

実地医家に聞いて欲しい 循環器診療のトピックス

腫瘍循環器学 注目です

北海道がんセンター循環器内科医長／
腫瘍循環器センター長

井 上 仁 喜

【腫瘍循環器学とは？ 誕生の背景】

近年、腫瘍循環器学が注目を浴びている。四半世紀前までは、がんと心臓の接点と言えば心臓の原発・転移性腫瘍であった。しかし、腫瘍循環器学は、心臓の腫瘍が主たる対象ではなく、循環器病学と腫瘍学の学際領域で、その主な役割はがん患者の心血管のリスク評価や治療に伴う心血管有害事象の診断と治療である。

がんの罹患数は年々増加し、がんの統計2022年によると、本邦の予測がん罹患数は577,900人、また国民生活基礎調査2019年によると、高血圧を除く心疾患の通院者数は4,486万人でいずれも罹患数は年齢と共に増加する。がんと心疾患は死因の1、2位を占める一方、がん全体の生存率は改善を続け、2015年時点でのがんサバイバー数はおよそ533万人と推計されている。またがんと心疾患は喫煙、肥満、食生活、加齢など多くの危険因子を共有しており、がんと心疾患両者を合併する患者は今後増加すると予想される。そのような背景から腫瘍循環器学の誕生は必然の流れとも言える。

【腫瘍循環器学の歴史と現状】

2000年（平成12年）、世界で最初の腫瘍循環器の専門外来がテキサス州立大学MDアンダーソンがんセンター内にCardio-oncology unitとして開設され、その後全米各地に波及している。本邦では、2011年（平成23年）に大阪府立成人病センター（現、大阪国際がんセンター）に最初に腫瘍循環器外来が開設された。2017年（平成29年）には、腫瘍循環器学への関心の高まりを受け、Oncologist、Cardiologistが集い、日本腫瘍循環器学会（The Japanese Onco-Cardiology Society: JOCS）が設立され、2018年（平成30年）に第一回学術集会在東京で開催された。

腫瘍循環器学の現場では現在、ガイドライン作成に向けエビデンスを収集している。その過程として、2016年（平成28年）、欧州心臓病学会（ESC）は、がんの治療と心毒性に関するposition paperを発表¹⁾、

ガイドライン作成の指針となっている。本邦においては現在、日本腫瘍循環器学会、日本循環器学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本心エコー図学会などが合同でガイドラインを策定中で、2023年の日本循環器学会総会を経て正式に決定される予定である。

がん治療における有害事象は、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）にて記述され、有害事象の重篤度を、症状の有無、治療の緊急性、生命の危険性、死亡などの観点からGrade 1～5に分類している。CTCAE V5.0（2017）では、共通の認識の下での心血管有害事象の議論を可能にすべくOncologistとCardiologistの間での心血管有害事象に関する用語の定義の擦り合わせが行われた。

【がん治療関連心機能障害】

ESCのposition paperでは、がん治療に伴う心血管有害事象は、心不全、虚血性心疾患、高血圧症、弁膜症、不整脈、血栓症、末梢血管疾患、肺高血圧症ならびに心膜疾患の9つのカテゴリーに分類されているが、その中で中心的に述べられているのは、がん化学療法に伴う心機能障害・心不全であり、がん治療関連心機能障害（Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction: CTRCD）と称される。がん化学療法の進歩は目覚ましく、従来の殺細胞性の抗がん剤に加え、分子標的薬が次々と上市され、それに伴い腫瘍循環器外来への有害事象に関するコンサルトの件数も年々増加、かつ多様化しており、循環器医といえども、常に抗がん剤の知識をupdateする必要がある。

