

Onco-cardiology

腫瘍循環器ガイドライン

に基づく心筋障害の評価

～心エコー検査～

公立学校共済組合 中国中央病院

松田浩明

Onco-cardiologyガイドライン

における心筋障害の評価

Onco-cardiology

ガイドライン

監修 日本癌治療学会・日本循環器学会
編集 日本癌治療学会
監査 日本癌治療学会

	非侵襲性心筋障害検出可能	非侵襲的	安価で普及している	再現性あり
心エコー検査	O	O	O	△
BNP/NTproBNP	X	O	O	O
Troponin I	O	O	O	O
心臓 MRI	O	△	X	O
核医学検査(MUGA)	X	X	△	O

治療開始前、治療中、治療後に頻回に検査が必要であるため、心エコー検査や血液検査での評価が推奨されている

2023年3月発刊

2020年発行

一般社団法人日本心エコー医学会

抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引

執筆者 (執筆順)	大西哲彦 兵庫県立姫路循環器病センター 福田優子 兵庫県立がんセンター 宮崎彩妃子 順天堂大学 山田博康 徳島大学 田中秀和 神戸大学 坂本二郎 天理よろづ相談所病院 大門雅夫 東京大学 泉 知里 国立循環器病研究センター
監修	野中園子 兵庫県立がんセンター
編集	日本心エコー医学会 ガイドライン委員会
外部評価委員	中谷敏 済生会千原病院 赤石誠 ウェルエイジング家橋 循環器クリニック

CTRCD

- がん治療関連心筋障害
=Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction
- 化学療法（抗がん剤治療）に伴う心筋障害
=Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction
- がん治療に関係する心血管系の合併症
 - 心筋障害および心不全
 - 冠動脈疾患
 - 弁膜症
 - 不整脈（特にQT延長をもたらす薬剤）
 - 高血圧症
 - 血栓塞栓症
 - 末梢動脈疾患および脳梗塞
 - 肺高血圧症
 - 心膜疾患

CTRCDの種類

Type I

アントラサイクリン系

- 細胞壊死
(Cellular death)
- 生検で有所見
(Biopsy changes)
- 毒性の蓄積あり
(Cumulative dose related)
- 非可逆性
(Permanent damage)

Type II

トラスツズマブ系

- 細胞機能障害
(Cellular dysfunction)
- 生検所見なし
(No Biopsy changes)
- 毒性の蓄積なし
(Not Cumulative)
- 可逆性
(Reversible)

Type I : anthracyclin心筋症

分類	一般名	商品名	心毒性	
アントラサイクリン系	ドキソビルビン (アドリアマイシン)	アドリアシン ドキシル	うつ血性心不全(≧400mg/m ² でリスク増大) 頻脈、不整脈(特に心室性期外収縮)、心電図異常、胸痛	
	ダウノビシン	ダウノマイシン	急性/亜急性心筋障害、不整脈、心不全	
	エピルビン	ファルモルビン	心筋障害/心不全、心電図異常、不整脈、頻脈、胸痛	
	ピラルビン	テラルビン ピノルビン	心筋障害/心不全、上室性頻拍、心筋炎、心電図異常	
	イダルビン	イダマイシン	心筋障害/心不全、心膜炎、心電図異常、頻脈、不整脈	
	ミトキサントロン	ノバントロン	心筋障害/心不全、心筋炎、心膜炎、不整脈	
	アクリルビン	アクリソニン	心筋障害/心不全、心電図異常(アントラサイクリン系 投与量例で本薬投与9600mg(力価)以上で頻回増加)	
	アムルビン	カルセド	心電図異常、不整脈、左室駆出率低下	

