

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17553

研究課題名（和文）前立腺癌のホルモン療法による致死性不整脈の出現に関する予測因子の解明

研究課題名（英文）Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer

研究代表者

長谷川 奏恵（Hasegawa, Kanae）

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：20770358

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：急増している前立腺癌に対する治療として薬物的去勢術のホルモン療法が選択されている。前立腺がんに対してホルモン療法を施行した149人について心電図パラメータと心室細動を含む致死性不整脈の有無について解析し、1.3%でQT延長を伴う多形性心室頻拍及び心室細動を認めた。心室細動を認めた2人はよりQT時間が延長していた。治療中は定期的な心電図を確認することで治療の再検討を行い突然死を予防できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺がんに対するホルモン療法を行った149名を後ろ向きに、心電図パラメータと心室細動を含む致死性不整脈の有無について解析した。治療前後での心電図変化として、QT、QTcが有意に延長し、さらに149人中2人（1.3%）でQT延長を伴う多形性心室頻拍及び心室細動を認めた。心室細動を来した患者はよりQT、QTcが延長していたが器質的心疾患はなく、治療中は、どの患者も定期的な心電図が必要である。致死性不整脈である心室細動をきたす前に心電図を確認することで治療を再検討し、突然死を防げる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Medical castration have been widely applied as a treatment for prostate cancer. However, few studies have examined the proarrhythmic properties of medical castration. This study included 149 patients who underwent medical castration for prostate cancer. The changes in the electrocardiogram findings during the therapy and associations of the electrocardiogram findings with malignant arrhythmias were studied. The QT and corrected QT (QTc) intervals prolonged during the therapy. In 2 (1.3%) patients who had no structural heart disease, torsade de pointes and ventricular fibrillation (VF). Medical castration prolongs the QT/QTc intervals in most patients with prostate cancer, and it could cause VFs even in patients with no risk of QT prolongation before the therapy. A QTc interval >50ms might become a predictor of TdP/VF. Much attention should be paid to the QTc interval throughout all periods of medical castration to prevent malignant arrhythmias.

研究分野：不整脈学

キーワード：前立腺がん ホルモン療法 薬物的去勢 QT延長症候群 心室細動 突然死

#### 1. 研究開始当初の背景

がんサバイバーの増加に伴い、薬物療法や放射線治療の心毒性による心血管疾患の重要性が認識され始めた。また、高齢化に伴い急増している前立腺癌に対する治療は、薬物的去勢術が外科的去勢術と同等の効果があることが示され、現在では薬物的去勢術のホルモン療法が選択されることが多い。性ホルモンの心筋イオンチャネルへの作用により、QT 間隔が変化することは知られている。しかし、ホルモン療法による心毒性、とくに心筋イオンチャネルへの影響による QT 延長や致死的不整脈の関係については、未だ検討されていない。

#### 2. 研究の目的

増加する前立腺癌患者のホルモン療法による、心筋イオンチャネルへの影響と致死性不整脈を起こす予測因子を明らかにし、これによりより安全なホルモン治療を確立することを目的とする。

#### 3. 研究の方法

当院で 2006 年 4 月から 2017 年 12 月までに gonadotropin-releasing hormone analogues (leuproreline 3 ヶ月毎に 11.25 mg 皮下注, または gosereline 1 ヶ月毎に 3.6 mg 皮下注) または gonadotropin-releasing hormone antagonists (degarelix 3 ヶ月毎に 80 mg 皮下注) の治療を行った前立腺癌患者を対象とした。3 ヶ月以上治療を受けていない患者、治療前後での心電図がない患者は除外した。ヘルシンキ宣言に基づき研究を行った。

ホルモン療法開始前とホルモン療法中の心電図のパラメータを比較した。心電図パラメータと致死性不整脈の関連について調べた。致死性不整脈は、トルサードポアン、心室頻拍、心室細動、心停止を含む。

#### 4. 研究成果

149 人の平均年齢は、 $75 \pm 6$  歳であり、すべて男性、治療前には致死性不整脈の記録はなかった。さらに器質的心疾患は認めなかった。治療前後での心電図変化として、QT, QTc が有意に延長した (QT:  $394 \pm 32$  から  $406 \pm 39$  ms,  $p < 0.001$ , QTc:  $416 \pm 27$  から  $439 \pm 31$  ms,  $p < 0.001$ )。さらに 149 人中 2 人 (1.3%) で QT 延長を伴う多形性心室頻拍及び心室細動を認めた。心室細動を認めた 2 人とそれ以外の患者の 2 群間で、治療前の心電図のパラメータに有意差は認めなかったが、心室細動を来した群は投与開始後に、より QT, QTc が延長していた (QT:  $480 \pm 20$  vs  $405 \pm 38$  ms,  $p = 0.026$ , QTc:  $501 \pm 21$  vs  $438 \pm 30$  ms,  $p = 0.016$ )。治療前の心電図パラメータでは致死性不整脈を起こしやすい因子は同定できなかったが、治療中に QT 時間の延長を認める患者、特に治療前から治療後に 50 ms の QTc の増大は、多形性心室頻拍及び心室細動をきたす予測因子になり得ることが同定できた。以上の結果より、前立腺癌患者において、より安全なホルモン療法を行うためには、どの患者にも定期的な心電図のフォローアップが必要であると考えられる。また QTc が 50 ms 以上の延長を認める場合には、ホルモン療法の薬の量の調節、または治療の中断を検討することにより、

突然死の原因でもある心室細動を予防でき、より安全なホルモン療法を行うことが可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hasegawa Kanae, Ito Hideaki, Kaseno Kenichi, Miyazaki Shinsuke, Shiomi Yuichiro, Tama Naoto, Ikeda Hiroyuki, Ishida Kentaro, Uzui Hiroyasu, Ohno Seiko, Horie Minoru, Yokoyama Osamu, Tada Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Medical Castration on Malignant Arrhythmias in Patients With Prostate Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e017267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.120.017267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 長谷川 奏恵
2. 発表標題 Impact of lethal arrhythmias on medical castration in patients with prostate cancer.
3. 学会等名 ヨーロッパ心臓病学会（ESC）（国際学会）
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------