

令和元年6月19日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09442

研究課題名(和文) トラスツズマブ誘発性心筋症の危険因子の同定と機序解明

研究課題名(英文) Risk stratification and prevention for trastuzumab-related cardiotoxicity

研究代表者

大谷 規彰(Ohtani, Kisho)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：60380408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2006年から2015年までに九州大学病院でトラスツズマブの投与を受けた早期及び転移性乳がん患者160人(56 ± 12歳)を後方視的に解析し、観察期間中央値3.5年で33症例(20.6%)が心毒性を発症していることが判明した。心毒性発症時にはトラスツズマブ投与前と比較し、左室駆出率が平均で19.7%低下していたが、多変量解析では、トラスツズマブ投与前の左室駆出率の低値(オッズ比1.15)が、トラスツズマブ心毒性発症の独立した危険因子であった。26症例(81.3%)の心機能回復が観察されたが、多変量解析では心不全治療薬導入が心機能回復の独立した予測因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米では、がん領域と循環器領域で診療科の垣根を越え、連携して診療にあたるOnco-cardiology(腫瘍心臓病学)という新たな学際領域が生まれ、基礎、臨床、疫学研究の総合的な取り組みが行われているが、その心毒性に関する実態報告は本邦から皆無であり、大きく後れをとっている。そこで実態調査を行い、本邦独自の抗がん剤心毒性の臨床像および、早期発見、治療介入が心機能回復につながることを初めて明らかにした画期的な研究と考えられ、報告した。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively studied 160 patients with breast cancer receiving trastuzumab in the adjuvant (n=129) as well as metastatic (n=31) settings in our institution from 2006 to 2015. During the median follow-up of 3.5 years, 20 patients (15.5%) receiving adjuvant trastuzumab and 7 patients (22.6%) with metastatic breast cancer developed trastuzumab-related cardiotoxicity with a mean decrease in LV ejection fraction (EF) of 19.8%. By the multivariate analysis, lower LVEF before trastuzumab (OR, 1.30; 95% CI, 1.16 to 1.48; P=0.0001) independently predicted subsequent development of trastuzumab-related cardiotoxicity. LV systolic dysfunction was reversible in 20 patients (74.1%) with a median time to recovery of 7 months, which was independently associated with lower dose of anthracyclines (OR, 1.03; 95% CI, 1.01-1.07, P=0.020) and an introduction of renin-angiotensin inhibitors and  $\beta$ -blockers (OR, 19.0; 95% CI, 1.00-592.2, P=0.034).

研究分野：循環器内科学

キーワード：トラスツズマブ アントラサイクリン 心毒性 心機能障害 心機能回復

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年増加している乳がんは女性がん罹患率で第一位、壮年期の死亡原因の第一位である。乳がんの25-30%にみられる Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 蛋白の過剰発現は、悪性度を高めるが、HER2 蛋白に結合するトラスツズマブは、早期および転移性乳がん患者の予後を劇的に改善させている。しかしながらトラスツズマブ単独もしくはアントラサイクリン抗がん剤との併用により誘発される心毒性により、治療継続が困難となり、時には死に至り、乳がん患者の予後を規定することが問題となっている。従って心毒性の予防、早期発見、早期治療、機序解明が急務である。

(2) 欧米では、がん領域と循環器領域で診療科の垣根を越え、連携して診療にあたる Onco-cardiology (腫瘍心臓病学) という新たな学際領域が生まれ、基礎、臨床、疫学研究の総合的な取り組みが行われているが、その心毒性に関する実態報告は本邦から皆無であり、大きく後れをとっている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、本邦でのトラスツズマブ誘発心毒性の実態把握、危険因子、可逆性因子の同定である。また、乳がん患者に対しトラスツズマブと併用され、古典的抗がん剤性心毒性の代表であるアントラサイクリン抗がん剤による心毒性はトラスツズマブ誘発心毒性と機序が異なるとされ、アントラサイクリン系抗がん剤心毒性の実態と危険因子の同定、不可逆性の検討も行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) アントラサイクリン系抗がん剤誘発心毒性

2001年から2015年までに九州大学病院でアントラサイクリン系抗がん剤治療を受けたがん患者350人(50 ± 16歳、女性161)を後方視的に解析した。

#### (2) トラスツズマブ誘発心毒性

2006年から2015年までに九州大学病院でトラスツズマブの投与を受けた早期及び転移性乳がん患者160人(56 ± 12歳)を後方視的に解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) アントラサイクリン系抗がん剤誘発心毒性の実態

