

# 心不全を併発した 化学療法時の基礎知識について

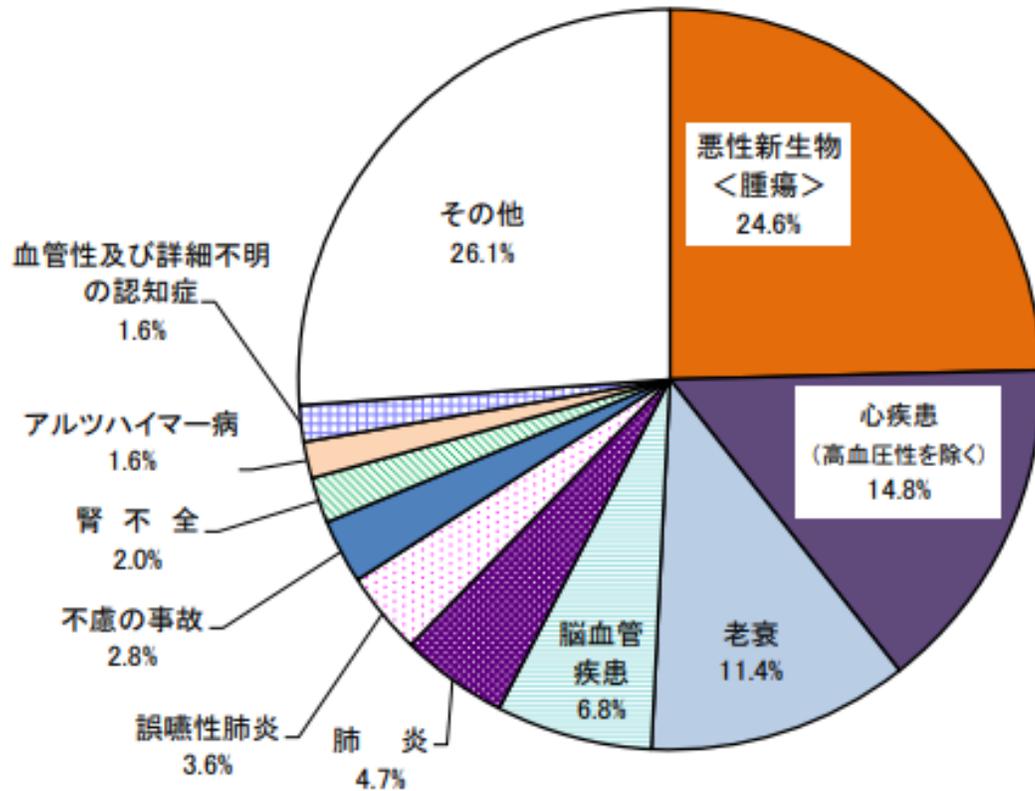
自治医科大学附属さいたま医療センター  
薬剤部 小澤遼平

利益相反(COI)の開示  
発表者名：小澤遼平

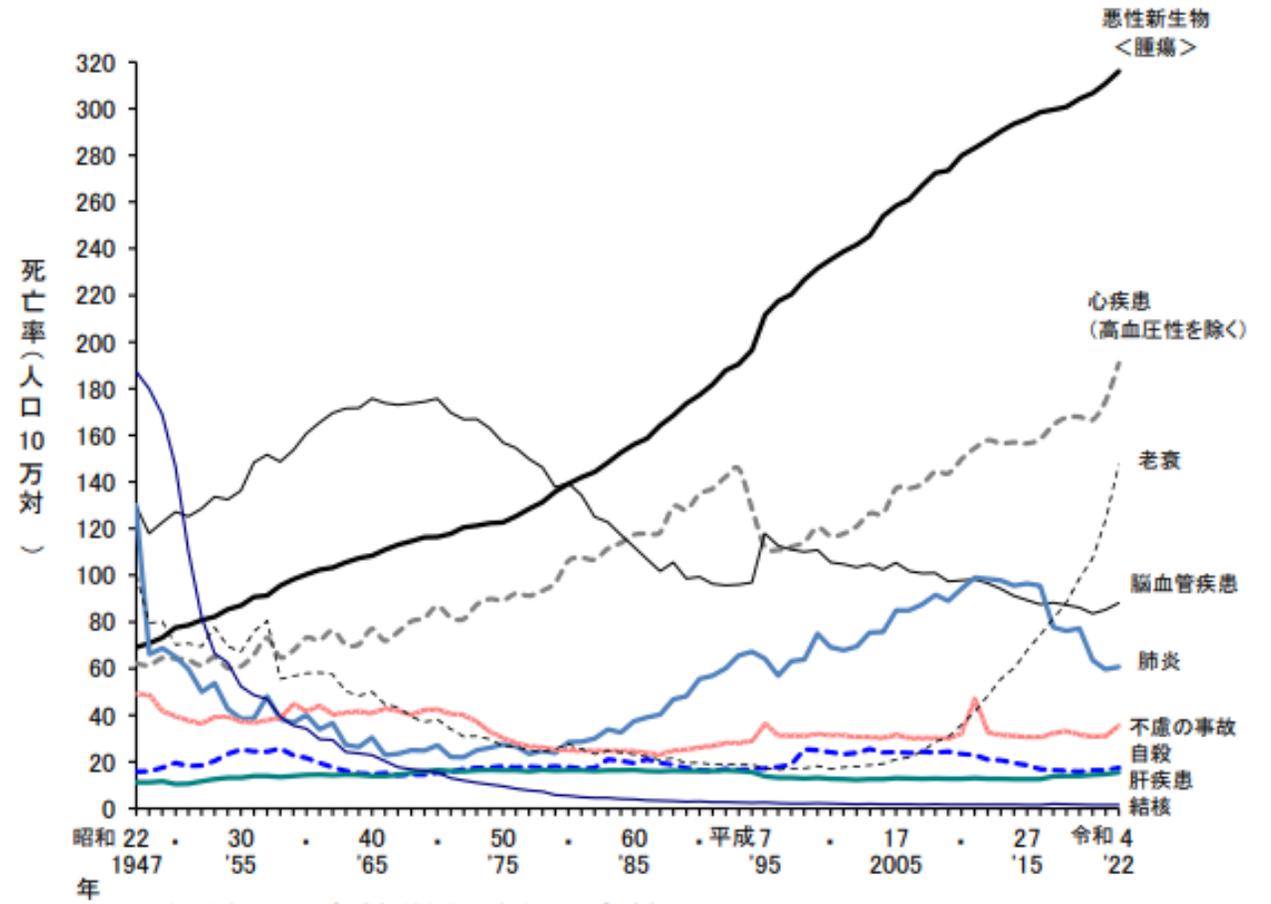
私は今回の講演に関連して  
開示すべき利益相反はありません。