Type II : trastuzumab心筋症

分類	一般名	商品名	心毒性
HER2阻害薬	トラスツズマブ	ハーセプチン	左室拍出量低下、うっ血性心不全
	トラスツズマブ	カドサイラ	
	エムタニジチン	パージェタ	
	ペルツスマブ	タイケルブ	
	ラパチニブ	アバスタ	
VEGF阻害薬	アフリベルセプト	サルトラップ	高血圧、動脈硬化、蛋白尿、心筋症
	ラムシムマブ	サイラムザ	
	スニチニブ	スニチント	
	ゾラフィニブ	ネクサバル	
	パロリチニブ	ボトリニブ	
チロシンキナーゼ阻害薬	タキチニブ	イコラタ	高血圧、動脈硬化、蛋白尿、心筋症
	パニチニブ	カプレルサ	
	レゾラフェニブ	スチハーガ	
	レンパチニブ	レンビマ	

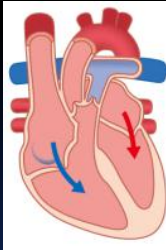
Type II : trastuzumab心筋症

分類	一般名	商品名	心毒性
多量的チロシンキナーゼ阻害薬	タサチニブ	スプリセル	肺高血圧症、血管イベント、QT延長
	ニロチニブ	ダシグ	末梢動脈血管狭窄症（PAOD）、高血圧、QT延長
	ボナチニブ	アイクルシグ	末梢動脈血管狭窄症（PAOD）
	グリチニブ	サーゴリ	徐脈、QT延長
	セリチニブ	シカディア	心代償系毒性
	エペリニブ	アフリニール	心臓腫瘍、不整脈
	テムシロリムス	イムブルビカ	心筋症
	イブルチニブ	メニキスト	心筋症
	トラメチニブ	サレド	動脈硬化症
	サリドマイド	サレド	動脈硬化症
免疫調整薬	レネリドミド	レブラミド	
	ボマリドミド	ボマリド	
	ホルテゾミド	ベルグイド	
	イキザゾミド	ニシラロ	
プロテアソーム阻害薬	カルフィルゾミド	カイボリス	虚血性心疾患、不整脈、慢性心不全、動脈硬化症、高血圧（カルフィルゾミドは他2剤に比べ約2倍の心血管有害事象が報告されている）
	ニボルマブ	オプジーボ	心筋炎（急性心筋炎、慢性心筋炎）
免疫チェックポイント阻害薬	ペムブロジマブ	キイトルーダ	（うっ血性心不全、虚血性心疾患、たこつぼ心筋症、心臓炎、不整脈、房室ブロックなどの伝導障害）
	イビリマブ	ヤーボイ	

心機能とは？

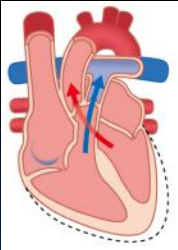
必要な血液量を循環させる能力

拡張期



心室へ血液をためる能力（心房から血液を受け取る）

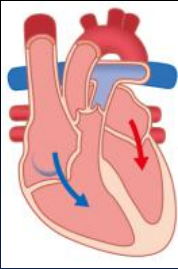
収縮期



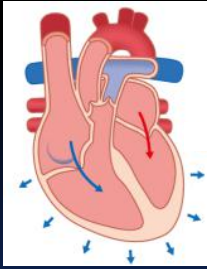
心室から血液を送り出す能力

拡張機能が低下：拡張不全

左房から左室へ血液を送り込めない → 左房に血液がたまる → 肺や右室に負荷がかかる → 静脈が拡張



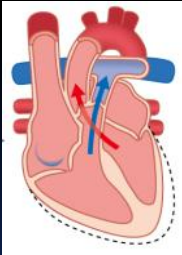
正常



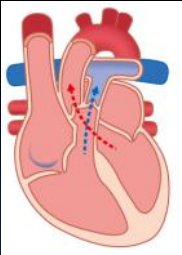
拡張不全

収縮機能が低下：収縮不全

左室から送り出す力が弱い → 全身の臓器への血液量が減る



正常



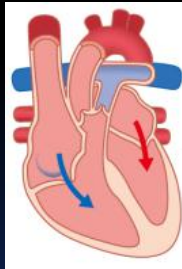
収縮不全

心不全とは？

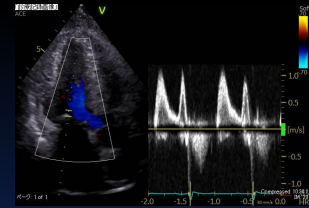
心筋障害により、心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態

