



症例に学ぶ

最新

腫瘍循環器 診療戦略

編

向井幹夫 大阪がん循環器病予防センター 副所長

赤澤 宏 金沢医科大学 総合医学研究所 プロジェクト研究センター
戦略的研究部 分子心血管研究分野 特任教授

がん治療前の心血管合併症と発症予防

向井幹夫

はじめに

がん診療で認められる心血管合併症(心血管毒性)は、発症頻度は比較的少ないが重篤な病態を示すことが多く、その対応に難渋することが少なくない。心血管毒性は、アントラサイクリン系抗がん剤やトラスツズマブに代表される心筋毒性として、心不全(心機能障害)やQT延長などに伴う不整脈が主体であったが、血管新生阻害薬やマルチキナーゼ阻害薬など、血管内皮細胞を標的とする抗がん剤が開発されるとともに虚血性心疾患、高血圧、血栓塞栓症などの血管毒性の頻度が増加し、腫瘍循環器医(循環器専門医)と連携して対応する機会が増加している。さらに、免疫療法の登場は心筋炎、血管炎など免疫関連有害事象が臓器横断的に出現し、腫瘍循環器医のみならず免疫内科、糖尿病内科、内分泌内科、腎臓内科など院内全体での連携が必要となっている^{1, 2)}。このように、がん治療関連心血管毒性(cancer therapy-related cardiovascular toxicity; CTR-CVT)は、がん治療の進歩により変化する一方で、薬剤により発症時期や病態が大きく異なり、発症後の対応が困難な病態を示すことが多い。そこで、がん治療開始前の時点でCTR-CVTの発症を予測するためにリスク因子をチェックすることで患者の安全を確保し、がん治療の適正化を図ることが大切である。

がん治療開始前にチェックすべき心血管リスク因子

CTR-CVTは図1^{3~7)}に示すように、がん治療の急性期ならびに治療後晩期に認められ、ステージごとの病状に合わせたマネジメントを行う。がん治療開始前(ベースライン)に、高血圧症や虚血性心疾患などの循環器疾患や心血管リスク因子を有する患者はCTR-CVT発症リスクが高いことから、ベースライン時の循環器疾患のコントロールとともに心血管リスク因子のチェックを行うことで層別化を行う。そこで得られた情報から、CTR-CVT発症を考慮したがん治療戦略と治療開始後モニタリング計画について検討する(一次予防)。同時に、アントラサイクリン系抗がん剤や放射線治療などを施行する場合には、治療終了後に出現する可能性のある晩期心血管毒性についても考慮するこ

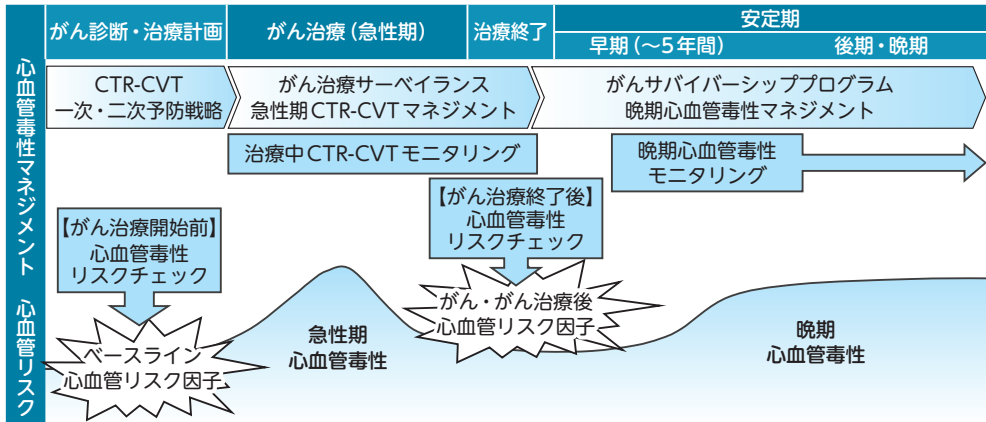


図1 ▲ がん診療における心血管毒性マネジメント

CTR-CVT: cancer therapy-related cardiovascular toxicity (がん治療関連心血管毒性)