そのような状況下においても、今なおCTRCDの中心はアントラサイクリン系薬剤である。同剤によるCTRCDはType Iに分類され、用量依存性、不可逆性とされているが、薬剤の改良、投与量のモニタリング、定期的な心評価と早期介入により以前に見られた拡張型心筋症類似の症例に遭遇する機会はまれとなった。しかし、依然として心機能低下の遷延や、遅発性心障害を呈する症例が存在し、慎重な管理が必要なおことには変わりはない。殺細胞性の抗がん剤では他に、アルキル化薬、代謝拮抗薬、微小管阻害薬などもCTRCDの頻度が比較的高いとされているが、アントラサイクリン系抗がん剤などと併用されることが多く、単剤での心機能障害の実態は不明である。また、これらの薬剤では虚血性心疾患、不整脈、心膜炎・心嚢液貯留などがしばしば問題となる。

近年、CTRCDを複雑かつ多様化させているのは抗HER2抗体、トラスツズマブに代表される分子標的薬である。HER2は心筋細胞の保護、成長、増殖に関わっているとされ、同剤によるCTRCDはType IIに分類され、用量非依存性、可逆性とされている。しかしアントラサイクリン系抗がん剤と併用される例も多く、心機能の回復が遷延する症例にしばしば遭遇

する。抗体薬ベバシズマブに代表される血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 阻害薬は、有害事象として高血圧、腎障害、血栓の頻度が高いが、心機能障害も引き起こす。また、第三世代の上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬オシメルチニブや、プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブなどのチロシキナーゼ阻害薬 (TKI) でも心機能障害がみられる。スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブなどは、多標的チロシキナーゼ阻害薬 (MKI) と総称され、VEGF、血小板由来成長因子受容体 PDGFR、AMPKなど複数のチロシキナーゼを阻害、心機能障害、高血圧、血栓など、多彩な障害を引き起こす。またBcr-Ablを阻害するMKI、イマチニブ、ダサチニブなども心機能障害の頻度が高い。近年上市された、免疫系を標的とする免疫チェックポイント阻害薬 (ICD) は、多彩な心血管障害を引き起こす²⁾。心筋炎は0.04~1.14%と頻度は少ないが、心筋炎の死亡率は25~50%と高いため注意が必要である。

CTRCDの診断と治療

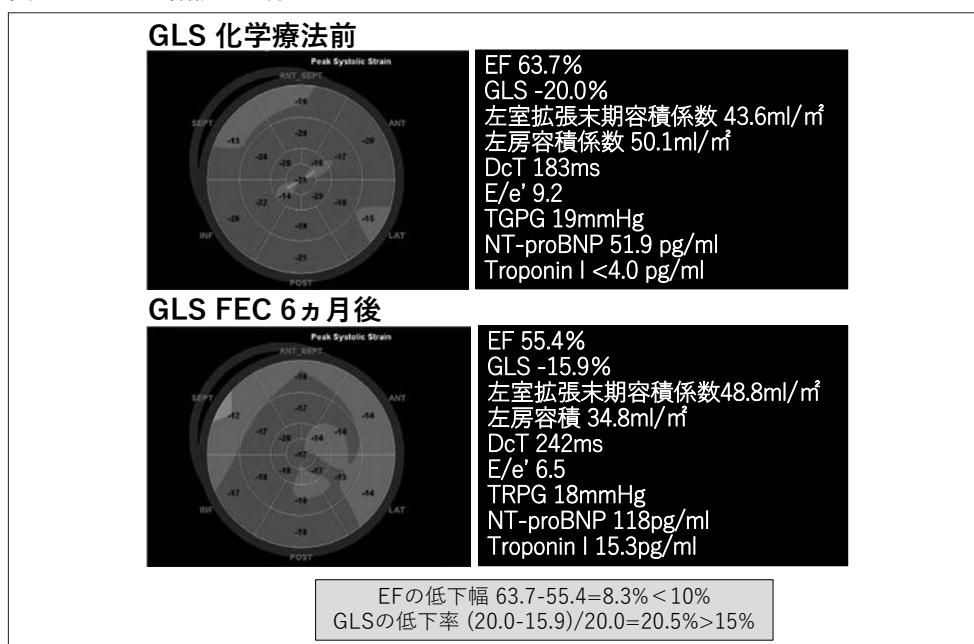
CTRCDの診断は心エコー、生化学マーカー (トロポニンT/I およびBNP/NT-proBNP) で行われるがトロポニンは保険適用がなく、またBNP/NT-proBNPは、腎機能、年齢、炎症などの影響を受け、軽度上昇の場合は解釈に注意が必要である³⁾。診断の中心は心エコー法で、治療による左室駆出率 (EF) の低下幅が10%以上かつ50ないし53%未満への低下をもってCTRCDとされている。しかし左室のポンプ機能は、Frank-Starlingの法則などの代償機転が働くため、EFの感度は低いことが指摘されてい

