2022年度国際医療福祉大学大学院医学研究科博士課程
審査学位論文（博士）論文要旨

題目（英語）：Usefulness of Global Longitudinal Strain-Guided Management in Preventing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Inhibitor-Induced Myocardial Damage

（邦題　：抗ヒト上皮成長因子受容体 2 ヒト化モノクローナル抗体投与による心機能障害を予防するための Global Longitudinal Strain を用いたフォローアップの有用性の検討）

医学専攻
学籍番号：19M3016　　氏名：山田　健太
研究指導教員：河村　朗夫　教授　　副研究指導教員：田村　雄一　教授

キーワード：がん治療関連心機能障害　腫瘍循環器　Global longitudinal strain　トラスツズマブ

研究の背景と目的

トラスツズマブは抗ヒト上皮成長因子受容体2（Human Epidermal Growth Factor Receptor 2：HER2）ヒト化モノクローナル抗体である。トラスツズマブはHER2陽性の乳がんや唾液腺がんの治療に使用され、特にHER2陽性乳がんにおいては第一選択薬に位置付けられている。トラスツズマブの重大な副作用の一つに心機能障害がある。心イベントはトラスツズマブの投与中止と有意に関連し、トラスツズマブの投与中止は死亡リスクを有意に上昇させるという報告がある。それゆえトラスツズマブによる治療を中断することなく完遂することがトラスツズマブ投与患者の予後を延長させる上で重要であるが、心イベントを適切に予防するためのフォローアップ方法は明らかでない。近年、心臓超音波検査で記録されるGlobal Longitudinal Strain（GLS）は左室収縮機能が低下するよりも早期に心機能障害を検出することができると注目されており、GLSによる抗癌剤投与に伴う心機能障害の早期発見に関する研究もアントラサイクリン系の抗がん剤を中心に報告されてきた。しかしトラスツズマブの投与を受ける患者に関してGLSを活用したフォローアップ方法がトラスツズマブによる化学療法を完遂する上で有用かどうかを調べた研究は乏しい。そこで本研究ではGLSを活用したフォローアップを行うことでトラスツズマブによる心機能障害の発症やトラスツズマブの投与中止を減少させることができるかどうかを検討した。

方法

本研究は単施設ヒストリカルコホート研究である。国際医療福祉大学三田病院でトラスツズマブによる化学療法が予定された HER2 陽性乳がん、あるいは唾液腺がん患者で、2017 年 4 月 1 日から 2020 年 8 月 31 日までの間にトラスツズマブ使用前に腫瘍循環器外来を受診した患者を対

象とした。三田病院がん心臓外来では、トラスツズマブを投与する患者に対し GLS を含めたフォローアッププロトコルに基づき診療している。トラスツズマブ投与前にバイタルサイン（血圧、脈拍、酸素飽和度）、12 誘導心電図、胸部レントゲン写真、血液検査（BNP、高感度トロポニン I、CK、CK-MB）、経胸壁心臓超音波検査を行う。トラスツズマブ 1、3、6 コース投与後にも同様の診察・検査を行う。本外来では GLS 低下を GLS 15%以上の低下、左室駆出率（LVEF）低下を LVEF 10%以上かつ 53%未満への低下と定義した。GLS 低下を生じなかった患者は 6 コース終了後のフォローアップで終了、GLS 低下を生じた患者は 6 コース終了後も 3 ヶ月毎のフォローアップを行う。GLS 低下を生じた患者には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 受容体遮断薬（ARB）、ベータ遮断薬のいずれかを投与する。薬剤選択と用量調整はがん心臓外来担当医が判断する。本プロトコルに基づき診療した群をプロトコル群、プロトコルに従わずに診療した群をコントロール群と定義した。

倫理上の配慮

ヘルシンキ宣言に基づき研究を行い、国際医療福祉大学倫理委員会の承認を得た(5-18-8)。後ろ向き研究であり、患者の同意取得はオプトアウトで行った。

結果

84例が観察期間内にトラスツズマブ投与前に腫瘍循環器外来を受診した。トラスツズマブ不使用例、トラスツズマブ6コース目までに非心原性の理由でトラスツズマブの投与が中止された例を除外し、最終的に67例が解析対象となった。プロトコル群が42例（62.7%）、コントロール群が25例（37.3%）。30例（44.8%）が乳がん患者、37例（55.2%）が唾液腺がん患者であった。19例（28.4%）でGLS低下を認め、心保護薬投与による介入が行われた。心原性を理由としたトラスツズマブ投与中止はプロトコル群で1例（2.4%）、コントロール群で6例（24.0%）であり、プロトコル群で有意に少なかった（P=0.009）。LVEF低下はプロトコル群で2例（4.8%）、コントロール群で6例（24.0%）であり、プロトコル群で有意に少なかった（P=0.04）。

考察

GLSを使用したプロトコルに基づきフォローアップおよび治療介入した群ではコントロール群と比較して、心原性の理由でのトラスツズマブ投与中止とLVEF低下の双方を有意に減少した。従来、コントロール群を設定しない単群でのGLSをもとにした介入での有効性の報告は認められたが、本研究によりLVEFが低下する前にGLSを活用した治療介入を行うことで、コントロール群と比較して有意にトラスツズマブ投与による心筋障害と心原性のトラスツズマブ中止を抑制でき、安全な抗がん剤投与に寄与できる可能性が示唆された。

結語

GLSを使用した評価・介入方法を用いることで、コントロール群と比較して心原性のトラスツズマブ投与中止・心筋障害を減らすことができた。