主論文の要旨

Assessment of left ventricular diastolic function during trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer

（HER2 陽性乳がん患者に対するトラスツズマブ投与中の左室拡張能評価）

名古屋大学大学院医学系研究科　機能構築医学専攻
病態医療学講座　化学療法学分野
（指導：安藤 雄一　教授）
本多 和典

【背景】

ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）の過剰発現は乳癌の 15－20%に認められ、予後不良と関連しており、重要な治療標的である。抗 HER2 抗体薬であるトラスツズマブの登場により HER2 陽性乳癌の予後は改善した。しかし、10－20%に無症候性の左室駆出率（LVEF）の低下を来たす心毒性が出現し、まれに症候性の心不全に至る。ドキソルビシンを含むアンスラサイクリン系薬剤による心毒性が非可逆性であるのと対照的に、トラスツズマブによる心毒性は一般に可逆性である。トラスツズマブによる心毒性のリスク因子として高齢・心疾患の合併・アンスラサイクリン系薬剤の使用歴・高血圧などが報告されている。欧州臨床腫瘍学会ではトラスツズマブ治療中はベースラインと 3 ヶ月ごとの心臓超音波検査（心エコー）による LVEF の経過観察を推奨している。しかし、現時点ではどの患者に心毒性が起きるのかは予測できない。循環器学領域では一般に左心室の拡張能障害が収縮能障害に先行することが知られており、僧帽弁流入波形(E)と組織ドプラ法による僧帽弁輪速度(e')を測定して得られる E/e'が左室拡張能の指標である。そこで、E/e'を用いて左室拡張能を評価することにより左室駆出率の低下を予測できるかを検討した。

【方法】

2010 年 4 月から 2014 年 5 月までに名古屋大学医学附属病院でトラスツズマブを含む化学療法を受けた HER2 陽性乳癌患者を対象に、病歴記録から LVEF と E/e'の経時的変化を後方視的に調査した。心エコーは原則としてベースラインおよび治療中は 3 ヶ月ごとに施行されていた。E/e'の 15 以上の上昇を拡張障害と判断した。LVEF の変化は有害事象共通用語規準(CTCAE, v4.0)で評価した。グレード 1 は定義されず、グレード 2 は LVEF が 50-40%あるいはベースラインから 10-20%の低下、グレード 3 は LVEF が 40-20%あるいはベースラインから 20%以上の低下、グレード 4 は LVEF が 20%未満と定義されている。統計解析ソフトは IBM SPSS Statistics®を用いた。

【結果】

対象期間にトラスツズマブの投与を受けた 129 名のうち 25 名（19%）に LVEF のグレード 2 以上の低下を認めた（Table 1）。23 名はグレード 2、2 名はグレード 3 であった。症候性の心不全は認めなかった。E/e'が 15 以上に上昇した 17 名（13%）のうち、7 名（129 名の 5.4%）で LVEF の低下も認め、その 7 名全員で E/e'の上昇は LVEF の低下と同時あるいは先行していた。E/e'の上昇を認めた患者群は認めなかった患者群に対して有意に年齢が高かった（P<0.001, Table 1）。E/e'の上昇と LVEF 最低値には弱い相関を認め(P = 0.0077, Figure1)、多変量解析でも有意であった(P = 0.023, Table 2)。ベースラインや治療開始後 3 ヶ月後の E/e'とその後の LVEF 低下の程度に有意な相関を認めなかった。

【考察】

E/e'の上昇と LVEF 最低値には有意な相関を認めたものの、ベースラインおよび治療開始早期の E/e'とその後の LVEF 低下には有意な相関を認めなかった。今回の解析からは化学療法中の心毒性をモニタリングする手段としては心エコーによる LVEF の測定が標準的である。心エコーは非侵襲的であるが、検査者間のばらつきが問題になる。また、LVEF の測定は心毒性の早期発見には鋭敏なパラメーターとは言えない。一方、核医学検査や MRI はばらつきが少なく、より正確に評価できるが、コストが高く一般的でない。そのため、より早期に心毒性を発見する簡便な方法が求められる。急性冠症候群の診断に用いられる血中トロポニン、心不全の診断や重症度評価に用いられる脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の抗がん薬による心毒性の診断における有用性が小規模な研究で報告されている。また、組織ドップラー法を用いて拡張能を評価する方法も提唱されている。過去には、E/e'とは異なる拡張能の指標である最大充満速度(peak filling rate)や最大充満速度到達時間(time to peak filling rate)を用いてトラスツズマブの心毒性を評価した報告があるが、その有用性について結論は一致していない。E/e'を含めて複数の心拡張能の指標を組み合わせることにより精度の高い予測ができる可能性がある。今回の検討は後方視的であるため、経過観察の期間が短い患者が含まれていること、トラスツズマブに併用した化学療法のレジメンが一定しないことなどの問題がある。さらに LVEF 低下や E/e'の上昇を認めた患者の頻度が低かったこと、心エコーの実施率が 12 ヶ月時点では 55%と低かったことも結果に影響を与えた可能性がある。

【結語】

トラスツズマブ投与中の患者において 3 ヶ月ごとの心エコーによって測定された E/e'による拡張能の評価とその後の LVEF の低下には有意な相関を認めなかった。しかし、E/e'の上昇と LVEF 最低値には有意な相関があることや、E/e'の上昇と LVEF 低下を認めた患者では E/e'の上昇が LVEF の低下に先行していたことから E/e'を含めた拡張能の評価がトラスツズマブによる心毒性の予測に有用である可能性が示唆された。