# 悪性腫瘍と心疾患

## 主な死因



## 主な死因別死亡率(人口10万対)の年次推移



がん (1位)、心血管 (2位)、脳血管疾患(4位)

# 心不全を併発する患者の目標は

1. 心不全患者への抗がん剤投与
2. 抗がん剤治療中に心不全が発現

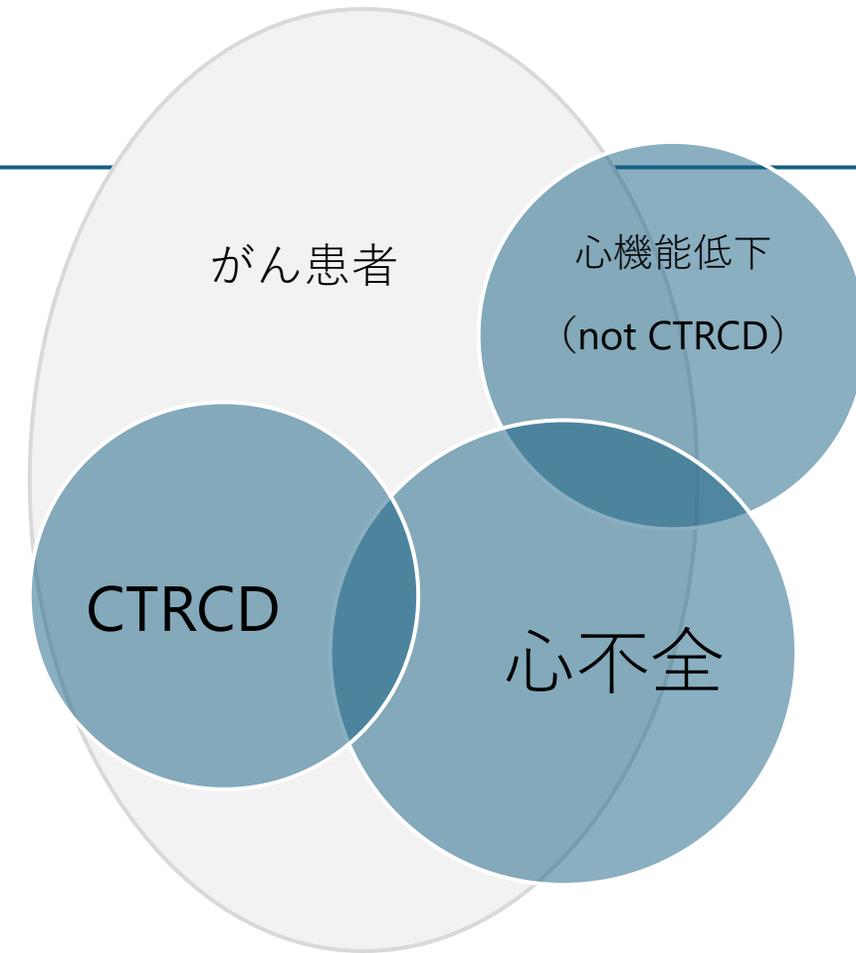
心血管疾患を管理することにより有用ながん治療を可能な限り続けることが可能になる (oncocardiologyガイドライン一部抜粋)

