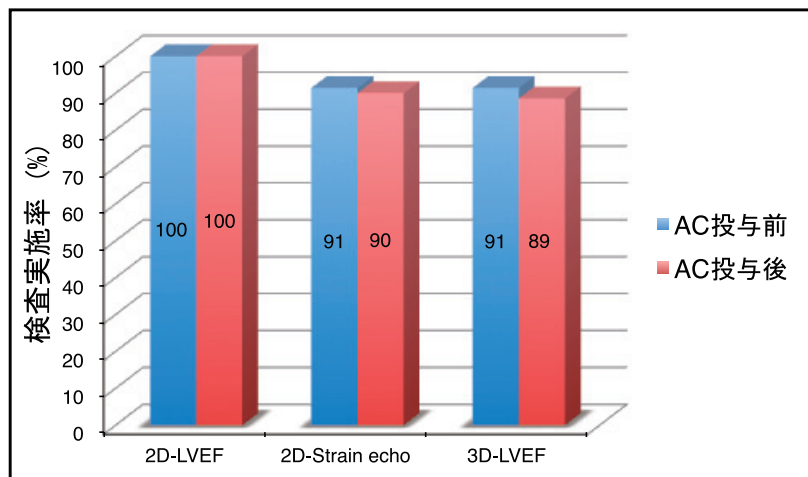
AC系薬剤使用前と使用後の各種パラメーターの変化を表2に示す。AC投与後に血圧は有意に低下し、心拍数は上昇した。心不全マーカーであるBNPは、AC系薬剤投与前後で変化は認めなかったが、心筋微小傷害マーカーであるトロポニンTはAC投与後に有意な上昇を認めた。

表2. AC治療前後のパラメーターの変化

	AC投与前	AC投与後	P値
収縮期血圧, mmHg	128 ± 20	120 ± 18	0.018
拡張期血圧, mmHg	73 ± 12	68 ± 13	0.027
心拍数, bpm	75 ± 15	80 ± 13	0.042
BNP, pg/mL	32.9 ± 33.6	32.8 ± 42.8	0.99
トロポニンT, ng/mL	0.006 ± 0.006	0.017 ± 0.013	< 0.0001

本研究では、2D心エコー図法でLVEFが低下する前に心毒性の発生を予測するためのマーカーを探索するために、スペックルトラッキング法による心筋ストレイン解析と3D心エコー図検査を行った。2D心エコー図検査はAC系薬剤投与前、投与後ともに全例で施行可能であった。しかし、ストレインエコー、3Dエコー解析は約9割の症例で施行可能であった。

図2. 心エコー図検査のフィジビリティ



最後に、心エコー図検査の各種パラメーターの変化を比較したところ、統計学的な有意差はなかったものの、抗がん剤投与後に2D-LVEF、3D-LVEF、長軸方向のグローバル・ストレイン(global longitudinal strain [GLS])が悪化していた。

表3. AC 治療前後の心エコー図検査パラメーターの変化

	AC 投与前	AC 投与後	P 値
左室拡張末期径, mm	43 ± 4	42 ± 5	0.29
2D-LVEF, %	68 ± 6	66 ± 6	0.081
3D-LVEF, %	64 ± 6	62 ± 6	0.052
GLS, %	-20.2 ± 3.1	-19.3 ± 3.4	0.14

考 察

抗がん剤心毒性のマネジメントで重要なことは、適切な患者選択のもと、心毒性が不可逆的な状態になる前に、心毒性の予防、早期発見、治療介入を行うことである。一般に心筋障害は2D心エコー図検査でモニタリングされ、左室収縮能(LVEF)が10%以上低下し、かつLVEF <50%となった時に心毒性と診断される^(1, 4)。しかしLVEFは左室全体の収縮能の指標であり、抗がん剤による初期の心筋傷害や局所の心毒性を評価することは困難である。これまでに早期の心毒性を検出するバイオマーカーとして、心筋トロポニンI/TやBNPが有用であったとの報告がある⁽⁵⁾。また近年の心エコー図検査の進歩により、心筋のより局所の微小な変化を検出することが可能になってきており、スペックルトラッキング法(Speckle tracking echocardiography)を用いた局所心筋のストレイン(伸び縮み)解析により、長軸方向のストレイン値の低下が抗がん剤による心不全の発症の予測に適しているという報告が