検討症例はリンパ腫183症例、白血病101症例、肉腫40症例、乳がん9症例であった。アントラサイクリン系抗がん剤に加え、アルキル化剤が81.4%に、代謝拮抗薬が60.6%に、微小管阻害剤が68.9%に、トポイソメラーゼ阻害剤が37.4%に、プラチナ製剤が26.0%に、分子標的剤が44.9%に、抗がん性抗生物質が9.4%に、ホルモン剤が61.7%に併用されていた。観察期間中央値3.5年で52症例(14.9%、リンパ腫24、白血病17、肉腫5、乳がん2症例)が心毒性を発症していた(図1)。心不全の重症度評価に使用されるニューヨーク心臓協会による心機能分類度及び度が34症例(65.4%)、度及び度が18症例(34.6%)であった。心毒性はアントラサイクリン系抗がん剤初回投与後の中央値6カ月で発症し、44症例(84.6%)はアントラサイクリン投与終了後1年以内に心毒性を発症していた。心毒性を発症した22症例(55.8%)はアントラサイクリンの減量や中止、他剤への変更を余儀なくされていた。左室駆出率はアントラサイクリン系抗がん剤投与前の $64.9 \pm 9.3\%$ から心毒性時には $40.2 \pm 11.1\%$ へ、 $24.1\%$ の低下がみられた。心毒性を発症していない症例でも左室駆出率はアントラサイクリン系抗がん剤投与前の $69.7 \pm 6.7\%$ から投与終了後には $64.4 \pm 6.3\%$ へ、有意に低下していた( $P < 0.0001$ )。

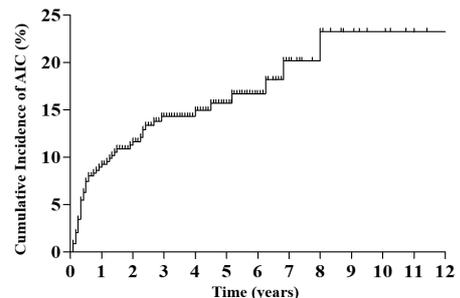


図1: アントラサイクリン投与後の累積心毒性発症率

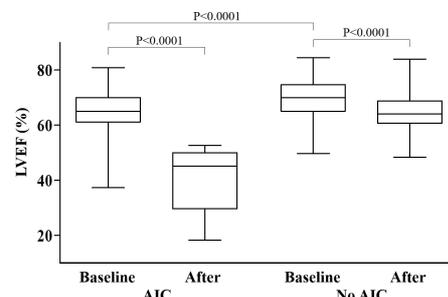


図2: アントラサイクリン心毒性(AIC)と非心毒性(No AIC)の投与前後の左室駆出率(LVEF)の変化

#### (2) アントラサイクリン系抗がん剤誘発心毒性の危険因子

単変量解析では併存心疾患、累積アントラサイクリン使用量、左心室拡張末期径、左心室収縮末期径、左室拡張末期容積指標、左室収縮末期容積指標、左室駆出率、心室中隔壁厚が心毒性発症に關与していた。多変量解析では併存心疾患 (the odds ratio [OR] 6.00; 95% confidence interval [CI] 2.27-15.84,  $P=0.00044$ )、左室駆出率低値 (OR per 1% 1.09; 95% CI 1.04-1.14,  $P=0.00034$ ) が心毒性発症の独立した危険因子であった。

(3) アントラサイクリン系抗がん剤誘発心毒性の可逆性  
心毒性発症後に左室機能を追跡できた 49 症例のうち 33 症例 (67.3%) が中央値 4 ヶ月で心機能が回復していた。13 症例 (26.5%) が完全に、20 症例 (40.8%) が部分的に心機能の改善が観察された。心機能回復群のアントラサイクリン投与前、心毒性発症時、最終追跡時の左室駆出率は  $64.3 \pm 9.8\%$ 、 $36.8 \pm 11.6\%$ 、 $56.9 \pm 8.4\%$ であった。心機能非回復群のアントラサイクリン投与前、心毒性発症時、最終追跡時の左室駆出率は  $64.1 \pm 8.5\%$ 、 $46.2 \pm 6.9\%$ 、 $47.3 \pm 5.1\%$ であった (図3)。