悪性腫瘍に対する治療を中断させない

重症度により対応は異なる

# 心不全リスク患者も見逃さない

心不全リスク症例でも治療が必要に  
心不全（+検査値のみ異常の心機能障害）  
を抱える患者に対する化学療法として考える



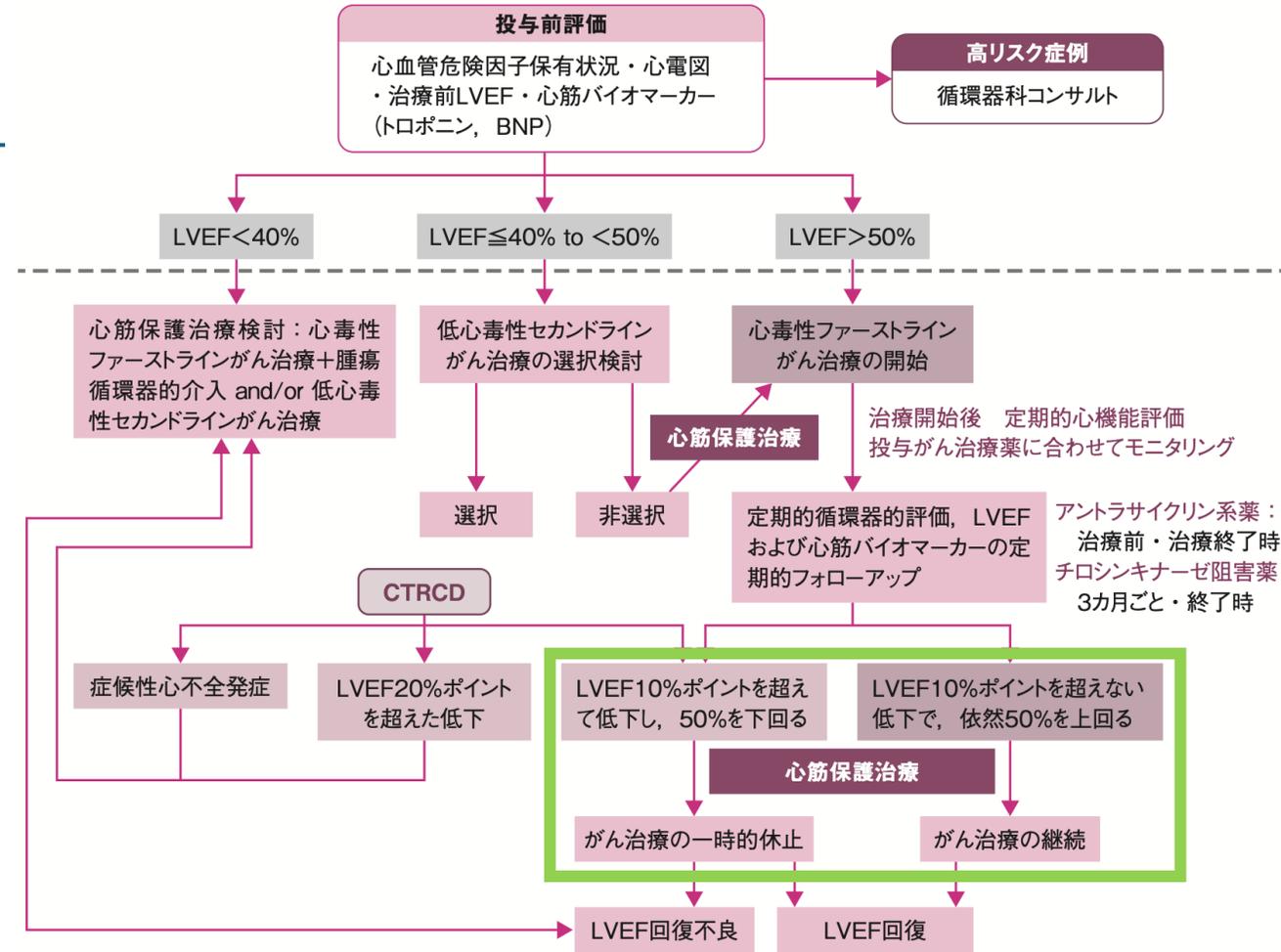
※CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)

がん薬物療法施工中に心不全症状の有無に関わらずLVEFが10%以上低下し、基準下限(50-55%)を下回る状態

# 積極的な心保護薬の検討

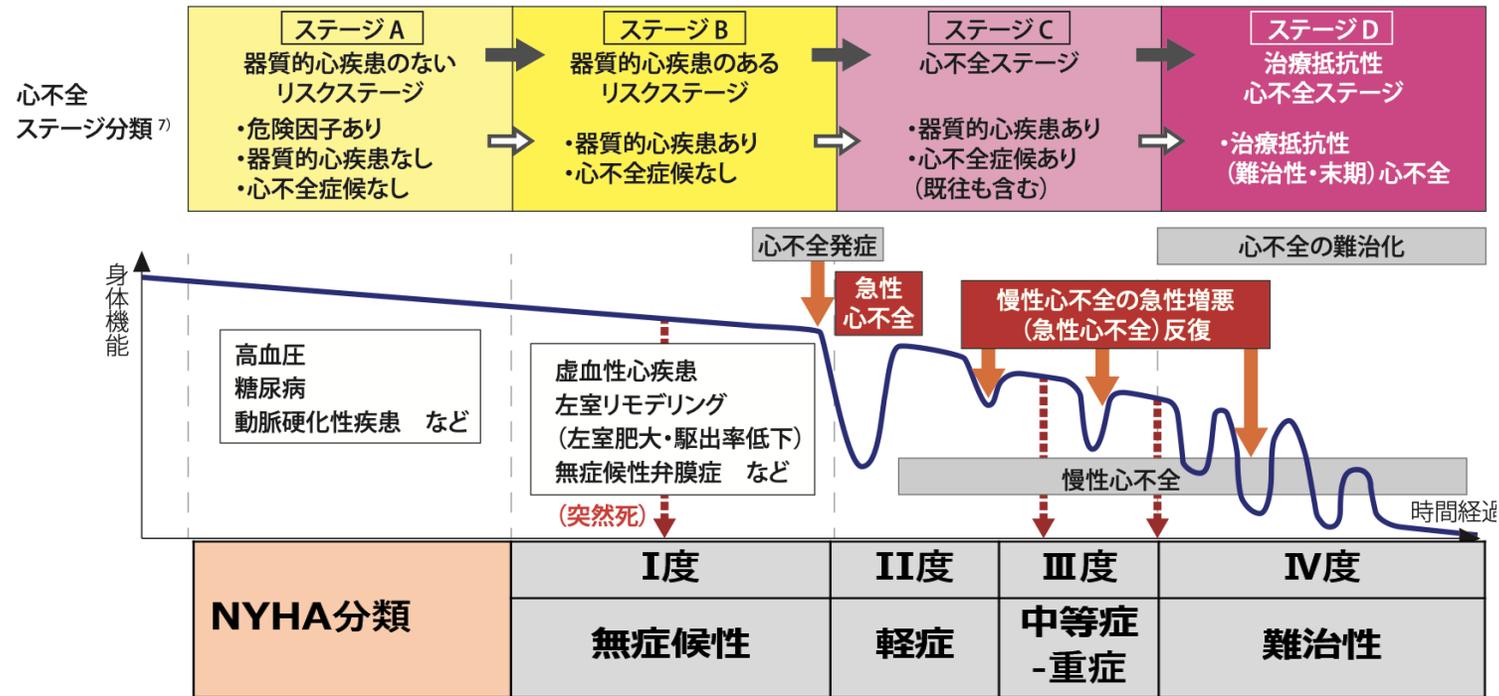
## <考慮すること>

- 予後規定因子が心不全or悪性腫瘍
- 低心毒性2ndlineの有無
- 心保護薬を使えるか(禁忌など)



