



Effect of increase in heart rate after anthracycline chemotherapy on subsequent left ventricular dysfunction

近都，正幸

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8784号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490009>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Effect of increase in heart rate after anthracycline chemotherapy on subsequent left
ventricular dysfunction

アントラサイクリン系化学療法後早期の心拍数上昇と
その後の左室機能への影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学

(指導教員：平田 健一 教授)

近都 正幸

【背景および目的】

がん治療関連心筋障害（CTRCD : Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction）は、一旦発生すると他の心筋症と比較して予後が悪く、抗がん剤治療予定のがん患者で大きな問題になっている。特にアントラサイクリン系化学療法関連のCTRCDは、従来のアンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、β遮断薬などの心不全治療として確立された心臓保護薬に抵抗性でありCTRCDを呈する薬剤の中でも予後不良である。しかしながら、アントラサイクリン系化学療法関連のCTRCDであっても、早期に発見し心保護薬を早期に治療開始すると、心機能が回復することが報告されており、いかにCTRCDを早期発見することが現在注目されている。

心拍数は心臓血管系において重要な役割を果たしており、心拍数上昇は、様々なタイプの心不全患者における心血管転帰のマーカーであると多数報告されており、左室駆出率の低下の有無に関わらず、心不全患者において心拍数上昇が有害な影響を及ぼすことはよく知られている。また、心拍数上昇は、心臓血管系疾患の合併症および死亡率の独立した危険因子であり、たとえ明らかな心臓血管系疾患がなくとも心不全の危険因子を有している場合には、心拍数上昇は心臓血管系の死亡率や罹患率の独立した危険因子となることも報告されている。さらに、がん患者においても心拍数上昇が転帰にも悪影響を及ぼすことが報告されている。アントラサイクリン系化学療法後の心拍数の変化については、これまでほとんど検証されていなかったが、本薬剤関連のCTRCDに関するいくつかの過去の報告では、アントラサイクリン系化学療法終了後の最初の数カ月間に心拍数が有意に上昇することが示されている。しかし、アントラサイクリン化学療法終了後の心拍数上昇がその後の左室機能に及ぼす影響については研究されていない。

よって、本研究の目的はアントラサイクリン化学療法を受けたがん患者において、アントラサイクリン系化学療法終了後早期の心拍数上昇がその後の左室駆出率に及ぼす影響を調べることである。

【方法】

対象は、2008年7月から2021年12月までに神戸大学医学部附属病院でアントラサイクリン系化学療法を受けた乳がんおよび悪性リンパ腫患者のうち、化学療法前の左室駆出率が正常（50%以上）で心電図が洞調律であった172例である。心拍数はアントラサイクリン系化学療法施行前および終了後2.3ヶ月（0.5-9.5ヶ月）に12誘導心電図を用いて測定され、被験者が心拍数上昇群に属するかどうかを決定した。心エコー図検査はアントラサイクリン系化学療法施行前および終了後10.5ヶ月（1.0-23.3ヶ月）後に実施した。CTRCDの定義はアメリカ心エコー図学会、及びヨーロッパ心血管画像学会のステートメントに従い、アントラサイクリン化学療法終了後に左室駆出率がベースラインよりも10%以上低下し、絶対値が53%未満になったものと定義した。

【結果】

対象患者の平均年齢は 57.3 ± 15.0 歳で男性が29.7%であった。疾患は乳がん患

者が36.6%、悪性リンパ腫患者が63.4%であった。アントラサイクリン系化学療法施行前の左室駆出率は $65.3 \pm 5.5\%$ 、平均ドキソルビシン累積投与量は $256.7 \pm 98.1 \text{ mg/m}^2$ であった。患者全体では心拍数はアントラサイクリン系化学療法終了の2.3ヶ月後に $74.2 \pm 14.2 \text{ bpm}$ (bpm : beats per minute) から $75.9 \pm 13.2 \text{ bpm}$ へ有意に上昇し ($P=0.05$)、左室駆出率はアントラサイクリン化学療法終了の10.5ヶ月後に $65.3 \pm 5.5\%$ から $62.4 \pm 6.1\%$ へ有意に低下した ($P<0.01$)。

