



Association between clinical risk factors and left ventricular function in patients with breast cancer following chemotherapy

山下, 健太郎

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8197号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008197>

※ 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)
学位論文の概要

Association between clinical risk factors and left ventricular function in patients
with breast cancer following chemotherapy

乳がん患者における化学療法後の左室収縮能低下とリスク因子の検討

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)
山下 健太郎

【背景】

がん治療の進歩は生存率の改善をもたらしたが、一方で治療による有害事象が問題となっている。特に心血管系の有害事象は致命的となりうるため、その注目度が高まっており、抗がん薬投与後に左室収縮能が低下する病態をがん治療関連心筋症 (CTRCD : Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction) と呼ぶ。CTRCD の死亡率は 2 年間で 60% にまで上るとする報告もあるが、早期発見および心不全治療の開始により、しばしば良好な心機能の回復が認められる。したがって、心毒性を有する化学療法レジメンにおいて CTRCD の早期発見は非常に重要であるが、いまだ確立された方法はない。

乳がんの化学療法では、アントラサイクリン系やトラスツズマブといった心臓への毒性が強い抗がん薬の単独使用または併用により心筋障害を惹起し、しばしば CTRCD の発症をもたらす。乳がんと診断後約 10 年間の主な死因は原疾患による死亡であるが、がん治療の発達による“がんサバイバー”の増加、加齢に伴う心疾患合併率の上昇を背景として、長期の経過に伴って心血管死が原疾患による死亡を上回ることから CTRCD は臨床上重要な問題である。

ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) の position paper には CTRCD 発症リスク層別化のためのリスク因子がいくらか挙げられている。しかし乳がんの化学療法による左室機能の変化とそれらリスク因子との関係については、十分な説明がなされていない。

よって本研究の目的は、アントラサイクリン系またはトラスツズマブを使用した乳がん患者において、ESC position paper で挙げられた CTRCD のリスク因子と化学療法後の左室収縮能変化との関係を解明することである。

【方法】

対象は 2008 年 6 月から 2019 年 5 月まで、神戸大学医学部附属病院で乳がんに対してアントラサイクリン系抗がん薬またはトラスツズマブを含む化学療法を施行し、化学療法前の左室駆出率 (LVEF) が保持された (LVEF 50% 以上) 患者 86 人である。全例化学療法の開始前と完遂後 (中央値 16 日後) に経胸壁心エコー図検査を行った。標準的な心エコー図計測はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会のガイドラインに基づいて行った。さらに潜在的な左室収縮能障害の指標として、左室長軸方向の心筋収縮能 (GLS : Global Longitudinal Strain) を全例でスペックルトラッキング法を用いて解析し、左室 18 領域における各ストレインのピーク値を平均し GLS を算出した。CTRCD の定義はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会のステートメントに基づき、化学療法による治療後の LVEF がベースラインよりも 10% ポイント以上低下して、かつ LVEF が 53% 未満になることとした。CTRCD のリスク因子は ESC position paper に基づいて、(1) 体表面積あたりの累積総ドキシロビン投与量 $\geq 240 \text{ mg/m}^2$ 、(2) 年齢 ≥ 65 歳、(3) BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、(4) 胸部への放射線照射歴、(5) 血中 BNP $\geq 100 \text{ pg/mL}$ 、(6) 心血管疾患の既往、(7) 心房細動、(8) 高血圧、(9) 糖尿病、(10) 喫煙歴の 10 項目と定義した。

【結果】

平均年齢は59±13歳、性別は女性が99%、平均LVEFは66.5±4.7%であった。アントラサイクリン系抗がん薬の投与が71%、トラスツズマブの投与が64%、両者の併用が37%であった。心エコー図指標は、化学療法の前後で平均LVEFは66.5±4.7%から64.1±6.1%へ有意に低下し(p=0.002)、左室収縮末期容積は23.5 (19.0-27.7) mLから24.0 (20.0-27.6) mLへ有意に増加した(p=0.02)。CTRCDリスク因子の保有数にもとづいてLVEF低下率を比較したところ、リスク因子の保有数が増えるごとにLVEF低下率は大きくなり、リスク因子を4個以上有する群においては4個未満の群と比較して有意にLVEF低下率が大きかった(-9.3±10.8% vs. -2.2±10.2%; p=0.02)。しかしながらリスク因子が1個以上・2個以上・3個以上の群では、それら未満の群と比較して有意なLVEFの低下は認められなかった。CTRCDの発症は4例(5%)に認められ、リスク因子を4個以上有する群で4個未満の群と比較してCTRCD発症率が高い傾向にあった(14.3% vs. 2.3%; p=0.12)。リスク因子を4個以上有する群と4個未満の群においてベースラインの心エコー図指標を比較したところ、両群間でLVEFには差を認めないが、リスク因子を4個以上有する群で左室の壁厚・左室心筋重量係数・左房容積係数は有意に大きく、さらにE/e'は高く、GLSは低い傾向にあった。CTRCD発症の予測精度を検証したロジスティック回帰分析逐次投入法では、ベースラインに従来の心エコー図指標であるLVEF・E/e'・E/Aを設定したモデル($\chi^2=0.8$; p=0.02)に、「リスク因子を4個以上有する」という項目を投入することで有意にCTRCD発症の予測精度が高まった($\chi^2=5.9$)。同様にベースラインのモデルにGLS値を投入した場合も、CTRCD発症の予測精度が高まる傾向を認めた($\chi^2=2.7$; p=0.17)。