心機能低下が軽度でも心保護薬が選択肢に

# 心毒性のある抗がん剤投与はステージAと考える



ステージAに相当

心血管障害が報告されている抗がん剤投与

ステージBに相当(CTCAE : **Grade1**)

心機能障害、心筋障害バイオマーカーや心不全バイオマーカーの異常

NYHA II 度に相当(CTCAE : **Grade2**)

普通の身体活動に軽度の制限 (坂道や階段を登ると息切れや動悸がする)

## BQ9-2

がん薬物療法を行う器質的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

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、がん薬物療法後のイベント発生時の評価に有用で、かつ患者自身の安全にもつながる

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

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

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に準じて行う

# ベースラインのスクリーニング

|   | Patient risk level | TTE      | NP | cTn |
|---|--------------------|----------|----|-----|
| Anthracyclin                            | VH,H               | ◎        | ◎  | ◎   |
| HER2-targeted therapies                 | VH,H               | ◎        | ◎  | ◎   |
| Fluoropyrimidines                       | Previous CVD       | ◎        |    |     |
| VEGFi                                   | VH,H               | ◎        | ○  |     |
| ICI                                     | VH,H               | ◎        | ◎  | ◎   |
| <b>Osimertinib</b>                      | <b>All</b>         | <b>◎</b> |    |     |
| Second- and thirdgeneration BCR-ABL TKI | All                | ○        |    |     |
| BTK inhibitors                          | VH,H               | ◎        |    |     |
| PI                                      | VH,H               | ◎        | ◎  |     |
| RAF and MEK inhibitors                  | VH,H               | ◎        |    |     |
| CAR-T and TIL                           | Previous CVD       | ◎        | ◎  | ◎   |
| HSCT                                    | All                | ◎        | ○  |     |

VH:very high,H:high

**ECG検査は全ての患者が対象**

# フォローアップ

| ICI inhibitors |          |    |    |    |          |             |
|----------------|----------|----|----|----|----------|-------------|
|                | baseline | C2 | C3 | C4 | Every 3C | every6M-12M |
| CV assessment  | ◎        |    |    |    | ◎        | ◎           |
| ECG            | ◎        | ○  | ○  | ○  | ○        | ◎           |
| TTE            | ◎        |    |    |    |          |             |
| cTn            | ◎        | ○  | ○  | ○  | ○        |             |
| NP             | ◎        |    |    |    |          | ◎           |

| VEGF inhibitors |          |    |    |    |     |             |
|-----------------|----------|----|----|----|-----|-------------|
|                 | baseline | 3M | 6M | 9M | 12M | every6M-12M |
| ECG             | ◎        |    |    |    |     |             |
| TTE             | ◎        | ○  | ○  | ○  | ○   | ○           |
| cTn             |          |    |    |    |     |             |
| NP              | ○        | ○  | ○  | ○  | ○   |             |

| HER2-targeted therapy |          |    |    |    |     |             |
|-----------------------|----------|----|----|----|-----|-------------|
|                       | baseline | 3M | 6M | 9M | 12M | 12M post tx |
| ECG                   | ◎        |    |    |    |     |             |
| TTE                   | ◎        | ◎  | ◎  | ◎  | ◎   | ◎           |
| cTn/NP                | ◎        | ○  | ○  | ○  | ○   | ○           |

| Anthracycline chemotherapy |          |    |    |    |    |    |    |            |             |
|----------------------------|----------|----|----|----|----|----|----|------------|-------------|
|                            | baseline | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | 3M post tx | 12M post tx |
| ECG                        | ◎        |    |    |    |    |    |    |            |             |
| TTE                        | ◎        |    | ◎  |    | ◎  |    | ◎  | ◎          | ◎           |
| cTn/NP                     | ◎        | ◎  | ◎  | ◎  | ◎  | ◎  | ◎  | ◎          | ◎           |

very high/high risk

|                                       | 不整脈 | 心筋症 | 動脈疾患・<br>虚血性心疾患 | 静脈血栓症 | 肺高血圧症     | 高血圧症 | 心膜疾患      | 心臓弁疾患 |
|---------------------------------------|-----|-----|-----------------|-------|-----------|------|-----------|-------|
| 従来の化学療法薬                              |     |     |                 |       |           |      |           |       |
| アントラサイクリン<br>(ドキソルビシン, エピルビシン)        | ✓   | ✓   |                 |       |           |      |           |       |
| アルキル化薬<br>(シクロホスファミド, メルファラン)         | ✓   | ✓   | ✓               |       |           |      |           |       |
| 代謝拮抗薬 (5-FU, カベシタピン, シタラピン)           |     | ✓   | ✓               |       |           |      | ✓ (シタラピン) |       |
| 微小管阻害薬 (バクリタキセル)                      | ✓   |     | ✓               |       |           |      |           |       |
| 白金製剤 (シスプラチン)                         |     |     | ✓               | ✓     |           | ✓    |           |       |
| 抗がん性抗生物質 (プレオマイシン)                    |     |     | ✓               |       | ✓         |      |           |       |
| 免疫調整薬 (サリドマイド)                        | ✓   |     |                 | ✓     |           |      |           |       |
| 標的薬                                   |     |     |                 |       |           |      |           |       |
| プロテアソーム阻害薬<br>(ボルテゾミド, カルフィルゾミド)      |     | ✓   | ✓               |       |           | ✓    |           |       |
| HDAC 阻害薬 (ヴォリノスタット)                   | ✓   |     |                 |       |           |      |           |       |
| CDK4/6 阻害薬 (リボシクリブ)                   | ✓   | ✓   |                 |       |           |      |           |       |
| mTOR 阻害薬 (エベロリムス)                     | ✓   | ✓   | ✓               | ✓     |           | ✓    |           |       |
| HER2 阻害薬<br>(ペルツズマブ, トラスツズマブ)         |     | ✓   |                 |       |           |      |           |       |
| VEGF 阻害薬 (ベバシズマブ, スニチニブ)              |     | ✓   | ✓               | ✓     |           | ✓    |           |       |
| BCR-ABL1 阻害薬<br>(ダサチニブ, ニロチニブ, ポナチニブ) | ✓   |     | ✓ (ポナチニブ)       | ✓     | ✓ (ダサチニブ) |      |           |       |
| BTK 阻害薬 (イブルチニブ)                      | ✓   |     |                 |       |           |      |           |       |
| ALK 阻害薬<br>(アレクチニブ, セリチニブ, クリゾチニブ)    | ✓   |     |                 |       | ✓         |      |           |       |
| BRAF 阻害薬 (ダブラフェニブ)                    | ✓   | ✓   |                 |       |           |      |           |       |
| MEK 阻害薬<br>(ビメチニブ, コピメチニブ, タラメチニブ)    | ✓   | ✓   |                 |       | ✓         |      |           |       |
| 免疫療法                                  |     |     |                 |       |           |      |           |       |
| 免疫チェックポイント阻害薬                         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓     | ✓         |      | ✓         |       |
| CAR-T 細胞療法                            | ✓   | ✓   | ✓               | ✓     | ✓         |      | ✓         |       |
| その他の治療                                |     |     |                 |       |           |      |           |       |
| 放射線療法                                 | ✓   | ✓   | ✓               |       | ✓         |      | ✓         | ✓     |