心拍数上昇が10 bpm以上の患者48名を心拍数上昇群に割り付け、心拍数上昇が10 bpm未満の患者124名を心拍数非上昇群に割り付けた。2群でのアントラサイクリン系化学療法前後での左室駆出率の変化について、心拍数上昇群では $65.7 \pm 5.0\%$ から $60.8 \pm 8.0\%$ に有意に低下し ($P=0.001$)、心拍数非上昇群でも $65.1 \pm 5.7\%$ から $62.9 \pm 5.1\%$ に有意に低下した ($P=0.001$)。心拍数上昇群の左室駆出率の絶対低下率は、非上昇群の低下率より有意に大きかった [-4.9% (-32.7%-10.8%) vs -2.2% (-21.2%-12.9%), $p=0.04$]。また、アントラサイクリン系化学療法終了後遠隔期の左室駆出率の低下の要因検索目的に施行した単変量および多変量ロジスティック回帰分析の結果から、ドキソルビシン累積総投与量、高血圧症の既往、推算糸球体濾過量とともに、アントラサイクリン系化学療法終了後早期の心拍数上昇が、その後の左室駆出率の低下の独立した要因であることが示された (オッズ比 : 1.019、95%信頼区間 ; 1.005-1.033、 $P=0.008$)。さらに、心拍数上昇群におけるCTRCDの発症率は心拍数非上昇群よりも有意に高かった (10.4% vs 2.4%、 $P=0.039$)。

【考察】

近年、がん治療の進歩による生存期間の延長により、がん特異的生存期間が大幅に改善したため、化学療法中のCTRCD発症を回避することの重要性が高まっている。特に、アントラサイクリン系化学療法に伴うCTRCDは、従来の薬物療法に抵抗性であり他の心筋症よりも予後が不良である一方、発症初期では無症候性の左室機能障害として現れ、最終的には症候性的心不全を呈することから早期発見が重要である。多施設前向き無作為化比較試験であるSUCCOUR試験では、アントラサイクリン系化学療法治療を受けたがん患者において、GLS (Global Longitudinal Strain) ガイドによる心筋保護薬投与の決定が、左室駆出率ガイドによる決定よりも1年後の左室駆出率の低下が有意に低いことが示された。また、2022年に発表された欧州心臓病学会からのガイドラインでもGLSガイドでの抗がん剤治療が推奨されており、CTRCDを早期に発見し、心保護薬の投与を速やかに開始することは、アントラサイクリン系化学療法を受けたがん患者の転帰を改善させ、ひいては腫瘍学的治療の進歩によって得られた生存率の改善を低下させないことにつながる。また、がん患者と心拍数の関係について、安静時心拍数によりがん患者を群分けし、その後の転帰をみた複数の報告では、安静時心拍数が高い群でNT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) の上昇や死亡率の上昇が確認されており、心拍数上昇は心不全患者だけでなくがん患者にも悪影響を及ぼすと考えられる。

本研究では、172人のがん患者において、アントラサイクリン化学療法終了後早期の心拍数上昇が、その後の左室駆出率の低下と独立して関連していること

を示した。CTRCD の早期発見が必要とされるなか、アントラサイクリン化学療法終了後早期に心拍数が 10 bpm 以上上昇した患者に対しては、より頻回の経過観察など慎重なフォローアップを行い、必要に応じて心拍数を下げる治療を検討することが重要になる。

【結語】

アントラサイクリン化学療法終了後早期の心拍数上昇は、その後の左室駆出率の低下と独立して関連しており、CTRCD の早期発見のためにより慎重なフォローアップが必要であるとともに、心拍数を下げる治療を検討することが重要になる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3355号	氏名	近都 正幸
論文題目 Title of Dissertation	<p>Effect of increase in heart rate after anthracycline chemotherapy on subsequent left ventricular dysfunction</p> <p>アントラサイクリン系化学療法後早期の心拍数上昇とその後の左室機能への影響</p>		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 副査 Vice-examiner 副査 Vice-examiner	<p>坂口一彦</p> <p>河野誠司</p> <p>見玉祐介</p>	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景および目的】

