

総説

1. 本ガイドラインの概要

人口動態統計月報年計(概数)の概況によると¹⁾、日本人の死因の第1位は悪性新生物(腫瘍)で、令和3年(2021)の死亡者数は38万1497人であった。第2位は心疾患(高血圧性を除く)の21万4623人で、悪性新生物(腫瘍)と心疾患(高血圧性を除く)を合わせると、人口10万人対の死亡率は40%超と試算される。一方、がん医療の進歩は目覚ましく、がん患者の生存率は年々向上している。それに伴い、心血管疾患のリスクを有するがん患者が増加していること、一部のがん薬物療法や放射線療法は心血管疾患発症の要因となることより、がん患者における心血管疾患のマネジメントは重要である。

腫瘍循環器学は、がん治療を最適化するために循環器内科医と腫瘍内科医が一緒に行う新しい領域の学問である。本邦では2017年10月に日本腫瘍循環器学会が設立され、循環器科医と腫瘍科医が共同で学会を運営し、2020年11月には「腫瘍循環器診療ハンドブック」を発刊した。欧米では、2016年に欧州心臓病学会(European Society of Cardiology)が position paper²⁾を、2017年に米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology)が practice guideline³⁾を、2020年に欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology)⁴⁾がガイドラインを作成している。しかし、本邦と欧米では医療保険が適用される医薬品が異なるため、必ずしも欧米のガイドラインに沿った診療を行うことはできない。そこで、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本循環器学会、日本腫瘍循環器学会、日本心エコー図学会の協力によってガイドライン作成委員と協力委員を構成し、ガイドラインの作成に取り組むことにした。循環器内科医と腫瘍内科医が議論し重要臨床課題を選定し、エビデンスと日本の実臨床に即した診療の双方の見地から推奨文を作成した。腫瘍循環器学はエビデンスが乏しい領域であるが、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』に準拠して本ガイドラインを創案した。本ガイドラインが広く用いられ、がん診療の一助となり、がん患者の予後の改善に繋がることを期待する。

① ガイドラインの目的

本ガイドラインは、がん診療において心機能の評価を正確に行い心血管疾患に対して適切に治療を行うことにより、症候性心血管疾患の発症率、心血管疾患に伴う死亡率を低下させることを目的とする。心血管疾患を管理することにより、有用ながん治療を可能な限り続けることが可能となり、がん患者の全生存率とQOLを改善することが期待される。益と害のバランスをエビデンスに基づいて評価し、患者と医療者の意思決定を支援することを意図とした。

② Question の区分と呼称について

ガイドライン作成委員と協力委員で 11 チームを編成し作業を行った。作業の開始時点ではすべての Question を Clinical Question(CQ)として設定していたが、エビデンスが不足しているためシステマティックレビューに進めなかった Question は Future Research Question (FRQ)または Background Question (BQ)とした。特に、基本的な知識(臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体の流れなど)や広く臨床で行われている内容の Question は BQ とした。

③ ガイドラインの対象範囲、想定利用者

本ガイドラインが対象とする主な利用者は、がん薬物療法または腫瘍循環器に携わる医療従事者（医師、薬剤師、看護師等）である。がん薬物療法を受ける成人患者やその家族、がんサバイバーを診療する家庭医にも参考となるように配慮した。

④ 診療ガイドラインの作成方法

1) 重要臨床課題の選定

ガイドライン作成委員で以下の重要臨床課題を選定した。

- 1: がん薬物療法中の心機能のモニター
- 2: 心血管イベントを発症した患者に対する薬物療法の選択
- 3: トラスツズマブのマネジメント
- 4: 血管新生阻害薬のマネジメント
- 5: プロテアソーム阻害薬のマネジメント
- 6: 免疫チェックポイント阻害薬のマネジメント
- 7: がん薬物療法における静脈血栓塞栓症のマネジメント
- 8: がん薬物療法における肺高血圧症のマネジメント
- 9: ステージ A/B 心不全のマネジメント
- 10: がん薬物療法における心血管イベントの予防

2) CQ の作成

重要臨床課題に対して CQ を設定した。CQ の作成方法は『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』に準拠した。CQ の構成要素を PICO (P: Patients, I: Intervention, C: Comparisons, O: Outcomes)の形式で抽出し、ひとつの疑問文で記載した。

3) 文献検索

日本医学図書館協会の協力のもと、PubMed、医中誌を検索した。エビデンスの少ない領域のため対象年代は設定しなかった。

4) 推奨文の作成

『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』に準拠して、Question ごとにシステマティックレビュー (SR) を行った。アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性を 4 段階で評価し(表 1)、益と害のバランスを考慮して、推奨文を作成した。FRQ と BQ については、推奨草案を作成せずステートメント案を作成した。

表 1 エビデンス総体のエビデンスの確実性 (質)

A (強):	効果の推定値に強く確信がある
B (中):	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱):	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (非常に弱):	効果の推定値がほとんど確信できない

5) 推奨の決定

評価されたエビデンスに基づいて、CQ に対する推奨 (推奨する、推奨しない) とそのレベル (強い、弱い) を決定した(表 2)。推奨の決定は、ガイドライン作成委員で投票を行い、70%以上の合意が得られたものを採択した。合意が得られなかった場合は、議論を行ったあとの再投票を行うことを規定とした。

表 2 推奨の強さ

強い:	強く推奨する
弱い:	弱く提案する

⑤ ガイドラインの作成資金

本ガイドラインは、日本臨床腫瘍学会がすべてその作成資金の提供団体であり、他企業からの資金提供はない。

⑥ ガイドライン公開後の取り組み

本ガイドラインの出版後、引き続き本ガイドライン改訂ワーキンググループでの活動を継続し、最新のエビデンスの情報収集に努める。本ガイドラインは、日本臨床腫瘍学会ガイドライン作成委員会により 3~5 年を目途に改定することを予定している。

⑦ 外部評価

公表に先立って外部評価委員の査読を得た。また日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本血液学会、日本循環器学会、日本腫瘍循環器学会、日本心エコー図学会に対してパブリックコメントを募集した。得られたコメントに対して、ガイドライン作成委員会で

対応を討議し、本ガイドラインに反映した。

⑧ COI

日本臨床腫瘍学会利益相反委員会が求める開示項目に従い、作成委員、協力委員、外部評価委員の利益相反について別表に開示した。

※作成中

⑨ 作成者名簿

※作成中

⑩ Question・推奨（ステートメント）一覧

CQ 1

がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLS の計測が推奨されるか？

＜ステートメント＞

がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLS の計測が提案される。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：C（弱）

合意率：92%（11 / 12 名）

BQ2

がん薬物療法中に心血管イベントを発症した患者に対して、がん薬物療法を継続することは推奨されるか？

＜ステートメント＞

がん薬物療法が有効でかつ心血管イベントが軽度であり治療継続が可能と判断できる場合は、モニタリングと対症療法を行いながら治療継続を検討する。一方、治療継続が困難と判断される場合は、がん薬物療法を中止し、心血管毒性の少ない抗がん薬による代替療法について検討する。

CQ3

心血管疾患の合併のある HER2 陽性乳がん患者に対してトラスツズマブおよびペルツズマブ投与は推奨されるか？

＜ステートメント＞

投与前の循環器内科医師との協議と治療中のモニタリングを前提に、トラスツズマブおよびペルツズマブ投与を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：C（弱）

合意率：100%（12/12 名）

BQ4

血管新生阻害薬投与中の患者に対し、血圧管理が必要か？

<ステートメント>

血管新生阻害薬投与中の患者に対して、非がん患者と同等の血圧コントロールをすることが望ましい。ただし、血圧管理の適応や強度は個別に判断する必要がある。

CQ 5-1

プロテアソーム阻害薬（カルフィルゾミブ）を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨されるか？

<ステートメント>

プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価を行うことを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：D（非常に弱）

合意率：100%（12 / 12 名）

FRQ5-2

心機能低下のある多発性骨髄腫患者にはカルフィルゾミブよりもボルテゾミブ、イキサゾミブ投与が推奨されるか？

<ステートメント>

現状では心機能低下を伴う多発性骨髄腫患者に対してプロテアソーム阻害薬同士を直接比較した臨床試験はないため、益と害を踏まえた推奨は困難である。今後、日本骨髄腫学会や日本血液学会と協力し、骨髄腫患者における心臓機能障害の有無、治療前後の前向き観察研究、Real world データ等を用いた後方視的研究などによる解析・研究が望まれる。

FRQ6-1

免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）投与中の心筋障害診断のスクリーニングは有用か？

<ステートメント>

心臓の免疫関連副作用（immune-related Adverse Events：irAE）の発症リスクは、現在のところ ICI 療法前に判断することはできない。そのため早期発見が重要であると考えられている。ICI 投与後にトロポニン上昇が認められた場合、心筋炎または他の心筋障害を考慮する必要がある、精査が必要である。心電図の異常、NT-proBNP、好中球比率、C 反応性タンパク（C-reactive protein：CRP）が心臓の irAE の発症を早期に診断できる可能性があり、症状がなくとも定期的な測定が有用で

あると考えられる。

BQ6-2

免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）による心筋障害発症時、その治療としてステロイド療法は有用か？

<ステートメント>

使用すべきステロイドの種類・投与経路・用量も定まっていないが、有用な可能性がある。

FRQ 7-1

がん薬物療法にともなう静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の診療にバイオマーカーは推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法にともなう静脈血栓塞栓症の診療において、凝固線溶系バイオマーカーの有用性に関してはいくつかの報告があるものの、十分なエビデンスの集積はなく今後の検討課題である。

CQ7-2

がん薬物療法にともない静脈血栓塞栓症を発症した患者に抗凝固療法は推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法中に発症した静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法を行うことを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：B（中）

合意率：83%（10/12名）

BQ8-1

がん薬物療法中に経胸壁心臓超音波検査による肺高血圧症のスクリーニングは推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法開始後に症状等から肺高血圧が疑われる場合は、胸水の確認と心臓超音波検査を行う。

FRQ8-2

がん薬物療法による肺高血圧症に早期の肺血管拡張薬は有効か？

<ステートメント>

ダサチニブ中止で改善を得られる可能性はある。改善が乏しい場合には、肺血管拡張薬による加療を検討する。

CQ9-1

心毒性のあるがん薬物療法を行う患者に対して定期的な心臓評価は推奨されるか？

<ステートメント>

心毒性のあるがん薬物療法開始時の心エコー図検査・バイオマーカー検査・心電図検査による心臓評価は心不全予防のために提案される。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：C（弱）

合意率：92%（11 / 12 名）

BQ9-2

がん薬物療法を行う器質的心疾患を有する心不全患者に対して定期的な心臓評価は推奨されるか

<ステートメント>

ステージ B 心不全患者に対して、使用開始時に心臓評価（バイオマーカー測定と心エコー図検査・心電図測定）の実施は心不全予防のために検討する。

FRQ9-3

がん薬物療法を行う stageB 心不全患者に対して循環器専門医の併診は推奨されるか？

<ステートメント>

・心筋障害が発症した時の、がん薬物療法の中止・再開の目安（臨床心不全症状のある例とない例や心筋障害の報告のある治療ごとの評価）が望まれる。

・がんサバイバーにおけるフォローアップ期間の目安（小児・AYA 世代・成人・挙児希望の有無などによって区別が必要）が策定されることが望まれる。

・がん薬物療法実施により心不全を発症した患者に対し、心不全発症 2 次予防のための心筋保護薬（ β ブロッカー、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 [ARNI] , ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 [MRB] , SGLT2 阻害薬, アンジオテンシン変換酵素 [ACE] 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 [ARB] , イバブラジン）の導入は有用な可能性がある。

・がん治療関連心機能障害（cancer therapy-related cardiac dysfunction : CTRCD）診断における各バイオマーカーの有所見診断の検査上限閾値の設定が望まれる。

・心筋傷害画像診断モダリティの感度・精度と潜在性心筋傷害検出のためのモダリ

ティ選択基準（心エコー図検査 [GLS 評価ふくめ]、心臓 MRI、心筋シンチグラフィ）の策定が望まれる。

・CTRCD の性差の影響の有無に関する評価が望まれる。

FRQ 10

がん薬物療法として心毒性のある薬剤の投与時に心保護目的に心保護薬(アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 [ARB]、アンジオテンシン変換酵素 [ACE] 阻害薬、 β ブロッカー等、デクスラゾキサソール以外)の投与は有用か？

<ステートメント>

がん薬物療法としてアンスラサイクリンの投与時に心保護目的に、 β ブロッカーの使用が有用である可能性がある。

- 1) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai21/dl/h6.pdf>
令和 3 年(2021)人口動態統計月報年計(概数)の概要
- 2) Lancellotti A et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. Eur Heart J 2016; 37:2768-1801.
- 3) Armenian SH et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2017; 35: 893-911.
- 4) Curigliano G et al. Proposed monitoring and management approach for patients undergoing potentially cardiotoxic anticancer therapy. Ann Oncol 2020; 31: 171-190.

2. 腫瘍循環器学の概念

超高齢社会におけるがん罹患者数増加、および医学の進歩に伴うがん治療成績向上により、がんサバイバーの数が急増しつつある。腫瘍循環器学は、がん治療の完遂とがんサバイバーのアウトカム向上を共通目的とした、新たな学際領域連携(MDT)である。最近、欧米では教育・診療・研究の基盤となる診療ガイドラインが公表されたが、現時点ではエビデンスがまだ不足している。(1)

今後、がん治療前・治療中・治療後に循環器疾患(CVD)を予防・診断・治療するための、質の高い基礎・臨床・疫学研究が必要である。

1) 腫瘍循環器学

腫瘍循環器学では、CVD 既往患者に対するがん治療、およびがん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)が大きな課題である。そもそもがんと CVD はがんサバイバーの二大死因である。更に、喫煙・肥満・慢性炎症等、がんと共通する心血管危険因子(CVRF)も多い。一方、CTR-CVT は、以前から知られていた抗がん剤や放射線治療の心毒性(CTRCD)を含む上位概念である。近年相次いで登場した分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬等はがん治療に革命を起こしたが、同時に心不全・虚血性心疾患・心臓弁膜症・高血圧症・不整脈・血栓塞栓症・心膜疾患など全く新しくかつ多彩な病態(CTR-CVT)を顕在化させた。腫瘍循環器学は、がんサバイバーの生命予後と QOL の向上を目的とする MDT である。

2) 腫瘍循環器学の発展

腫瘍循環器学は、現場レベルの連携から国や学会レベルの連携へと発展した。まず欧米では西暦 2000 年頃から主要ながん治療拠点病院で腫瘍循環器ユニットが設置され、それぞれの病院や地域の医療環境に応じてチーム医療・腫瘍循環器外来・地域医療連携など様々な形へと進化した。(2) その後、国や学会レベルでも 2010 年の国際腫瘍循環器学会(IC-OS)設立や 2013 年の米国国立衛生研究所(NIH)におけるがん(NCI)／循環器(NHLBI)合同ワークショップを機に、世界中のエキスパートにより腫瘍循環器学の過去・現在・未来に関する知見が集約され、取り組むべき課題の明確化とともに、必要なリソースが確保された。(3) 本邦でも 2010 年頃から腫瘍循環器外来の設置が始まり、2017 年には日本腫瘍循環器学会が設立されるなど、学際領域の多職種連携が加速しつつある。(4)

3) 学際領域の診療ガイドライン

腫瘍循環器学という学際領域における診療ガイドラインの作成は容易ではない。その最大の理由の一つは、主要な循環器系の臨床試験ではがん患者が、腫瘍系では CVD 既往患者がそれぞれ除外されており、質・量ともにエビデンスが不足していたことである。(5) 更に、循環器系では心不全(HF)が症候性(Stage-CHF)から非可逆性(Stage-D HF)に進行しな

いように無症候性心機能低下 (Stage-B HF) やリスク因子 (Stage-A HF) を指標にしていたが、腫瘍系ではがん治療中断により生命予後が悪化しないように症候性心不全 (CTCAE-Grade3) を指標にしていたという事情もある。(6)

学際領域の診療ガイドライン作成という共同作業を通じ、がん治療完遂およびサバイバーの予後向上という目標が共有され、用語の統一に加え、がん治療前・治療中・治療後の診療アルゴリズムが確立しつつある。(1)

4) がん治療前の循環器リスク評価

がん治療前の循環器リスク評価は、腫瘍循環器学の診療ガイドラインにおいてすべての患者に対して強く推奨されている。(1)

がん治療開始前に CVRF あるいは症候性 (高度／中等度／軽度) および無症候性 (中等度／軽度) の CVD 既往を見極めることは、リスクに応じ適宜循環器医に相談あるいは併診するための第一歩となる。がん治療前のリスク層別化は、過剰診断による不必要ながん治療中断と過少診断による不本意ながん治療中止の両方を改善することが期待されている。

5) がん治療中の循環器管理

がん治療中には、患者関連・がん関連・がん治療関連の各要因に対し、患者毎の循環器管理が必要となる。(1)

患者関連要因に対しては、CVD 既往あるいは一般的 CVRF に対し、標準的な CVD 二次予防あるいは一次予防を実施する。

がん関連要因に対しては、例えばがん関連血栓塞栓症(CAVT)に対する抗凝固療法において、非がん患者と比べて出血性合併症の発生率が高い場合があること等、がん患者としてのベネフィット／リスク評価が重要である。

がん治療関連要因に対しては、がん治療関連心血管毒性 (CTR-CVT) としての対応が必要である。例えば、ベースラインの治療前リスクが中等度～高度の患者に対するハイリスク治療時には、非侵襲的な画像診断やバイオマーカーによるモニタリング、および CVD 標準治療に準じた二次予防や一次予防が試みられている。また、既に欧米ではアントラサイクリン系抗がん剤の心毒性に対する心保護薬デクスラゾキサンも使用されている (注: 本邦未承認 = ドラッグ・ラグ)。しかしながら、現時点ではまだ CTR-CVT の病態には不明な点が多く、臨床試験の結果も様々である。従って、基礎と臨床をつなぐトランスレーショナル・リサーチの進展が期待されている。(7)

6) がん治療終了後の評価と長期フォロー

がん治療の終了直後および一年後には心機能の評価し、その後は患者関連・がん関連・がん治療関連の各要因に応じて適切な間隔でフォローする。(1)

小児がんサバイバーの長期追跡研究結果では、時代とともにがん治療成績が着実に向上し、

しかも CTR-CVT 合併は減少したことが示されている。しかしながら、例えば 10 代でアントラサイクリン系抗がん剤治療や縦隔への放射線治療を受けた患者が 30 年生存しても、40 代で心不全を発症して亡くなる場合など、晩期合併症の存在が知られていることに注意が必要である。

成人がんサバイバーでも、例えば乳がん患者の長期観察研究から、初期の主要死因は転移・再発であるものの長期生存者の主要死因は CVD であることが示されている。

今後、がんサバイバーの更なる増加が予想されている。従って、リスクに応じた CVRF および CTR-CVT 管理に対応するために、がん治療医・かかりつけ医・循環器医の有機的な連携が必要となる。

7) 今後への課題

腫瘍循環器学という新たなアンメット・メディカル・ニーズへの対応は、診療ガイドラインの作成という学際領域連携を通じ、がん治療完遂と患者アウトカム向上という共通目的を明確化した。同時に、より有効かつ安全ながん治療法の開発や、より感度と特異度の高い CTR-CVT の診断指標の開発など、更なる研究課題も示された。世界に先駆けて超高齢社会を迎えた本邦においても、欧米で先行する診療ガイドライン作成の動きを踏まえつつ、質の高いエビデンスを発信できるような取り組みが期待される。

参考文献

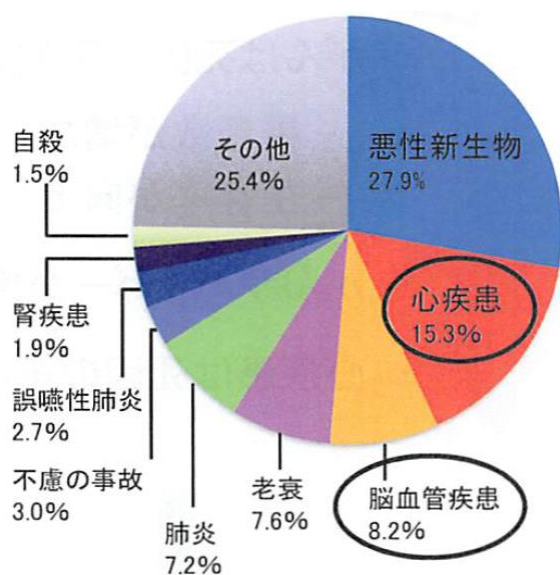
- (1) Lyon AR et al: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Aug 26;ehac244. doi:10.1093/eurheart/ehac244. Online ahead of print.
- (2) Snipelisky D et al: How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. Heart Failure Clin. 13:347-359,2017.
- (3) Shelburne N et al. Changing Hearts and Minds: Improving Outcomes in Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity. Curr Oncol Rep. 21:9, 2019.
- (4) 腫瘍循環器診療ハンドブック. 小室一成 (監), 日本腫瘍循環器学会編集委員会 (編), メジカルビュー社, 東京. 2020
- (5) Levis BE et al: Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? Lancet Oncol. 18:e445-56,2017.
- (6) Dang CT et al: Cardiac Surveillance Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter. J Clin Oncol. 34:1030-1033,2016
- (7) Moslehi J et al: Cardio-oncology: a novel platform for basic and translational

cardiovascular investigation driven by clinical need. *Cardiovasc Res.* 115:819-823,2019.