なされている⁽⁶⁾。また、3D心エコー図法を用いたLVEFの評価も行うことにより、より客観的で均一なデータが得られることが期待できる^(7, 8)。一方、これらの施行には心尖部からの綺麗な描出が不可欠であり、体型等の理由によっては描出困難な場合がある。本研究では、約1割の患者でスペックルトラッキング法や3D心エコー図法で心機能評価をすることができなかった。そのため、これらの指標は抗がん剤を投与するすべての症例で心毒性の早期マーカーとして利用できるわけではないことを示唆している。一方、血清学的マーカーであるBNPと心筋トロポニンTの測定は全例で可能であった。特にトロポニンTは抗がん剤投与後に上昇を有意な認めたことから、今後、本研究をすすめていき、長期的な心機能の変化を調査することで、早期のマーカーの変化が心毒性の発生を予測できるかどうか明らかになることが期待できる。

ACE阻害薬や β 遮断薬をより早期から投与して、化学療法に伴う心不全の発生を予防する試みも近年行われるようになってきた^(4, 9, 10)。造血器腫瘍患者(n=90)を抗がん剤投与前日から心不全治療薬(ACE阻害薬+ β 遮断薬)投与群と非投与群に無作為割付し、ACE阻害薬+ β 遮断薬による心不全予防効果を検討した研究によると、治療薬投与群の方が心イベントの発生率が少なかった(24% vs 7%, $P=0.02$)⁽⁹⁾。アンスラサイクリンによりLVEFが45%以下となった201例に対する前向き観察研究では、抗がん剤投与が終了してから心不全治療を開始するまでの時間が心不全治療への奏功率を規定する独立した因子であることが示された⁽³⁾。これらのことから、抗がん剤投与後なるべく早期からの心不全治療薬投与は、心不全の予防や治療に効果的である可能性が考えられる。心毒性が悪化して心不全が顕性化した場合には心不全治療への反応も乏しくなるため、循環器内科医は抗がん剤投与患者の心毒性を積極的にモニタリングし、早期に治療介入することに主眼をおき、腫瘍医と協力して診療にあたることが望まれる。しかし現時点では、どの指標を用いて、どの程度の頻度で、いつまで心毒性の発生をモニタリングしなくてはならないのかということについて定まってなく、今後のCardio-Oncology研究で明らかにしていく必要がある。

要 約

アンスラサイクリン系(AC系)薬剤を使用した患者の約9%に心毒性が発生するが、心不全治療の進歩により早期介入によって心予後の改善が期待できる。そこで、AC系薬剤による心毒性の早期指標の探索を目的とした前向きコホート研究を開始した。そこで、このコホート研究が遂行可能であるかどうか、平成28年7月の研究開始から平成29年4月までに登録された76症例を用いて検討した。本研究に登録された76例のうち、70例(92%)に3ヶ月後のフォローアップを行うことができた。ストレインエコーや3Dエコーは約9割の症例で施行することができた。腫瘍医と循環器医の協力により抗がん剤心毒性の発生を前向きに調査することは可能であると考えられ、今後も本研究を継続し、AC系薬剤による心毒性の早期指標の探索していく。

文 献

1. Cardinale, D. *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* **131**, 1981–8 (2015) .
2. Felker, G. M. *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1077–84 (2000) .
3. Cardinale, D. *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 213–20 (2010) .
4. Cardinale, D. *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* **114**, 2474–81 (2006) .
5. Bloom, M. W. *et al.* Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ. Heart Fail.* **9**, e002661 (2016) .
6. Thavendiranathan, P. *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 2751–68 (2014) .
7. Thavendiranathan, P. *et al.* Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 77–84 (2013) .
8. Jenkins, C. *et al.* Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J.* **30**, 98–106 (2009) .
9. Bosch, X. *et al.* Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted t. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 2355–62 (2013) .
10. Kalam, K. & Marwick, T. H. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **49**, 2900–9 (2013) .