



## Baseline Global Longitudinal Strain as a Predictor of Left Ventricular Dysfunction and Hospitalization for Heart Failure of Patients With Malignant Lymphoma after Anthracycline...

Hatazawa, Keiko

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2018-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7288号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007288>

※ 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

### Baseline Global Longitudinal Strain as a Predictor of Left Ventricular Dysfunction and Hospitalization for Heart Failure of Patients With Malignant Lymphoma after Anthracycline Therapy

アントラサイクリン治療後の悪性リンパ腫患者の心不全入院と左心室機能不全の予測因子における、ベースライン Global Longitudinal Strain の有用性

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)

畠澤 圭子

### 【目的と背景】

近年、様々な種類の癌患者の死亡率は、抗癌剤の多様性のために低下している。しかし、抗癌剤性心筋症 (CTRCD : Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction) は、生存者の罹患率および死亡率の主要な原因となっており、CTRCD 患者の治療後 2 年までの死亡率は 60% と非常に高い。また、癌患者の長期予後の改善にともない、癌患者の慢性期の心血管関連死が非常に増加している。アントラサイクリンは広範囲の血液悪性腫瘍および固形腫瘍に使用される有効な抗癌剤である。アントラサイクリンによる心筋障害は Type I CTRCD と分類されており、用量依存性で持続性かつ非可逆性の左室機能不全を呈し、重症化することも多い。アントラサイクリンによる左室機能不全の早期検出は、CTRCD の発症予測や CTRCD の早期治療のために重要であるが、簡単ではない。近年、2 次元スペックルトラッキングストレイン法によって評価された左室長軸方向の心筋収縮能 (GLS: Global Longitudinal Strain) による CTRCD の早期検出への関心が高まってきており、従来の一般的な心機能指標（左室駆出率など）では検出し得ない微細な心筋障害の検出に有用であると報告されている。特に、抗癌剤治療後早期の GLS の 10-15%以上の低下は、CTRCD の予測にとって最も有用な指標であると報告されている。しかしながら、長期追跡中の CTRCD および心不全の発生を予測するためのアントラサイクリン投与前の GLS の有用性は依然として不明である。

よって、本研究の目的は、左室駆出率が保持された悪性リンパ腫患者を対象に、投与前の心エコー図指標ならびに患者背景、特に投与前の GLS を用いて、投与後の左室機能不全ならびに心不全の発症を予測できるかどうかを検証することである

（神戸大学病院 倫理委員会登録番号：1807、兵庫県立がんセンター 倫理委員会登録番号：R-99）。

### 【方法】

兵庫県立がんセンターで 2013 年 3 月～2015 年 4 月の間に、アントラサイクリン系抗癌剤の投与が行われ、抗癌剤投与前の左室駆出率が保持された悪性リンパ腫 73 人を対象とした（年齢：64±15 歳、女性：53%、左室駆出率：65±5%）。体表面積あたりの累積アントラサイクリン用量は  $265\pm107 \text{mg/m}^2$  であった。全例、アントラサイクリン治療前と投与終了後に心エコー図検査を行った。標準的な心エコー図指標に加えて、米国心エコー図学会のガイドラインに基づき、左室心尖部 3 断面の 18 領域のピクストレイン値の平均値から GLS を算出した。CTRCD は米国心エコー図学会の Expert consensus report に基づき、アントラサイクリン抗癌剤による治療後の左室駆出率が 53% 以下になり、かつ無症候性患者において左室駆出率が 10% 以上の低下、症候性患者においては左室駆出率が 5% 以上の低下をきたしたものと定義した。長期予後評価として、エンドポイントを入院加療を要した心不全とし、50 カ月間追跡した。

