

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09540

研究課題名(和文) 癌化学療法における薬剤性心筋症発症に寄与する遺伝的素因ならびに心機能特性の解明

研究課題名(英文) Monitoring of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction with echocardiography and cardiac biomarkers in patients with gastric cancer

研究代表者

渡邊 直 (WATANABE, Atai)

公益財団法人がん研究会・有明病院 総合診療部・副医長

研究者番号：00597271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌において、トラスツズマブを含む化学療法群24名(T群)と含まない群27名(C群)を比較した。

4名(7.8%)が、薬剤性心筋症(CTRCD)を発症した(T群3名(12.5%) vs C群1名(3.7%))。左室駆出率(LVEF)の治療前からの変化量は、T群で有意に低下した(T群-6.0% vs C群1.5%, P=0.001)。T群においてCTRCD発症群では、治療前に心疾患の既往があり、左室内径が大きく、LVEFが小さかった(すべてP<0.05)。T群で、乳癌での報告と同程度のLVEFの低下が示された。また、左室収縮指標が低下傾向を示す症例は、CTRCDを発症する可能性があり注意を要する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、トラスツズマブの心毒性に関する研究は、主に対象患者数の多い乳がん患者で行われており、胃がんでの検討は少ない。胃がん患者では、乳がん患者に比べ、基礎疾患の罹患率が高い高齢者が多い。一方、アントラサイクリン系薬剤との併用投与は行われない。今回の検討で、胃がんにおいても、乳がん患者での報告と同程度の左室駆出率の低下が示された。また、トラスツズマブ投与群において、治療開始前に、心疾患の既往があり、左室収縮指標が低下傾向を示す症例は、薬剤性心筋症を高率に発症する可能性が示唆された。本研究は、胃がん患者におけるトラスツズマブの心毒性の事前予測や早期診断のための判断基準のひとつとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to determine the relationships between echocardiographic and clinical parameters and cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD) in patients with gastric cancer received chemotherapy with/without trastuzumab (Tras). Of the 51 patients, 4 (7.8%) developed CTRCD (3 with Tras (12.5%) vs 1 without Tras (3.7%)). With Tras, change of left ventricular ejection fraction (LVEF) was decreased as compared with that of control group. (Tras group -6.0% vs control group 1.5%, P=0.001). Medical history of heart diseases, larger left ventricular (LV) dimension and lower LVEF were associated with development of CTRCD in Tras group (P<0.05 for all).

Cardiac toxicity of Tras has been evaluated in breast cancer patients. In this study, a similar LVEF decline was observed in patients with gastric cancer. Furthermore, a lower systolic function of LV was predictive of CTRCD. Our findings may suggest a strategy to identify high-risk patients prior to Tras therapy.

研究分野：循環器内科学

キーワード：薬剤性心筋症 トラスツズマブ 胃がん

1. 研究開始当初の背景

2015年の国立がん研究センター統計によれば、高齢化により、がんの罹患数は増加しており、1985年の約2.5倍となった。ここで用いられる抗がん剤や分子標的薬は代替薬の選択肢がなく、毒性を承知で使わざるを得ない。

悪性腫瘍に対する薬物療法は、心筋障害作用をもたらす可能性を有している。これまで、アントラサイクリン系薬剤は重篤な心筋障害をもたらし、心不全を引き起こすことがよく知られていたが、トラスツズマブ(ハーセプチン®)などの分子標的薬も心筋障害をもたらすことが報告されている。トラスツズマブの心毒性に関する研究は、主に対象患者数の多い乳がん患者で行われてきた。そのため、胃がんにおけるトラスツズマブの心毒性に関連する研究は少ない。抗がん剤などの副作用としての心毒性は、その発現に、基礎心疾患、年齢、高血圧や糖尿病などの冠危険因子、胸部への放射線照射、他の抗がん剤等との併用などが関与すると考えられている。乳がん患者より、高齢者が多い胃がん患者では、狭心症などの基礎心疾患の罹患率も高く、トラスツズマブによる心毒性の発現率が高い可能性がある。また、これまでトラスツズマブの心毒性は、投与終了に伴い改善する、一過性のものと考えられてきたが、最近、乳がん患者277名を対象とした研究において、トラスツズマブ投与終了2年後も、左室収縮機能の低下が持続することが報告された(*Circulation* 2017;135:1397)。胃がんにおけるトラスツズマブの適応は、切除不能の進行がんとなっており、無増悪生存期間は、6,7ヶ月ではあるものの、年単位で投与を継続している症例もあり、長期投与例では蓄積毒性が問題となる可能性がある。