る。近年、エコー指標として心筋ストレイン法によるglobal longitudinal strain (GLS) がCTRCDの早期診断に有用であるとされている⁴⁾。GLSは、左室心筋の長軸方向の収縮による短縮率を、左室を17分割し各々で測定、それらを平均したもので、%で表示される。図1-1に示す症例では、EFの低下幅は10%未満であるが、GLSの変化率が15%以上でCTRCDと診断された。ただGLSは、測定に熟練を要することや、エコー装置間で測定値の互換性がないなどの問題点を有する。CTRCDの診断は、がん治療の継続や中止という、がん患者の生命予後に影響する重要な判断を伴う。GLSは優れた指標ではあるが、場合によっては単一の指標のみに頼らず、左室・左房径やドップラーなどの指標や、臨床症状、ECGなども併せ、総合的に行うことも大切である。

CTRCDの治療は、他の疾患による心不全と同様、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ACE阻害薬やβ遮断薬、うっ血があればミネラルコルチコイド受容体拮抗薬やループ系利尿薬が使用される。また近年、新しい治療薬としてアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬ARNI、SGLT2阻害薬、イブララジン、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤などが登場、今後のCTRCDにおける評価が待たれる。

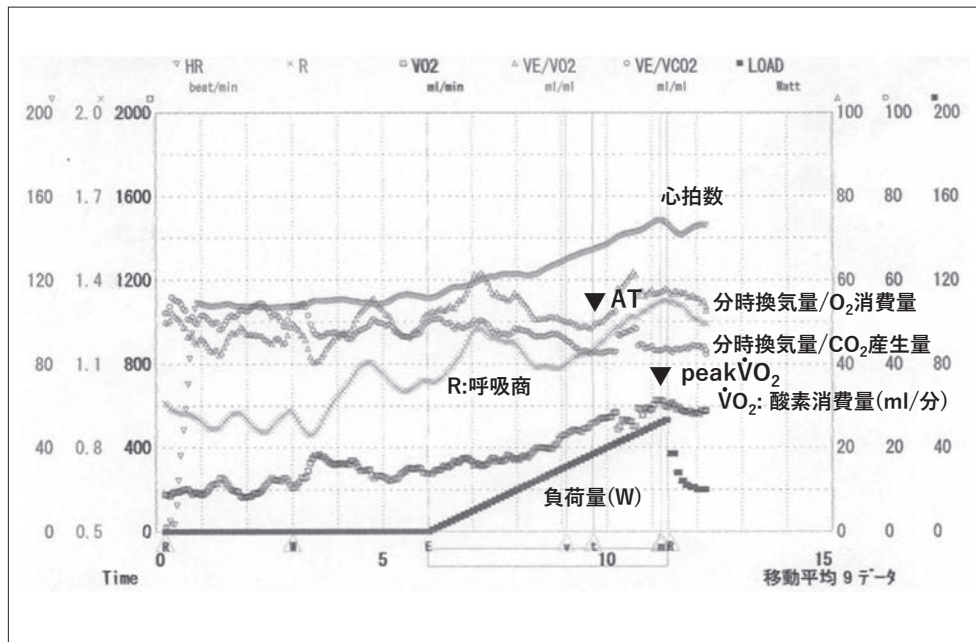
心臓リハビリテーションは心不全治療の柱の一つであるが、CTRCDにおいても同様に、腫瘍循環器リハビリテーション (Cardio-oncology rehabilitation : CORE) という概念が提唱されている⁵⁾。図1-2に、先の症例 (図1-1) に心肺運動負荷試験 (CPX) を行い、運動耐容能低下の要因を分析した一例を供覧する。