3. 腫瘍循環器外来の役割

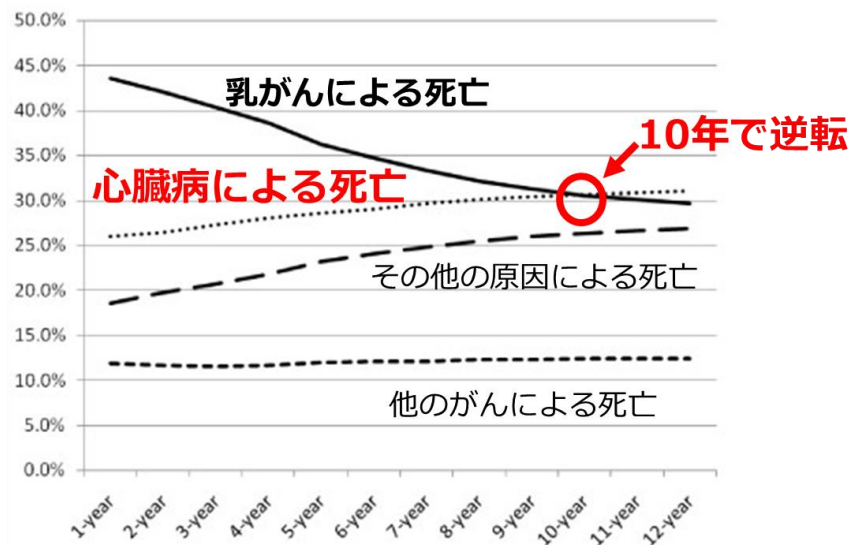
1) 腫瘍循環器外来に求められること

超高齢化社会に近づきつつある本邦をはじめとして、先進諸国において平均寿命の伸びとともに問題になってきたのが、がんと心血管疾患である。日本においても死因の第1位はがんであり総死亡の3割を占めるに至っている。また心疾患は死因の第2位であり、脳血管疾患は第3位であることから(図1)、がんと心血管病だけで死因の半数以上を占めることになる。がんの数が増加したことは、すなわち感染症による死亡者数が減ることで平均寿命が延びたことの裏返しであり、心血管病も同様の事情から増加していると考えられる。したがって疾病構造の変化によって、がんと心血管病の両疾患が合併する頻度が増え、さらにがん治療の治療成績の向上によって、がんの長期生存者いわゆる”がんサバイバー”が心血管病を発症するというケースも増加しており[1](図2)、高齢化する我が国においてもそれは例外なく当てはまる。



厚生労働省 平成29年人口動態統計

図1 日本人の死因とその割合



乳がん10年サバイバーの死亡原因は 乳がん < 心臓病

図2：がんサバイバーはその後心疾患で亡くなるリスクが高い [文献1より改変引用]

こういった背景において課題になってくるのは、がんと心血管疾患が合併した際にどちらを優先して治療するか、もしくは片方の原因によってもう片方の治療が十分に行うことができないなどのケースである。例えば、冠動脈疾患の多枝病変を持つ患者さんががんに対する外科的手術を受ける場合にそのリスクをどのように評価するか。また、元々心機能の低下が認められる患者さんにおいて、心筋障害を合併しやすい抗がん薬の使用の是非をどのように考えるか。このような両疾患が複雑に絡み合ったケースに対して、従来のがんのみもしくは心血管疾患のみを対象にした臨床試験というものは、時として全く参考にならない。そのような場合に必要とされるプロフェッショナルな知識とは、この両者のバランスをいかにとりながら、個々の患者さんにとって最も良い治療方針を立てられるかという点にある。そこで2000年代初頭より米国においては腫瘍循環器外来(Cardio-Oncology Unit)というものが誕生し、こういったがんと心血管病の2大疾患を合併したケースのマネジメント経験の集積及びエビデンスの創出を積極的に行なうようになってきた。もちろん合併領域には、がん患者における血栓症の診断や、特定の抗がん薬における心筋障害の発生など、循環器内科医がとっつきやすい側面もある。しかし腫瘍循環器外来におけるプロフェッショナルな知識というものはそれだけにとどまらない。最も必要とされるのは、いかにがん治療を中断させずに循環器疾患のマネジメントを行っていきけるかという技量である。それに早くから気づいた米国では現在、数多くの腫瘍循環器専門家の育成プログラムを立ち上げ、国

家レベルでそれを行っていけるように様々な側面から活動を広げている。またエビデンスを構築していくことで、その仕組みを世界共通のものにしていこうとしている(図3)。

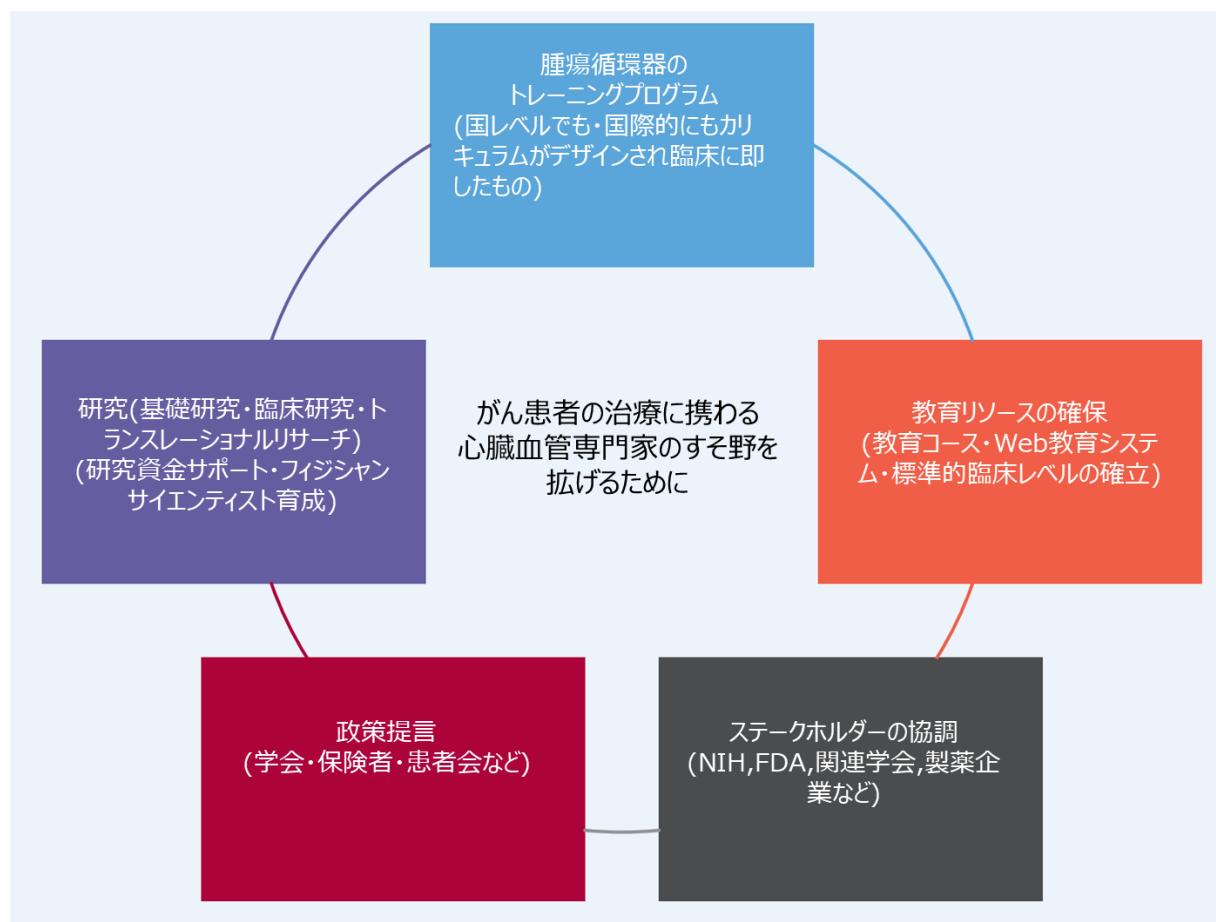


図3：腫瘍循環器のすそ野を拡げ、専門性を拡大するための視点[文献2より改変引用]

以上の観点から、腫瘍循環器領域は循環器内科にとっても新たな役割の場であり、臨床・研究の新たなフロンティア領域であるとも言えるであろう。一方、腫瘍循環器領域においては最も致命的な危機は心血管ではなく「がん」にある。したがって、腫瘍循環器外来で求められるのは、心臓を理由にしてがん治療を止める警官のような役割ではなく、できる限り患者ががん治療を受け続けられるようなサポーターとしての役割である。

具体的に腫瘍循環器外来においては、図4に示すような心血管疾患合併例におけるがんの罹患や、がん治療によって短期的に心血管イベントを起こすもの、そして最近では若年(俗に言うAYA世代)の時にがん罹患してがん治療(特に化学療法と放射線照射)で寛解を得たがんサバイバーにおける、心血管疾患発症が挙げられる。とりわけがんサバイバーでは心血管疾患の発症リスクが極めて高いことと、その後の失われることが懸念される質的生存時間が長いことはあまり知られていない。

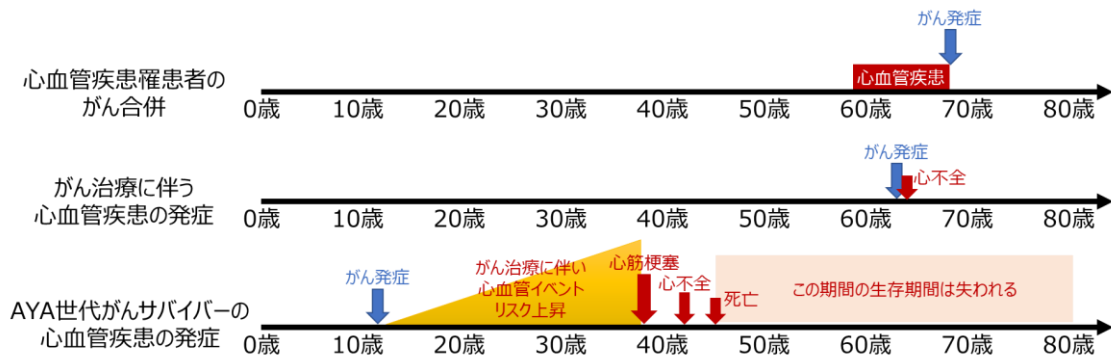


図 4：がんと心血管疾患の関連のパターン [文献 3 を引用改変]

トラスツズマブのようにがん治療によって短期的に心血管イベントを起こす場合には、リアルタイムに心機能障害が起こるため、実際には腫瘍循環器外来においては対処しやすい。また心血管疾患合併例におけるがん治療も、コンサルテーションの範囲で解決するケースが多い。一方、がんサバイバーにおける心血管疾患のマネジメントは、管理が長期に及ぶことおよびがんが寛解した後には定期的なフォローを受けないことが多いため、本来は心血管疾患の発症が非常にハイリスクであるにもかかわらず、定型化した対策がとりにくいのが実情であるため、今後の社会課題となってくる可能性が高い。

2) 腫瘍循環器外来の開設にあたって

腫瘍循環器外来の開設にあたっては、その病院のリソースを勘案したシステムの構築が重要である。

- ・循環器内科のリソース
- ・検査実施のリソース
- ・定型化した実施体制

腫瘍循環器外来において担当医がマネジメントを行う際に念頭に置くべきことを定型化することも重要である。具体的には例えば Brigham and Women's Hospital により提唱された乳がん患者におけるフォローアップを ABCDE 順に記した ABCDEs ステップなどを参考に、各疾患においてどのようなポイントをしっかりフォローしておくかをあらかじめ決定しておくことは、効果的で画一的なアセスメントと介入を実施する上では大切である(表 1)。

	ABCDEs
A	Awareness of risks of heart disease : がん治療が心臓病リスクを高めることの認識と心臓病を示唆する症状を認識すること
	Aspirin : 胸部放射線治療歴のある患者など冠動脈リスク例に対しアスピリン投与を検討
B	Blood Pressure : 高血圧は心血管リスクを高めるため血圧コントロールが必要
C	Cholesterol : 脂質異常症は動脈硬化性疾患のリスク因子であるため脂質異常症の管理が必要 (特に胸部への高線量の照射歴のある患者ではより徹底した管理が必要)
	Cigarette / Tobacco cessation : 禁煙
D	Diet and weight management : 食事療法と体重管理
	Dose of chemotherapy or radiation : 抗がん薬の累積投与量と放射線の総照射線量の把握
	Diabetes mellitus prevention / treatment : 糖尿病のスクリーニングと治療
E	Exercise : 運動療法 (血圧/脂質レベル低下・体重減少・糖尿病発症リスク低下などの効果)
	Echocardiogram : 定期的な心エコー検査の実施

表 1：乳がんサバイバー患者における心疾患予防のための ABCDE [文献 4 より改変引用]

次に腫瘍循環器外来において継続的なモニタリングを実施する際に、何を用いて実施するかに関しては、がん治療による心毒性はその他のタイプの心筋症と比し予後不良の場合もあり[5]、またがん治療の継続を困難にすることもあるため、早期発見・早期介入が推奨されるようになっている[6]。心エコーによるスクリーニングのプロトコルが確立しているトラスツズマブに加え、アントラサイクリン系薬剤による心毒性に関しても、これまでは心筋障害が不可逆性と言われてきたが、近年早期発見と迅速な治療開始により改善を認める可能性も報告されてきているため、トラスツズマブと同様早期発見のため治療中のモニタリングの重要性は増している。

しかし、どのようなモニタリング方法が最も適しているかに関しては、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology; ASCO)、欧州心臓病学会(ESC)、欧州臨床腫瘍学

会（ESMO）、米国心エコー検査学会、欧州心血管イメージング学会など多くの学会で推奨事項は示されているものの、強固なエビデンスに基づく推奨内容は乏しい。

そこでまずはスクリーニングとして用いることのできる検査項目が満たすべき条件を考えてみると、およそ下記のような点に集約されると考えられる。

- 不可逆的な心筋障害が出現する前・非症候性の間に検出可能
- 非侵襲的
- 安価で広く一般的に利用可能
- 再現性があり検者間の差がない(特に無症候性疾患の場合)

以上の要素を心筋障害の評価で比較的良好に用いられるモダリティで比較すると以下の表 2 のようになる。確かに心臓 MRI は検査者間の差が出にくく、また T2 強調画像や遅延造影画像などからは、他のモダリティでは得られない心筋の炎症や線維化を明らかにすることができる。しかし、汎用性や金銭的・時間的コストもかかることから、定期的なスクリーニングとして用いるのは不適當であろう。また核医学検査を用いた心機能評価も再現性・客観性は高いものの、被ばくを伴うことからスクリーニングには向かない。

そのような観点から、心筋障害のスクリーニングとして用いられるのは専ら心エコー検査およびトロポニン I などの心筋障害を示唆するバイオマーカーとなる。

	非症候性心筋 障害検出可能	非侵襲的	安価で普及し ている	再現性あり
心エコー検査	○	○	○	△
BNP/NTproBNP	X	○	○	○
Troponin I	○	○	○	○
心臓 MRI	○	△	X	○
核医学検査(MUGA)	X	X	△	○

表 2：スクリーニングに使用できる各モダリティの特徴 文献[7]を参考に筆者が作成

検査の実施体制に関しては、各病院において様々な事情があるため、画一的なシステムを推奨することは難しいことが想定される。ただし、腫瘍循環器外来における多くの評価が心電図・心エコーをはじめとする生理検査であるところを鑑みると、特に臨床検査技師のリソースをどの程度活用するかが安定的な腫瘍循環器外来の運営には欠かせない。そのため、検査室スタッフに対しては、がん治療と心血管疾患との関連や、腫瘍循環器外来による介入の重要性というものを繰り返し検査室スタッフに説明していくことが大切である。

3) 腫瘍循環器外来の展望

今後の腫瘍循環器外来の展望として重要な点は

- ・ 知見の一般化
- ・ データ創出

が挙げられる。一つ目の知見の一般化であるが、エビデンスがまだ乏しい本領域において、手探りで診療・対応にあたっている循環器内科医が大多数であることは想像に難くない。抗がん薬の副作用に関しても、発生頻度が多くなく、抗がん薬自身の使用経験が乏しい中で心血管疾患のリスク評価を行うのは難易度が高い。そのため、本ガイドンスを含め腫瘍循環器外来において着目・評価すべきポイントをできるだけ一般化することが非常に重要である。現在腫瘍循環器学会が中心となり、本ガイドンスの他にも参考書籍や解説動画が発信されている。また複数の要素をもつ症例のアセスメントの実際に関して、case based conference などを通して経験を共有する試みも必要であろう。

次に重要な点は日本からのデータ創出である。レジストリに関しては、特に免疫チェックポイント阻害薬投与例における心筋炎は海外での報告の致死率の高さから、国際レジストリが構築され、臨床的特徴の報告[8]が行われている。また本邦でも『脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画』[9]にも検討課題として示され検証の対象となっている[10]。

登録研究による実態把握の先には、心血管疾患発症予防・改善のための介入試験が必要であり、これらの試みは海外でも以前小規模で取り組み自体は決して多くない。本邦においても継続的に取り組んでいくことで、本ガイドンスの将来の改定に資する有効なエビデンス創出を可能にしていくことを、目指すべき最大の展望としてあげたい。