## 【結果】

アントラサイクリン治療後、10人（14%）の患者にCTRCD（左室収縮能の低下）の発生を認めた。CTRCD 発生群と CTRCD 非発生群において、アントラサイクリン投与前の指標をすると、CTRCD 群の GLS が有意に低値であった。（ $18.5 \pm 3.4\%$  vs  $21.6 \pm 2.4\%$ ,  $p < 0.001$ ）。また、多変量ロジスティック回帰分析では、アントラサイクリン投与前の GLS が CTRCD 発生の唯一の独立した予測因子であった（オッズ比：0.652, 95%信頼区間：0.489-0.869;  $p = 0.004$ ）。受信者操作特性曲線分析では、アントラサイクリン投与前の GLS のカットオフ値 19%で、感度：60%, 特異度：77%, area under the curve : 0.795 でアントラサイクリン投与後の CTRCD の発症が予測可能であった ( $p = 0.008$ )。また、逐次ロジスティックモデルでは、ベースラインのモデル（年齢、性別、放射線治療歴、左室後壁厚、相対的左室壁厚、体表面積あたりの累積アントラサイクリン用量）( $\chi^2 = 2.9$ ) に、アントラサイクリン投与前の左室駆出率を加えることで有意に CTRCD の予測精度の上昇を認め ( $\chi^2 = 9.0$ ,  $p = 0.01$ )、さらにアントラサイクリン投与前の GLS を追加することによって、CTRCD の予測精度の更なる上昇を認めた ( $\chi^2 = 13.1$ ,  $p = 0.04$ )。

長期予後評価では、アントラサイクリン治療後に 5 人（6.8%）の患者がエンドポイント（入院加療を要する心不全）に到達した。カプラン・マイヤー生存曲線解析では、アントラサイクリン投与前の GLS > 19% の患者は、アントラサイクリン投与前の GLS ≤ 19% の患者と比較して有意に長期予後が良好であった（Log-rank  $p = 0.02$ ）。

## 【考察】

アントラサイクリンによる心筋障害は、初期は無症候性の左室機能不全に、後期には症候性的心不全に至る。また、治療を中止してから数十年経過した後でも起こりうると報告されている。さらに、アントラサイクリンによる心筋障害（Type I CTRCD）は、トラスツズマブによる心筋障害（Type II CTRCD）と比較して、従来の心保護薬治療に対して不応性であり、予後不良であると考えられている。よって、アントラサイクリン治療前に CRTCD を起こしうる予測因子を証明できれば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン II 受容体遮断薬または β 遮断薬などの確立された心臓保護薬による予防投与または早期適用が可能になると考えられる。また、CTRCD が発症しても早期に心保護薬による治療を開始すると、心機能の改善を得られると報告されている。現在、左室駆出率が左室収縮能を表す最も一般的な指標であり、左室駆出率による CTRCD を検出する有用性がこれまでにも報告されている。しかし、左室駆出率は抗癌剤治療中の潜在的な心毒性による心機能の早期変化に鋭敏でないため、CTRCD の予測指標としては精度が低い。さらに、アントラサイクリンによる心筋障害は、病期の後半まで左室駆出率が保持されるため、アントラサイクリン治療を受けた患者の CTRCD や心不全発症の正確な予測因子とは言えない。近年、

アントラサイクリン投与後には、左室駆出率の低下よりも GLS の低下が早期に発生するという報告があり、潜在性心筋障害の同定における GLS の有用性が報告されている。また、CTRCD に関しては、様々な疾患、様々な種類の抗癌剤治療による早期の左室機能不全が確認されている。しかし、単一癌疾患において、抗癌剤投与前の指標において、CTRCD の発症を予測したものはない。本研究は、悪性リンパ腫という単一癌疾患で、アントラサイクリン投与前の左室機能の指標とアントラサイクリン治療後の左室収縮機能不全と心不全入院との関連性を証明する最初の研究である。我々は、左室駆出率が保存された悪性リンパ腫患者のアントラサイクリン治療前の GLS が CTRCD 発症の唯一の独立した予測因子であることを示した。さらに、アントラサイクリン投与前の GLS の低下（≤19%）は、アントラサイクリン治療後の CTRCD の発生（左室駆出率の低下）、ならびに心不全入院と密接に関連していることも証明した。よって、今後はアントラサイクリン投与前の GLS の値によって、予定されている癌治療を完結させるために、心保護薬の予防的投与などが検討されるかもしれない。