図1-1 心機能の変化



左室GLSのBull's eye表示。治療開始後6ヵ月ではGLSの低下を示す色の薄い領域が拡大している。EFの低下幅8.3%であるが、GLSの低下率20.5%でCTRCDと診断される。左室拡張末期容積、DcT (僧房弁流入血流速度E波減速時間) およびNT-proBNP、トロポニンIの軽度増加を伴うが正常範囲である。FEC=フルオロウラシル (F)、エピルピシン (E)、シクロフォスファミド (C)。

図1-2 心肺運動負荷試験 (CPX) RAMP (直線的漸増負荷法) 10W



運動による血圧低下、心電図変化、動脈血酸素飽和度の低下は認めなかった。終了時 SOB (息切れ) Borg13、LF (下肢疲労) Borg15で主に下肢疲労で運動終了となった。嫌気性代謝閾値 (AT) での負荷量は37W、終了時52W。負荷に伴いほぼ平行して酸素消費量は増加している。

【症例】

63歳女性、乳がんの術後化学療法としてアントラサイクリン系抗がん剤の投与後、DTXによる治療を受けていた。化学療法開始3ヵ月時点での心エコー検査では異常はなかったが、6ヵ月後に労作時の動悸、息切れ、倦怠感が強くなった。EFの低下幅は8.3% (<10%)、GLSの低下率20.5% (≥15%) でCTRCDと診断された (図1-1)。しかし、左室・左房容積の増加はなく、心内圧の指標、DcT、E/e'、肺動脈圧の指標 (TRPG) は正常で、精査のためCPXを施行した。CPXでは動脈血酸素飽和度低下、ECG変化はなく、酸素摂取量 $\dot{V}O_2$ は負荷とほぼ並行して増加、 $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta \text{LOAD}$ (負荷に対する酸素摂取量の増加の割合) は予測値の72%、分時換気量も頻呼吸を伴わず倍増し、運動時の心機能、呼吸機能には問題はなかった。嫌気性代謝閾値 (AT) での負荷量は37Wで、酸素摂取量 $\dot{V}O_2$ は予測値の61.2%、最大負荷量は52Wで、最大酸素摂取量 $\text{peak}\dot{V}O_2$ は予測値の51.0%であった (図1-2)。運動中止理由は主に下肢疲労 (Borg17: かなりつらい) で、中止時の息切れはBorg13 (ややつらい) で比較的軽度であった。以上より、労作時の症状は、がん化学療法による活動性の低下などによりもたらされた骨格筋機能の低下 (muscle deconditioning) が主因と判断された。抗がん剤治療は継続、最大酸素摂取量が予測値の≤80%で心臓リハビリテーションの適応となり、AT処方に基づく27Wのエルゴメーターによる有酸素運動を処方、薬物療法はその効果のみてから検討の方針となった。

【がん関連血栓症 (CAT: Cancer associated thrombosis)】

CATの病態

CATはCTRCDと並び多く遭遇する疾患である。Virchowは血栓形成の3つの因子を挙げた。がん患者にはそれらが複合して備わっている。すなわち、1) 血流の停滞 (入院、手術による安静臥床、腫瘍や圧迫や腹水による圧迫、腫瘍の血管浸潤)、2) 血管壁の障害 (血管内カテーテル留置、化学療法 (白金製剤、VEGF阻害薬など))、3) 血液凝固機能の亢進 (腫瘍細胞由来の組織因子、ムチン、炎症性サイトカインや血小板活性化⁶⁾) である。