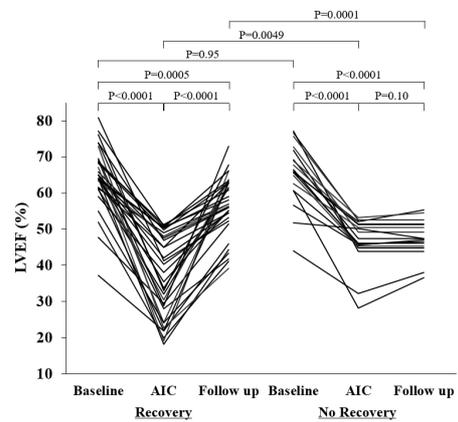


図3:アントラサイクリン誘発心毒性回復群(Recovery)、非回復群(No Recovery)におけるアントラサイクリン投与前、心毒性発症時、最終追跡時の左室駆出率の推移

(4) アントラサイクリン系抗がん剤誘発心毒性の可逆性予知因子

心毒性からの心機能回復群と非回復群を単変量解析すると、心毒性時の左室駆出率低値、レニン・アンギオテンシン拮抗薬及びベータ遮断薬による心不全治療が心機能回復群と相関していた。多変量解析では、心不全治療薬投与 (OR 9.39; 95% CI 2.27-52.9,  $P=0.0014$ ) が、心機能回復の独立した予知因子であった。心不全治療薬の投与なく自然に心機能が回復する症例が観察されたが、心毒性時に左室径が小さく、心機能低下の軽度な症例であった。心機能回復群の 23 症例 (69.7%) が心不全治療を受けており、12 症例 (52.2%) はアントラサイクリン投与終了 3 ヶ月以内であった。一方、心機能非回復群では 4 症例 (25%) が心不全治療を受けていたが、いずれもアントラサイクリン投与終了後 12 ヶ月以上であった。

(5) トラスツズマブ誘発心毒性の実態

アジュバント療法でトラスツズマブを投与された HER2 陽性早期乳がん 129 症例、HER2 陽性転移・再発乳がんに対しトラスツズマブを投与された 31 症例を検討した。トラスツズマブ治療期間の中央値は 12 ヶ月であり、122 症例 (76.4%) はトラスツズマブ投与前にアントラサイクリンによる治療を受けていた。アントラサイクリン投与からトラスツズマブ投与までの期間は中央値で 32 日だった。観察期間中央値 18 ヶ月で 27 症例 (16.9%) が心毒性を発症していた (図4)。ニューヨーク心臓協会心機能分類 I 度及び II 度が 20 症例 (74.1%)、III 度が 7 症例 (25.9%) であった。心毒性はトラスツズマブ初回投与後の中央値 4 ヶ月で発症し、左室駆出率低下は  $19.8 \pm 9.8\%$  だった。

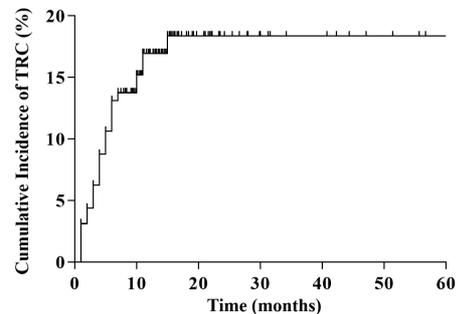


図4:トラスツズマブ投与後の累積心毒性発症率

(6) トラスツズマブ誘発心毒性の危険因子

単変量解析ではトラスツズマブ投与前の左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室拡張末期容積指標、左室収縮末期容積指標、左室駆出率、組織ドブラでの収縮期波 ( $s'$ ) が心毒性発症に関与していた。多変量解析では左室駆出率低値 (OR per 1% 1.30; 95% CI 1.16-1.48,  $P=0.0001$ ) が心毒性発症の独立した危険因子であった。

(7) トラスツズマブ誘発心毒性の可逆性

トラスツズマブ誘発心毒性を発症した症例のうち 19 症例 (70.4%) が左室駆出率低下や心不全発症のためトラスツズマブが休薬となっていた。休薬期間は中央値で 69 日であった。そのうち 15 症例で左室機能が回復後にトラスツズマブが再投与されたが、8 症例では更なる左室機能の低下を来し、二度目のトラスツズマブ休薬となっていた。一方で 4 症例 (14.8%) はトラスツズマブ休薬後も心機能の改善がみられず、トラスツズマブが再投与されることはなかった。