## 【結論】

アントラサイクリン治療前の GLS の低下は、アントラサイクリン治療後の左室機能不全および長期追跡中の心不全の発症予測因子として有用であった。アントラサイクリンは経時に左室収縮能を変化させるので、左室駆出率が保持されていてもアントラサイクリン投与前の GLS が低下している（≤19%）患者には、注意深い観察または抗癌剤治療前の心臓保護薬による早期治療介入が必要であるかもしれない。

神戸大学大学院医学(系)研究科 (博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2810号	氏名	畠澤 圭子
論文題目 Title of Dissertation	Baseline Global Longitudinal Strain as a Predictor of Left Ventricular Dysfunction and Hospitalization for Heart Failure of Patients With Malignant Lymphoma after Anthracycline Therapy  アントラサイクリン治療後の悪性リンパ腫患者の心不全入院と左心室機能不全の予測因子における、ベースラインGlobal Longitudinal Strainの有用性		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 河野 誠司 副査 Vice-examiner 久保田 伸 副査 Vice-examiner 見玉 亮介		
(要旨は1,000字~2,000字程度)			

【目的と背景】アントラサイクリンによる左室機能不全の早期検出は、抗癌剤性心筋症(CTRCD)の発症予測や早期治療に重要である。近年、2次元スペックルトラッキングストレイン法によって評価された左室長軸方向の心筋収縮能(GLS)はCTRCDの早期検出に利用され、GLSの低下がCTRCDの予測に有用な指標であると報告されている。しかし長期追跡中のCTRCDおよび心不全の発生を予測するためのアントラサイクリン投与前のGLSの有用性は不明である。よって、本研究は、左室駆出率が保持された悪性リンパ腫患者を対象に、投与前のGLSを用いて投与後の左室機能不全ならびに心不全の発症が予測できるかどうかの検証を目的とする。

【方法】兵庫県立がんセンターでアントラサイクリン系統抗癌剤の投与が行われ、抗癌剤投与前の左室駆出率が保持されていた悪性リンパ腫73人を対象とした。全例アントラサイクリン投与前後に心エコー図検査を行った。米国心エコー図学会ガイドラインに基づき、GLSを算出した。CTRCDは米国心エコー図学会のExpert consensus reportに基づき定義し、50カ月間追跡した。

【結果】CTRCD発生群と非発生群において、アントラサイクリン投与前の指標では、CTRCD群のGLSが有意に低値であった。また、多変量ロジスティック回帰分析では、アントラサイクリン投与前のGLSがCTRCD発生の唯一の独立した予測因子であった。ROC分析では、投与前のGLSのカットオフ値19%で、感度60%、特異度77%、AUC0.795で、投与後のCTRCDの発症が予測可能であった。また逐次ロジスティックモデルでは、ベースラインモデル(年齢、性別、放射線治療歴、左室後壁厚、相対的左室壁厚、体表面積あたり累積アントラサイクリン用量)に、投与前の左室駆出率を加えることで有意にCTRCDの予測精度の上昇を認め、さらに投与前のGLSを追加すると、CTRCDの予測精度の更なる上昇を認めた。投与後に6.8%の患者がエンドポイント(入院加療を要する心不全)に到達したが、カプラン・マイヤー生存曲線解析では、投与前GLS>19%の患者は、投与前GLS≤19%の患者と比較して有意に長期予後が良好であった。

【考察】本研究は、単一癌疾患で、アントラサイクリン投与前の左室機能の指標と投与後の左室収縮機能不全と心不全入院との関連性を証明した最初の研究である。筆者らは、左室駆出率が保存された悪性リンパ腫患者のアントラサイクリン治療前のGLSがCTRCD発症の唯一の独立した予測因子であることを示した。さらに、治療前のGLSの低下( $\leq 19\%$ )は、治療後のCTRCDの発生ならびに心不全入院と密接に関連していることも証明した。

【結論】アントラサイクリン治療前のGLSの低下は、アントラサイクリン治療後の左室機能不全および長期追跡中の心不全の発症予測因子として有用であった。アントラサイクリン投与前のGLSの値が心保護薬の予防的投与の判断への有用性を示唆し、本研究はGLSの新しい臨床活用法を示した価値ある研究である。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。