CATは、動脈血栓塞栓症 (ATE)、静脈血栓塞栓症 (VTE) に分類される。ATEは、既存の動脈硬化をベースに、虚血性心疾患・脳卒中、その他の動脈血栓で発症するものや、易血栓性に心房細動が加わった心原性塞栓がある。非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis: NBTE) は、がんや膠原病などでみられ、心内膜でのフィブリン血栓形成が亢進し疣贅が形成される。悪性腫瘍では剖検例の9.3%と高率にみられ、僧房弁、大動脈弁に多く、がん患者では高率に塞栓を起こす⁷⁾。また、静脈側に形成された血栓が卵円孔開存を通じて起こす奇異性塞栓もATEに含まれる。VTEでは、深部静脈血栓症 (DVT) がCATの中では日常臨床で最も多くみられ、肺血栓塞栓症 (PTE) は多くの場合DVTを伴う。表在静脈血栓症 (SVT) は、繰り返し起こり遊走性静脈炎の形を呈するものは悪性腫瘍を合併することがあり、歴史的には、Armand TrousseauがTrousseau症候群として最初に報告している。現在、Trousseau症候群は原義から離れ、

多発性の脳塞栓症や、全身性にATE、VTEを来すものに対して用いられている傾向がある。播種性血管内凝固症候群 (DIC) も広義にはCATであり、血栓所見に血小板の急な減少や出血傾向を伴うときには可能性を考慮すべきである。

CATの診断

DVTを中心に述べる。DVTの診断は、臨床所見 (Wellsスコア)、D-dimer、下肢静脈エコー検査の組み合わせで行われる⁸⁾。がん患者では、WellsスコアでDVT高確率群ではエコー検査に進み、低、中リスク群ではD-dimerが異常のときのみエコー検査を行う。ここで問題となるのはD-dimerのcutoff値であるが、当院のキット (LSIメディエンス) では基準値が $1.0 \mu\text{g/ml}$ 未満である。当院のデータ⁹⁾では、 $2.1 \mu\text{g/ml}$ をcutoff値とすると感度は90.5%から66.7%に低下、特異度は46.1%から74.9%に上昇するが、ROC曲線のAUCは0.8程度で擬陽性、擬陰性例も多く存在する。また、陰性的中率 (NPV) は、対象集団の有病率が高くなると低下するため、胃、膵臓、肺、リンパ腫、婦人科、膀胱、精巣など、易血栓性の腫瘍を多く診る施設では、D-dimer値のみでDVTを除外することには注意が必要である。

DVT症例で頻脈 (HR)100/分) や PaO_2 、 PCO_2 の低下例、高齢者では、PTEのWellsスコアやジュネーブスコアが高値となるため、PTEの合併も考慮して造影CT (がん患者では行われていることが多い) で肺動脈の血栓の確認や、心エコーによる肺高血圧や右心負荷の所見の確認を行うべきである。またがん患者で多発性の脳梗塞を呈する場合は、NBTEの可能性も念頭に診断を進めるべきである。またPTEと鑑別が必要な疾患として肺腫瘍血栓性微小血管症 (Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : PTTM) がある。同症は急速に進行する呼吸困難を特徴とし、病理学的に肺小細動脈での腫瘍塞栓、肺血管内皮の増生、血栓形成を呈する。剖検例の3.3%に見られるとされ¹⁰⁾、まれなものではなくBcr-Abl阻害薬イマチニブが奏功する¹¹⁾など、治療法が異なる。