(文献3~7をもとに作成)

表1 ▼ がん治療開始前にチェックすべき心血管関連事項

心血管疾患の既往	心血管リスク因子	がん治療における心血管毒性の既往
<ul style="list-style-type: none"> 心不全または心筋症 治療前心機能低下 動脈疾患 高度の弁膜症 静脈血栓症 不整脈 治療前心臓バイオマーカー 	<ul style="list-style-type: none"> 高齢 肥満 (BMI ≥ 30) 喫煙歴 高血圧 糖尿病 脂質異常症 慢性腎臓病 	<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤投与の既往 アントラサイクリン心筋症 トラスツズマブ心筋症 放射線療法 (左胸・縦隔) 現在施行中のがん治療の影響

BMI: body mass index (体格指数)

(文献3, 4, 10をもとに作成)

とが望ましい (二次予防)^{8, 9)}。がん治療が開始された後に CTR-CVT を発症した場合は、腫瘍循環器医と連携して速やかに対応し、可能な限りがん治療の中断を最小限にすることで、がん治療の継続と適正化をめざす。がん治療終了後は、がん治療により出現した心血管リスク因子を評価し、晩期心血管合併症に対するモニタリングを含めたがんサバイバーシッププログラムを開始する。

がん治療開始前にチェックすべき心血管関連事項として、表1^{3, 4, 10)}に示すように「心血管疾患の既往」「心血管リスク因子」そして「がん治療における心血管毒性の既往」の項目を確認する。さらに、薬剤ごとに異なる CTR-CVT 発症リスクの重みの違いを評価し、個別化した対応を行う (表2)³⁾。免疫チェックポイント阻害薬による劇症型心筋炎は、治療開始前の予測は困難とされているが、最新の多施設共同レジストリー検討では、心筋炎の早期発見のためのリスク因子として活動性胸腺腫、心筋症状、QRS 低電位、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) 低下 (<50%)、トロポニンの漸増的上昇が挙げられている¹¹⁾。

1 Traditional Therapy

1 アントラサイクリン系薬剤を投与した症例における心筋毒性

石田純一

療法のポイント

- ① アントラサイクリン系薬剤による心筋毒性は、リスクスコアによってある程度予測可能である。
- ② 低リスク症例でも心不全を発症あるいは重症化することがあるため、注意を要する。
- ③ アントラサイクリン系薬剤による心機能障害・心不全に対して、一般的な心不全治療薬は有効であるが、早期診断と早期治療が重要である。

乳がん：アントラサイクリン系薬剤を投与した症例における心筋毒性

症例

年齢・性別 50歳代、女性

主訴 心不全症状なし

既往歴・家族歴 心血管疾患の既往歴と家族歴なし

現病歴 左乳がん〔ヒト上皮成長因子受容体2 (human epidermal growth factor receptor 2; HER2) タイプ〕に対して、集学的治療が予定された。治療前の心機能と心臓バイオマーカーは、正常範囲内であった。

ドキシソルピシシとシクロホスファミドの併用療法に続き、ドセタキセルとトラスツズマブの併用療法を実施した。腫瘍の縮小が確認されたものの、心エコーで左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) の低下 (42%) を認め、アントラサイクリンとトラスツズマブを起因とする薬剤性心機能障害が疑われた。

心不全症状を認めず、また血液検査で脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) 上昇も認めなかったものの、Stage Bの心不全と診断し、エナラプリルとカルベジロールを導入した。

乳がんに対しては、手術療法、放射線療法が実施された。心不全治療導入後、3カ月時点での心エコーで心機能改善 (LVEF 56%) が確認され、アジュバント療法としてトラスツズマブが投与された。