# 中止や再投与の基準は明確に決まっていない

|             | Type I                                       | Type II                                |
|-------------|--|--|
| 代表的な薬剤      | ドキソルビシン                                      | トラスツズマブなど                              |
| 機序          | 酸化ストレス, アポトーシスを中心とした多彩な機序                    | ErbB2シグナル伝達の阻害                         |
| 臨床経過        | 半永久的なダメージを負い, 月・年単位で再燃することがある<br><b>不可逆的</b> | 薬剤の中断により回復する数カ月以内の可能性が高い<br><b>可逆的</b> |
| 投与量との相関     | 蓄積性且つ用量依存性                                   | 非用量依存性                                 |
| 再投与に伴うリスク   | リスクが高く, しばしば難治性心不全や死亡につながることもある              | 比較的风险は少ないエビデンスが増えてきている                 |
| 心微細構造における変化 | 空胞変性, 心筋線維の配列異常と脱落, 壊死                       | 微細構造への影響は少ない                           |

薬剤毎の明確な基準はないためCTCAEやガイドラインを参考に個別に判断する

アントラサイクリン系は再投与によるリスクが高い

その他薬剤ではGrade2以下に改善すれば比較的安全に再投与することができる

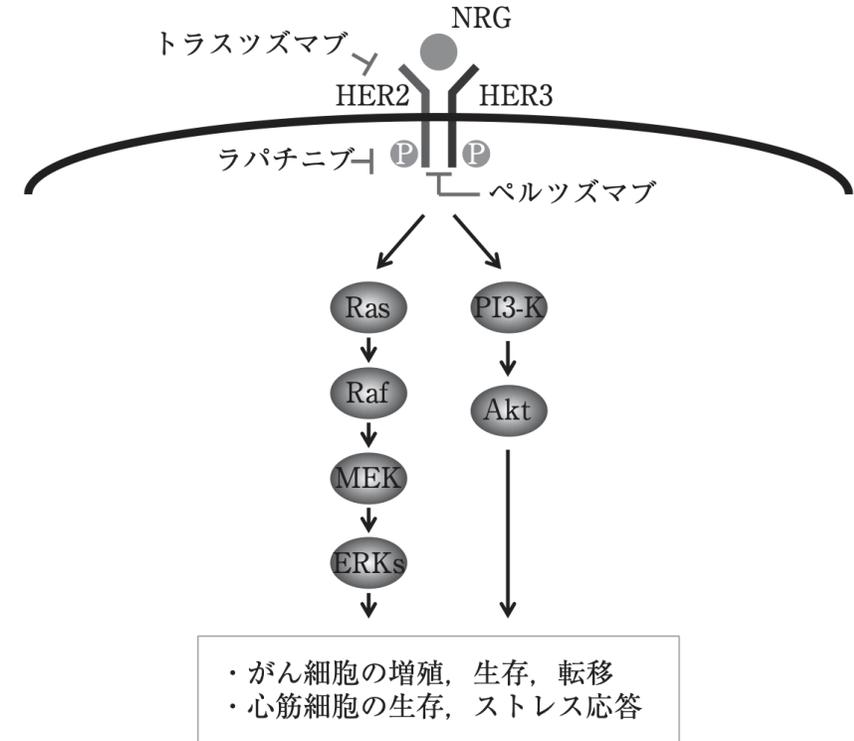
心不全Grade3：安静時またはわずかな活動や労作でも症状がある、入院を要する、症状の新規発症

# HER2阻害薬

Type II (非用量依存性、可逆的)