CATの治療

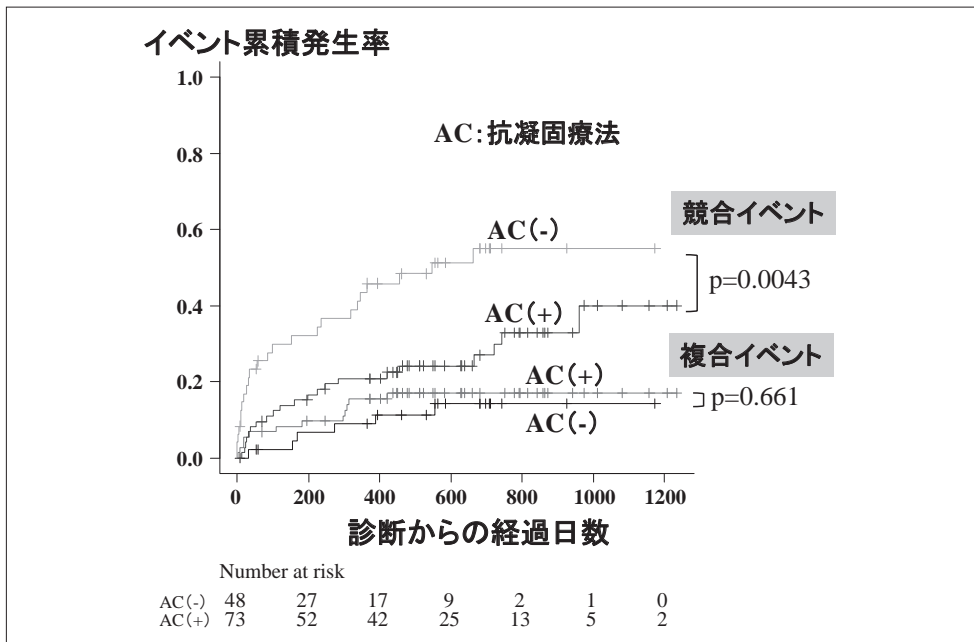
がん関連VTE (DVT+PTE) において、低分子ヘパリン (LMWH) はVK拮抗薬 (VKA) より再発予防効果に優り、出血リスクは同等との評価から、海外ではLMWHが使用されていたが、本邦では適応外である。近年のがん患者のVTEの大規模臨床試験^{12) -14)}では、LMWHと直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の再発予防効果は非劣性、試験にDOACでは消化器、泌尿器系の出血リスクが高かったが^{12) 13)}、その後のISTH、ASCO、ESCなどのガイドラインにおいて、出血リスクに配慮しながらDOACを推奨する流れが加速、本邦においても治療の主流となっている。

一方、がん臨床のリアルワールドでは大規模臨床試験で対象外とされた患者も多く、その治療の是非

がunmet needsとして存在する。すなわち、予後不良やPerformance Statusの低い患者、無症候性、末梢性 (膝下) VTEや区域枝以下のPTEなどの投与対象や、投与期間、出血リスクの高い症例でのDOACの用量、用法などの問題である。北海道がんセンターでは、治療中のがんにVTEが合併した場合原則、抗凝固療法を行っているが、その妥当性を2017年 (平成29年) 3月~2019年 (令和元年) 5月の間に診断された初回VTE121例で、後ろ向きに追跡した (408 ± 327 日)¹⁵⁾。結果は、抗凝固療法は73名 (60.3%) に施行され、VKAの1例以外DOACで、残り48名は無治療であった。DOACは出血リスクなどのため、54例 (75.0%) で、適正用量以下で投与されていた。投与期間は 686 ± 259 日 (1.9 ± 0.7 年)、投与群では非投与群に比べ、がん化学療法施行率が高かったが、年齢、転移率、6ヵ月、1年生存率、血栓のハイリスク腫瘍 (Khoranaスコア) の割合に差はなかった。投与群DVTの特徴では、急性、症候性、肺塞栓合併例が多かったが、末梢性、中枢性および片側性、両側性、D-dimer値で差はなかった。以上、当院では、がんの進行度や予後、がん種、血栓の局在にかかわらず長期の抗凝固療法が行われている実態が明らかとなった。VTE患者の転帰であるが、DOAC投与群では、血栓の範囲は有意に縮小も、症状改善率には差がなかった。複合イベントは17例 (血栓性イベント13例+出血性イベント4例) に見られたが、累積発生率の生存時間解析 (Gray's test) では、DOACの有無で差がなく (図2)、臨床背景や血栓の範囲や性状も影響しなかった (Fine Gray解析)。しかし、DOAC投与群では、72名の28.2%、22名で、死亡や緩和ケアへの移行により追跡が不可能になっており (競合イベント)、血栓治療の評価から除外されていた。実際、投与された群では有意な血栓の退縮がみられており、これらの症例の除外により、DOACの有用性が正当に評価されない可能性がある。これはがん診療のリアルワールドでの研究の大きな制約である。一方、競合イベント (死亡、BSC) 群の転帰をみると、DOAC投与群でイベントの発生率が少なく (図2)、DOACのイベント低下への寄与率はがん化学療法を上回っていた (表1)。この結果をもってDOACのがん患者の予後改善効果と判断するのは早計であるが、がんの転移率や予後に差がない背景でのこの差異は、がん患者における抗凝固療法の意義の一面を示唆するものかも知れない。