その後の経過

その後は5年間にわたり、乳がんの再発ならびに症候性心不全の発症はなく、安定して経過している。

臨床像と機序

アントラサイクリン系薬剤は1960年代から臨床現場で使用されており、その心筋毒性の臨床像や疫学に関する報告も数多くなされてきた。急性期には心電図波形の変化や不整脈もみられるが、頻度は1%程度であり、一般的には一過性である。一方で、慢性期の心筋毒性によって治療抵抗性の心不全を発症するケースがあり、いまだに臨床上での大きな課題となっている。心筋毒性は、用量依存的かつ蓄積性に生じることが知られており、一般的には500mg/m²が累積投与量の上限とされている。

アントラサイクリン系薬剤による心筋毒性は、複数の発症機序によって生じると考えられている。主たるものとして、トポイソメラーゼⅡβ (topoisomerase Ⅱβ; Top2β) の阻害、フリーラジカルによる酸化ストレスの増加、鉄過剰によるミトコンドリア機能障害などの関与が指摘されているものの、その分子機序の全容はいまだ明らかではない。

発症予測

悪性腫瘍治療薬に関連する心機能障害について、発症を予測することは困難であると考えられてきたが、治療前におけるリスク層別化のツールとして、心不全学会-国際心臓腫瘍学会 (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society; HFA-ICOS) スコア (表1)¹⁾ の有用性が報告された。このスコアにより、がん患者を Very High risk/High risk/Moderate risk/Low risk の4群に分類し、それぞれのリスクに応じてアントラサイクリン系薬剤投与中のモニタリングスケジュールが推奨されている。具体的には、心筋トロポニンやBNPなどの心臓バイオマーカーや心エコーによるモニタリングを実施する。たとえば、High risk群では毎コースの心臓バイオマーカーに加え、2コースごとの心エコーが推奨されるが、実際の臨床でこれらを忠実に実行していくことは、しばしば困難である。

また、HFA-ICOSスコアのLow risk群において、ごく少数ではあるが、症候性心不全を発症するケースがあることにも注意が必要である。HFA-ICOSスコアで把握しきれないリスク因子があることの証左であり、その一因として心筋症関連遺伝子の異常が近年注目されている。アントラサイクリンを中心とするがん治療薬関連の心機能障害症例を対象として、心筋症関連遺伝子の異常を確認したところ、7.5%の症例でタイチンの遺

1 前立腺がん：アンドロゲン遮断療法と心血管合併症

向井幹夫

前立腺がん：ADTを施行した症例における心血管合併症

療法のポイント

- ① 前立腺がん患者は、心血管疾患による死亡が前立腺がんについて多い。
- ② アンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy; ADT) により生じるメタボリック症候群に伴う、虚血性心疾患、高血圧、心不全、不整脈などの心血管合併症に注意する。
- ③ ADT 施行前に心血管リスク因子や生活習慣病の合併をチェックすることで、治療開始後の心血管合併症を予測し対応する (表1)¹⁾。

表1 ④ アンドロゲン遮断療法 (ADT) に関連する心血管毒性のマネジメント

推奨	クラス	レベル
循環器疾患の既往がない患者にADTを施行する際、がん治療開始前の心血管リスクを評価するとともに長期フォローアップとして心血管疾患リスクの推定を行うことが推奨される	I	B
ADT中にQTc延長のリスクを有する患者はがん治療開始前、ならびに治療後の定期的な心電図検査が推奨される	I	B
症候性冠動脈疾患の既往を有する患者にADTを施行する場合、GnRHアンタゴニストの投与を考慮することが推奨される	IIa	B
ADT 施行中は、年1回の割合で心血管リスクの評価を行うことが推奨される	I	B

検討すべき心血管リスク因子

- 年齢、性別
- 喫煙状況
- 循環器疾患の家族歴 (60歳以前)
- 民族グループ
- 総コレステロール, HDL-C
- 慢性腎臓病
- 身長、体重
- 収縮期血圧 (mmHg)
- 心房細動
- 社会階級の指標
- 糖尿病
- 全身性炎症性疾患 (例: 関節リウマチ, 乾癬)