がん治療関連心筋障害（CTRCD）は、抗がん剤治療を受けるがん患者において重要な問題であり、特にアントラサイクリン系化学療法に関連する CTRCD は予後が不良である。しかし、早期に発見し早期に心保護薬の治療を開始すると、心機能が回復することが報告されているため、CTRCD の早期発見が重要である。心拍数上昇は、心不全患者における心血管転帰のマーカーであり、がん患者においても悪影響を及ぼすことが報告されている。アントラサイクリン系化学療法後の心拍数の変化はあまり研究されていないが、初期の数カ月で心拍数が上昇することが示されている。本研究の目的は、アントラサイクリン系化学療法を受けたがん患者において、治療終了後早期の心拍数上昇がその後の左室駆出率に及ぼす影響を調査することである。

【方法】

対象は 2008 年 7 月から 2021 年 12 月までに神戸大学医学部附属病院でアントラサイクリン系化学療法を受けた乳がんおよび悪性リンパ腫患者 172 例で、化学療法前の左室駆出率が正常（50%以上）であり、心電図が洞調律であった。心拍数は化学療法前および終了後 2.3 ヶ月に 12 誘導心電図で測定された。心エコー図検査は化学療法前および終了後 10.5 ヶ月後に実施され、CTRCD の定義はアメリカ心エコー図学会及びヨーロッパ心血管画像学会のステートメントに従い、アントラサイクリン化学療法終了後に左室駆出率がベースラインより 10%以上低下し、絶対値が 53%未満になった場合と定義した。

【結果】

対象患者の平均年齢は 57.3 歳、男性が 29.7% で、乳がん患者が 36.6%、悪性リンパ腫患者が 63.4% だった。アントラサイクリン系化学療法前の左室駆出率は平均 65.3%、ドキソルビシンの累積投与量は平均 256.7 mg/m² であった。化学療法終了 2.3 ヶ月後の心拍数は平均 74.2 拍/分から 75.9 拍/分へ上昇し、10.5 ヶ月後の左室駆出率は 65.3% から 62.4% へ低下した。

心拍数上昇が 10 拍/分以上の 48 名を心拍数上昇群、10 拍/分未満の 124 名を非上昇群とした。心拍数上昇群では左室駆出率が平均 65.7% から 60.8% へ、非上昇群では 65.1% から 62.9% へ低下した。心拍数上昇群の左室駆出率の絶対低下率は非上昇群より大きかった。

ロジスティック回帰分析では、ドキソルビシンの累積総投与量、高血圧症の既往、推算糸球体濾過量と共に、アントラサイクリン系化学療法終了後早期の心拍数上昇が、その後の左室駆出率の低下の独立した要因であることが示された。心拍数上昇群における CTRCD の発症率は非上昇群よりも高かった。

【考察および結語】

がん治療の進歩により、がん特異的生存期間が延長し、化学療法中の CTRCD 発症の回避が重要になっている。アントラサイクリン系化学療法に伴う CTRCD は、従来の薬物療法に抵抗性で予後が悪く、早期発見が重要である。SUCCOUR 試験では、GLS ガイドに基づく心筋保護薬投与の決定が、左室駆出率の低下を有意に低減させたことが示されており、欧州心臓病学会からのガイドラインも同様のアプローチを推奨している。がん患者と心拍数の関係に関する研究では、安静時心拍数が高い群では NT-proBNP の上昇や死亡率が高いことが確認されており、心拍数上昇が悪影響を及ぼすことが示唆されている。本研究では、アントラサイクリン化学療法を受けた 172 人のがん患者において、治療終了後早期の心拍数上昇が、その後の左室駆出率の低下と独立して関連していることを示した。

CTRCD の早期発見が重要である中、アントラサイクリン化学療法終了後早期に心拍数が 10 拍/分以上上昇した患者に対しては、頻回の経過観察や必要に応じた心拍数を下げる治療の検討が重要である。このような慎重なフォローアップが CTRCD の早期発見と治療に貢献し、がん患者の転帰を改善することに繋がる。

本研究は臨床的に重要ながん治療関連心筋障害を早期に発見する重要な知見を見いだしたもので、価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。