



Left Ventricular Endocardial Dysfunction in Patients with Preserved Ejection Fraction after Receiving Anthracycline

三好, 達也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6042号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006042>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



**Left Ventricular Endocardial Dysfunction in Patients with Preserved
Ejection Fraction after Receiving Anthracycline**

左室駆出率が保たれたアントラサイクリン系抗腫瘍薬使用患者
における左室心内膜障害の検討

三好 達也

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学

(指導教員：平田 健一 教授)

三好 達也

【背景と目的】

アントラサイクリン系薬剤は、幅広い種類の血液疾患や固形癌へ使用されている効果的な抗腫瘍薬である。一方で、アントラサイクリン系薬剤を用いた化学療法で最も重篤な副作用は、容量依存性に左室心筋障害が進行し、化学療法終了後数年経過した後でさえ、心不全を発症しうることである。過去の報告によれば、アントラサイクリン系薬剤は、生涯での最大累積投与量をドキソルビシン換算で $400-500\text{mg/m}^2$ に制限することが推奨されている。また、アントラサイクリン系薬剤による左室心筋障害は従来の薬物療法への反応が乏しく、予後不良と考えられている。そのため、アントラサイクリン系薬剤の心毒性による微細な左室心筋障害を早期に発見することは重要で、将来的な左室全体の心筋障害を予想し、アントラサイクリン系薬剤による左室心筋障害への早期治療介入を容易にする可能性がある。

スペックルトラッキング法は、テンプレート画像部分の局所領域が次のフレームでどこに移動したかを、画像のスペックルパターンが最もマッチする領域を次のフレームで探索することにより推定する。そのため、従来の組織ドブラ法のように、ドブラの角度依存性により計算されるパラメータや解析できる領域などの制限が存在しないため、左室心筋機能を定量的に評価できることが可能になった。

このような背景から、本研究の目的は、アントラサイクリン系薬剤を

用いた化学療法では、左室全体の機能が保たれていても、すでに左室心筋障害が起こっている可能性があり、このような障害の評価として、スペckルトラッキング法が有用であるかどうかを検討することである。

【方法】

対象

アントラサイクリン系薬剤を用いた化学療法を施行し、左室駆出率(EF)が保持された(55%以上)患者群 50 名を対象とした。対象患者の平均年齢は 54±15 歳で、女性 33 人 (66%)、平均 EF は 65±4 %であった。また、年齢、性別、左室駆出率をマッチさせた健常コントロール群 20 名(平均年齢 51±18 歳、平均 EF 66±3%) を比較対象として検討した。

心エコー図検査

心エコー図検査は、最終アントラサイクリン系薬剤投与から 13±22 ヶ月後に、Toshiba 社製の Aplio Artida を用いて施行した。2 次元ならびに 3 次元スペckルトラッキング法の解析は、Toshiba 社製のオフライン解析装置 (Ultra Extend) を用いて行った。

2 次元スペckルトラッキング法の解析

2 次元 radial ならびに circumferential 方向のストレインを傍胸骨左室短軸像の乳頭筋レベルから評価し、全 6 領域のストレイン値を平均した曲線

のピーク値(2D-GRS、2D-GCS)を算出した。2 次元 longitudinal 方向のストレインを心尖部 4 腔像ならびに 2 腔像から評価し、全 12 領域のストレイン値を平均した曲線のピーク値(2D-GLS)を算出した。

3 次元スペckルトラッキング法の解析

3 次元 radial、circumferential、ならびに longitudinal 方向の心筋機能を左室全 16 領域のストレイン値を平均した曲線のピーク値(3D-GRS、3D-GCS、3D-GLS)として算出した。さらに、左室心内膜表面積変化率(エリア・ストレイン)を算出し、左室全 16 領域のエリア・ストレイン値を平均した曲線のピーク値(3D-GAS)を左室心内膜機能の評価とした。

【結果】

ベースラインでの特徴

50 名のアントラサイクリン使用患者群の内、22 名(44%)が非ホジキンリンパ腫、7 名(14%)が白血病、6 名(12%)がホジキンリンパ腫、4 名(8%)が乳癌、2 名(4%)が骨肉腫、その他の疾患が 9 名(18%)であった。化学療法に用いられたアントラサイクリン系薬剤は、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサトロンであった。各々の薬剤投与量は、推奨されている最大累積投与量から計算された薬効に応じて、ドキソルビシン換算で算出した。平均累積ドキソルビシン換算投与量は $281 \pm 134 \text{mg/m}^2$