ADT: androgen deprivation therapy, GnRH: gonadotropin releasing hormone (性腺刺激ホルモン放出ホルモン), HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol (高比重リポ蛋白コレステロール)
(文献1をもとに作成)

症例

年齢・性別 70歳代, 男性

主訴 心電図異常, 心筋バイオマーカー上昇

既往歴 高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙歴(+)

point ▶ ADT 施行前の心血管合併症の有無に注意する。

家族歴 父親:大腸がん, 母親:狭心症

point ▶ 乳がんなどの遺伝歴の有無に注意する。BRCA 遺伝子変異など。

現病歴 人間ドック受診時, 前立腺特異抗原 (prostate specific antigen; PSA) 上昇 (8.0ng/mL) を指摘され, 精査目的で泌尿器科を受診した。初回の前立腺生検では陰性であったが, 4年後の人間ドック受診時, PSAは11.7ng/mLとさらに上昇したため, 再び泌尿器科を受診し精査を受けた結果, MRI 検査で内腺腹側変化増大を指摘された。さらに生検を施行し, 腺がん, Gleason score 4 + 3 = 7 を認め, 前立腺がんと診断された。

がん治療はADTが選択され, 第1世代アンドロゲン薬ならびに放射線療法 (78Gy) が施行された。さらに, 性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone; GnRH) 製剤として, GnRHアゴニストが併用投与された。

その後, PSAは0.013ng/mLと正常化した。翌年施行した心臓CT検査では冠動脈に明らかな異常は認めなかったが, 治療開始5年後に受診した人間ドックで施行した運動負荷試験 (マスターダブル負荷) において, V₄₋₆でST低下を認め陽性と診断された。同時に測定したN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; NT-proBNP) は152pg/mLと前年に比べ軽度高値を指摘されており, 胸痛などの自覚症状は認めなかったが, 複数の心血管リスク因子を有しており, ADTが施行されていることから虚血性心疾患の合併を疑い, 精査加療目的で循環器内科を受診した。

循環器内科で冠動脈造影検査を施行した結果, 左冠動脈#7に75~90%の狭窄を認めたため, 同日同部位に冠動脈形成術 (薬剤溶出性ステント留置術) を施行した。

その後の経過

心電図所見は改善し, NT-proBNPは正常化した。また, 循環器内科において禁煙指導とともに高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病など生活習慣病に対する厳密なコントロールが施行されており, 泌尿器科的にはPSAは再上昇なく経過は良好であり, その後も年1回の人間ドックを定期的に受診している。

前立腺がん患者の特徴

前立腺がん患者は, わが国の男性において頻度が高いものの, 生命予後が最も良好ながん種のひとつである。その背景にはPSAを用いたスクリーニング検査の普及や前立腺がん治療の進歩と多様化がある。特に, ホルモン療法は前立腺がん患者における放射

1

腫瘍腎臓病学・腫瘍循環器学：がん診療
において注意すべき腎障害と心障害

杉岡清香, 山本伸也, 柳田素子

がん患者における腎障害

高齢化社会の進行や抗がん剤の進歩によるがん患者の生存率向上に伴い、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) を有するがん患者は増加し続けている。また、がん治療に関連した急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) の頻度も増加しており、がん治療の課題となっている¹⁾。悪性腫瘍に関連するAKIには、腫瘍自体の直接的な合併症によるもの (腫瘍の浸潤、腫瘍随伴症候群など)、腫瘍に関連する代謝障害によるもの [高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome; TLS)、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) など]、腫瘍に対する治療によるもの [殺細胞性抗がん剤、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; ICI)、放射線療法、幹細胞移植などに関連したもの]、がんに関連するそのほかの腎障害 (脱水、低血圧、感染) などがある。これらのAKIはしばしばオーバーラップし、複数の要素が複合して腎障害に関与していることもよく経験される。