文献

- 1) Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Breast Cancer Res. 2011 Jun 20;13(3):R64.
- 2) J Am Coll Cardiol. 2019 May 7;73(17):2226-2235. Preparing the Cardiovascular Workforce to Care for Oncology Patients: JACC Review Topic of the Week. Hayek SS
- 3) Armstrong GT et al. NEJM 2016 374 833-42
- 4) Montazeri K, Unitt C, Foody JM, et al. ABCDE Steps to prevent heart disease in breast cancer. Circulation. 2014; 130: e157-e159.
- 5) Felker GM, et al. N Engl J Med 342(15):1077-84, 2000
- 6) J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35:893-911
- 7) Eur Heart J. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801
- 8) Power JR, Alexandre J, Choudhary A, et al. Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. Circulation. 2021;144(18):1521-1523.
- 9) 脳卒中と循環器病克服 5 ヵ年計画 2021 年 日本脳卒中学会・日本循環器学会 (https://www.j-circ.or.jp/five_year/)
- 10) AMED(令和 2-4 年度)革新的がん医療実用化研究事業: 免疫チェックポイント阻害薬の安全な使用に資する irAE 心筋障害スクリーニング手法と危険因子の探索研究班 (<https://www.md-ici.jp/>)

4. がん診療における循環器医との連携

平均寿命の延長とともに、がんと心血管疾患の罹患者数は増加している。現在、がんは日本における死因の第一位であり、心血管疾患を合併したがん患者の頻度は増加していると考えられる。さらにがんに対する治療開発と進歩により、多くのがん種において治療成績が改善されつつある。特に分子標的薬に代表される新規薬物療法の開発と臨床導入により、長期生存が可能となったがん患者が増加している。従来からの殺細胞性抗がん剤や放射線治療による心血管毒性のみならず、新規薬剤による不整脈、心不全、深部静脈血栓などに代表される心血管毒性も問題となっている。がん患者における心血管疾患には、1) 治療開始前から存在する合併症（がんとの関連を問わない）、2) 治療施行時に発症する早期の治療関連合併症、3) 治療終了後に発症する晩期の治療関連合併症に大別される。1) と 2) に関しては、がん治療自体を施行困難・継続困難とするリスクを生ずる。さらに 3) ではいわゆるがんサバイバーに発症するため、心血管合併症による生活の質低下や生存リスクに繋がる。また、がん治療の進歩には患者を対象とした臨床試験が不可欠であるが、特に介入を伴う臨床試験では心血管合併症を有する患者は一般的に除外されていることが多い。このため、心血管疾患を有するがん患者に対する適切な治療介入や毒性管理などは、多くの場合未確立である。これらの評価・管理は腫瘍医のみでは困難であり、循環器医との連携が必要であることは明らかである。上記の通り、がん患者に合併する心血管疾患は、治療開始前から、治療中および治療終了後のフォローアップ期まであらゆる治療相におよぶ。また、治療開始前に心血管疾患を発症していなくても、適切なベースライン評価により、心血管疾患の発症リスク評価や必要に応じて予防的対応が可能となる。さらに治療中あるいは治療後に心血管疾患を発症した場合、既に循環器医にフォローされていることは、より迅速かつ適切な評価・管理と治療介入に繋がることが期待される。そのため、循環器医と腫瘍医との連携は、可能な限り治療開始前から、かつ継続的に行われることが望ましい。一方、一般的にがん治療に精通している循環器医は多くないため、がん治療に対する心血管疾患のリスクを適切に判断することは容易でないと考えられる。以上から、循環器医と腫瘍医との円滑かつ効果的な連携のためには、相互理解が必須である。多くの医療機関において、循環器医と腫瘍医との緊密な連携が未実施あるいは始まったばかりであると思われる。連携の成熟によって、現在のがん患者の心血管疾患の適切な評価・管理が行われるのみならず、リアルワールドデータの集積が可能となり、将来的には心血管毒性を減じてがん患者の生活の質/予後を改善させる新たなフォロー方法や治療開発に繋がることが期待したい。

5. 「がん治療後の心機能マネジメント」に関して

近年、がん治療において手術技術の向上やがん薬物療法、放射線療法、支持療法の進歩が認められている。がん薬物療法の進歩としては、古典的な細胞障害性抗がん薬から、最近では選択性の高い分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬をはじめとした抗体薬を積極的に使用するようになり、がんの予後は改善している。生存期間の延長が得られることで、がん治療関連死や合併症を発症し生活の質の低下を来すがんサバイバーが増加する可能性があり、がん治療を開始する前から包括的な副作用の管理が求められる。

特にがん治療が必要になることが多い高齢者では、高血圧症や糖尿病、脂質異常症などを有することが多く、心血管合併症を発症しやすい背景があるため、がん治療に関連した心血管合併症への対応を要する。心血管合併症は軽症なものから致死的なものまで様々であるが、重要なことは「適切な介入を行うことで心血管合併症の予防もしくは重症化を防ぎ、有効な薬物療法を中断もしくは減量させないようにすること」と「がん治療後に心血管合併症による生活の質の低下や治療関連死亡を起こさないこと」である。心血管合併症は治療中もしくは治療後の早期に発症する急性期、亜急性期のものからがん治療数年後の晩期に発症する場合もあり、発症年齢や併発疾患、治療の種類、がん種別に応じて合併症管理が必要な期間は様々である。以上から、腫瘍内科医はがん治療中に生じる心血管合併症のリスク評価を行い、必要に応じて循環器内科医と連携を取り合併症管理の介入を依頼することが重要である。実際に、アンスラサイクリン系薬剤による心機能障害に至った患者に対して循環器内科医の介入の有無で予後を検討した研究では、介入群の方が心保護薬内服アドヒアランスの向上と生命予後の改善が認められている。¹⁾

がん治療中に発症する心血管イベントに対する診断や治療、管理方法に関して、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC)²⁾ や米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO)³⁾、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO)⁴⁾ などからガイドラインが公表されており、がん治療に伴い発症する心血管合併症が注目されている。がん薬物療法を開始する前に心エコー図検査や心電図検査といった心機能評価を施行することや高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満といった生活習慣病の是正ならびに禁煙指導を行い³⁾、心血管合併症発症リスクに対応し心血管合併症を最小限にすることが言及されている。がん治療後の心血管合併症としては、心筋障害と心不全、冠動脈疾患、不整脈、高血圧症、血栓塞栓症、末梢動脈疾患、肺高血圧症、弁膜症、心膜炎や胸水貯留が挙げられており²⁾、薬剤を使用する前に高頻度で発症する心血管合併症を確認しておく必要がある。

特にがん治療に伴う心筋障害と心不全は、がん治療関連心機能障害 (CTRCD: cancer therapeutics-related cardiac dysfunction) と表現され、主にアンスラサイクリン系薬剤

や抗 HER2 抗体薬で問題となるが、最近ではチロシンキナーゼ阻害薬やプロテアソーム阻害薬においても発症が報告されている。この中でも、アンスラサイクリン系薬剤による CTRCD の予後は不良であることが報告されており⁵⁾、がん薬物療法中の心血管イベントの中では特に注意すべきである。CTRCD は「がん治療中に心不全症状の有無に関わらず、左室駆出率(LVEF)値がベースラインよりも 10%以上低下しかつ施設基準下限値を下回る状態」と定義されている。しかし、施設基準下限値は 50～55%の間でありかつ各種ガイドライン間でも基準値が異なっているが、本ガイドラインでは LVEF 下限値を 50%と定義した。

CTRCD 発症時の対応は、当該治療薬の中止と心保護薬（アンギオテンシン変換酵素阻害薬:ACE 阻害薬もしくはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬:ARB または β 遮断薬）の開始、ならびに心血管毒性の低い代替治療薬への変更を検討する⁴⁾。がん治療中ならびに治療後の心機能のフォローアップに関しては、アンスラサイクリン系薬剤や抗 HER2 抗体薬では、少なくとも治療後 1～2 年は無症候であっても心エコー図検査を行うことが推奨されている^{3),4),6)}。

また最近では CTRCD が顕在化する前の潜在性心筋障害をとらえる指標として Global longitudinal strain (GLS)が注目されている。治療前に GLS 値測定を行い治療経過中に GLS 値変化率が 12～15%となった時点で潜在性心筋障害があると判断し^{2),4),7)}、心保護薬の介入を検討する⁴⁾。実際に、この潜在性心筋障害の時点で心保護薬を介入した場合に LVEF 値低下を有意に抑制したことが報告されており⁸⁾、今後更なるエビデンスの集積が待たれる。一方、この GLS 値のみ低下した潜在性心筋障害だけでがん治療を中断ならびに減量はすべきではなく留意が必要である。^{2),4)}

がん薬物療法以外にも、縦隔領域への放射線照射（放射線単独では 30Gy 以上、もしくは 30Gy 未満でもアンスラサイクリンと併用あり）は CTRCD の高リスク因子³⁾ならびに冠動脈疾患や弁膜症を晩期に発症するリスク因子^{2),4)}である。縦隔に好発するホジキンリンパ腫ではアンスラサイクリンならびに放射線治療を行うことが多く、治療後 20 年以降の累積心血管合併症発症率が 20～50%と高率であることが報告されている⁹⁾。放射線治療を施行した場合には治療後晩期においても合併症管理を行うことが求められており、患者に対し治療後の心血管合併症発症リスクが高くなることを伝え、生活習慣病発症の予防と是正や禁煙指導を行う²⁾。また 1 年ごとに身体診察や採血、心電図や胸部レントゲンを施行し、無症候であっても放射線治療後の弁膜症をスクリーニングするために心エコー図検査を放射線治療後 10 年目に一度施行し、以降は 5 年ごとに確認することが推奨されている¹⁰⁾。

その他の心血管合併症としては、虚血性心疾患や QT 延長、心房細動をはじめとした不整脈ならびに高血圧が比較的頻度の高い合併症として挙げられる。合併症管理としては、各合併症に関連する症状の問診や定期的な心電図検査、血圧のモニタリング、増悪因子である生活習慣病の是正を行う。不整脈に関しては併用薬剤の相互作用や電

解質異常の確認と是正ならびに高血圧症に関しては降圧剤の開始や増量を行い、重症もしくは対応を講じても管理が難しい場合には当該治療の中断を行う^{2),6)}。

これらの心血管合併症発症後に、当該治療薬の再開を検討する場合は、心血管障害の原因となる治療を継続することのリスクとベネフィットを考慮した上で循環器内科医と緊密に連携して決定すべきである³⁾。

がん薬物療法の投与中ならびに治療後は様々な心血管合併症を生じるため、各合併症の適切なモニタリングならびに早期治療介入を行うことで、高い生活の質を維持しながら有効ながん治療を遂行することが重要である。一方で、がん治療における心血管合併症の管理方法はまだエビデンスが十分でなく、今後の基礎研究や臨床研究におけるエビデンスの蓄積からより最良のマネジメントを構築していくことが課題である。

- 1) Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, Buechel RR, Kuster GM, Kaufmann BA, Pfister O. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail.* 2013; 19:629-34.
- 2) Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37:2768-2801
- 3) Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35:893-91
- 4) Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020; 31:171-190
- 5) Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342:1077-84

- 6) Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, Farnault L, Charbonnier A, Mirabel M, Champiat S, Cohen-Solal A, Cohen A, Dolladille C, Thuny F. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020; 9:e018403
- 7) Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27:911-39
- 8) Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol. 2021; 77:392-401
- 9) Van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 ;1:323-330
- 10) Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC; European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013 ;14:721-40

1. CQ 1

がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLS の計測が推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLS の計測が提案される。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：C（弱）

合意率：92%（11 / 12 名）

1) 本 CQ の背景

本 CQ では、がん治療関連心筋障害の発症もしくは抗がん薬投与後の左室駆出率の低下の予測に GLS が有用か否かを検討した。さらに、抗がん薬投与後に、GLS の低下をガイドにして心保護薬の投与を決定する場合と、左室駆出率の低下をガイドにして心保護薬の投与を決定する場合を比較して、どちらが心機能（左室駆出率）の保持に有用か否も検討することも目的とした。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、抗がん薬治療が施行されたがん患者を対象とし、「GLS ガイド下でのフォロー」と「左室駆出率ガイド下でのフォロー」を比較して、「がん治療関連心筋障害の発症」「心不全の発症」「心保護薬投与のタイミング」の3項目について評価した。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 31 編が抽出され、ハンドサーチ 1 編を加えた計 32 編がスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 1 編¹⁾を対象に定性的システマティックレビューを実施した。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存率

本研究¹⁾は抗がん薬投与後に、GLS ガイド下に心保護薬であるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）もしくは β 遮断薬の投与の可否を決定した場合と、左室駆出率ガイド下に心保護薬の投与の可否を決定した場合と比較して、抗がん薬投与後の左室駆出率の低下が抑えられるか否かを検討した。主要エンドポイントである、左室駆出率の変化は2群間で有意差は認められなかった。しかしながら、心保護薬投与群のみの解析においては、左室駆出率の低下度合いは GLS ガイド下の方で有意に抑えられた。

エビデンスの強さ：A（強）, B（中）, **C（弱）**, D（非常に弱）

(2) 死亡率

特に有害事象の発生は認められなかった。

エビデンスの強さ：A（強）, B（中）, **C（弱）**, D（非常に弱）

5) システマティックレビューの考察・まとめ

(1) 益

抗がん薬投与後に、GLS ガイド下に心保護薬の投与の可否を決定した場合、左室駆出率ガイド下に心保護薬の投与の可否を決定した場合と比較して、抗がん薬投与後の左室駆出率の低下が抑えられることが証明された有益な研究であった。また、GLS の測定はルーチンの心エコー図検査の継続で可能であるため、有益な検査法である。

(2) 害

GLS はルーチンの心エコー図検査で取得した画像を解析することで計測できるが、スペックルトラッキング法の解析ソフトを有していない施設では GLS の計測ができない。

(3) 患者の価値観・嗜好

特に影響を与えないと考える。

(4) コスト・資源

GLS の測定は、ほぼルーチンの心エコー図検査の範囲内で可能であるため、解析ソフトを有している施設では、コストや資源に影響を与えない。

(5) まとめ

抗がん薬投与後の左室駆出率の低下（もしくは心不全の発生）の予防に対して、GLS ガイド下に、心保護薬の投与の可否を決定した場合と、それ以外の指標をガイド下（特に左室駆出率）に心保護薬の投与の可否を決定した場合とを比較した研究を検索した。GLS のみのシングルアームもしくは後ろ向きの研究は散見され、いずれも GLS の有用性が証明されている。RCT 研究に関しては、この 2021 年に発表された SUCCOUR study¹⁾ (J Am Coll Cardiol 2021;77:392–401) のみであった。本研究は、抗がん薬投与後の定期的な心エコー図検査で、GLS の計測が推奨されることを示した有用な RCT であるといえる。また、海外で行われた RCT であるが、日本でも十分に適応できる結果である。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した WG 委員は 12 名であった。委員からの事前申告に基づき、経済的 COI・アカデミック COI による推奨決定への影響はないと判断した。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案を提示し、推奨決定の協議と投票の結果、12 名中 11 名(92%)が原案に賛同し合意形成に至った。

【文献】

1) Thavendiranathan P et al. J Am Coll Cardiol 2021;77:392–401

2. BQ2

がん薬物療法中に心血管イベントを発症した患者に対して、がん薬物療法を継続することは推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法が有効でかつ心血管イベントが軽度であり治療継続が可能と判断できる場合は、モニタリングと対症療法を行いながら治療継続を検討する。一方、治療継続が困難と判断される場合は、がん薬物療法を中止し、心血管毒性の少ない抗がん薬による代替療法について検討する。

1) 本BQの背景

がん薬物療法の進歩によりがんの予後は改善しているが、一部の抗がん薬は心血管イベントを来することが知られる。心血管イベントは、軽症なものから心不全や冠動脈疾患、肺塞栓症、致死的不整脈など重篤なものまで多岐に渡る。また、心血管イベントは抗がん薬の種類によって可逆的なものと非可逆的なものがあるため、使用する薬剤による心血管合併症の特徴を熟知しておく必要がある。がん治療の現場では、心血管イベントを発症した患者に対し、がん薬物治療の継続が可能かについて慎重に検討する。

2) 解説

がん薬物療法施行中に心血管イベントを発症した場合は、その後の治療継続の可否を心血管イベントの重症度ならびに可逆性かどうかに応じて検討すべきである。

また、心血管イベント発症時の適切な管理と不必要ながん薬物療法の中断を避けるために、循環器内科医と腫瘍内科医の間で早期から密な連携をとりながら診療を行うことが推奨されている¹⁾。実際に、アンスラサイクリン系薬剤による心機能障害に至った患者に対して循環器内科医の介入有無で検討した研究では、介入がある群の方が心保護薬内服アドヒアランスの向上と生命予後の改善が認められている²⁾。

がん薬物療法施行中に発症する心血管イベントに対する診断や治療、管理方法に関して、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC)³⁾や米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO)⁴⁾、欧州腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO)¹⁾などからガイドラインが公表されている。心血管イベントは、心筋障害と心不全、冠動脈疾患、不整脈、高血圧症、血栓塞栓症、末梢動脈疾患、肺高血圧症、弁膜症、心膜炎や胸水貯留と多岐に渡る。がん薬物療法に伴う心筋障害と心不全は、がん治療関連心機能障害 (CTRCD: cancer therapeutics -related cardiac dysfunction) と表現され、

CTRCD は「がん薬物療法施行中に心不全症状の有無に関わらず、左室駆出率(LVEF)値がベースラインよりも 10%以上低下しかつ施設基準下限値を下回る状態」と定義されている。本ガイドラインでは LVEF 下限値を 50%と定義した。

がん薬物療法施行中に重篤な心血管イベント (LVEF が 50%未満¹⁾、虚血性心疾患の発症³⁾、薬剤管理不能な不整脈や致死的不整脈の発症^{3),5)}、高血圧緊急症^{3),5)}など) を発症した場合は、がん薬物療法を中止する。治療再開に関しては、当該イベントの改善後に適切な支持療法を行いながら心血管イベントの発症頻度が少ない代替療法を検討する¹⁾。特にアンスラサイクリン系薬剤による CTRCD は非可逆性であることが多くその予後も不良である⁶⁾ことから、治療終了後も適切な経過観察と支持療法の継続が必要である。

心血管イベントが軽度な場合には、当該治療薬の心血管イベントが可逆性であることや治療の有効性が高く治療中断による不利益が大きいこと、適切な支持療法と経過観察が可能(患者アドヒアランスも含め) であれば、患者へ治療継続の同意を得た上でがん薬物療法の継続を検討する。

- 1) Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020; 31:171-190
- 2) Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, Buechel RR, Kuster GM, Kaufmann BA, Pfister O. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail*. 2013; 19:629-34.
- 3) Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37:2768-2801
- 4) Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35:893-911
- 5) Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, Farnault L, Charbonnier A,

Mirabel M, Champiat S, Cohen-Solal A, Cohen A, Dolladille C, Thuny F. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9:e018403

- 6) Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342:1077-84

3. CQ3

心血管疾患の合併のある HER2 陽性乳がん患者に対してトラスツズマブおよびペルツズマブ投与は推奨されるか？

<ステートメント>

投与前の循環器内科医師との協議と治療中のモニタリングを前提に、トラスツズマブおよびペルツズマブ投与を提案する。

推奨の強さ: 弱い

エビデンスの強さ: C (弱)