しかし、胃がんにおけるトラスツズマブの心毒性に関して、事前予測や早期発見のための十分な判断基準が存在しないのが現状である。乳がんや血液腫瘍において、心エコー図検査を用いて、スペックルトラッキング法、等容性弛緩時間などの拡張機能指標等を測定することにより、抗がん剤の心毒性を早期に検出したとの報告がある。また、心毒性を早期に発見するための脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、高感度トロポニンIなどの血液バイオマーカーの有用性も報告されている。心エコー図指標とともに、心機能障害バイオマーカー(BNP、高感度トロポニンI等)や既知の危険因子(基礎心疾患、年齢、冠危険因子、胸部への放射線照射等)を包括的に解析することで、薬剤性心筋障害のレベルをより早期・高感度に推測できる可能性がある。

2. 研究の目的

分子標的薬であるトラスツズマブは心筋障害作用を有しているが、胃がんにおけるその発症リスク評価方法は確立されていない。本研究では、胃がん患者におけるトラスツズマブの心毒性発現の評価およびその早期診断方法を、トラスツズマブを含まない化学療法群と比較することにより探索することを目的とした。また、既知の危険因子(基礎心疾患、年齢、冠危険因子、胸部への放射線照射等)以外に、どの程度心予備能が低下し、どのような神経体液性因子が上昇している患者が、薬剤性心筋症のハイリスク群になるかを、心エコー図検査による心機能評価および心機能バイオマーカーを測定することで明らかにし、安全かつ効果的な化学療法に反映させることを目的とした。

3. 研究の方法

治癒切除不能な進行・再発胃癌患者において、トラスツズマブまたはそれを含まない対象レジメンによる抗がん剤投与を受ける患者を研究対象とした。

(1) 素因の評価

化学療法開始前に、冠危険因子（糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙歴、心疾患の家族歴等）の有無や心疾患の既往、過去の化学療法や放射線治療歴の有無等についての問診および理学所見などの診察を行った。

(2) 心毒性の評価

化学療法開始前ならびに開始後、3週、6週、3か月、6か月（以後、一次治療中3か月毎）および一次治療終了後6か月で、心毒性評価のための下記検査を行った。

- ・心エコー図検査による心予備能評価
- ・心不全患者で高発現する遺伝子(*Circ J 2009;73:1568*)に対応する血清バイオマーカーの測定(ELISA法)
- ・胸部単純X線、心電図検査等の一般検査

左室駆出率の化学療法前からの変化量を、トラスツズマブ投与群と対象化学療法群で経時的に比較した。顕性心不全発症、化学療法前に比べ左室駆出率が10%以上低下かつ絶対値が53%未満に低下、化学療法前に比べ左室平均長軸方向伸縮率が15%以上低下を薬剤性心筋症発症ととらえ、エンドポイントとした。治療前に計測した様々なパラメーターならびに既知の危険因子、一般採血データ等を説明変数とし、薬剤性心筋症発症に寄与する因子を統計学的手法によって明らかにした。

4. 研究成果

胃癌に対する化学療法を受ける患者を登録するための、データベースシステムを構築した。51名の患者を登録し、トラスツズマブを含む化学療法群(トラスツズマブ+フッ化プリミジン系剤+プラチナ製剤)24名(47%)と、トラスツズマブを含まない化学療法群(フッ化プリミジン系剤+プラチナ製剤)27名(53%)を、治療前後で比較した。

顕性心不全発症、化学療法前に比べ左室駆出率が10%以上低下かつ絶対値が53%未満に低下、もしくは化学療法前に比べ左室平均長軸方向伸縮率が15%以上低下した患者を薬剤性心筋症発症群とした。51名のうち、4名(7.8%)が、薬剤性心筋症を発症した。トラスツズマブ群で、3名(12.5%)、対象化学療法群で、1名(3.7%)であった。薬剤性心筋症を発症した症例のすべてにおいて、左室駆出率は、一次治療終了後、治療開始前と同程度に回復した。左室駆出率の化学療法前からの変化量の平均値は、トラスツズマブ群 -6.0%、対象化学療法群 1.5%であり、トラスツズマブ群で有意な低下を認めた($P=0.001$)。