がん患者では、高頻度にAKIを合併するだけでなく、CKDに移行することがある。腎機能の低下により、抗がん剤治療の中断やレジメンの変更を余儀なくされるため、がん患者がAKIを発症すると、生存率およびがんの完全寛解率が低下する。同様に心不全患者も、心機能低下により抗がん剤治療の中断などをせざるをえないことがある。そのため、腎障害や心不全の予防・早期発見は非常に重要となり、腎臓内科医や循環器内科医が腫瘍医と集学的治療を行うことで、がん患者の予後を改善させる可能性がある。

このような背景から、腫瘍学 (oncology) と腎臓病学 (nephrology)、腫瘍学 (oncology) と循環器病学 (cardiology) の相互理解の必要性が注目され、オンコネフロジー (onco-nephrology) やオンコカーディオロジー (onco-cardiology) という概念が登場した。京都大学医学部附属病院では、腎臓内科および循環器内科が腫瘍内科などのがん治療に携わる診療科と手を取り合い、onco-nephrology unit および onco-cardiology unit を立ち上げ、がん患者の腎機能管理を行っている。また、日本国内のがん拠点病院と連携してオンコネフロジー・コンソーシアムを設立し、本領域における研究やガイドライン作成を進めている。詳細は割愛するが、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022」

では「がん薬物療法対象患者の腎機能評価」「腎機能障害患者に対するがん薬物療法の適応と投与方法」「がん薬物療法による腎障害への対策」「がんサバイバーのCKD治療」などのトピックスを幅広く解説しており、一読頂ければ幸いである²⁾。

がん薬物療法による腎障害と心障害

代表的な抗がん剤による腎障害には、白金製剤による急性尿細管壊死、メトトレキサートによる遠位尿細管閉塞、イホスファミドによる近位尿細管障害やファンconi症候群などが挙げられる。近年では、血管新生阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬に加え、マルチチロシンキナーゼ阻害薬の使用機会が増加しており、その多くにおいて血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) シグナル経路の阻害による糸球体内TMAを伴う高血圧と蛋白尿が報告されている³⁾。大半の症例では薬剤中止により速やかに改善し、投与量を調整しながら治療を継続できることもある一方で、休薬後も尿蛋白が減少せず腎機能障害が進行することがあるため、注意が必要である。最近、見かけ上のクレアチニンが上昇する、いわゆるpseudo-AKI (偽AKI) を起こす抗がん剤も報告されている⁴⁾。薬物排泄トランスポーターの阻害を介して、近位尿細管からのクレアチニン分泌が用量依存的に減少することに起因し、一部のチロシンキナーゼ阻害薬、ポリADP (adenosine diphosphate; アデノシン二リン酸) リボースポリメラーゼ (poly-ADP-ribose polymerase; PARP) 阻害薬、サイクリン依存性キナーゼ4/6阻害薬、未分化リンパ腫キナーゼ阻害薬などがpseudo-AKIを起こす⁴⁾。

近年、ICIをはじめとする分子標的薬が次々と開発され、予後が改善し、がん治療の枠組みが劇的に変化している。一方、ICIが広く臨床で使用されるようになり、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) による様々な合併症も増加している。irAEとは、ICIによる免疫抑制解除のため、自己抗原に対するT細胞の免疫寛容が破綻し、T細胞や新たに産生された自己抗体によって自己の正常組織に対する自己免疫反応様の炎症が生じる状態のことである。一般的に、腎臓におけるirAEは急性尿細管間質性腎炎の病理像を呈し、ステロイド治療に対して良好な反応性を示すが、ステロイド治療抵抗性の場合にはインフリキシマブ、リツキシマブ、トシリズマブなどの生物製剤の使用が必要になることもある⁵⁾。ステロイド治療により腎障害が改善した場合は治療を再開することも可能であるが、ステロイド使用下ではICIの効果が減弱することに留意する必要がある。プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor; PPI)、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)、抗菌薬の内服がICIによるAKIのリスクファクターとして知られているため、十分な内服管理が必要である。

ICIによる心筋炎の発生率は0.27~1.14%程度と比較的稀であるが⁶⁾、その致死率は30~50%と、きわめて高いとされている⁷⁾。用量非依存性に発症し、ICIの初回投与か