合意率: 100% (12/12)

1) 本 CQ の背景

HER2 陽性乳がん患者に対するトラスツズマブおよびペルツズマブの投与は、初期治療でも転移・再発治療でもその有用性が示されている^{1,2)}。しかしながら副作用に心機能障害が知られ、重篤な心障害のある患者には禁忌であり、投与前から心機能の低下がある患者については慎重投与が求められている^{3,4)}。本 CQ では、ベースラインで心機能低下を有する患者にトラスツズマブおよびペルツズマブを投与することについての益と害について検討した。

2) アウトカムの設定

心機能低下を伴う HER2 陽性乳がん患者を対象に、キードラッグであるトラスツズマブやペルツズマブを投与することの有用性と安全性について、生存期間の延長、無再発生存期間の延長、腫瘍増悪までの期間の延長、治療関連死の発生、心毒性の発現を主要なアウトカムに設定し、それぞれ質的システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 351 編が抽出された。一次スクリーニングで 28 本の論文が抽出され、二次スクリーニングで 18 本の論文が抽出された。定性的システマティックレビューを行った。

Key word: breast neoplasms, antibodies, monoclonal ErbB-2, cardiovascular diseases, cardiotoxicity, trastuzumab, pertuzumab

4) システマティックレビュー結果

(1) 有用性

有用性については、1 本のコホート研究（後ろ向き単施設）で生存期間の延長が示されている⁵⁾。心機能低下を伴う患者を対象とし、抗 HER2 薬投与による無再発生存期間の延長や腫瘍増悪までの期間の延長について検討された論文はこれまで報告されていない。有用性について、対象となる研究が少なく一貫性は評価できないことも加味して、エビデンスは弱い。

（2）安全性

安全性については、1 本の介入研究（前向き多施設共同）⁶⁾と 1 本の観察研究（後ろ向き単施設）⁵⁾で治療関連死の発生について検討され、いずれも直接性が高いものであった。このうち介入研究では、コントロール群の設定はなかったが、心機能低下患者 30 人にトラスツズマブを投与した際に心原性の死亡例はなかった⁶⁾。一方、観察研究では心機能低下患者で 20 人中 2 名（1 人は投与開始後 3 年、1 人は投与開始後 10 年）に死亡例があり（コントロールと比べてオッズ比 8.89）、いずれの患者も左乳房への放射線照射とアンストラサイクリンの投与歴があった⁵⁾。これらは、直接性は高いが、バイアスリスクを含むことや非一貫性の可能性があり、強いエビデンスとは言えない。心毒性の発現については、1 本の介入研究（前向き多施設共同）⁶⁾と 4 本の観察研究（すべて後ろ向き）がありいずれも直接性は高いものであった^{5,7-9)}。このうち、介入研究では 30 例中 3 例（10%）でトラスツズマブ投与による心機能低下、観察研究では 86 例中 21 例（24%）で心機能低下を認めている（対照は 2.8%）⁶⁾。よって心機能低下患者でトラスツズマブ投与による心機能低下発生例が多いと考えられた。また、観察研究の 1 本ではトラスツズマブ投与によって左室駆出率（left ventricular ejection fraction; LVEF）低下について有意差はないが、症候性心不全の発生が心機能低下群で多かった、と報告している⁵⁾。このように、心エコー上の心機能低下をアウトカムと考えると、対照群と比べて心機能低下症例群で発生率は高くなるが、大半の論文の論調は、LVEF は下がるが、重篤な心疾患発生には至りにくい、と指摘している。いくつかの試験では、心機能低下群に対して、トラスツズマブ投与前より循環器科医師の診察のもと、患者それぞれの状態に応じて適宜 ACE 阻害剤や β -ブロッカーが使用されており、循環器科の医師と協同してトラスツズマブの投与を行っていくことの重要性を述べていた^{6,10,11)}。

5) システマティックレビューの考察・まとめ

以上のように有用性、安全性に関し後ろ向きの観察研究が多く、エビデンスとしては C（弱）と考える。

推奨の強さについては、益については生存期間の延長が示唆され、害については心機能低下は認められるものの概ね重篤な心疾患の発生には至っていない。従って、心機能疾患のある患者に対しても、抗 HER2 薬の高い有効性を得る機会を失うのを避け、その投与前や投与中に循環器科と共同し慎重に投与する前提において、益が害を上回りトラスツズマブおよびペルツズマブを投与することを提案（弱く推奨）する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した WG 委員は 12 名であった。委員からの事前申告に基づき、経済的 COI・アカデミック COI による推奨決定への影響はないと判断した。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案を提示し、推奨決定の協議と投票の結果、12 名中 12 名(100%)が原案に賛同し合意形成に至った。

【文献】

- 1) von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 122-131.
- 2) Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 724-34.
- 3) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-92.
- 4) Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-Associated Cardiac Adverse Effects in the Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3859-3865.
- 5) Nowsheen S, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e008637.
- 6) Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 175: 595-603.
- 7) Bergamini C, Dolci G, Rossi A, et al. Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: One step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 349-353.
- 8) Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study. *Oncologist*. 2013; 18: 795-801.
- 9) Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2012; 23: 897-902.
- 10) Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Heart Fail Rev*. 2019; 24: 977-987.
- 11) Florido R, Smith KL, Cuomo KK, et al. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.

4. BQ4

血管新生阻害薬投与中の患者に対し、血圧管理が必要か？

<ステートメント>

血管新生阻害薬投与中の患者に対して、非がん患者と同等の血圧コントロールをすることが望ましい。ただし、血圧管理の適応や強度は個別に判断する必要がある。

1) 本 BQ の背景

血管新生阻害薬は、血管新生を阻害し、高血圧を発症することが知られている。血管新生阻害薬投与中のがん患者の至適血圧を示すエビデンスは存在しないが、非がん患者に合わせた血圧コントロールが必要であると考えられる。

2) 解説

がん細胞の増殖、進展には腫瘍血管新生が不可欠であることが広く知られている。がんの血管新生の中心的役割を担っているものに血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) ファミリーが含まれる。VEGF (あるいは VEGF-A) が細胞膜表面の VEGF-1,-2 と結合すると VEGF-1,-2 は二量体化によりチロシンキナーゼを活性化し、血管内皮細胞の増殖、運動能の増加、血管の浸透性を亢進させ、血管新生を促進する。血管新生阻害薬はこれらのシグナル伝達を阻害することによって腫瘍の増殖を抑える効果を有するため、各がん腫に使用されている。がんの治療効果を評価した血管新生阻害薬の RCT は多いが、血管新生阻害薬による薬剤誘発性高血圧に対する降圧薬の選択や降圧目標の評価を目的とした RCT は確認できなかった。高血圧は脳卒中、心血管疾患のリスク因子であり、^{1,2)} 日本人においても高血圧が脳心血管疾患に関わっていることが示されている。^{3,4)} そのため、各個人のリスク因子に応じた血圧コントロールが求められているが、血圧管理では生活習慣の改善 (減塩、運動習慣、禁煙、節酒などの制限) や服薬や家庭血圧測定など一定の負担を強いることになる。血圧管理のエビデンスは非がん患者の長期予後改善を示しているが、血管新生阻害薬を投与するがん患者の予後は、各がん患者によって異なるため、予後が限られたがん患者にとっても血圧管理による利益があるのか議論の余地が残る。一方、長期予後が期待できるがん患者にとっては、非がん患者と同等の利益が見込まれると考えられる。

血管新生阻害薬による高血圧の頻度は、薬剤により異なる。ベバシズマブの投与患者を対象とした 19 の RCT をまとめたメタ解析では、ベバシズマブの投与による血圧上昇のリスクは RR5.38 (95%CI3.63-7.97) であった⁵⁾。また、チロシンキナーゼ阻害薬による高血圧の発症率は 23.0%-49.7%であった^{6,7)}。治療開始前の高血圧の有無^{6,8-10)}、投与量^{5,11)}、がん腫^{5,11)}、高齢¹²⁾、BMI⁶⁾、血清クレアチニン値⁸⁾ が血圧上昇のリスクと関連している可能性がある。薬剤の副作用では被疑薬の減量・休薬が治療の原則であるが、抗がん薬においては代

替薬が少ないため、被疑薬の減量・休薬が治療の停滞を招き、がんの予後を悪化させる恐れがあることから、抗がん薬による薬剤誘発性高血圧は、降圧薬によって血圧をコントロールしながら被疑薬を継続することが多い。血管新生阻害薬誘発性高血圧の治療目標は効果的ながんに対する治療効果を確保しながら、脳卒中、心筋梗塞、心不全における短期的なリスクを軽減することにある。血管新生阻害薬の致死合併症を検討したメタ解析では、対照群と比較して血管新生阻害薬では致死合併症のリスクは 2.23 (95% CI, 1.12-4.44; $p=0.023$) に上がると報告している¹³⁾。

血管新生阻害薬誘発性高血圧に対して、どの薬剤が有効であるかを比較した RCT は存在しない。日本高血圧学会の『高血圧治療ガイドライン 2019』では、治療開始前に高血圧がある場合には厳格な降圧を図り、高血圧が発症した場合には、該当薬の減量や休薬を考慮するとともに、通常の降圧薬を用いた治療を行うが、状況によってレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系阻害薬あるいはCa拮抗薬を推奨する報告もあると記載されている¹⁴⁾。再発腎細胞がん患者に対するメタ解析で RAA 系阻害薬を投与した患者では生存を改善したという報告がある¹⁵⁾。また、他の降圧薬に比べて利尿薬以外のすべてのクラスの降圧薬が有効であったという報告もある¹⁶⁾。

以上より、血管新生阻害薬投与中の患者は、非がん患者に合わせた血圧コントロールをする必要があると考えられた。また、治療抵抗性高血圧の場合は高血圧専門医への紹介や相談が望ましいと考えられる。

【文献】

1. Imano H, Kitano A, Sato S, et al: Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 40:1571-1577, 2009
2. Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al: Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res.* 35:947-953, 2012
3. Takashima N, Ohbubo T, Miura K, et al: Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens.* 30:2299-230, 2012
4. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, et al: Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens.* 22:273-280, 2009
5. An MM, Zou Z, Shen H, et al: Incidence and risk of significantly raised blood pressure. *Eur J Clin Pharmacol* 66:813, 2010
6. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al: Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*

121:311-319, 2014

7. Liu B, Ding F, Liu Y, et al: Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients. *Oncotarget* 7:67662, 2016
8. Nishihara M, Morikawa N, Yokoyama S, et al: Risk factors increasing blood pressure in Japanese colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Pharmazie* 73:671, 2018
9. Hatake K, Doi T, Uetake H, et al: Bevacizumab safety in Japanese patients with colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 46:234, 2016
10. Wicki A, Hermann F, Prêtre V, et al: Pre-Existing Antihypertensive Treatment Predicts Early Increase in Blood Pressure during Bevacizumab Therapy: The Prospective AVALUE Cohort Study. *Oncol Res Treat* 37:230, 2014
11. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al: Increased Risk of High-Grade Hypertension With Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*, 23:460, 2010
12. Sorio R, Roemer-Becuwe C, Hilpert F, et al: Safety and efficacy of single-agent bevacizumab-containing therapy in elderly patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Subgroup analysis of the randomised phase III AURELIA trial. *Gynecologic Oncology* 144:65, 2017
13. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, et al: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for the. *Journal of Clinical Oncology* 30:871, 2012
14. 高血圧治療ガイドライン 2019: 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版
15. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al: Angiotensin System Inhibitors and Survival Outcomes in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 21 (11): 247, 2015
16. Bottiglieri S, Muluneh B, Sutphin S, et al: Blood pressure control in patients. *J Oncol Pharm Practice* 17:333, 2010

5. CQ 5-1

プロテアソーム阻害薬（カルフィルゾミブ）を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨されるか？

<ステートメント>

プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価を行うことを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：D（非常に弱）

合意率：100%（12 / 12 名）

1) 本 CQ の背景

(1) 多発性骨髄腫患者は心血管疾患高リスクである

多発性骨髄腫は、骨髄または骨髄外でクローナルな形質細胞が増加する造血器腫瘍性疾患であり、高カルシウム血症、腎障害、貧血、骨病変を主な症状として発症する。我が国 2015 年における粗罹患率は 10 万人あたり 5.61 人（男性 6.04 人、女性 5.20 人）、診断時年齢中央値は 67 歳。高齢好発のため高血圧、脂質異常症、糖尿病などの併存率も高く、米国の後方視的コホート研究によれば約 2/3 の患者で虚血性心疾患、不整脈、慢性心不全を併存していた。^{1, 2)} さらに免疫グロブリン軽鎖（AL アミロイド）沈着による心臓アミロイドーシス、静脈血栓塞栓症、過粘稠度症候群、クリオグロブリン血症だけでなく、高カルシウム血症³⁾、腎不全³⁾、貧血^{4, 5)}も心血管合併症の発症/増悪に関連する。中でも AL アミロイドーシスは 12-15%に合併し⁶⁾、心不全合併例の予後は極めて不良である。⁷⁾

(2) プロテアソーム阻害薬は多発性骨髄腫治療のキードラッグである

多発性骨髄腫は、プロテアソーム阻害薬（ボルテゾミブ、イキサゾミブ、カルフィルゾミブ）、免疫調整薬（immunomodulatory drugs：IMiDs、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド）、抗 CD38 抗体薬（ダラツムマブ、イサツキシマブ）、抗 SLAMF7 抗体（エロツズマブ）、B 細胞成熟抗原（B cell Maturation Antigen：BCMA）を標的とする CAR-T（キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞：Chimeric Antigen Receptor induced T-cell）細胞療法が新しく承認された。本邦のガイドライン^{8, 9)}では自家末梢血幹細胞移植適応のある初発多発性骨髄腫患者、移植非適応患者とともに新規薬剤を含む併用療法が推奨されている。治療成績は時代とともに飛躍的に改善している¹⁰⁾が、新規薬剤は従来の殺細胞性抗がん薬とは異なった有害事象を発生させ、その管理がさらに重要となった。

(3) カルフィルゾミブによる心血管関連有害事象の発現機序

プロテアソーム阻害薬の一つであるカルフィルゾミブは高血圧、心不全などの心血管関連有害事象（Cardiovascular adverse events：CVAEs）/がん治療関連心機能障害（Cancer therapeutics related cardiac dysfunction：CTRCD）を引き起こす。①心筋細胞での小胞体ストレスの増加、ミトコンドリアの機能障害による Reactive Oxygen Species (ROS) の蓄積、②NF- κ B の恒常的活性化、③カルシニューリン-NFAT 経路の活性化、④内皮型 NO 合成酵素（eNOS）の低下による血管内皮機能低下、⑤プロテインホスファターゼ 2 A（PP2A）活性化などの機序が推察されている²⁾。動物実験ではカルフィルゾミブの心筋細胞への作用は可逆的で、メトホルミンの左心室機能保護的作用が示唆される¹¹⁾ が、臨床応用には至っていない。現状では心血管関連有害事象の予防法は確立しておらず、血液腫瘍内科医と腫瘍循環器医の十分な情報共有と連携による有害事象管理が望ましい。

以上の背景から心臓評価を行うことの意義を検討するために「プロテアソーム阻害薬(カルフィルゾミブ)を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨されるか？」というクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、多発性骨髄腫を対象とし、「カルフィルゾミブ」と「ボルテゾミブ」を比較して、「全生存期間」「無増悪生存期間」「奏効割合」「すべての有害事象発症率」「心血管関連有害事象発症率」のアウトカムを設定し評価した。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 357 編が抽出されスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経てカルフィルゾミブを含む前向きランダム化比較試験（CLARION 試験、ENDURANCE 試験、ASPIRE 試験、ENDEAVOR 試験、A.R.R.O.W 試験）を採用しエビデンスの評価を行った。心血管関連有害事象は、メタ解析/システマティックレビュー3件を含めた。この CQ に回答するためには、プロテアソーム阻害薬投与患者に対する心機能評価介入の有効性を検証した前向き比較試験が必要だが、検索した範囲では存在しなかった。一方、プロテアソーム阻害薬投与前後に定期的な心筋バイオマーカー（トロポニン I または T、BNP、N-terminal proBNP）、心電図、心エコー図検査を行った前向きコホート研究が2件あり、心機能評価の有効性について検討した。

4) システマティックレビュー結果

（1）新規発症多発性骨髄腫を対象としたカルフィルゾミブとボルテゾミブを比較した前向きランダム化比較試験：CLARION 試験（カルフィルゾミブ+メルファラン+プレドニゾン [CMP] 療法 vs ボルテゾミブ+メルファラン+デキサメサゾン [BMP] 療法）¹²⁾、ENDURANCE 試験（カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン [CLd] 療法 vs ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン [BLd] 療法）¹³⁾

主要評価項目である無増悪生存期間は両試験ともボルテゾミブに対するカルフィルゾミブの優越性は示されなかった（CLARION 試験： Hazard ratio 0.906(95%信頼区間 0.746-1.101), $p=0.1590$ 、ENDURANCE 試験：HR 1.04 (95%信頼区間 0.83-1.31, $p=0.74$)。有害事象は、ボルテゾミブ群で末梢神経障害の頻度が増加し、カルフィルゾミブ群で高血圧、心不全などの心血管関連有害事象が増加した。

(2) 再発または難治性多発性骨髄腫患者を対象としてカルフィルゾミブ併用療法を検証した ASPIRE 試験¹⁴⁾、ENDEAVOR 試験^{15,16,17)}

ともに主要評価の無増悪生存期間 (PFS) の HR 0.69(95%信頼区間 0.57-0.83), $p<0.001$ ¹⁴⁾、HR 0.533 (95%信頼区間 0.44-0.65) , $p<0.0001$ ^{15,16,17)}でありカルフィルゾミブ併用群で有意に延長した。さらに全生存期間 (OS) も HR 0.79(95%信頼区間 0.63-0.99), $p=0.0045$ ¹⁴⁾、HR 0.791(95%信頼区間 0.648-0.964), $p=0.010$ ^{15,16,17)}であり、カルフィルゾミブの優越性が示された。

(3) 再発または難治性多発性骨髄腫に対するカルフィルゾミブの投与方法の違いによる予後を検討した A.R.R.O.W.試験¹⁸⁾

27mg/m²週 2 回より、70mg/m²週 1 回投与のほうが無増悪生存期間[HR 0.69(95%信頼区間 0.54-0.83), $p=0.0029$]ならびに全奏効率[Odds ratio 2.49(95%信頼区間 1.72-3.60), $p<0.0001$]ともに有意に良好であった。

現時点でのエビデンスとして、初発多発性骨髄腫患者におけるボルテゾミブへのカルフィルゾミブの優越性は示されていないが、再発または難治性多発性骨髄腫患者ではカルフィルゾミブ治療は予後を改善させる。ENDEAVOR 試験、A.R.R.O.W 試験のサブグループ解析で人種による効果の差は認めなかった¹⁹⁾