【考察】

がん治療の進歩はがん患者の生存率改善をもたらした一方で、長期的にはがんサバイバーにおける心血管死の増加が問題となっている。この原因としては高齢患者の増加を背景として、がんサバイバーの心血管リスクが高まっていることが考えられる。また抗がん薬の心毒性も心血管死の重要な原因である。アントラサイクリン系抗がん薬は以前より心毒性がよく知られているが、その有効性から現在でも乳がんをはじめ様々ながん治療に広く使用されている。同様にトラスツズマブも乳がん患者の生存率を改善することが実証されているが、心臓の収縮不全をきたす薬剤である。アントラサイクリン系抗がん薬とトラスツズマブは作用が異なることから乳がん患者において併用することも多く、その場合はしばしばCTRCDを合併することになる。

がんサバイバーの心血管死を予防するためにはCTRCDを早期に検出することが重要とされているが、化学療法の開始前にCTRCD発症の高リスク群を同定することは困難とされてきた。本研究ではESC position paperに挙げられたCTRCDのリスク因子となりうる10項目について検討し、乳がん患者においてこれらリスク因子の保有数が多い症例ほど左室収縮能はより低下し、リスク因子の重複を考慮することでCTRCD発症の予測精度が高まることを示した。

CTRCDを早期に発見する手法としてGLSが世界的に注目されており、化学

療法によるGLS:15%以上の低下はCTRCDの発症を予測する最も有用な指標となりうる。ことがESC position paperでは述べられている。GLSは一般臨床において測定されることが多くなってきた指標だが、いまだに多くの施設では心エコー図検査時ルーティンの測定項目ではなく、また多くの腫瘍内科医にとってなじみのない指標である。本研究で用いたESC position paperに挙げられているCTRCDの臨床的なリスク因子を各症例で把握することは簡便で利用しやすく、またCTRCD発症を予測するのにGLSと同等もしくはそれ以上に有用となる可能性がある。LVEFが保たれるもリスク因子を複数もつような乳がん患者には、化学療法後の慎重な経過観察や予防的な心不全治療(アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬の投与など)が有効かもしれない。

【結語】

アントラサイクリン系抗がん薬およびトラスツズマブを使用した乳がん患者において、CTRCDリスク因子の累積は化学療法後のLVEF低下率と有意に関連していた。リスク因子を重複して有する症例は、CTRCDの発症を予防するためにより密なフォローアップや早期の治療介入を考慮すべきである。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3129 号	氏 名	山下 健太郎
論文題目 Title of Dissertation	Association between clinical risk factors and left ventricular function in patients with breast cancer following chemotherapy 乳がん患者における化学療法後の左室収縮能低下とリスク因子の検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 河野 誠司 Chief Examiner 副 査 佐々木 正 Vice-examiner 副 査 西 慎一 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景と目的】 抗がん薬投与後に左室収縮能が低下する病態をがん治療関連心筋症 (CTRCD : Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction) と呼ぶ。心毒性を有する化学療法レジメンにおいて CTRCD の早期発見は非常に重要であるが、いまだ確立された方法はない。

乳がんの化学療法では、アントラサイクリン系やトラスツズマブといった心臓への毒性が強い抗がん薬の単独使用または併用により心筋障害を惹起し、しばしば CTRCD の発症をもたらす。乳がんと診断後約 10 年間の主な死因は原疾患による死亡であるが、がん治療の発達による”がんサバイバー”の増加、加齢に伴う心疾患合併率の上昇を背景として、長期の経過に伴って心血管死が原疾患による死亡を上回ることから CTRCD は臨床上重要な問題である。ヨーロッパ心臓病学会(ESC)から CTRCD 発症リスク層別化のためのリスク因子が挙げられているが、乳がんの化学療法による左室機能の変化とそれらリスク因子との関係については、十分な解明がなされていない。

よって本研究の目的は、アントラサイクリン系またはトラスツズマブを使用した乳がん患者において、ESC position paper で挙げられた CTRCD のリスク因子と化学療法後の左室収縮能変化との関係を解明することである。