## ➤ 発症頻度

トラスツズマブ>>ペルツズマブ、ラパチニブ  
アントラサイクリン系と同時(逐次)投与することで  
心機能障害を高率に認める



一部で不可逆的な経過を辿ることも報告されている

# プロテアソーム阻害薬

## Type II (非用量依存性、可逆的)

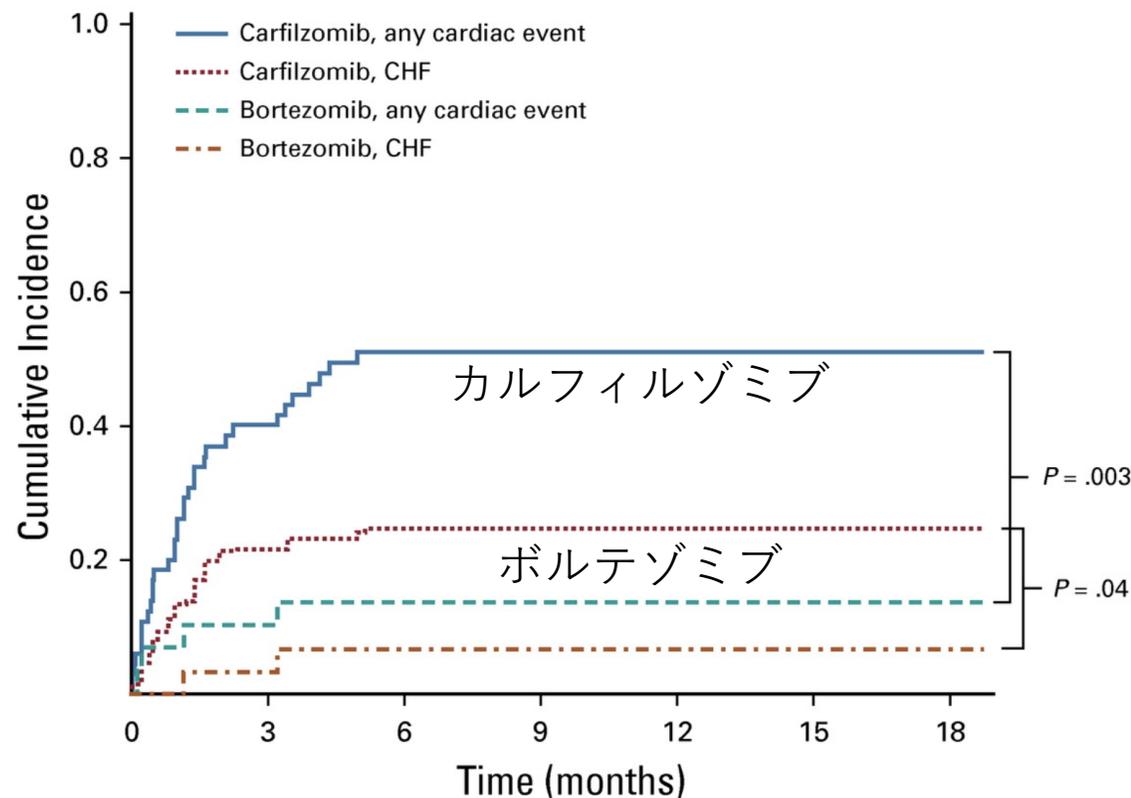
多発性骨髄腫治療におけるキードラッグ

➤ 心血管リスク

カルフィルゾミブ>>>ボルテゾミブ

➤ Overall Survival

心血管関連AE非発現例>発現例



MMは高齢発症(中央値67歳)のため併存疾患に注意が必要

# オシメルチニブ

Type II (非用量依存性、可逆的)

うっ血性心不全、左室駆出率低下

## ● 発現状況

国内製造販売後(2019年9月25日時点)において、心不全関連症例が34例報告されました。なお、本剤との因果関係が否定できないうっ血性心不全は5例報告され、当該症例において左室駆出率低下が認められています。

QT延長がよく知られているがLVEF低下などの心機能障害が起こる

第1.2世代のEGFR-TKIはLVEF低下の頻度が少ない

心疾患リスク・既往の患者には第1.2世代のEGFR-TKIも候補に

# 免疫チェックポイント阻害薬

## <irAE心筋炎>

発症時期中央値は約1ヶ月(8割が3ヶ月以内)