(4) 心血管関連有害事象に関するシステマティックレビュー^{20)、21)、22)}

カルフィルゾミブによる心血管関連有害事象は全 Grade18.1%、Grade3 以上 8.2%、その相対危険度は全 Grade1.8 倍²⁰⁾～2.03 倍²²⁾ (95%信頼区間 1.19–3.46, $p=0.010$)、Grade3 以上 2.04 倍²²⁾～2.2 倍²⁰⁾ (95%信頼区間 1.6–2.9 倍, $p<0.001$)、ボルテゾミブと比べ相対危険度 2.2 倍 (95%信頼区間 1.5–3.3 倍)²⁰⁾であった。カルフィルゾミブによる心不全は 36.8~60%が改善、40~60.5%が非改善、5.3~12%が死亡した²¹⁾。Number needed to harm (NNH) for the development CVAE は、心不全；カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン療法 (CLd 療法) 102.8 人、カルフィルゾミブ+デキサメサゾン療法 (Cd 療法) 30.8 人、高血圧；CLd 療法 75.1 人、Cd 療法 12.9 人、骨髄腫の増悪/死亡を改善させるための Number needed treatment は CLd 療法 8.2 人、Cd 療法 2.5 人であった²¹⁾。リスク因子は「カルフィルゾミブ投与量 45mg/m²以上」²⁰⁾、レナリドミド併用 ($p=0.033$)²²⁾ が抽出されたが一貫していない。高用量のカルフィルゾミブ投与群で Grade3 以上の心不全は増

加しておらず（週 1 回高用量群 3% vs 週 2 回標準投与量群 4%）、カルフィルゾミブ投与時間（2-10 分の静脈注射 vs 30 分程度の点滴静注）による心毒性の関連も示されていない¹⁸⁾。

（5）心機能評価を行った前向きコホート研究

心機能評価を行った前向きコホート研究では、カルフィルゾミブ治療前に 82%の患者で NT-ProBNP 基準値を超え、治療後 72%でさらに上昇したが、臨床症状との関連は認めなかった²⁴⁾。重篤な心臓有害事象（左室駆出率低下 4 例、心筋梗塞 1 例）発症例の治療前左室駆出率は正常範囲（>50%）であり治療前の心エコー図検査（左室駆出率、GLS;global longitudinal strain, E/e' ratio）では予測困難であり、血管関連有害事象を早期にとらえる他の因子も抽出できなかった²⁴⁾。一方別の前向きコホート試験²⁵⁾では、治療開始から心血管関連有害事象発生までの期間中央値 31 日、86%が治療開始 3 か月以内の早期発生であり、①治療前の BNP>100pg/ml または N-terminal pro BNP>125pg/ml 上昇（Odds ratio; 10.8, $p<0.001$ ）、②カルフィゾミブ投与開始 2-3 週以内の BNP 上昇（Odds ratio; 36.0, $p<0.001$ ）、③家族歴、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙のうち 2 以上の心臓リスクあり [1 以下の場合、2 以上とのハザード比 0.5（95%CI 0.3-0.9, $p=0.02$ ）] が心血管関連有害事象のリスク因子として抽出された。さらに心血管関連有害事象が生じた患者は全生存期間（ $p<0.001$ ）、無増悪生存期（ $p=0.01$ ）が有意に悪化した。

なお、イタリア高血圧学会と European Myeloma Network が作成したカルフィゾミブ投与患者の心血管関連有害事象に関する予防、モニタリング、治療のコンセンサスペーパー²³⁾では血圧測定によるモニタリングを推奨しているが、血清心筋マーカー、心エコーなどの検査は心不全徴候出現時の評価とされている。

5) システマティックレビューの考察・まとめ

カルフィルゾミブはボルテゾミブと比較して、2 倍程度の心不全、高血圧の発症リスクがあるが、心機能が保たれた再発または難治性多発性骨髄腫患者に対して無増悪生存期間を延長させ、その治療効果は心血管関連有害事象発症リスクを超えることから、心血管関連有害事象に注意しながら治療を行うことが重要であると結論できる。

前向きコホート試験 1 報告のみであるが、BNP/NT-proBNP モニタリングは心血管関連有害事象の予測、早期発見に寄与する可能性がある。また重度の心機能低下を有する患者に対するカルフィルゾミブ投与の有効性と安全性は臨床試験では示されておらずカルフィゾミブ投与前の心エコー図検査はベースライン評価として重要と考えられる。

血圧測定、BNP/NT-proBNP、心エコー図検査は、軽微な侵襲かつ利便性が高いモニター方法である。カルフィルゾミブ、ボルテゾミブともに週 1-2 回の投与が標準であり、心機能評価による来院頻度増加の影響はすくない。BNP/NT-proBNP などの血清心筋マーカー測定、心エコー図検査は心不全患者に対して保険が適用される検査項目であり、さらにプロテ

アソーム阻害薬投与患者の多くが高額療養費制度を利用すると想定されることから、医療費の自己負担増加分も軽微と考える。

以上より、本 CQ に対する結論として、プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価（BNP/NT-proBNP 測定、心エコー図検査）を行うことを提案することとした。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した WG 委員は 12 名であった。委員からの事前申告に基づき、経済的 COI・アカデミック COI による推奨決定への影響はないと判断した。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案を提示し、推奨決定の協議と投票の結果、12 名中 12 名(100%)が原案に賛同し合意形成に至った。

【文献】

- 1) Plummer C, Driessen C, Szabo Z, et al. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(3):26.
- 2) Perry Wu, Ohad Oren, Morie A.G, et al. Proteasome inhibitor-related cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Curr Oncol Rep* 2020; 22:66.
- 3) Gansevoort, R. T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339–352.
- 4) Sarnak, M. J. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*2002;40: 27–33.
- 5) Hegde,N., Rich,M.W.&Gayomali, C.The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex. Heart Inst. J* 2006; 33: 340–344.
- 6) Bahlis N.J, Lazarus H. M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38: 7–15.
- 7) Falk RH, Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
- 8) 日本血液学会(編), 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版, 金原出版株式会社, 2020 (ガイドライン)
- 9) 日本骨髄腫学会(編), 多発性骨髄腫の診療指針第 5 版, 文光堂, 2020 年(ガイドライン)
- 10) Ozaki S, Handa H, Saitoh T, et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer J* 2015; 5: e349.

- 11) Efentakis P, Kremastiotis G, Varela A, et al. Molecular mechanisms of carfilzomib-induced cardiotoxicity in mice and the emerging cardioprotective role of metformin. *Blood* 2019; 133(7): 710-723.
- 12) Facon T, Lee J.H., Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2019; 133(18): 1953-63.
- 13) Kumar S.K., Jacobus S. J., Cohen A.D., et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase3, randomized, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1317-30.
- 14) Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J med*. 2015;372(2): 142-52.
- 15) Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A., et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1): 27-38.
- 16) Dimopoulos M, Goldschmidt H.G., Niesvizky R., et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1327-37.
- 17) Moreau P, Joshua D, Chang W.J., et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017; 31: 115-122.
- 18) Moreau P, Mateos M.V., Berenson J.R., et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 953-64.
- 19) Dimopoulos M.A., Moreau P, Iida S, et al. Outcome for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. trials. *Int J Hematol*. 2019; 110: 466-473.
- 20) Waxman Aj, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events. A systemic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3): e174519.
- 21) Chari A, Stewart AK, Russell SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv*. 2018; 2(13): 1633-1644.

- 22) Shah C, Bishnoi R, Jain A, et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leu & Lymph.* 2018; 59(11): 2557-2569.
- 23) Bringhen S, et al. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events myeloma patients receiving carfilzomib. *J Int Med* 2019; 286(1): 63-74.
- 24) Rosenthal A, Luthi J, Belohlavek M, et al. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? *Blood Cancer J.* 2016; 6: e384.
- 25) Cornell R.F., Ky B, Weiss B.M., et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1946-55.

6. FRQ5-2

心機能低下のある多発性骨髄腫患者にはカルフィルゾミブよりもボルテゾミブ、イキサゾミブ投与が推奨されるか？

<ステートメント>

現状では心機能低下を伴う多発性骨髄腫患者に対してプロテアソーム阻害薬同士を直接比較した臨床試験はないため、益と害を踏まえた推奨は困難である。今後、日本骨髄腫学会や日本血液学会と協力し、骨髄腫患者における心臓機能障害の有無、治療前後の前向き観察研究、Real world データ等を用いた後方視的研究などによる解析・研究が望まれる。

1) 本 FRQ の背景

多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害薬は、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、カルフィルゾミブの 3 薬剤が本邦で保険承認されている。プロテアソーム阻害薬投与歴のない再発または難治性多発性骨髄腫に対しては、上記 3 剤のプロテアソーム阻害薬が使用可能である。多発性骨髄腫患者はその病態（高カルシウム血症、腎機能障害、貧血）、加齢に伴う併存症（高血圧、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患、心臓弁膜症）の増加などにより心機能低下を認めうる。さらにカルフィルゾミブはボルテゾミブや他の薬剤と比較して 2 倍程度心血管関連有害事象のリスクが高い¹⁾。

この背景から「心機能低下を伴う多発性骨髄腫患者における最適な治療薬は何か？」は重要臨床課題の一つとして挙げられる。「心機能低下のある多発性骨髄腫患者にはカルフィルゾミブよりもボルテゾミブ、イキサゾミブ投与が推奨されるか？」というクリニカルクエッション（CQ）を設定したが、心機能低下伴う多発性骨髄腫患者を対象とした前向きランダム化比較試験は存在しないため FRQ に変更し、今までの知見と今後の課題を解説する。

2) 解説

カルフィルゾミブはボルテゾミブと比較して、心機能の保たれた多発性骨髄腫患者において初発例の場合は生存期間延長効果への優越性は示されなかった^{2,3)}が、再発または難治性に対しては無増悪生存期間、全生存期間ともに延長効果が示されている^{4,5)}。①左室駆出率<40%、②NYHA 分類 III/IV 度の心不全、③4-6 か月以内の心筋梗塞の既往/症候性心筋虚血/コントロール不良の狭心症、④コントロール不良の不整脈/伝導異常、⑤コントロール不良の高血圧のいずれかに当てはまる患者は臨床試験から除外されており、カルフィルゾミブの安全性、有効性は評価されていないが、左室駆出率>40%かつ、NYHA 分類 I-II 度の心不全の場合には、腫瘍循環器医/循環器医らと綿密な連携のもと心血管有害事象の発生に注意しながらカルフィルゾミブ投与を検討することは許容され则认为る。

AL アミロイドーシスによる心臓アミロイドーシスは多発性骨髄腫と比べ、約 80%で血

清遊離軽鎖がλ型に偏る、約半数でt(11;14)の染色体異常あり⁶⁾(多発性骨髄腫では約15%)など、分子病理遺伝学的に異なる可能性が示唆されているが、AL アミロイドーシス患者を対象としたボルテゾミブ、イキサゾミブのランダム化比較試験があり、心機能低下した患者に対する安全性情報として外挿できる可能性がある。

(1) メルファラン+デキサメサゾン+ボルテゾミブ併用療法の前向きランダム化比較試験⁷⁾

メルファラン+デキサメサゾン+ボルテゾミブ併用療法 (BMDex) 群に NYHA 心機能分類 I/II 度は 30%/47%、Mayo Cardiac stage2004 基準による Cardiac stage I/II/IIIa は 13%/70%/17%が含まれていた。治療 3 か月時点での血液学的奏効[主要評価項目] ($p=0.002$)、無増悪生存期間 (ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.28-0.74)、全生存期間 (ハザード比 0.5、95%信頼区間 0.27-0.9) ともにボルテゾミブ併用群が有意に良好であった。心臓への奏効 [NT-proBNP が 30%を超える低下 (かつベースラインが 650 を超える場合には 300ng/L を超える低下)] ($p=0.195$) は統計学的な差を認めなかったが心不全の増悪は認められず、治療関連死亡も観察されなかった。

・ ANDROMEDA 試験^{8,9)} : Mayo Cardiac stage I/II/IIIa が、ダラツムマブ+シクロホスファミド+ボルテゾミブ+デキサメサゾン療法 (Dara-CyBorD) 群($n=195$) 24.1%/39.0%/35.9%、シクロホスファミド+ボルテゾミブ+デキサメサゾン療法 (CyBorD) 群($n=193$) 22.3%/ 41.5%/ 33.2%、NT-proBNP 中央値 CyBorD 群; 1746 (51-12,950) ng/L、Dara-CyBorD 群; 1388.6 (51-10,182) ng/L であった。主要評価項目の血液学的奏効割合 [相対危険度 2.9、95%信頼区間 2.1-4.1, $p<0.001$] は Dara-CyBorD 群が良好であり新規発症 AL アミロイドーシス患者に対する Dara-CyBorD 療法の有効性が示されたが、心臓アミロイドーシスの増悪は CyBorD 群 7.7%、Dara-CyBorD 群 2.5%、Grade3/4 の心血管関連有害事象はそれぞれ 4.8% vs 6.2%で観察された。56 例の死亡 (CyBorD 群 29 例、Dara-CyBorD 群 27 例) のほとんどが心アミロイドーシスをもつ患者で生じたため、治療中の死亡に注意が必要である。

(2) TOURMALINE-AL1 試験¹⁰⁾

再発または難治性 AL アミロイドーシス患者が対象でイキサゾミブ+デキサメサゾン療法 (Ixa+Dex : ID 群) と治療医選択治療 (Physician's choice) の比較試験である。ID 群の Mayo Cardiac stage ; I 期 33%/II 期 29%/III 期 38%、NYHA 心機能分類 ; 0 または I 度 64%/II または III 度 36%であった。血液学的奏効割合 [主要評価項目] ($p=0.76$)、完全奏効割合 ($p=0.22$) は統計学的な差を認めなかったが、臓器機能悪化または死亡までの期間 (ハザード比 0.53; 95%信頼区間 0.32-0.87, $p=0.01$)、心臓に対する奏効割合 [オッズ比 4.23(95%信頼区間 1.34-13.35)、 $p=0.0089$] は ID 群で有意に良好であった。Id 群で治療継続期間 (ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.32-0.67) が有意に延長したが、イキサゾミブで

心房細動を含む不整脈が増加し（全 Grade/Grade $\geq$ 3; Id 群 26%/9% vs PC 群 15%/6%）、死亡は ID 群 6%、PC 群 5%に認められその原因は AL アミロイドーシスまたは合併症で、死亡例の全例に心アミロイドーシスがあった。

（3）前治療歴を有する AL アミロイドーシス患者に対するカルフィルゾミブ Phase1/2 試験¹¹⁾

対象は再発または難治性 AL アミロイドーシス、Mayo Cardiac stage ; I 期/II 期、左室駆出率 $\geq$ 40%、クレアチニンクリアランス $\geq$ 30ml/min、カルフィルゾミブ投与歴なしの 28 例。50%に心臓アミロイドーシスを認め、NT-proBNP のベースライン中央値 542pg/ml(20-13,571)、治療関連死亡は認めなかったが、20 例 (71%) で Grade3/4 の有害事象をみとめ、心血管関連有害事象は低酸素血症 1/28 例、胸痛 1/28 例、低血圧 1/28 例、高血圧 3/28 例、左室駆出率低下/慢性心不全 3/28 例、症候性心室性頻拍 2/28 例（うち 1 例は心停止により除細動を必要とした）であった。11 例で NT-proBNP が 30%以上かつ 300pg/ml の上昇が観察されたが、うち 6 例は心エコー上の悪化所見は認めなかった。本試験の研究グループは、カルフィルゾミブ投与中の患者において、NT-proBNP 上昇は必ずしも心機能悪化と関連せず心エコー図検査による判断が望ましいとしている。本試験は学会報告しかなく論文報告が待たれる。

AL アミロイドーシスに関してはボルテゾミブ、イキサゾミブの有効性が示されているが、心アミロイドーシス患者では突然死含め治療中の死亡例も報告されている。現在のところ心機能低下を伴う多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害薬の直接比較可能なデータがなく、優先順位をつけることができない。骨髄腫の生物学的特性、Frail の程度、社会的要因なども考慮して治療方針と治療目標を決定することが望ましい。

3) 今後の研究課題

今後、日本骨髄腫学会や日本血液学会と協力して、日本での骨髄腫における心臓機能障害の有無や治療前後の前向き観察研究、Real world データ等を用いた後方視的研究などにより有効性と安全性の解析が望まれる。

【文献】

- 1) Waxman Aj, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events. A systemic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4(3): e174519.
- 2) Facon T, Lee J.H., Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2019; 133(18): 1953-63.
- 3) Kumar S.K., Jacobus S. J., Cohen A.D., et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple

myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase3, randomized, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1317-30.

- 4) Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J med.* 2015;372(2): 142-52.
- 5) Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A., et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(1): 27-38.
- 6) Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001; 98: 2266- 2268.
- 7) Kastritis E, Leuleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28): 3252-3260.
- 8) Palladini G, Kastritis E, Maurer M.S., et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020; 136(1):71-80.
- 9) Kastritis E, Palladini M, Minnema C, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021: 385(1): 46-58.
- 10) Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar A.D., et al. A randomized phase3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia.* 2022; 36: 225-235.
- 11) Cohen A H, Landau D, Scott EC, et al. Safety and efficacy of carfilzomib (CFZ) in previously-treated systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Blood.* 2016; 128(22): 645.
- 12) Sher T, Dispenzieri A, Gertz MA. Evolution of hematopoietic cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 796-801.
- 13) Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118: 4519-4529.
- 14) Larocca A, Dold SM, Zweegman S, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2018;32: 1697-1712.
- 15) Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. (TOURMALINE-MM1 trial) *N Engl J Med.* 2016; 374(17): 1621-1634.