(25-540mg/m²)であった。アントラサイクリン群でコントロール群に比して、拡張末期後壁厚が大きかったこと以外に、2群間で血圧、心拍数や従来の心エコー指標に差は認めなかった。

アントラサイクリン群の左室心筋機能

2D-GRS、2D-GCS、2D-GLS は2群間で有意差はなかった。一方、3D-GRS、3D-GLS は2群間で有意差はなかったが、3D-GCS と3D-GAS はアントラサイクリン群において有意に低下していた。(3D-GCS : $-31.6 \pm 3.5\%$ vs. $-34.4 \pm 4.2\%$; $P=0.004$, 3D-GAS : $-43.3 \pm 3.1\%$ vs. $-45.8 \pm 4.3\%$; $P=0.008$)。

左室機能と累積ドキソルビシン投与量の関連

単変量解析において、3D-GAS と3D-GCS は累積ドキソルビシン投与量との間に相関関係を認めた。多変量解析では、3D-GAS のみ($\beta=0.323$, $P=0.025$)が累積ドキソルビシン投与量の独立規定因子であった。さらに、累計ドキソルビシン投与量が400mg/m²以上の患者では、400mg/m²未満の患者と比較して、EFは有意な差がない($64 \pm 5\%$ vs. $66 \pm 4\%$)にも関わらず、3D-GAS が有意に低下していた($-42.6 \pm 2.8\%$ vs. $-44.3 \pm 2.2\%$; $P=0.029$)。

アントラサイクリン系薬剤の心毒性による左室機能障害の時間経過

10人の患者は、前向きに検討を行い、アントラサイクリン系薬剤投与前と投与12か月後にフォローを行った。ベースラインと比較して、投与12か月後では、EFは有意に低下($68.8 \pm 3.2\%$ vs. $65.0 \pm 3.9\%$, $P=0.027$)しており、そ

れと関連して、3D-GAS も有意に低下していた($-48.3 \pm 2.4\%$ vs. $-45.7 \pm 2.7\%$, $P=0.032$)。

【考察】

本研究の結果の要約

本研究において我々は、3次元スペクトルトラッキングでのエリア・ストレインを用いて、左室全体の収縮能・拡張能に有意な差がなくても、アントラサイクリン系薬剤での治療歴があるEFが保たれた患者では、年齢・性別・EFをマッチさせた正常健常者と比較して、左室心内膜機能(3D-GAS)が有意に低下しており、3D-GASのみが累積ドキソルビシン投与量の独立規定因子であった。

アントラサイクリン系薬剤による心内膜障害

左室壁は均一ではなく、3層の線維で構成されており、心内膜は様々な疾患でしばしば最初に影響を受ける層である。この層は、主に longitudinal 方向の収縮に依存しているので、虚血・線維化・肥大への高い感受性をもった早期かつ正確な左室機能障害の指標とされている。Milei らは、アントラサイクリン系薬剤を投与したウサギを用いて、アントラサイクリン系薬剤が進行性の心筋線維の空胞変性を引き起こし、左室心内膜下と両心室間中隔での重度な心筋細胞融解へつながっていることを病理学的に示している。私たちの研究結果で、特に重要なのは、3D-GASのみが、累積アントラ

サイクリン投与量の独立規定だったことである。左室の動きは3次元の現象であり、3次元スペクトルトラッキング法で評価した心内膜表面積ストレインは、実際の正確な心内膜機能を包括的に評価することができ、3D-GCS、3D-GLSや2次元スペクトルトラッキング法より正確な情報を生み出すことができると考えられる。

米国のガイドラインでのclass Iは、小児ならびに成人で心毒性の可能性がある化学療法を受ける患者に対して、ベースラインと再発時に心エコー図検査を行うことを推奨しており、成人では毎年のスクリーニングを、異常所見のある患者でも1年ごとのモニタリングを推奨している。私たちは、左室全体の収縮能・拡張能が保たれていてもアントラサイクリン系薬剤による早期の微細な心内膜障害があることを示した。この心内膜障害は、左室全体の機能が障害されることにつながりうる。時を経ても、アントラサイクリン系薬剤により左室機能の変化が生じるので、左室全体の機能が保たれていても左室心内膜機能が低下している患者では、注意深い観察が不可欠かもしれない。

