

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461044

研究課題名(和文) 遺伝子変異、負荷心エコーによる心予備能測定をもとにした薬剤性心筋症発症因子の予測

研究課題名(英文) Prediction of drug-induced cardiomyopathy with transthoracic echocardiography and cardiac biomarkers

研究代表者

渡邊 直 (Watanabe, Atai)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：00597271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：血液腫瘍に対する化学療法ならびに造血幹細胞移植を受ける患者に対して、心エコー図検査指標、心機能バイオマーカー(BNP、高感度トロポニンT、高感度CRP、Pentraxin 3、ST2)等を検討項目として患者登録を行った。76名のうち、5名(6.6%)が薬剤性心筋症を発症した。薬剤性心筋症発症群で、治療前のDiastolic wall strain値は、有意な低下を認めた(P=0.04)。上記バイオマーカーは、両群で差を認めなかった。薬剤性心筋症発症例では、抗癌剤投与前にすでに、左室拡張機能が低下している可能性があり、これを検出することにより、薬剤性心筋症を発症前に予測できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to predict drug-induced cardiomyopathy using transthoracic echocardiography and cardiac biomarkers (BNP, high-sensitive troponin T, high-sensitive CRP, pentraxin 3 and ST2) in patients with hematologic malignancies. Of the 76 patients, 5 (6.6%) developed drug-induced cardiomyopathy after treatments. In these patients, diastolic wall strain, a parameter of left ventricular diastolic function, was significantly decreased before treatments as compared with patients without cardiomyopathy (P = 0.04). Values of biomarkers were not associated with development of cardiomyopathy. This result suggests that a patient who has left ventricular diastolic dysfunction before treatments with anticancer agents may often develop drug-induced cardiomyopathy. Diastolic wall strain may be a useful predictor of drug-induced cardiomyopathy.

研究分野：循環器内科学

キーワード：薬剤性心筋症 心エコー図検査 左室拡張機能 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

2005年の国立がん研究センター統計によれば、高齢化により、血液腫瘍、乳癌などの罹患率は増加している。ここで用いられる抗癌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。近年、血液悪性腫瘍に大量のサイクロフォスファミドを用いた造血幹細胞移植が大きな成果を挙げている。また、乳癌など固形癌においても新規治療薬による治療成績向上が著しい。これに伴い、これまで長期予後を考慮するまで至らなかった予後不良の癌も、癌治療薬による心毒性が生命予後を決める事態が生じてきた。

癌化学療法では多種類の抗癌剤・分子標的薬が使用されるが、心筋障害が強く、いまだに広く使用される代表的な薬剤はドキソルピシン(アドリアマイシン®)である。また、造血幹細胞移植においては大量のサイクロフォスファミドが用いられ、心筋傷害が20%以上発症する。この2剤は癌化学療法ならびに造血幹細胞移植の基幹薬である。以前からドキソルピシン心筋症の発生閾値は総投与量500 mg/m<sup>2</sup>と言われてきたが、これよりはるかに少ない投与量であっても、心筋生検や高精度心エコー図検査で心筋障害が証明され、ドキソルピシン心筋症には発症閾値となるような投与量は存在しないことが明らかになってきた。

総投与量に加え、抗癌剤による心筋症発症の危険因子として、到達最高血中濃度、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、新規抗癌剤や分子標的薬との併用などが報告されている。これらの危険因子は心臓に潜在的な障害を与え、一見正常そうに見える心臓の予備能を低下させている可能性がある。さらに、最近、これらの後天的素因に加えて、薬物代謝に関連する遺伝子のSNPがアドリアマイシンやサイクロフォスファミドによる心筋障害発症に関与するこ

とが報告された(*J Clin Oncol* 2012;30;1422)。

従って、薬剤性心筋症の予防には、個々の患者の遺伝的素因や後天的素因を考慮したオーダーメイド医療が必要であるが、これまで、これら因子は包括的に解析されてこなかった。

## 2. 研究の目的

悪性腫瘍の治療に用いられる抗癌剤は心筋障害作用を有しているが、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、既知の危険因子(薬剤総投与量、年齢、冠危険因子、胸部への放射線照射等)以外に、(1)どの程度心予備能が低下し、(2)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、負荷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、安全かつ効果的な癌化学療法や造血幹細胞移植に反映させることを目的とした。

## 3. 研究の方法

血液悪性腫瘍に対する癌化学療法あるいは造血幹細胞移植療法目的の入院患者を研究対象とした。

(1) 下肢挙上負荷心エコー図検査による心予備能(潜在的な心機能障害の有無)の評価

(2) 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)を行った。

顕性心不全発症ならびに治療後1、3、12ヶ月での左室駆出率低下やBNP値の有意な上昇などを心不全発症ととらえ、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、心不全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