7. FRQ6-1

免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）投与中の心筋障害診断のスクリーニングは有用か？

<ステートメント>

心臓の免疫関連副作用（immune-related Adverse Events：irAEs）の発症リスクは、現在のところ ICI 療法前に判断することはできない。そのため早期発見が重要であると考えられている。ICI 投与後にトロポニン上昇が認められた場合、心筋炎または他の心筋障害を考慮する必要がある、精査が必要である。心電図の異常、NT-proBNP、好中球比率、C 反応性タンパク（C-reactive protein：CRP）が心臓の irAE の発症を早期に診断できる可能性があり、症状がなくとも定期的な測定が有用であると考えられる。

1) 本 FRQ の背景

CTLA-4、PD-1、PD-L1 に対するモノクローナル抗体（mAbs）を含む免疫チェックポイント阻害剤（ICI）は、複数のがんに対して高い有効性を示し、現在の臨床現場で日常的に使用されるようになった¹⁻⁶⁾。しかし、ICI はがんに対する有効性の一方で、免疫応答の活性化を通じて、様々な正常臓器・器官において irAEs⁷⁻⁹⁾ を誘発することが知られている。心臓における irAEs は急性心筋炎をはじめとする心筋障害（immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicities: iRCs）として発症し、これまで複数の報告がなされている¹⁰⁻¹⁷⁾。その発症頻度は他の irAEs よりも低いとされているが、iRCs の中には致死率の高い劇症型心筋炎が含まれており、早期診断が重要であると考えられている。

2) 解説

(1) iRCs の疫学

iRCs の発症率に関して、これまでの報告では定まった見解がない。その頻度は 0.09%-2.4% とばらつきがある^{18,19)}が、抗 PD-1 / 抗 CTLA-4 との併用療法など複数の ICI を組み合わせた場合には頻度が上昇するという報告がある^{13,19)}。

iRCs の代表的な発現様式は心筋炎であり²⁰⁾、病理学的には、T 細胞（CD8+優位）および心筋へのマクロファージ浸潤が観察される^{10,12-15,21)}。その他 iRCs には、うっ血性心不全、虚血性心疾患、たこつぼ心筋症、心膜炎、不整脈、および房室ブロックなどの伝導障害が含まれる²²⁾。

ICI 投与から心筋炎の発症までの期間についても定まった見解がない。重度の心筋炎の 101 例を含む WHO の個々の症例安全性報告のデータベースである VigiBase の分析では、心筋炎が ICI の開始後中央値 27 日（5～155 日）で診断されたと報告されている²³⁾。別のデータでは、ICI 投与から発症までの中央値が 65 日（2～454 日）であり、ICI 投与後、中央値

で3回目(1~33回目)後に発生したと報告されている²⁴⁾。致死的な心筋炎は、ICI投与初回でも発症することがあり^{11,14)}、現在のところ、抗PD-1/抗PD-L1抗体による毒性は用量非依存的であると考えられている^{22,25)}が、その一方で抗CTLA-4抗体ではiRCsの重症化のリスクが用量依存的である可能性が指摘されている。

(2) iRCsの症状とリスク

iRCsの徴候と症状は無症候性のものから突然死まで多彩であり^{10-17,26)}、特異性を見いだすことは困難であるが、骨格筋のirAEを伴うことがあるとする報告が散見される^{11,14)}。

iRCsを発症する可能性のある患者をICI療法の前に特定できるとした確固としたエビデンスは現在のところは存在しないが、iRCsを発症するリスクの高い器質的心疾患のある患者にICIの投与を開始する場合には注意が必要であり、こまめな心機能のモニタリングを行うことでiRCsを早期発見して早期介入を行うことが患者予後の改善において重要である。

(3) iRCsの早期診断マーカー

iRCsの早期診断スクリーニングのための検査項目として、心電図、心筋逸脱酵素(CPK、トロポニン、H-FABP)、NT-ProBNP(BNP含む)、心エコーデータ(左心室駆出率、GLS)、好中球/リンパ球比率(NLR)、炎症マーカーのCRPなどが検討されている。

iRCsの診断におけるCPK測定の有用性は現時点で示されていない²⁹⁾が、ベースラインおよびICI治療の各サイクルでトロポニンレベルや心電図を測定することは、早期診断に役立つ可能性がある。トロポニンについては、ICI心筋炎患者の94%で上昇を認めたとする報告¹⁹⁾があり、心電図異常については、ICI心筋炎患者の89%で認められたと報告されている¹⁹⁾。一方で、トロポニンが上昇しても臨床的な心筋障害を認めなかったという報告²⁷⁾もあるが、心筋炎がひとたび発症すると致死的となる確率が高いため、トロポニンの上昇や心電図異常を示した症例では、心筋障害の精査のために心臓専門医に紹介することが望ましい。また、H-FABPがICI投与による無症候性の心筋障害の検出に有用であることを示唆する報告³⁰⁾もあり、早期診断に役立つかもしれない。また、心筋炎患者のNT-ProBNP値は66%の症例で異常であり、心エコーによる左心室駆出率(LVEF)は49%で異常であった¹⁹⁾。さらに、スペクトラック心エコー法で測定されるGlobal Longitudinal Strain(GLS)がiRCsの予後を反映する指標となりうることを示唆する報告³¹⁾もある。このように、NT-proBNPやLVEFおよびGLSは心筋炎患者で異常を示す患者も一定数存在すると考えられるため、定期的な測定も考慮する必要がある。しかし、NT-proBNPが比較的簡便に測定できる一方、心臓超音波検査によるLVEFやGLSの測定は施設キャパシティの問題がある。また、LVEFやGLSに変化がある場合にはすでにiRCsが発症している可能性があり、早期診断としての心臓超音波検査の意義の有無は今後の検証が必要である。

ICI投与後の心血管イベントの発生時、ベースライン値に対して好中球/リンパ球比率(NLR)が約2倍、CRPが約2.5倍となったと報告²⁸⁾があり、NLRやCRPの変化も早期診

断のマーカーとして候補となる可能性がある。

いずれにせよ、現在は確定したエビデンスはなく、ICI 療法の早期診断に関しては iRCs のリスクマーカーを同定し、その予後への影響を決定するためには患者数を十分にした前向き試験が必要である。

【文献】

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* (2010) 363:711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466
2. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* (2013) 369:134–44. doi: 10.1056/NEJMoa13 05133
3. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* (2015) 372:320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* (2015) 373:1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa15 07643
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* (2015) 373:1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskeya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* (2015) 373:123–35. doi: 10.1056/NEJMoa15 04627
7. Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* (2015) 26:1824–9. doi: 10.1093/annonc/mdv182
8. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* (2016) 27:559–74. doi: 10.1093/annonc/mdv623
9. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* (2016) 13:473–86. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58
10. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, Wicki A, Willi B, Willi N, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an

- autopsy study. *J Immunother Cancer* (2016) 4:13. doi: 10.1186/s40425-016-0117-1
11. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, Aoi J, Jinnin M, Kosaka T, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci.* (2016) 107:1055–8. doi: 10.1111/cas.12961
 12. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* (2015) 3:11. doi: 10.1186/s40425-015-0057-1
 13. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* (2016) 4:50. doi: 10.1186/s40425-016-0152-y
 14. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* (2016) 375:1749–55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214
 15. Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab. *Circ Heart Fail.* (2016) 9:e003514. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003514
 16. Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J, Allewelt M, Grohé C. Drug- induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1- negative squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* (2016) 99:117–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.06.025
 17. Gibson R, Delaune J, Szady A, Markham M. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* (2016) 2016:bcr2016216228. doi: 10.1136/bcr-2016-216228
 18. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* (2017) 35:3815–22. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1167
 19. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* (2018) 71:1755–64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
 20. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, Alzayer H, Alshatti A, Valettas N, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Can J Cardiol.* (2018) 34:1059–68. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.012
 21. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Jpn J Clin Oncol.* (2018) 48:7–12. doi: 10.1093/jjco/hyx154
 22. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune

- checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* (2017) 8:49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049
23. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* (2018) 391:933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6
 24. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* (2017) 136:2085–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571
 25. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel- Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* (2016) 54:139–48. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016
 26. Thibault C, Vano Y, Soulat G, Mirabel M. Immune checkpoint inhibitors myocarditis: not all cases are clinically patent. *Eur Heart J.* (2018) 39:3553. doi: 10.1093/eurheartj/ehy485
 27. Sarocchi M, Grossi F, Arboscello E, Bellodi A, Genova C, Dal Bello MG, et al. Serial troponin for early detection of nivolumab cardiotoxicity in advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncologist* (2018) 23:936–42. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0452
 28. Moey MYY, Tomdio AN, McCallen JD, Vaughan LM, O'Brien K, et al. Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity in Lung Cancer Patients From a Rural Setting. *JACC CardioOncol* (2020) 2:491-502. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.005.
 29. Hajem S, Ederhy S, Champiat S, Troalen F, Nolin-Lapalme A, Berhoune M, et al. Absence of significant clinical benefit for a systematic routine creatine phosphokinase measurement in asymptomatic patients treated with anti-programmed death protein (ligand) 1 immune checkpoint inhibitor to screen cardiac or neuromuscular immune-related toxicities. *Eur J Cancer* (2021) 157: 383-90. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.045
 30. Yuan M, Zang L, Xu A, Gong M, Liu Q, Huo B, et al. Dynamic changes of serum heart type-fatty acid binding protein in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Pharmacol* (2021) 12:748677. doi: 10.3389/fphar.2021.748677.
 31. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, MB, BCH, Hassan MZO, MD, Nohria A, Rokicki A, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol* (2020) 75:467–78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.

8. BQ6-2

免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint. Inhibitor：ICI）による心筋障害発症時、その治療としてステロイド療法は有用か？

<ステートメント>

使用すべきステロイドの種類・投与経路・用量も定まっていないが、有用な可能性がある。

1) 本BQの背景

ICIによる心筋炎・心筋障害は、発症頻度こそ低いものの、当初には劇症型心筋炎発症の報告が相次ぎ¹⁾、死亡例・重症例も多数報告された²⁾。そのため、心筋炎・心筋障害の発症時には、エビデンスの確立に先行して実臨床上の経験に基づいた治療法が選択され対応されてきた。

具体的にはICIの作用機序や心筋の病理組織標本で免疫細胞の浸潤がみられること¹⁾を鑑みて、他の免疫関連副作用（immune-related adverse event：irAE）と同様に免疫抑制療法が有効であると期待され、中でもステロイド療法を行う症例が目立った。

本案件について下記の条件での文献検索＋ハンドサーチを行った結果、16報¹⁻¹⁶⁾の文献が採用されたが、ケースレポート・ケースシリーズといった症例報告が中心で、プラセボなど他療法との比較や効果判定が行われているものは限られていた。irAE心筋炎・心筋障害の予後が深刻であることを考慮すると、無投薬にて経過観察することは得策とは言えず、今後もプラセボとの比較での臨床試験を行うことは困難と考えられる。よって、現段階での知見をまとめることでBQとした。

2) 解説

ICI投与中にステロイド療法を導入するタイミングについては報告により異なっている。心不全症状の顕在化または心エコー検査による左室駆出率（LVEF）の低下を条件とする報告が多い一方で、一部の文献^{3,4)}では心筋逸脱酵素の上昇があれば無症状であってもステロイド療法を試みている。また、発症早期の心筋生検や心臓MRIによって診断し、その上でステロイド療法を導入することを提唱する文献もあり、投与開始のタイミングに関して現段階で定見はない。

ステロイドの種類とその投与量に関しては、プレドニゾロン 1-2mg/kg/日 または メチルプレドニゾロン 1-2g/日で開始したとする報告が多い。投与量の予後に対する影響については、一つのケースコントロール研究²⁾ではあるが、ステロイド投与量が少ないほど残存トロポニン値が高く、MACE(Major Adverse Cardiovascular Events)率も高かったとの結果となり、高用量のステロイドを投与した方が良好な転帰となる可能性が高いことが示唆され

た。

また、ステロイド不応例については、インフリキシマブ・抗胸腺細胞グロブリン（ATG）の投与を試みた報告⁵⁻⁷⁾もあるが、有効性に関しては定まった見解を認めていない。

ASCO のガイドライン⁸⁾では、上記の内容を踏まえステロイド投与を弱く推奨されている。具体的な投与法としては、初期にプレドニゾロン 1-2mg/kg/日（経口・点滴いずれも可）で開始し、反応に乏しい場合は直ちにメチルプレドニゾロン 1g/日まで増量、それでも不応の場合はミコフェノール酸モフェチル・インフリキシマブ・ATG を検討する、と暫定的に記載されている。

以上を要約すると、現段階では使用すべきステロイドの種類・投与経路・用量も定まっていないが、有用な可能性があることは否定できないと考える。本ガイドラインとしては、今後さらなるエビデンスの集積が待たれると考えられ、現時点では BQ という形とした。

【文献】

1. Johnson, D. B. et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 375, 1749–1755 (2016).
2. Mahmood, S. S. et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 71, 1755–1764 (2018).
3. Tu, L., Liu, J., Li, Z., Liu, Y. & Luo, F. Early detection and management of immune-related myocarditis: Experience from a case with advanced squamous cell lung carcinoma. *Eur. J. Cancer* 131, 5–8 (2020).
4. Norwood, T. G. et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer* 5, 91 (2017).
5. Tay, R. Y. et al. Successful use of equine anti-thymocyte globulin (ATGAM) for fulminant myocarditis secondary to nivolumab therapy. *Br J Cancer* 117, 921–924 (2017).
6. Agrawal, N. et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 12, 260–276 (2019).
7. Heinzerling, L. et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 4, 50 (2016).
8. Brahmer, J. R. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. (2018).
9. Tadokoro, T. et al. Acute Lymphocytic Myocarditis With Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. *Circ Heart Fail* 9, (2016).
10. Tajmir-Riahi, A. et al. Life-threatening Autoimmune Cardiomyopathy Reproducibly Induced in a Patient by Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Immunother* 41, 35–38 (2018).

11. Matsuo, K. et al. Nivolumab-induced Myocarditis Successfully Treated with Corticosteroid Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Intern. Med.* 58, 2367–2372 (2019).
12. Gibson, R., Delaune, J., Szady, A. & Markham, M. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2016, (2016).
13. Semper, H., Muehlberg, F., Schulz-Menger, J., Allewelt, M. & Grohé, C. Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1- negative squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 99, 117–119 (2016).
14. Fukasawa, Y. et al. Nivolumab-Induced Myocarditis Concomitant with Myasthenia Gravis. *Case Rep Oncol* 10, 809–812 (2017).
15. Kimura, T. et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci.* 107, 1055–1058 (2016).
16. Matson, D. R., Accola, M. A., Rehrauer, W. M. & Corliss, R. F. Fatal Myocarditis Following Treatment with the PD-1 Inhibitor Nivolumab. *J Forensic Sci* 63, 954–957 (2018).

9. FRQ 7-1

がん薬物療法にともなう静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の診療にバイオマーカーは推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法にともなう静脈血栓塞栓症の診療において、凝固線溶系バイオマーカーの有用性に関してはいくつかの報告があるものの、十分なエビデンスの集積はなく今後の検討課題である。

1) 本 FRQ の背景

がん薬物療法は、静脈血栓塞栓症の発症、再発リスクを高めると考えられる a,b)。Wells スコアなどの検査前臨床的確率の評価システムを起点とする VTE 診断のアルゴリズムに除外診断として D-ダイマーが組み込まれているものの、がん薬物療法にともなう凝固線溶系に関連するバイオマーカーに特化したものではない（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 2017 年改訂版, http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf)。

2) 解説

がん薬物療法にともなう VTE の診断において、D-ダイマーとともに Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) や、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (Thrombin-antithrombin III complex : TAT)、プロトロンビンフラグメント 1+2 (prothrombin fragment : PF1+2)、可溶性フィブリンモノマー (soluble fibrin monomer : SF)、プラスミン- α_2 プラスミン複合体 (alpha2-plasmin inhibitor-plasmin complex : PIC) などのバイオマーカーが推奨されるかをとり上げ、現時点のエビデンスについて検索した。

がん患者を対象に D-ダイマーを評価した前向き観察研究では、VTE 診断に対するカットオフ値 6.8 $\mu\text{g/mL}$ で感度が 96%、特異度が 38% とされ¹⁾、D-ダイマー高値群のハザード比 (HR) は 1.33-13.6 であった^{2,3,4,5,6,7,8)}。またメタ解析から、D-ダイマー高値のがん患者群の非高値群に対するオッズ比 (O,R) は 1.85-1.92 であることが示されている^{9,10)}。

PF1+2 を評価した前向き観察研究から、VTE の発症における PF1+2 増加群の HR は 2.0-2.11 であった^{2,4)}。また、TAT 増加群の OR が 9.4、PIC 非増加群の OR が 3.0 であったとする前向き研究もある¹⁰⁾。

一方、凝固線溶系バイオマーカーには位置づけられていないが、血小板数に関する前向き観察研究で化学療法前の血小板数の高値群の VTE 発症の HR が 1.42-2.8^{11,12,13)} であるとする一方で、血小板数の増加により VTE の HR が低下したとする報告もある³⁾。また、白血球増多やヘモグロビン値と VTE の関連を解析したものや¹⁴⁾、CRP¹⁵⁾ や血清アルブミン値¹⁶⁾、空腹時血糖値¹⁷⁾、LDH¹⁸⁾、VWF 抗原量¹⁹⁾ の多寡と VTE 発症リスクを解析した前向き観察研究がある。

【文献】

- a) Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55. doi: 10.1002/cncr.27772.
- b) Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020 ;17(8):503-522. doi: 10.1038/s41569-020-0347-2.
1. Mountain D, Jacobs I, Haig A. The VIDAS D-dimer test for venous thromboembolism: a prospective surveillance study shows maintenance of sensitivity and specificity when used in normal clinical practice. *Am J Emerg Med* 2007;25(4):464-71. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.09.004.
2. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4124-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7752.
3. Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2014;16(12):1645-51. DOI: 10.1093/neuonc/nou106.
4. Reitter EM, Kaider A, Ay C, et al. Longitudinal analysis of hemostasis biomarkers in cancer patients during antitumor treatment. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):294-305. DOI: 10.1111/jth.13218.
5. Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128(14):1854-1861. DOI: 10.1182/blood-2016-02-701094.
6. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289-e298. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
7. Simes J, Robledo KP, White HD, et al. D-Dimer Predicts Long-Term Cause-Specific

Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer in Patients With Stable Coronary Heart Disease: LIPID Study. *Circulation* 2018;138(7):712-723. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901.

8. Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1348-1356. DOI: 10.1111/jth.14774.
9. Wu J, Fu Z, Liu G, Xu P, Xu J, Jia X. Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(25):e7062. DOI: 10.1097/MD.00000000000007062.
10. Yang M, Qi J, Tang Y, Wu D, Han Y. Increased D-dimer predicts the risk of cancer-associated recurrent venous thromboembolism and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:410-413. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.09.031.
11. Mandala M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21(4):871-876. DOI: 10.1093/annonc/mdp354.
12. Jensvoll H, Blix K, Braekkan SK, Hansen JB. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromso Study. *PLoS One* 2014;9(3):e92011. DOI: 10.1371/journal.pone.0092011.
13. Matsuo K, Hasegawa K, Yoshino K, et al. Venous thromboembolism, interleukin-6 and survival outcomes in patients with advanced ovarian clear cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1978-88. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.012.
14. Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest* 2014;146(3):650-658. DOI: 10.1378/chest.13-2379.
15. Kanz R, Vukovich T, Vormittag R, et al. Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-reactive protein. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):57-63. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04069.x.
16. Konigsbrugge O, Posch F, Riedl J, et al. Association Between Decreased Serum Albumin With Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in Cancer Patients. *Oncologist* 2016;21(2):252-7. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0284.
17. Guadagni F, Riondino S, Formica V, et al. Clinical significance of glycemic parameters on venous thromboembolism risk prediction in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23(28):5187-5195. DOI: 10.3748/wjg.v23.i28.5187.
18. Piketty AC, Flechon A, Laplanche A, et al. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. *Br J Cancer* 2005;93(8):909-14. DOI:

10.1038/sj.bjc.6602791.

19. Pepin M, Kleinjan A, Hajage D, et al. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):306-15. DOI: 10.1111/jth.13205.