先に述べたNBTEにおいては、経口抗凝固療法中にも発症することをしばしば経験する。VKAは無効とされ、LMWH、未分画ヘパリン (UFH) が奏功する¹⁶⁾。UFHは凝固系以外にも多彩な作用点を持ち⁷⁾、効果は理論的にも期待できる。しかし外来での継続は困難で、DOACへの切り替えを検討することになるが、その基準と転帰は不明である。

図2 抗凝固療法（AC）の有無と複合イベントおよび競合イベント累積発症率



Inoue H, et al. The 85th Annual Scientific Meeting of the JCSより引用改変
 図のtic markは観察期間の終了を示す。
 抗凝固療法の有無で複合イベントの累積発症率に差は認めなかった。一方、競合イベントの累積発症率は、抗凝固療法を行った群で少なかった。

表1 競合イベント（死亡+BSC移行）の累積発症率に影響する因子

Factor	Hazard ratio	P-value
metastasis	12.7 (3.27-49.5)	0.00025
Khorana score	6.32 (2.78-14.4)	0.000012
bilateral	2.45(1.06-5.71)	0.0039
Wells score	2.37 (1.31-4.30)	0.0043
chemotherapy	0.32(0.13-0.77)	0.011
anticoagulant	0.22(0.06-0.91)	0.030

ステップワイズ回帰*

anticoagulant (DOAC) とchemotherapyは競合イベントの有意な抑制因子である
 Inoue H, et al. The 85th Annual Scientific Meeting of the JCSより引用改変

【その他の腫瘍循環器の臨床で扱う疾患】

紙面の都合上、詳細には述べる事ができなかったが、腫瘍循環器の現場では、その他、VEGF阻害薬など、分子標的薬による高血圧やがんにおける心房細動の管理（CHA2DS2-VAScスコアにはがんの有無は考慮されていない）、放射線治療における心筋障害や冠動脈疾患あるいはペースメーカーなどのデバイスの管理などさまざまな問題が存在し、今後さらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

【おわりに】

以上、腫瘍循環器学の歴史、現状を踏まえて、が

ん治療関連心障害のがん化学療法関連心筋症の病態、診断、治療について、CTRCD、CATを中心に述べた。がん臨床でのリアルワールドではケースコントロールスタディが困難で、個人の経験や意見に左右されやすく、一般化が困難である。各々のがん治療施設で得られた経験を集約し、エビデンスという形で客観化することは今後の腫瘍循環器学の大きな使命と考える。

【文献】

- 1) 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
- 2) Syed SM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018 71; 16: 1755—1764
 - 3) JCS/JHFS 急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版
 - 4) Negishi K, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Europ Heart J Cardiovascular imaging* 2014 15: 324-331
 - 5) Gilchrist SC, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019 139: e997-e1012
 - 6) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007 110:1723-1729
 - 7) JCS 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン2017年改訂版
 - 8) JCS 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
 - 9) Inoue H, et al. D-dimer Cutoff Value for the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis in the Patients with Cancer (abstract). The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2019
 - 10) von Herbay A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990 66: 587-592
 - 11) Fukuda I, et al. Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2015;15: e167-e170
 - 12) Gary ER, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624
 - 13) Annie MY, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023.
 - 14) Giancarlo A, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:1599-1607
 - 15) Inoue H, et al. Current Status of Anticoagulation Therapy for Venous Thrombosis with Cancer in the Single Facility: Effect on Regression and Recurrence (abstract). The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2021
 - 16) Salem DN, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 126: 457S—482S