血液腫瘍に対する化学療法ならびに造血幹細胞移植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。安静時および下肢挙上による負荷心エコー図検査の指標を中心に、BNP、高感度トロポニンT、高感度CRPやその他の心機能バイオマーカー(Pentraxin 3, ST2)、心電図、胸部単純X線検査、冠危険因子や胸部への放射線照射の既往などの病歴を検討項目として、患者登録を行った。82名の患者を登録し、治療前後で、上記検討項目を比較し得た76名について解析を行った。

顕性心不全発症、心エコー図検査で左室駆出率が50%以下に低下、もしくは抗癌剤投与後のBNP値が正常値上限の2倍以上かつ抗癌剤投与前の2倍以上に上昇した患者を、薬剤性心筋症発症群とした。76名のうち、5名(6.6%)が薬剤性心筋症を発症した。薬剤性心筋症発症群の患者背景としては、造血幹細胞移植を受けた患者が3名、化学療法を受けた患者が2名であった。薬剤性心筋症発症群を、非発症群と比較した場合、抗癌剤投与前の心エコー図検査で、心筋症発症群では、有意に左室拡張機能が低下していた。特に、Diastolic wall strain値は、心筋症発症群で0.35 [0.32-0.37]、非発症群で0.41 [0.39-0.45]と発症群で有意な低下を認めた(P=0.04)。下肢挙上による前負荷増加での心エコー図指標の変化は、薬剤性心筋症発症群と非発症群で、有意差を認めなかった。BNP、高感度トロポニンT、高感度CRPやその他の新規心機能バイオマーカー(Pentraxin3, ST2)は、両群で差を認めなかった。さらに、これまでに報告された危険因子(薬剤総投与量、年齢、冠危険因子、胸部への放射線照射)とは、相関は認められず、肝機能指標であるAST(P=0.005)、ALT(P=0.02)が、心筋症発症と相関を認めた。これは、薬物代謝機能が、

薬剤性心筋症発症に關与する可能性を示唆すると考えられた。

既知の心機能バイオマーカーであるBNP値と、新規に測定したPentraxin 3(P=0.02)、ST2(P=0.008)値は、正の相関がみられ、BNP値と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。

最後に、心機能低下をきたしたすべての患者において、心毒性を有する薬剤の中止もしくは減量、およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬の導入により、心機能の改善をみた。

薬剤性心筋症発症例では、抗癌剤投与前にすでに、左室拡張機能が低下している可能性が示唆され、これを検出することにより、薬剤性心筋症を発症前に予測できる可能性がある。これまでの結果は、比較的症例数が少ないため、今後さらに症例数を重ね、この結果をより確実なものにする必要があると考える。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Watanabe A, Suzuki S, Kano H, Matsuno S, Takai H, Kato Y, Otsuka T, Uejima T, Oikawa Y, Nagashima K, Kirigaya H, Kunihara T, Sagara K, Yamashita N, Sawada H, Aizawa T, Yajima J, Yamashita T. Left Atrial Remodeling Assessed by Transthoracic Echocardiography Predicts Left Atrial Appendage Flow Velocity in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. International Heart Journal. 査読あり. Vol. 57, 2016, pp. 177-82. DOI: 10.1536/ihj.15-345.

Watanabe A, Yamashita N, Yamashita T. Blood Stasis Secondary to Heart Failure Forms Warfarin-Resistant Left Atrial Thrombus. International Heart Journal. 査読あり. Vol. 55, 2014, pp. 506-11.

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/55/6/55\\_14-133/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/55/6/55_14-133/pdf)

Yamashita N, Watanabe A, Kondo H, Kawata S, Tanaka T, Nakajima M. Safety test of a supplement, 5-aminolevulic acid phosphate with sodium ferrous citrate, in diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. Functional Foods in Health and Disease. 査読あり. Vol. 4, 2014, pp. 415-28.  
<http://functionalfoodscenter.net/files/94849753.pdf>

〔学会発表〕(計 2 件)

Watanabe A, Yokoyama K, Ohno N, Uchimaru K, Yamashita N, Tojo A. A Case of Dasatinib-induced Pulmonary Arterial Hypertension in Chronic Myelogenous Leukemia. 第 88 回日本超音波医学会学術集会. 2015 年 5 月 22 日. グランドプリンスホテル新高輪 (東京).

Watanabe A, Sato K, Yuji K, Uchimaru K, Higashino S, Sawada H, Tanabe H, Yamashita N, Tojo A. A Case of Cardiac Myxoma with Significant Eosinophilia. 第 86 回日本超音波医学会学術集会. 2013 年 5 月 24 日. 大阪国際会議場 (大阪).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡邊 直 (WATANABE, Atai)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号 : 00597271

### (2) 研究分担者

山下 直秀 (YAMASHITA, Naohide)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号 : 90174680

### (3) 連携研究者

東條 有伸 (TOJO, Arinobu)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号 : 00211681

### (4) 連携研究者

磯尾 直之 (ISOO, Naoyuki)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号 : 80420214

### (5) 連携研究者

大野 秀樹 (OHNO, Hideki)

東京女子医科大学・東医療センター・講師

研究者番号 : 30396866