10. CQ7-2

がん薬物療法にともない静脈血栓塞栓症を発症した患者に抗凝固療法は推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法中に発症した静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法を行うことを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：B（中）

合意率：83%（10/12 名）

1) 本 CQ の背景

がん治療の進歩により多くのがん患者の予後が改善されている。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法の開発と臨床導入により、がん治療の長期化や多くのがん患者の予後が改善していることで、がん治療に関連する静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）が増加している¹⁾。がん薬物療法にともない VTE を発症することは、予定されたがん薬物療法の遂行の妨げとなるリスクや、発現した VTE による臓器障害などの合併症を惹起するリスクとなる。さらに、VTE を発症したがん患者の予後は、VTE を発症しなかった患者と比して不良である²⁾。また、VTE に対する抗凝固療法の適切な薬剤選択は、これらのリスクを最小化するために重要である。VTE に対する抗凝固療法として複数の選択肢が存在し、これらをエビデンスに基づいた適切な介入と薬剤選択を行うことは臨床的に重要な clinical question である。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、重要アウトカムとして、静脈血栓塞栓症の再発予防、抗凝固療法による出血性合併症（major bleeding）、全生存、死亡をあげた。がん薬物療法時に合併した VTE に対してはビタミン K 拮抗薬（Vitamin K Antagonist : VKA）が使用されてきたが、近年では投与の簡便さなどから、VTE に対する抗凝固療法として、直接作用型経口抗凝固薬（Direct oral anticoagulant : DOACs）の使用頻度が上昇している。なお、米国臨床腫瘍学会の VTE 治療ガイドンス（2019 年）³⁾や欧州心臓病学会の Position Paper（2016 年）⁴⁾では、低分子ヘパリン（Low-molecular-weight heparin : LMWH）が VTE に対する第一選択薬のひとつ、もしくは標準的治療とされているが、本邦では LMWH は VTE に対する保険適用を取得していない（2022 年 4 月現在）。以上をふまえ、本 CQ では DOACs 投与のリスク・ベネフィットを明らかにするために、上記 4 つの重要アウトカムについて、DOACs 投与患者群と non-DOACs（LMWH および VKA）投与患者群を比較することとした。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 265 編が抽出され、ハンドサーチ 39 編を加えた計 304 編がスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 28 編を対象に定性的システマティックレビューを実施した。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 静脈血栓塞栓症の再発予防

DOACs は non-DOACs に比して、VTE の再発予防効果に優れた。ただし、DOACs と LMWH を比較した一編のメタアナリシスでは、VTE の再発予防効果は同等であった (LMWH に対する DOACs の VTE 再発予防における risk ratio が 0.80 (95%信頼区間: 0.51-1.26))⁵⁾。

エビデンスの強さ： B (中)

(2) 抗凝固療法による出血性合併症 (major bleeding)

DOACs と non-DOACs との間に有意差を認めなかった。ただし、複数のメタアナリシスで、DOACs 使用例において、LMWH に比較して出血性合併症のリスクが有意に上昇することが示された。一編のメタアナリシスでは、DOACs 使用例において、特に消化管出血リスクが上昇することが示された (LMWH に対する DOACs の消化管出血の risk ratio が 1.86 (95%信頼区間: 1.08-3.20))⁶⁾。

エビデンスの強さ： B (中)

(3) 全生存

アウトカムとして評価不能であった。

(4) 死亡

DOACs と non-DOACs との間に有意差を認めなかった。

エビデンスの強さ： B (中)

5) システマティックレビューの考察・まとめ

(1) 益

DOACs は non-DOACs に比して、VTE の再発予防効果に優れた。1 編のメタアナリシスでは DOACs と LMWH との間に統計学的な有意差が示されなかった。全生存に関する評価は不能であった。

(2) 害

抗凝固療法による出血性合併症 (major bleeding)において DOACs と non-DOACs との間に有意差を認めなかった。1 編のメタアナリシスでは、LMWH に対して DOACs の消化管出血のリスクが増加した。死亡については DOACs と non-DOACs との間に有意差を認めなかった。

(3) 患者の価値観・嗜好

医療費の自己負担分に多少の差異が生じる可能性はあるが、患者・市民の価値観や希望・好みによるばらつきは大きくないと考えられる。

(4) コスト・資源

評価未実施。

(5) まとめ

4 つの重要アウトカムのうち、VTE の再発予防、抗凝固療法による出血性合併症、死亡については十分なエビデンス総体が得られた。全生存については十分な文献が得られなかった。DOACs は non-DOACs に比較して、VTE の再発予防効果に有意に優れた。抗凝固療法による出血性合併症、死亡の頻度は DOACs と non-DOACs とで有意差を認めなかった。ただし、LMWH に比べ DOACs により消化管出血のリスクが増加する可能性がある。

がん患者における DOACs の一般診療での使用に関する主な懸念は、特に消化管出血リスクである。そのため DOACs は、出血リスクが低く併用薬に薬剤相互作用 (CYP3A、p 糖蛋白) が少ない症例に使用することが望ましい。ただし、本邦においては LMWH が VTE 治療に適応外であることなどから、現時点で適用可能なエビデンスが限られており、がん薬物療法に伴い発症した VTE に対する治療やその予防に関する適応に関しては、不確実性が残っていると言える。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した WG 委員は 12 名であった。委員からの事前申告に基づき、経済的 COI・アカデミック COI による推奨決定への影響はないと判断した。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案を提示し、推奨決定の協議と投票の結果、12 名中 10 名(83%)が原案に賛同し合意形成に至った。

【文献】

- 1) Walker AJ, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer.2013; 49: 1404-13.
- 2) Sørensen HT, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343: 1846-50.

- 3) Key NS, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practical guideline update. *J Clin Oncol.* 2019; 38: 496-520.
- 4) Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2768-2801.
- 5) Zeng J, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Risk of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25. doi: 10.1177/1076029619853629.
- 6) Camilli M, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants versus low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 154: 103074.

11. BQ8-1

がん薬物療法中に経胸壁心臓超音波検査による肺高血圧症のスクリーニングは推奨されるか？

<ステートメント>

がん薬物療法開始後に症状等から肺高血圧が疑われる場合は、胸水の確認と心臓超音波検査を行う。

1) 本BQの背景

がん患者における肺高血圧症は、肺の腫瘍塞栓や血栓塞栓、薬剤性肺動脈性肺高血圧症、放射線治療や mitomycin-C による肺静脈血栓症(pulmonary veno-occlusive disease : PVOD)が報告されている¹⁾。また、Oncocardiology の領域では、ベースラインやフォローの心エコーでは推定肺動脈圧の測定は行なわれている。しかし、肺高血圧症を起こす薬剤が投与される患者において、経胸壁心臓超音波検査によるスクリーニングを定期的に行うべきかはわかっていない。

2) 解説

がん薬物療法による薬剤性の肺動脈性肺高血圧症(Pulmonary Arterial Hypertension : PAH)については、ダサチニブ、サリドマイド²⁾、ブスルファン/メルファラン併用療法³⁾、carboplatinum/thiotepa の併用療法⁴⁾等で複数例の検討がなされている。しかし、これらのうち第6回肺高血圧症世界シンポジウム(2018年)で確定的(Definite)とされたのは、ダサチニブのみである⁵⁾。

ダサチニブは第二世代チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であり、慢性骨髄性白血病(CML)やフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ球性白血病(ALL)に用いられる。しかし、フランスのレジストリーから推測されたPAHの発生率は0.45%と推測されており⁶⁾、文献スクリーニングではダサチニブ投与患者全例に定期的な心臓超音波検査を行ったという報告は認めなかった。その中で、Heart Failure Association (HFA)、European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)、Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology からの合同で作成された心毒性のある薬剤治療を受けるがん患者における心臓超音波検査についての position statement では、腫瘍循環器における心エコーパラメータとして、peak systolic TR velocity>2.8m/sec を probable PH を示唆する指標として挙げている。また、慢性骨髄性白血病に対するダサチニブの投与患者は、既存の肺高血圧症を評価するためにダサチニブ投与前の心臓超音波検査が推奨され、心臓の症状が現れた場合の心臓超音波検査の閾値は低く保つよう推奨されている^{7,8)}。

日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン⁹⁾や European Society of Cardiology (ESC)

/European Respiratory Society (ERS) の肺高血圧症の診断/治療ガイドライン¹⁰⁾では、三尖弁逆流ピーク血流速とその他の肺高血圧症を示唆する所見から、肺高血圧の可能性を low/intermediate/high の3段階に分類をすることを推奨している。また、下大静脈の所見と三尖弁逆流ピーク血流速から推測される推定肺動脈圧は、右心カテーテル検査で測定された値の差が 10mmHg 以上認めた例が 48%と精度の問題も報告されており¹¹⁾、確実ではない。また、現在報告されているダサチニブによる肺高血圧の発生頻度には、ばらつきがある。肺高血圧の診断を心臓超音波検査の推定右室圧や三尖弁逆流ピーク血流速で定義された研究では、ダサチニブによる肺高血圧の頻度は 2.4-5%と報告されている^{12,13)}。この違いは、心臓超音波検査による結果が絶対でないこと、PAH かその他の肺高血圧であるか鑑別されていない症例が混在していること、この2点が原因と推測される。そのため、心臓超音波検査はあくまでスクリーニング検査の1つであり、ダサチニブによる PAH を確定診断するには前述のガイドラインにも述べられている通り右心カテーテル検査が望ましい。

ダサチニブに多い合併症の1つに胸水があり、息切れなどの自覚症状が出現した場合には胸水の有無は確認して良いだろう。過去の報告では、胸水の出現は 20-30%程度とされている。その一方で、ダサチニブ投与中に PAH と診断された患者の 62-68%^{14, 15)}、PH と診断された患者の 80-100%に胸水を認めている^{13, 16)}。これらからは、肺高血圧を示唆する自覚症状だけでなく、胸水を認めた場合にも心臓超音波検査によるスクリーニングが考慮されてもよいかもしれない。

肺高血圧症の発症後早期に診断し、ダサチニブを中止すれば、肺高血圧症は可逆性とできるかもしれない。それゆえ、ダサチニブによる肺高血圧症を早期に発見することは重要と考えられる。しかし、定期的な経胸壁心臓超音波検査は、医療資源の問題で困難と思われる。そのため、ダサチニブ投与患者における PAH 発症リスクを層別化できれば、心臓超音波検査の配分が適切となると思われる。しかし、現時点では、リスク因子は現時点では明らかとなっていない。また、過去の報告では、ダサチニブ投与開始から PAH 発症までの時期は、中央値 42 ヶ月(8~74 ヶ月)と幅広く¹⁴⁾、PAH が発症しやすい時期についても言及することができない。本邦からも、ダサチニブの投与期間や累積投与量と肺高血圧発症の間に関連は認めないと報告されている¹⁷⁾。

最後に日本からの報告は、肺高血圧の診断が心臓超音波検査によるものだが、ダサチニブ投与患者の 5.5-13.2%^{16, 17, 18)}と高い発生率であり、人種による違いも考慮される。もしそうであるならば、真の発生率やリスク因子の同定をするために、ダサチニブ投与患者の心臓超音波検査による前向きフォローを本邦で行う理由となるかもしれない。

【文献】

1. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2019 Feb 6;28(151):180065.
2. Lafaras C, Mandala E, Verrou E, Platogiannis D, Barbetakis N, Bischiniotis T, Zervas K.

Non-thromboembolic pulmonary hypertension in multiple myeloma, after thalidomide treatment: a pilot study. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1765-9.

3. Desai AV, Heneghan MB, Li Y, Bunin NJ, Grupp SA, Bagatell R, Seif AE. Toxicities of busulfan/melphalan versus carboplatin/etoposide/melphalan for high-dose chemotherapy with stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Sep;51(9):1204-10.
4. Schechter T, Leucht S, Bouffet E, Cutz E, Gassas A, Huang A, Bartels U, Humpl T, Doyle J. Pulmonary hypertensive vasculopathy following tandem autologous transplantation in pediatric patients with central nervous system tumors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Feb;19(2):235-9.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801913.
6. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubeau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jaïs X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012 May 1;125(17):2128-37.
7. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čeponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020 Sep;22(9):1504-1524.
8. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosinekinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardio-vascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:293–303.
9. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo

- T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J*. 2019 Mar 25;83(4):842-945.
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
 11. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):615-21.
 12. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, Mohamed H, Healey D, Kantarjian H, Hochhaus A, Saglio G. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016 Sep;91(9):869-74.
 13. Fox LC, Cummins KD, Costello B, Yeung D, Cleary R, Forsyth C, Tatarczuch M, Burbury K, Motorna O, Shortt J, Fleming S, McQuillan A, Schwarzer A, Harrup R, Holmes A, Ratnasingam S, Chan KL, Hsu WH, Ashraf A, Putt F, Grigg A. The incidence and natural history of dasatinib complications in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2017 May 15;1(13):802-811.
 14. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jaïs X, Seferian A, Canuet M, Bouvaist H, Magro P, Bergeron A, Guignabert C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017 Jul 27;50(1):1700217.
 15. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D, Guha M, Rea D, Peacock A. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol*. 2015 Nov;90(11):1060-4.
 16. Eda Hiro Y, Takaku T, Konishi H, Tsukune Y, Fujioka I, Takasu K, Gotoh A, Daida H,

Komatsu N. [Chronic myeloid leukemia complicated by pulmonary hypertension during dasatinib therapy: a single-center retrospective study]. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(11):2213-2218.

17. Kubota K, Imai Y, Oh I, Ueno S, Kanda Y, Kario K. Relationship between Dasatinib-induced Pulmonary Hypertension and Drug Dose. *Intern Med*. 2022 Jan 13. doi: 10.2169/internalmedicine.8392-21.
18. Minami M, Arita T, Iwasaki H, Muta T, Aoki T, Aoki K, Yamasaki S, Matsushima T, Kato K, Takenaka K, Tanimoto K, Kamimura T, Ogawa R, Akashi K, Miyamoto T. Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Haematol*. 2017 May;177(4):578-587.

12. FRQ8-2

がん薬物療法による肺高血圧症に早期の肺血管拡張薬は有効か？

<ステートメント>

ダサチニブ中止で改善を得られる可能性はある。改善が乏しい場合には、肺血管拡張薬による加療を検討する。

1) 本 FRQ の背景

がん薬物療法による薬剤性の肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH) については、第 6 回肺高血圧症世界シンポジウム (2018 年) で確定的 (Definite) とされたのは、ダサチニブのみである¹⁾。一般的に PAH (特発性や遺伝性など) は肺血管拡張薬の早期併用が推奨されているが、ダサチニブによる PAH に推奨される治療法はまだ確立されていない。

2) 解説

ダサチニブは BCR -ABL チロシンキナーゼに加えて、Src ファミリーキナーゼも阻害する。Src ファミリーは、血管組織に豊富に発現し、Src の活性化は平滑筋細胞の増殖や血管収縮に重要な役割を果たしており、これが阻害されることが PAH 発症に関与していると考えられていた²⁾。しかし、齧歯類を用いた研究により、Src ファミリーキナーゼとは独立したミトコンドリア活性酸素の産生増加を介して内皮細胞の機能障害を引き起こすことが報告された³⁾。また、この報告では、ダサチニブが低酸素性肺血管収縮反応の減弱や小胞体ストレスの誘導を起こし、PAH を発症の感受性を高めているのではないかと結論づけられている。ダサチニブによる PAH の正確な機序についてはさらなる研究が必要である。

ダサチニブによる PAH に対して、ダサチニブ中止に加え、肺血管拡張薬の投与の有無で比較した前向きランダム化比較試験は文献スクリーニングでは認めなかった。ダサチニブ投与患者において右心カテーテル検査で PAH と診断された 41 例の報告があり、94% で PAH の改善または消失が認められ、58% で完全に消失していたとされる (2)。しかし、この報告で改善の基準とされた多くは症状であり、フォローの右心カテーテルや心臓超音波検査が行われたのは 12 人に限られる。別の報告では、右心カテーテル検査で診断されたダサチニブ関連 PAH 21 人について解析されている⁴⁾。この報告では、全例でダサチニブは中止され、そのうち 11 人で肺血管拡張薬が投与された。その結果、NYHA 分類でⅢ度またはⅣ度が 76% (16 人) を占めていたのが、Ⅰ度またはⅡ度が 90% (19 人) と改善した (19 人は少なくとも 1 つ以上のクラス改善)。また、6 分間歩行距離の中央値は 306 m (範囲: 0-660) から 430 m (範囲: 165-635) に改善した。更にフォローアップの右心カテーテル検査を受けた 19 人のうち、12 人 (63%) は中央値 9 ヶ月 (範囲: 3-40) 以内に正常な肺血管抵抗 (<3 Wood

unit)に達していた。また、平均肺動脈圧の中央値は 45 mmHg (範囲: 30-70)から 26 mmHg (範囲: 17-50)、心拍出量の中央値は 6.0 L/min (範囲: 2.3-9.2)から 6.9 L/min (範囲: 4.9-9.9)、肺血管抵抗 P は 6.1 Wood unit (範囲: 3.2-27.3)から 2.6 Wood unit (範囲: 1.2-5.9)まで改善した。肺血管拡張薬を投与された群では、肺血管拡張薬を投与されていない群と比較して、ベースラインの血行動態がより悪く、NYHA 分類でIV度の患者も多かった。また、フォロー期間 (中央値 24 ヶ月、範囲: 1-81 ヶ月)中に、PAH が持続していた割合が多かった。これはより重症の患者に肺血管拡張薬を投与されたという結果をみていると考えられる。更にこの報告では、肺血管拡張薬の併用量を受けた 1 人が単剤療法に変更したとされていることや、肺血管抵抗が正常となっていない患者を複数認めていることから、肺血管のリモデリングによる不可逆性が示唆される。肺血管拡張薬を投与すべきと断定することはできないが、肺血管のリモデリングが示唆される患者には症状や血行動態の改善を期待して、肺血管拡張薬を投与することは考慮しても良いと思われる。

ダサチニブだけでなく、他のチロシンキナーゼ阻害薬であるボスチニブでも PAH の発症が報告されており⁵⁾、第 6 回肺高血圧症世界シンポジウム(2018 年)の薬剤性 PAH の原因薬剤としても Possible に位置付けられている¹⁾。先述の報告でも、ダサチニブからボスチニブに切り替えた後に PAH が増悪した症例が 2 例報告されている⁴⁾。そのため、ダサチニブ中止後にボスチニブを使用する場合は注意が必要と考えられる。

将来に施行可能な研究計画の概略

P) 右心カテーテル検査で確定診断されたダサチニブ投与に伴う肺動脈性肺高血圧症

I) ダサチニブの中止と早期の肺血管拡張薬による治療開始

C) ダサチニブ中止 (改善が乏しければ肺血管拡張薬の開始)

O) 心不全入院の回避、肺動脈圧の改善、肺血管抵抗の改善

【文献】

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801913. BQ5.
2. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D, Guha M, Rea D, Peacock A. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. Am J Hematol. 2015 Nov;90(11):1060-4. BQ15.
3. Guignabert C, Phan C, Seferian A, Huertas A, Tu L, Thuillet R, Sattler C, Le Hir M, Tamura Y, Jutant EM, Chaumais MC, Bouchet S, Manéglier B, Molimard M, Rousselot P, Sitbon O, Simonneau G, Montani D, Humbert M. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. J Clin Invest. 2016 Sep 1;126(9):3207-18.

4. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jaïs X, Seferian A, Canuet M, Bouvaist H, Magro P, Bergeron A, Guignabert C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017 Jul 27;50(1):1700217.
5. Riou M, Seferian A, Savale L, Chaumais MC, Guignabert C, Canuet M, Magro P, Rea D, Sitbon O, Jaïs X, Humbert M, Montani D. Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1517-1519.