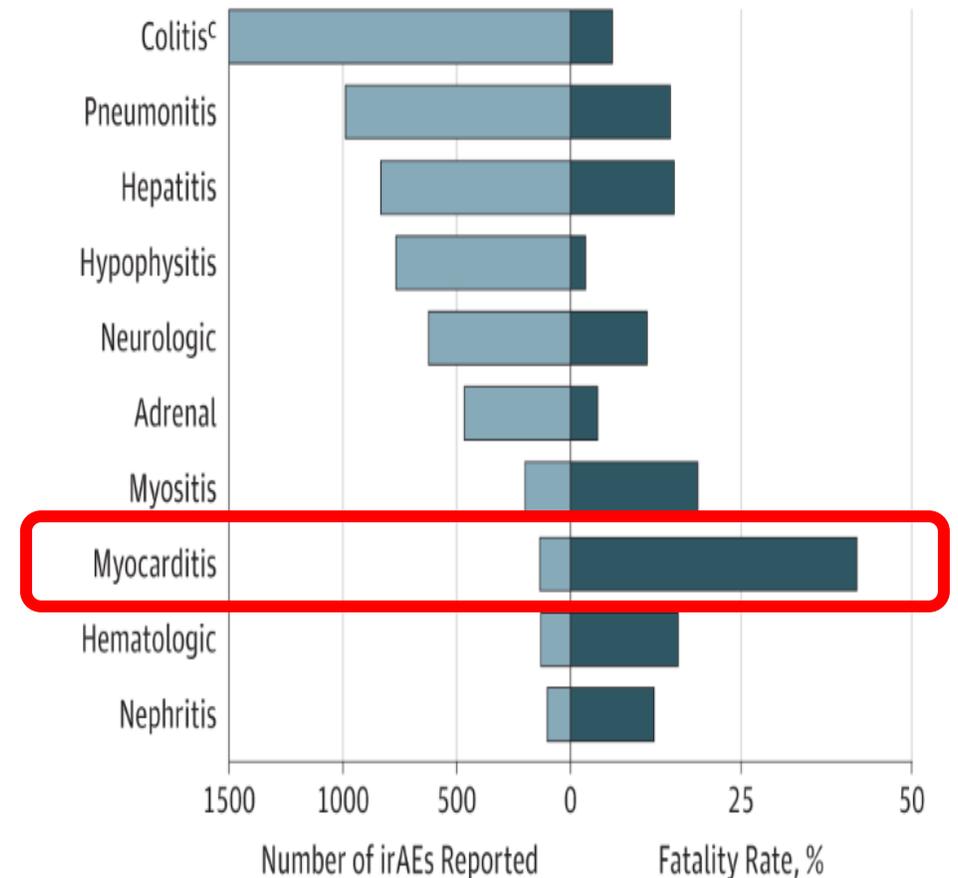
発症頻度は約0.5-2%だが致死率**25-50%**

ICI単剤よりも併用で頻度(重症度)があがる

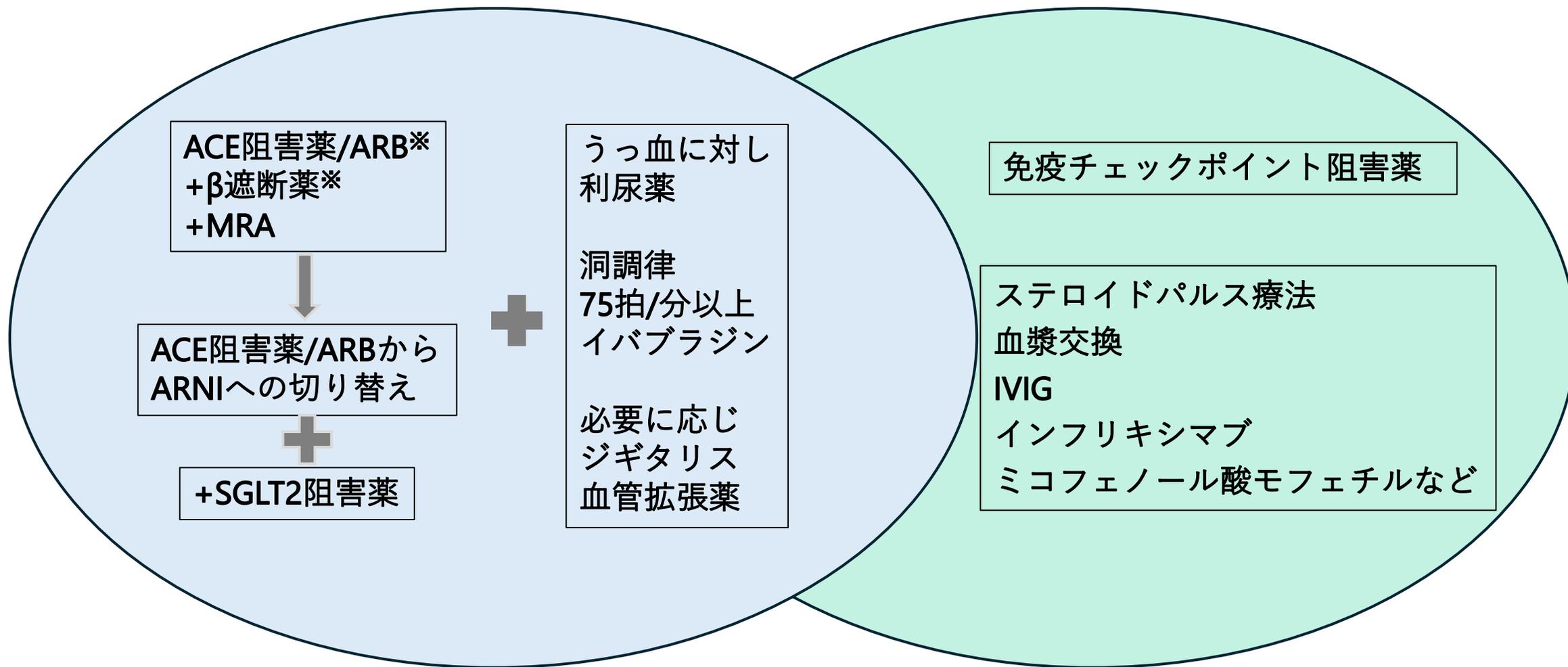
リスク因子は明らかになっていない

発症した場合は

回復後も永続的な中止が望ましい



# 心機能障害に対する治療



※忍容性がある限り最大量を用いる

# がんと抗がん剤と心保護薬

✓抗がん剤と心保護薬の相互作用はどうか

例：エンザルタミドのCYP誘導作用によるARB等の効果減弱

イマチニブのCYP阻害による $\beta$ 遮断薬の効果増強など

臨床的に問題となるような相互作用はない？

✓がんの影響で心保護薬の使用が制限されることはあるのか

例：疾患そのものが低血圧になりやすい、徐脈になりやすいなど

# ALアミロイドーシス

amyloid light chain amyloidosis

全身性アミロイドーシスの一つ（厳密にはがんではない）

アミロイドが沈着・蓄積することで全身の臓器(腎臓、心臓、肝臓、消化管、神経など)に機能障害を起こす

多発性骨髄腫と診断される患者の10-15%でALアミロイドーシスを合併するという報告もある

治療はモノクローナルな免疫グロブリンを産生する細胞を標的とする(BOR、LENなど)

心臓にアミロイドが沈着した心アミロイドーシスでは心室壁の肥厚に伴う拡張不全が主体(HFpEF)

多くが低血圧や徐脈を伴うためスタンダードな心不全治療薬( $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、ARB)を使いにくい

利尿薬(+SGLT2阻害薬)が汎用される

# 症例提示 1

背景)

46歳女性 乳がん多発リンパ節転移 ER/PgR陰性 HER 3+

経過)

EC 4コース

Her/Per/DTX 4コース施行後

Her/Per維持療法治療中

7/24経過観察の心エコーで前壁中隔asynergyあり

循環器内科コンサルト

HER2阻害薬によるCTRCD疑いで心保護薬治療開始

23'7/24

8/3

8/31

12/8

24'2/5

3/18

循環器コンサルト

エナラプリル

2.5mg

5mg

ビソプロロール

1.25mg

2.5mg

3.75mg

5mg

BP(mmHG)

98/54

88/47

96/53

99/54

EF

53%

50%

54%

PR(bpm)