【方法】 対象は 2008 年 6 月から 2019 年 5 月まで、神戸大学医学部附属病院で乳がんに対してアントラサイクリン系抗がん薬またはトラスツズマブを含む化学療法を施行し、化学療法前の左室駆出率(LVEF)が保持された(LVEF 50%以上)患者 86 人である。全例化学療法の開始前と完遂後(中央値 16 日後)に経胸壁心エコー図検査を行った。標準的な心エコー図計測はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会のガイドラインに基づいて行った。さらに潜在的な左室収縮能障害の指標として、左室長軸方向の心筋収縮能(GLS : Global Longitudinal Strain)を全例でスペクトルトラッキング法を用いて解析し、左室 18 領域における各ストレインのピーク値を平均し GLS を算出した。CTRCD の定義はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会のステートメントに基づき、化学療法による治療後の LVEF がベースラインよりも 10%ポイント以上低下して、かつ LVEF が 53%未満になることとした。CTRCD のリスク因子は ESC position paper に基づいて、(1)体表面積あたりの累積総ドキシソルビシン投与量 $\geq 240 \text{ mg/m}^2$ 、(2)年齢 ≥ 65 歳、(3)BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、(4)胸部への放射線照射歴、(5)血中 BNP $\geq 100 \text{ pg/mL}$ 、(6)心血管疾患の既往、(7)心房細動、(8)高血圧、(9)糖尿病、(10)喫煙歴の 10 項目と定義した。

【結果】 対象症例の平均年齢は 59 ± 13 歳、性別は女性が 99%、平均 LVEF は $66.5 \pm 4.7\%$ であった。アントラサイクリン系抗がん薬の投与が 71%、トラスツズマブの投与が 64%、両者の併用が 37%であった。心エコー図指標は、化学療法の前後で平均 LVEF は $66.5 \pm 4.7\%$ から $64.1 \pm 6.1\%$ へ有意に低下し ($p=0.002$)、左室収縮末期容積は $23.5(19.0-27.7) \text{ mL}$ から $24.0(20.0-27.6) \text{ mL}$ へ有意に増加した ($p=0.02$)。CTRCD リスク因子の保有数にもとづいて LVEF 低下率を比較したところ、リスク因子の保有数が増えるごとに LVEF 低下率は大きくなり、リスク因子を 4 個以上有する群においては 4 個未満の群と比較して有意に LVEF 低下率が大きかった ($-9.3 \pm 10.8\%$ vs. $-2.2 \pm 10.2\%$; $p=0.02$)。しかしながらリスク因子が

1 個以上・2 個以上・3 個以上の群では、それら未満の群と比較して有意な LVEF の低下は認められなかった。CTRCD の発症は 4 例(5%)に認められ、リスク因子を 4 個以上有する群で 4 個未満の群と比較して CTRCD 発症率が高い傾向にあった(14.3% vs. 2.3%; $p=0.12$)。リスク因子を 4 個以上有する群と 4 個未満の群においてベースラインの心エコー図指標を比較したところ、両群間で LVEF には差を認めないが、リスク因子を 4 個以上有する群で左室の壁厚・左室心筋重量係数・左房容積係数は有意に大きく、さらに E/e'は高く、GLS は低い傾向にあった。

CTRCD 発症の予測精度を検証したロジスティック回帰分析逐次投入法では、ベースラインに従来の心エコー図指標である LVEF・E/e'・E/A を設定したモデル($\chi^2=0.8$; $p=0.02$)に、「リスク因子を 4 個以上有する」という項目を投入することで有意に CTRCD 発症の予測精度が高まった($\chi^2=5.9$)。同様にベースラインのモデルに GLS 値を投入した場合も、CTRCD 発症の予測精度が高まる傾向を認めた($\chi^2=2.7$; $p=0.17$)。

【考察】がんサバイバーの心血管死を予防するためには CTRCD を早期に検出することが重要とされているが、化学療法の開始前に CTRCD 発症の高リスク群を同定することは困難とされてきた。本研究では ESC position paper に挙げられた CTRCD のリスク因子となりうる 10 項目について検討し、乳がん患者においてこれらリスク因子の保有数が多い症例ほど左室収縮能はより低下し、リスク因子の重複を考慮することで CTRCD 発症の予測精度が高まることを示した。

CTRCD を早期に発見する手法として GLS が世界的に注目されており、化学療法による GLS:15%以上の低下は CTRCD の発症を予測する最も有用な指標となりうるものが ESC position paper では述べられている。GLS はいまだに多くの施設では心エコー図検査時ルーティンの測定項目ではなく、また多くの腫瘍内科医にとってなじみのない指標である。本研究で用いた ESC position paper に挙げられている CTRCD の臨床的なリスク因子を各症例で把握することは簡便で利用しやすく、また CTRCD 発症を予測するのに GLS と同等もしくはそれ以上に有用となる可能性がある。LVEF が保たれていてもリスク因子を複数もつような乳がん患者には、化学療法後の慎重な経過観察や予防的な心不全治療(アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬の投与など)が有効かもしれない。

【結語】本研究は、CTRCD の予測に ESC position paper のリスク因子を 4 個以上持つことが重要であり、これに心エコーの指標を加えることでさらに予測精度が高まること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）の学位を授与される資格があると認める。