13. CQ9-1

心毒性のあるがん薬物療法を行う患者に対して定期的な心臓評価は推奨されるか？

<ステートメント>

心毒性のあるがん薬物療法開始時の心エコー図検査・バイオマーカー検査・心電図検査による心臓評価は心不全予防のために提案される。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：C（弱）

合意率：92%（11 / 12 名）

1) 本 CQ の背景

がん薬物療法実施自体がステージ A 心不全に該当するため、心毒性のあるがん薬物療法開始時の心エコー図検査・バイオマーカー検査・心電図検査による心臓評価は心不全予防のために推奨されるかどうかのエビデンスはまだ十分でない。既知の心毒性を有するがん薬物療法(アントラサイクリン HER2 阻害薬 VEGF 阻害薬 BCR—ABL 阻害薬 CHOP 療法 RAF/MEK 阻害薬¹⁶⁾)を実施する際にどの程度の事前評価を実施するのが適切かつ有効なのかを明らかにする。

本件についてはすでに欧米ガイドライン^{1-3,16)}が公開されており、その内容と齟齬のない推奨が日本国内でも望ましい状況にある。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、がん薬物療法開始時の心エコー図検査・バイオマーカー検査・心電図検査による心臓評価を実施した患者対象とし、心臓評価を実施しない場合と心臓評価を実施した場合を比較して、「心不全イベント」「心機能低下」「バイオマーカー変化(TnT, TnI, NTproBNP, BNP)」の3項目について評価した。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、研究としてのエビデンスが希少であるためか PubMed のキーワード検索では有用な文献が見つからなかったため、PubMed 15 編¹⁻¹⁶⁾をハンドサーチで抽出し、スクリーニング対象とした。これらを対象に定性的システマティックレビューを実施した。既出のガイドライン^{1-3,16)}の内容を基盤に推奨を作成した。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 心不全イベント、心機能低下

心毒性のあるがん薬物療法を行う患者に対して、薬物療法開始前の心臓評価（心臓エコー

NTproBNP/BNP 測定 TnT 測定 心電図) は既出の海外ガイドライン^{1-3,16}ではエキスパートオピニオンを元に、その測定が推奨されている^{1,2,16}。例えば、既知の QT 延長作用が報告されているがん薬物療法には、開始前の心電図評価は有用である¹⁶。

①心不全イベント

エビデンスの強さ： C (弱) <既出の海外ガイドライン^{1-3,16}に一致>

②心機能低下

エビデンスの強さ： C (弱) <既出の海外ガイドライン^{1-3,16}に一致>

(2) バイオマーカー変化

心毒性のあるがん薬物療法を行う患者に対して、薬物療法開始前の心臓バイオマーカー評価が有用であるというエビデンスは限定的であるため、既出の海外ガイドライン^{1-3,16}ではエキスパートオピニオンを元に、その測定が推奨されている¹⁶。バイオマーカー測定について Tn は心筋障害の発生と程度を、BNP・NTproBNP については心負荷 (心不全) の程度を示すが、がん患者の心イベントとの相関について、一定する報告が乏しい^{2,16}。

エビデンスの強さ： C (弱) <既出の海外ガイドライン^{1-3,16}に一致>

5) システマティックレビューの考察・まとめ

(1) 益

- A) 検査自体は非侵襲的かつ低コストであり、がん薬物療法の種類によらずイベント発生時の評価に有用であり、輸液負荷の際の負荷耐容能の事前評価も可能となり、主治医・患者自身の安心にもつながる。
- B) 既出の海外ガイドライン¹⁻³⁾に準拠した診療の実践につながる。(表 1 にガイドライン該当部分の和訳を示す)。

表 1 既存の海外ガイドラインの和訳

(ア)心毒性・心臓血管合併症の報告があるアンスラサイクリン系・抗 HER2 阻害薬 免疫チェックポイント阻害薬・分子標的薬 (血管新生阻害薬・心毒性の報告があるもの)・プロテアソーム阻害薬では以下の心臓評価 (心電図・心エコー図検査・バイオマーカー測定) が推奨される
① 使用開始前
② 治療中 4 サイクルごとまたは 3 – 6 ヶ月毎、
③ 治療開始 1 年後の心エコー図検査・バイオマーカー検査・心電図検査
(イ)アンスラサイクリン系薬剤では心筋障害リスクが高いため、使用開始後 1 ヶ月めもしくは 1 サイクル目にバイオマーカー測定を追加実施することは推奨できる

(ウ) プロテアソーム阻害薬では以下の心臓評価（心電図・心エコー図検査・バイオマーカー測定）が推奨される

- ① 使用開始前、
- ② 治療中 3 サイクルごと、
- ③ 最も心臓血管イベントハイリスクの治療開始後 3 ヶ月め
- ④ 治療開始 1 年後

(2) 害

A) 患者の健康被害に関する害は論文報告されていない。

B) 患者の費用負担増加に害は論文報告されていない。

C) がんステージに応じた検査実施が推奨される。

ステージ 4 の進行がんについては心不全を疑う症状の発症時のみ検査実施が推奨される

D) 無症状時のフォローアップ目的での実施を推奨する臨床的根拠は十分でなく、検査実施による患者負担を考慮し、必要に応じて循環器内科医への意見を求めたのち、主治医が判断する。

E) 心毒性の報告のないがん薬物療法開始時における心臓評価の実施に関するエビデンスは論文報告されていない。

(3) 患者の価値観・嗜好

患者の価値観・嗜好について検討した研究は存在しなかった。

(4) コスト・資源

費用対効果について検討した研究は存在しなかった。

(5) まとめ

A) 検査自体は非侵襲的かつ低コストであり、がん薬物療法開始後のイベント発生時の評価に有用であり、患者自身の安心にもつながる。

B) がんステージによる検査実施の推奨：ステージ 4 の進行がんについては心不全を疑う症状の発症時のみ検査実施が推奨される。

C) 無症状時のフォローアップ目的での実施は推奨されず、検査実施による患者負担を考慮し、必要に応じて循環器内科医への意見を求めたのち、主治医が判断する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した WG 委員は 12 名であった。委員からの事前申告に基づき、経済的 COI・アカデミック COI による推奨決定への影響はないと判断した。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案を提示し、推奨決定の協議と投票の結果、12 名中 11

名(92%)が原案に賛同し合意形成に至った。

【文献】

1. Annals of Oncology 2020;31:171-190 <guideline>
2. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1966–1983 <guideline>
3. J Clin Oncol 2016;35:893-911
4. J Clin Oncol . 2010;28:3910–3916 .
5. Clin Cancer Res; 17(10); 3490–9. 2011
6. J Clin Oncol 2012;30:1042–1049
7. Am J Cardiol 2011;107:1375–1380.
8. N Engl J Med 2012;366:109–119
9. J Card Fail 2015;21:138–144.
10. Ann Clin Biochem 2017;54:149–157.
11. J Clin Oncol 2017;35:878–884
12. Leuk Res 2011;35:715–720."
13. Heart 2015;101:1874–1880."
14. Heart 2019;105:210–216."
15. Curr Probl Cancer 2018;42:375–385"
16. European Heart Journal (2022) 00, 1–133. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) <guideline>

14. BQ9-2

がん薬物療法を行う器質的心疾患を有する心不全患者に対して定期的な心臓評価は推奨されるか

<ステートメント>

ステージ B 心不全患者に対して、使用開始時に心臓評価（バイオマーカー測定と心エコー図検査・心電図測定）の実施は心不全予防のために検討する。

1) 本 BQ の背景

ステージ B 心不全患者で、使用開始時にバイオマーカー上昇や心機能低下 (LVEF<50%) を認める患者へのがん薬物療法開始時の心エコー図検査・バイオマーカー検査・心電図検査による心臓評価は心不全予防のために推奨されるかどうかのエビデンスはまだない。

がん薬物療法を実施する際の心不全モニタリングをどのように実施するのが適切かつ有効なのかを検討する。

本件に関しては心毒性の報告のある薬剤についてはすでに欧米ガイドラインが公開されており¹⁻³⁾、その内容と齟齬のない推奨が日本国内でも望ましい状況にある。

2) 解説

(1) アンスラサイクリン系では以下の心臓評価[心電図・心エコー図検査・バイオマーカー (TnT または TnI、及び BNP または NTproBNP) 測定]が推奨される¹⁻³⁾。

- ① 使用開始前
- ② 2 サイクル目・4 サイクル目+3 ヶ月目+12 ヶ月目心エコー図検査
- ③ 全投与プロトコル終了3・6 ヶ月後+1 年後のフォロー

(2) 抗 HER2 阻害薬では以下の心臓評価が推奨される¹⁻³⁾。(本ガイドライン CQ3 参照)

- ① 使用開始前
- ② DOX+ネオアジュバント導入時・導入後のバイオマーカー測定と心エコー図検査生理検査実施
- ③ 全投与プロトコル終了後3 ヶ月毎のフォローアップ

(3) 分子標的薬（血管新生阻害薬・心毒性の報告があるもの）では以下のタイミングでの心臓評価が推奨される¹⁻³⁾。(本ガイドライン BQ4 参照)

- ① 使用開始前
- ② 2 - 4 週間後
- ③ 治療継続中3 ヶ月毎

- ④ 全投与プロトコル終了後についてはエビデンスがないのでステージ B 心不全フォローアップガイドラインに準じてフォローする。

(4) プロテアソーム阻害薬使用時は以下のタイミングでの心臓評価が推奨される¹⁻⁴⁾。(本ガイドライン CQ5-1, FRQ5-2 参照)

- ① 使用開始前、
- ② 治療開始後 3 ヶ月目 (最も心臓血管イベントハイリスク)
- ③ 全投与プロトコル終了後についてはエビデンスがないのでステージ B 心不全フォローアップガイドラインに準じてフォローする。

(5) 免疫チェックポイント阻害薬使用時は以下のタイミングでの心臓評価が推奨される^{1-3, 5, 6, 8)}。(本ガイドライン FRQ6-1, BQ6-2 参照)

- ① 使用開始前
- ② 使用開始 6 週目 は考慮しても良い。
- ③ 使用開始 12 週目は考慮しても良い。
- ④ 治療中 6 ヶ月-12 ヶ月時点
- ⑤ 全投与プロトコル終了後は有症状時のみ

(6) まとめ

- A) 心エコー図検査とバイオマーカー採血検査自体は非侵襲的かつ低コストであり、がん薬物療法開始後のイベント発生時の評価に有用で、かつ患者自身の安心にもつながる。
- B) がんステージによる検査実施の推奨：ステージ 4 の進行がんについては心不全を疑う症状の発症時のみ検査実施が推奨される。
- C) 無症状時のフォローアップ目的での実施は推奨されず、検査実施による患者負担を考慮し、必要に応じて循環器内科医への意見を求めたのち、主治医が判断する。
- D) ステージ B 心不全患者で 使用開始時にバイオマーカー上昇や心機能低下 (LVEF<50%)を認める患者へのフォローアップ検査は、Oncocardiology におけるエビデンスがないため、標準の心不全ガイドライン⁷⁾に準じておこなう。

【文献】

- 1. Annals of Oncology 2020;31:171-190 <guideline>
- 2. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1966–1983 <guideline>
- 3. J Clin Oncol 2016;35:893-911<guideline>
- 4. J Clin Oncol 2019;37:1946–1955.."

5. J Am Coll Cardiol 2018;71:1755–1764.
6. Circulation 2019;140:80–91
7. Circ J. 2021;85(12):2252-2291.
8. European Heart Journal (2022) 00, 1–133. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) <guideline>

15. FRQ9-3

がん薬物療法を行う stageB 心不全患者に対して循環器専門医の併診は推奨されるか？

<ステートメント>

- ・心筋障害が発症した時の、がん薬物療法の中止・再開の目安（臨床心不全症状のある例とない例や心筋障害の報告のある治療ごとの評価）が望まれる。
- ・がんサバイバーにおけるフォローアップ期間の目安（小児・AYA 世代・成人・挙児希望の有無などによって区別が必要）が策定されることが望まれる。
- ・がん薬物療法実施により心不全を発症した患者に対し、心不全発症 2 次予防のための心筋保護薬（ β ブロッカー、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 [ARNI] , ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 [MRB] , SGLT2 阻害薬, アンジオテンシン変換酵素 [ACE] 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 [ARB] , イバブラジン）の導入は有用な可能性がある。
- ・がん治療関連心機能障害（cancer therapy-related cardiac dysfunction : CTRCD）診断における各バイオマーカーの有所見診断の検査上限閾値の設定が望まれる。
- ・心筋傷害画像診断モダリティの感度・精度と潜在性心筋傷害検出のためのモダリティ選択基準（心エコー図検査 [GLS 評価ふくめ]、心臓 MRI、心筋シンチグラフィ）の策定が望まれる。
- ・CTRCD の性差の影響の有無に関する評価が望まれる。

1) 本 FRQ の背景

腫瘍循環器領域で最も求められる、心血管合併症によるがん治療の継続可否に関するエビデンスは乏しい。

2) 解説

標準的な心不全治療（診療ガイドラインに基づく標準的治療 [guideline-directed medical therapy : GDMT] ）が、がん薬物療法をうけるステージ A・B 患者に対しても有用かどうかのエビデンスは少なく、実際にがん治療中に心不全を発症（=CTRCD）した場合の心不全治療に関する推奨は日本国内では一定した見解がない。一方、欧米のガイドラインでは担当医が患者ステージなどを包括的に配慮し最善の治療介入を行うことを推奨しており、1 次および 2 次予防において、循環器専門医の併診が必要な介入方法（心筋保護薬の導入[エビデンスレベル IIB]や各種モダリティによる効果判定）を推奨している（エビデンスレベル IA）。ただし **global longitudinal strain (GLS)** については治療前評価が実施できた場合に限定している（エビデンスレベル III C）¹⁻³

CTRCD の病状評価に最適な診断マーカーやその閾値に関するエビデンスはない。

また CTRCD の性差に関するエビデンスはない。

【文献】

1. Annals of Oncology 2020;31:171-190 <guideline>
2. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1966–1983 <guideline>
3. J Clin Oncol 2016;35:893-911<guideline>

16. FRQ 10

がん薬物療法として心毒性のある薬剤の投与時に心保護目的に心保護薬(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 [ARB]、アンジオテンシン変換酵素 [ACE] 阻害薬、 β ブロッカー等、デクスラゾキササン以外)の投与は有用か？

<ステートメント>

がん薬物療法としてアンスラサイクリンの投与時に心保護目的に、 β ブロッカーの使用が有用である可能性がある。

1) 本 FRQ の背景

アンスラサイクリン、トラスツズマブのようにがん薬物療法に用いられる薬剤で心毒性を有するものは多い。アンスラサイクリンは若年がんで用いることも多く、長期的な心毒性の管理は重要である。循環器疾患を有する 60 歳以上の乳がんサバイバーでは、乳がん死より循環器疾患による死亡が増加することが示されている。心保護薬には ARB、ACE 阻害薬、 β ブロッカーなどがあるが、がん薬物療法による心保護目的に用いることの有用性は明らかとなっていない。

2) 解説

がん薬物療法時の β ブロッカー投与に関するメタアナリシスでは、全死亡のリスク比 0.68 (95%CI 0.34-1.39)であり、 β ブロッカーによる全死亡の改善は認めなかった¹⁾。アンスラサイクリンもしくはトラスツズマブによる治療を受けた患者を対象として ACE 阻害薬あるいは β ブロッカーによる治療を受けた患者を対象として全死亡を評価したコホート研究ではハザード比 0.79 (95%CI 0.70-0.90)で ACE 阻害薬/ β ブロッカーを使用していた患者で全死亡が少なかった^{2, 3)}。

アンスラサイクリン投与時の心保護薬としての β ブロッカー投与に関するメタアナリシスでは、心不全発症のリスク比 0.29 (95%CI 0.10-0.85)であり、 β ブロッカー投与によって心不全の発症が有意に低下した²⁾。一方、個々の RCT の症例数が少ないため有意差がなく、 β ブロッカーの有害事象との益と害のバランスは明らかではない。

がん薬物療法時の β ブロッカー投与に関する 4 つのメタアナリシスでは、 β ブロッカーによって駆出率 (ejection fraction : EF) 変化が改善するという報告が 3 編、EF 低下が改善するという報告が 1 編存在し、一貫して EF 変化/低下を改善する結果であった¹⁻⁴⁾。ACE 阻害薬のペリンドプリル、ARB のカンデサルタンについては、EF 変化を指標とした RCT がそれぞれ 1 編存在し、いずれも有意差を認めなかった。

がん薬物療法時の β ブロッカーまたは ARB 投与によるトロポニン I (TnI) 変化に関する単施設の RCT が 1 編報告されており、 β ブロッカー投与により TnI が有意に減少した⁵⁾。

全死亡については、すでに RCT を用いたメタアナリシスがあるが、全死亡に関してはサンプルサイズが小さく、すべての研究が死亡を報告していない。また追跡期間にばらつきがあり短い。 β ブロッカーの使用で全死亡を減らすまでの結果は得られていない。 β ブロッカーもしくは ACE 阻害薬を使用した大規模コホートでは、死亡数の低減を示したものがあるが、薬剤ごとの治療効果についての検討はなされていない。

心不全については β ブロッカーの使用による心不全発現への影響が 5 つの RCT で評価されている。有意差があり、 β ブロッカーを用いた心保護による心不全発現低下が期待される。化学療法後の左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF) は、プラセボ群に比べて β ブロッカー群で有意に高く、一貫性があった。ACE 阻害薬は RCT が 1 つあり、EF の低下を緩和する所見であった。ARB に関しては 2 つの RCT があるが、1 つは有意差はなかった。以上より、 β ブロッカーによる LVEF 低下予防が期待される。

TnI については β ブロッカーと ARB の効果を評価した RCT が 1 つあるが、 β ブロッカーについてののみ有意差を認めた。TnI は心筋障害のバイオマーカーではあるが、直接患者の予後を反映するものではない。

これらの研究で用いられている β ブロッカーや ARB の用量は日本国内で用いられるものよりも高用量であり、すべての患者に推奨できる根拠とはできない。

心保護薬のうち β ブロッカーは一貫して LVEF の低下と心不全の発症を予防するが、全死亡を改善しない。ACE 阻害薬、ARB は LVEF の低下は予防せず、心不全発症率の低下については十分なデータがないか、あるいはサンプルサイズの少ない研究が多い。また、ACE 阻害薬、ARB は全死亡を改善しない。

バイオマーカーについては研究そのものが少なく、RCT は 1 つしかないため評価困難である。

心保護薬の用量については海外と日本で異なっており、日本で使用される量は海外で用いられている量よりも大幅に少ない。そのため、有害事象の観点から推奨については慎重な判断が必要である。本ガイドラインにおける検討では、 β ブロッカーによる心保護の有用性は十分に示されているものの、今後の研究によって β ブロッカーによる心保護が適応となる患者群、投与量を明らかにしていく必要があり、一律に推奨するのは根拠不十分であるという判断に至った。そのため、CQ として設定した本 Question は FRQ に変更し、推奨を決定しないこととした。

推奨は決定しないものの、抗悪性腫瘍薬使用による急性期・慢性期の心毒性、心機能低下の治療には、循環器医との協力の上、心不全としての治療が選択される。治療が遅れることにより心保護・心機能改善効果が低くなることには注意が必要である。

【文献】

- 1) Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Meta-Analysis of Carvedilol for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Am J Cardiol. 2018 Dec 1;122(11):1959-1964.

- 2) Ma Y, Bai F, Qin F, et al. Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019 Apr 25;20(1):18.
- 3) Xu L, Long Y, Tang X, et al. Cardioprotective Effects and Duration of Beta Blocker Therapy in Anthracycline-Treated Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Toxicol.* 2020 Feb;20(1):11-19.
- 4) Shah P, Garris R, Abboud R, et al. Meta-Analysis Comparing Usefulness of Beta Blockers to Preserve Left Ventricular Function During Anthracycline Therapy. *Am J Cardiol.* 2019 Sep 1;124(5):789-794.
- 5) Gulati G, Heck S, Røsjø H, et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 8;6(11):e006513.