【結論】

3次元スペクトルトラッキングによるエリア・ストレインは、アントラサイクリン系薬剤に関連した微細な左室心内膜障害の早期の評価に有用で

あることがわかった。エリア・ストレインは、アントラサイクリン系薬剤での治療歴があり、EFが保たれている患者において、左室全体の機能障害が起こることを予見するのに重要かもしれない。それ故に、腫瘍内科医と循環器内科医が共同で、このような患者をより良く管理するための評価方法を計画していくことが求められる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2402 号	氏 名	三好 達也
論文題目 Title of Dissertation	Left Ventricular Endocardial Dysfunction in Patients with Preserved Ejection Fraction after Receiving Anthracycline 左室駆出率が保たれたアントラサイクリン系抗腫瘍薬使用患者における左室心内膜障害の検討		
審査委員 Examiner	主 査 河野 誠司 Chief Examiner 副 査 平井 みどり Vice-examiner 副 査 橋本 正良 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

アントラサイクリン系抗腫瘍薬の心毒性による微細な心筋障害の早期発見は、将来の左室機能障害を予想して左室心筋障害への早期治療介入を容易にする可能性がある。心エコー図検査のスペックルトラッキング法は、従来の組織ドブラ法のようにドブラの角度依存性により計算されるパラメータや解析可能領域の制限が存在しないため、左室心筋機能をより定量的に評価できる。このような背景から、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法後には、従来の指標では左室機能が保たれているように見えても微細な心筋障害が起こっている可能性があるため、本研究はこのような障害の指標として3次元スペックルトラッキング法が有用であるかどうかを検討したものである。

対象と方法

アントラサイクリン系抗腫瘍薬の投与をうけたがん患者 50 名と、年齢・性別・左室駆出率をマッチさせた対照群 20 名を比較検討した。アントラサイクリン系抗腫瘍薬の薬剤投与量はドキソルビシン換算で算出した。心エコー図検査には、Toshiba 社 Aplio Artida を、スペックルトラッキング法の解析には同社の Ultra Extend 装置を用い、2次元および3次元のスペックルトラッキング法解析を行った。2次元では radial 並びに circumferential 方向のストレインを傍胸骨短軸像の乳頭筋レベルから評価し、ピーク値 (2D-GRS, 2D-GCS) を算出した。2次元 longitudinal 方向のストレインは、心尖部4腔像ならびに2腔像より評価し、ピーク値 (2D-GLS) を算出した。3次元では radial、circumferential 並びに longitudinal 方向の左室全領域の心筋ストレイン値をピーク値 (3D-GRS, 3D-GCS, 3D-GLS) として算出した。さらに、左室心内膜表面積変化率のピーク値 (3D-GAS) を算出した。

結果

平均累積ドキソルビシン換算投与量は $281 \pm 134 \text{ mg/m}^2$ であった。アントラサイクリン使用群では、コントロール群に比較して、拡張末期後壁厚が大きかった以外に、血圧、心拍数や従来の心エコー指標に差が無かった。2D-GRS, 2D-GCS, 2D-GLS 値は両群に有意差が無く、3D-GCS, 3D-GLS の各値がアントラサイクリン使用群で有意に低下していた。単変量解析では、3D-GCS および 3D-GAS が累積ドキソルビシン換算投与量と相関した。多変量解析では、3D-GAS のみが累積ドキソルビシン投与量の独立規定因子であった。10 人の患者に前向きに検討を行い、アントラサイクリン投与前と投与 12 ヶ月後に心エコー図検査を行ったところ、投与前と比較し、12 ヶ月後に心拍出量は有意に低下し、関連して 3D-GAS も有意に低下していた。

考察

左室壁は均一でなく、3層の線維で構成されており、心内膜は様々な疾患でしばしば最初に影響を受ける層であり、心内膜傷害は早期かつ正確な早期左室機能障害の指標とされ、虚血・線維化、肥大への高い感受性を持っている。本研究で特に重要なのは、心内膜障害の検出を目的とした 3D-GAS のみが、累積ドキソルビシン換算投与量の独立規定因子であったことである。3D-GAS は、実際の心内膜機能を包括的に評価することが出来、2D法や 3D-GRS, 3D-GCS, 3D-GLS よりも正確な情報を生み出すことが出来ると考えられる。今後、アントラサイクリン投与患者の心筋障害の早期発見のための定期的検査指標として、3D-GAS が有用である可能性が示唆された。

結論

本研究は、3次元スペックルトラッキング法によるエリア・ストレインが、アントラサイクリン系抗腫瘍薬に関連した微細左室心内膜障害の早期検出に有用であることを明らかにし、価値ある業績である。よって本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があるものと認める。