トラスツズマブ群において、薬剤性心筋症を発症した群では、非発症群と比較して、治療開始時の心疾患の既往($P<0.05$)、カルシウム拮抗剤($P<0.05$)・抗凝固剤($P<0.01$)・高尿酸血症治療剤投与歴($P<0.001$)があり、心エコー図検査での大動脈径($P<0.01$)、左室壁厚($P<0.05$)、左室内径および容積($P<0.05$)が大きく、左室駆出率($P<0.05$)、左室内径短縮率($P<0.05$)が小さかった。

心機能バイオマーカーである BNP、高感度トロポニン I、高感度 CRP、ST2 は、両群で差を認めなかった。新規に測定した ST2 値は、心不全で上昇することが知られている高感度トロポニン I ($P=0.001$)、高感度 CRP ($P<0.001$)と正の相関がみられ、これらを組み合わせて測定することで心機能障害をより鋭敏に診断できる可能性がある。

これまで、トラスツズマブの心毒性に関する研究は、主に対象患者数の多い乳がん患者で行われており、胃がんでの報告は少ない。胃がん患者では、乳がん患者に比べ、薬剤性心筋症の危険因子である基礎疾患の罹患率が高い高齢者が多い。一方、心筋障害の強いアントラサイクリン系薬剤との併用投与は行われぬ。今回の検討で、胃がんにおいても、乳がん患者での報告と同程度の左室駆出率の低下が示された。また、トラスツズマブ群において、治療開始前に、心疾患の既往があり、左室収縮機能指標が低下傾向を示す症例は、薬剤性心筋症を高率に発症する可能性があり、投与において注意を要すると考えられた。これまでの結果は、比較的症例数が少ないため、今後さらに症例を重ね、この結果をより確実にする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 渡邊直、保田知生、岡本幸太、中林誠、野村秀高、竹島信宏、中山耕之介	4. 巻 -
2. 論文標題 進行卵巣癌に合併した静脈血栓塞栓症の治療中に発生したヘパリン起因性血小板減少症に抗トロンピン薬から直接経口抗凝固薬への移行可能であった一症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atai Watanabe, Naohide Yamashita, Toyotaka Kawamata, Kazuaki Yokoyama, Takaaki Konuma, Seiko Kato, Nobuhiro Ohno, Satoshi Takahashi, Kaoru Uchimaru, Arinobu Tojo	4. 巻 3
2. 論文標題 Echocardiographic Predictors of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction in Patients with Hematologic Malignancies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Clinical and Translational Research	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Hayashi, M., Watanabe, A., Muramatsu, M., Yamashita, N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effectiveness of personal genomic testing for disease-prevention behavior when combined with careful consultation with a physician: a preliminary study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Res Notes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-018-3330-9	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 -
1. 著者名 山下直秀、村松正明、林幹浩、渡邊直、田口淳一、堀尾留里子、飴谷章夫、小島直樹、金田俊介	4. 巻 34
2. 論文標題 臨床における全ゲノム解析の有用性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床医薬	6. 最初と最後の頁 567～577
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atai Watanabe, Kazuaki Yokoyama, Nobuhiro Ohno, Kaoru Uchimaru, Naohide Yamashita, Arinobu Tojo.	4. 巻 33
2. 論文標題 Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Induced by Dasatinib in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Diagnostic Medical Sonography	6. 最初と最後の頁 284-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/8756479317697945	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 0件)

1. 発表者名 渡邊直、保田知生、岡本幸太、中林誠、野村秀高、竹島信宏、中山耕之介
2. 発表標題 進行卵巣癌に合併した静脈血栓塞栓症の治療中に発生したヘパリン起因性血小板減少症に抗トロンピン薬から直接経口抗凝固薬への移行可能であった一症例
3. 学会等名 第27回肺塞栓症研究会・学術集会
4. 発表年 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
連携研究者	中山 耕之介 (NAKAYAMA Konosuke) (20322076)	公益財団法人がん研究会・有明病院 糖尿病・代謝・内分泌内科・部長 (72602)	
連携研究者	志賀 太郎 (SHIGA Taro) (70598515)	公益財団法人がん研究会・有明病院 総合診療部・部長 (72602)	
連携研究者	海老原文 (EBIHARA Aya) (00401076)	公益財団法人がん研究会・有明病院 検査部・副部長 (72602)	

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
---------	---------