心毒性発症のうち 20 症例 (74.1%) でトラスツズマブ休薬や心不全治療の開始により、中央値 7 ヶ月で心機能が回復した。心機能回復群と非回復群の最終追跡時の左室駆出率は 60.6% と 48.1% ( $p=0.0007$ ) であった。

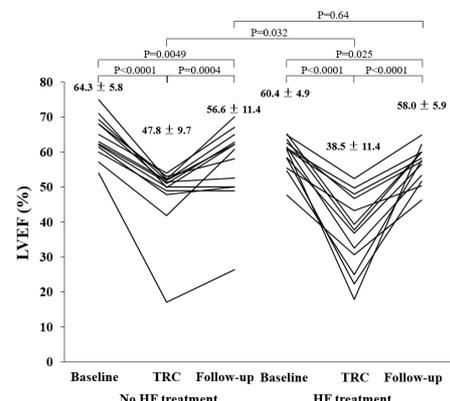


図5:心不全治療投与群および非投与群のトラスツズマブ投与前、心毒性時、最終追跡時の左室駆出率の推移

(8) トラスツズマブ誘発心毒性の可逆性予知因子

心毒性からの心機能回復群と非回復群を単変量解析すると、少ないアントラサイクリン総投与量、レニン・アンギオテンシン拮抗薬及びベータ遮断薬による心不全治療が回復群と相関していた。多変量解析では、少

ないアントラサイクリン総投与量 (OR 1.03; 95% CI 1.01-1.07, P=0.020) 心不全治療薬投与 (OR 19.0; 95% CI 1.00-592, P=0.034) が、心機能回復の独立した予知因子であった。心不全治療薬の投与なくトラスツズマブの休薬により心機能は有意に回復した(図5)。心不全治療薬投与群の心毒性時の左室駆出率は心不全治療薬非投与群より有意に低かったが、両群の最終追跡時の左室駆出率は同等であった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

- ① Ohtani K, Fujino T, Ide T, Funakoshi K, Sakamoto I, Hiasa KI, Higo T, Kamezaki K, Akashi K, Tsutsui H.  
Recovery from left ventricular dysfunction was associated with the early introduction of heart failure medical treatment in cancer patients with anthracycline-induced cardiotoxicity.  
Clin Res Cardiol. 2019 Jun;108(6):600-611. doi: 10.1007/s00392-018-1386-0.  
Ohtani K, Ide T, Hiasa KI, Sakamoto I, Yamashita N, Kubo M, Tsutsui H.  
Cardioprotective effect of renin-angiotensin inhibitors and  $\beta$ -blockers in trastuzumab-related cardiotoxicity.  
Clin Res Cardiol. 2019 Mar 11. doi: 10.1007/s00392-019-01448-4.

〔学会発表〕(計7件)

- ① 大谷規彰、井手友美、肥後太基、筒井裕之  
トラスツズマブ関連心筋症の可逆性と心不全治療の有用性  
第114回日本内科学会講演会 2017/04/14-16  
大谷規彰  
トラスツズマブ関連心筋症  
プレナリーセッション 第114回日本内科学会講演会 2017/04/14-16  
Kisho Ohtani, Tomomi Ide, Hiroyuki Tsutsui  
Left ventricular dysfunction can recover by standard heart failure treatment in cancer patients with anthracycline-induced cardiotoxicity  
第81回日本循環器学会学術集会 2017/03/17-19  
大谷規彰、日浅謙一、肥後太基、井手友美  
抗癌剤誘発性心筋症の実態  
第113回日本内科学会講演会 2016/04/15-17  
大谷規彰  
抗癌剤誘発性心筋症  
プレナリーセッション 第113回日本内科学会講演会 2016/04/15-17  
Kisho Ohtani, Tomomi Ide, Taiki Higo  
Incidence of Cardiotoxicity Associated With Trastuzumab Adjuvant Chemotherapy  
第80回日本循環器学会学術集会 2016/03/18-20  
Kisho Ohtani, Tomomi Ide, Taiki Higo, Maya Takayoshi, Kouta Funakoshi, Kenji Sunagawa  
Current status of chemotherapy-induced cardiomyopathy in our hospital  
第79回日本循環器学会学術集会 2015/04/24-26

〔図書〕(計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：肥後 太基

ローマ字氏名：Higo Taiki

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：診療講師

研究者番号(8桁): 10457426

### (2) 研究分担者

研究分担者氏名：井手 友美

ローマ字氏名：Ide Tomomi

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号(8桁): 90380625

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。