105

73

80

その他

ECG

Her/Per



エンハーツ

10/16-



# 症例提示 2

背景)

71歳女性 左上葉肺腺癌 再発 EGFR L858R+

経過)

2021/10 再発一次治療としてオシメルチニブ開始

2022/1 BNP 31

/6 BNP 142 不整脈(心室期外収縮多発)あり精査・自覚症状はなし

心機能中等度低下(LVEF 50%)・心拡大あり

循環器内科コンサルトし薬剤性心筋障害と診断、心保護薬治療開始

|  |         |      |      |     |      |         |      |         |
|--|---------|------|------|-----|------|---------|------|---------|
|  | 22'6/15 | 6/27 | 7/11 | 8/8 | 9/16 | 23'2/13 | 10/5 | 24'8/20 |
|--|---------|------|------|-----|------|---------|------|---------|

コンサルト

|        |  |       |  |           |  |  |  |  |
|--------|--|-------|--|-----------|--|--|--|--|
| エナラプリル |  | 2.5mg |  | 空咳で<br>中止 |  |  |  |  |
|--------|--|-------|--|-----------|--|--|--|--|

|       |  |  |  |  |      |  |          |  |
|-------|--|--|--|--|------|--|----------|--|
| ロサルタン |  |  |  |  | 25mg |  | 血圧<br>高値 |  |
|-------|--|--|--|--|------|--|----------|--|

|         |  |  |  |  |  |  |  |      |
|---------|--|--|--|--|--|--|--|------|
| テルミサルタン |  |  |  |  |  |  |  | 40mg |
|---------|--|--|--|--|--|--|--|------|

|         |  |         |        |       |  |  |     |  |
|---------|--|---------|--------|-------|--|--|-----|--|
| ビソプロロール |  | 0.625mg | 1.25mg | 2.5mg |  |  | 5mg |  |
|---------|--|---------|--------|-------|--|--|-----|--|

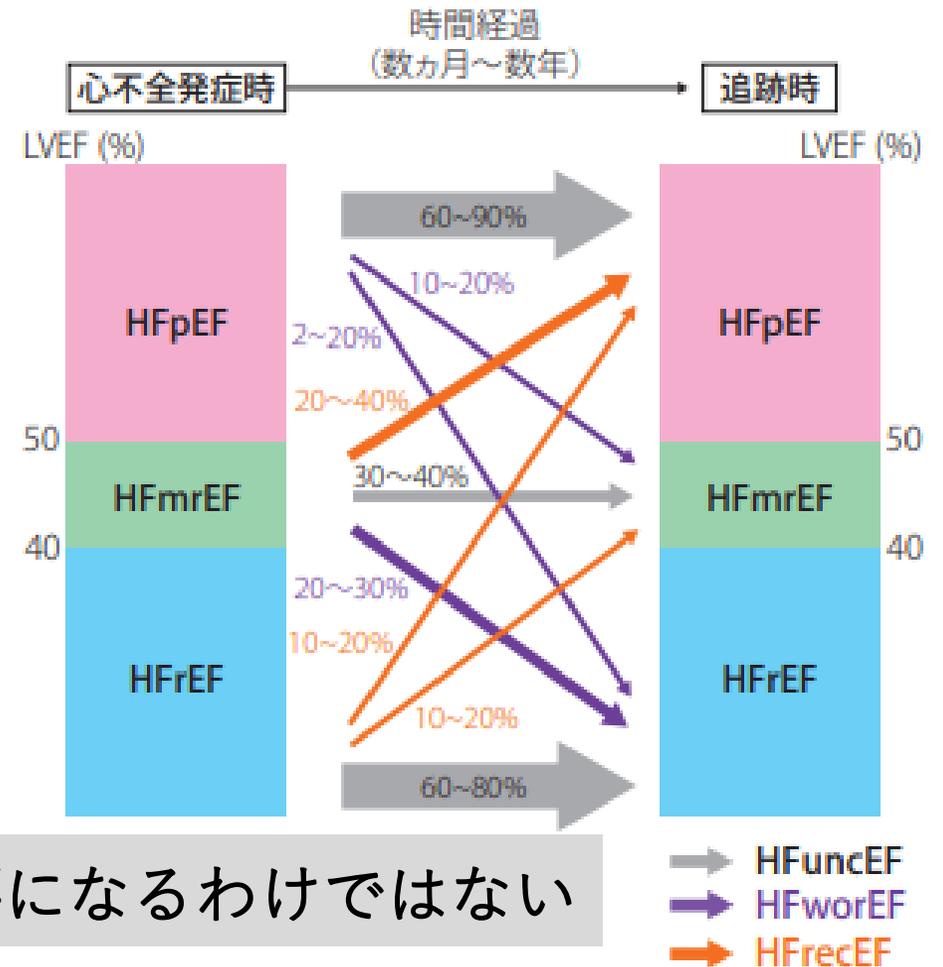
|          |  |        |     |        |  |  |        |
|----------|--|--------|-----|--------|--|--|--------|
| BP(mmHG) |  | 127/73 |     | 128/77 |  |  | 130/70 |
| EF       |  | 46%    |     | 56%    |  |  | 61.3%  |
| その他      |  |        | ECG |        |  |  | ECG    |

タグリッソ → Erl/RAM →

# HFrecEF

heart failure with **recovered** ejection fraction

LVEFが改善した心不全  
薬物治療によりLVEFが改善した患者で  
中断や減量でLVEF再低下が報告されている



心不全は改善も期待できるが投薬が不要になるわけではない

# まとめ（私見含む）

---

- ✓抗がん剤治療の継続を目標に(時に心保護薬を使いながら)
- ✓心毒性のある抗がん剤投与は心不全ステージAと認識する
- ✓適切な介入で心不全（+心機能障害）はある程度防ぐことができる
- ✓心保護薬は長期間の内服が必要になることも  
(そのため治療終了や効果不良による抗がん剤変更も多いに起こりうる)