血液を送るポンプ機能低下による症状	血液のうっ滞によって起こる症状
● 疲れやすい ● だるい ● 不眠 ● 冷え ● おしっこが出ない ● 動悸がする など	● むくみ ● 動いた時の息苦しき ● 夜息苦しくて目が覚める など
左室収縮不全	左室拡張不全

拡張不全と心エコーでの評価

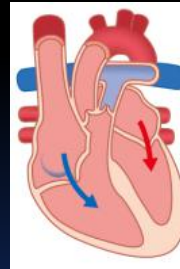


- 左房から左室への血液の入りやすさ
(左室流入血流: TMFなど)

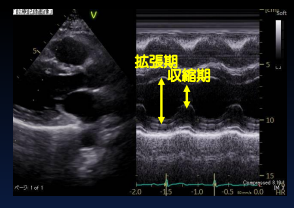


- 左房の大きさ (左房容量)
- 肺への負荷 (推定肺動脈圧)

収縮不全と心エコーでの評価

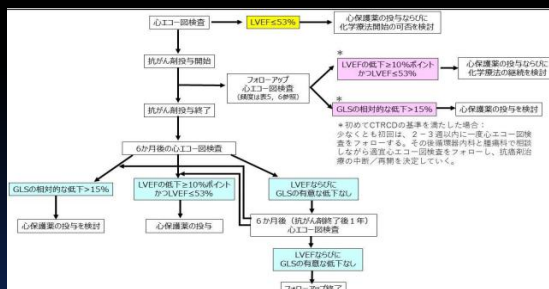


- 左室の駆出の程度
左室駆出率 (LVEF)



- GLS

JSEガイドラインによるフロー



Onco-cardiology ガイドライン

- 1～10の重要臨床課題についてCQ (Clinical Question) を設定
エビデンスに乏しい内容はBQ (Background Question) や
FRQ (Future Research Question) として設定

- CQに関してのみ、推奨草案や推奨およびエビデンスの強さを明記

重要臨床課題

- がん薬物療法中の心機能モニター
- 心血管イベントを発症した患者に対する薬物療法の選択
- トラスツマブのマネジメント
- 血管新生阻害薬のマネジメント
- プロテアソーム阻害薬のマネジメント
- 免疫チェックポイント阻害薬のマネジメント
- がん薬物療法における静脈血栓性症のマネジメント
- がん薬物療法における肺高血圧症のマネジメント
- ステージA/B心不全のマネジメント
- がん薬物療法における心血管イベントの予防

主要内容①

- がん薬物療法中の心機能モニター
CQ1: がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で
GLSの計測が提案される。
- 心血管イベントを発症した患者に対する薬物療法の選択
BQ2: がん薬物療法が有効でかつ心血管イベントが軽度であり治療
継続が可能と判断できる場合は、モニタリングと対症療法を
行いながら治療継続を検討する。一方、治療継続が困難と
判断される場合は、がん薬物療法を中止し、心血管毒性の
少ない抗がん薬による代替療法について検討する。
- トラスツマブのマネジメント
CQ3: 心血管疾患合併のHER2陽性乳がんに対して、投与前の
循環器医師との協議と治療中のモニタリングを前提に
トラスツマブおよびペルツマブの投与を提案する。
- 血管新生阻害薬のマネジメント
BQ4: 血管新生阻害薬投与の患者に対して、非がん患者と同等の
血圧コントロールが望ましい。ただし、血圧管理の適応と
強度は個別に判断する必要がある。

主要内容②

- プロテアソーム阻害薬のマネジメント
CQ5-1: プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者に
心臓評価 (BNPや心エコー図検査) を行うことを提案 する。
FRQ5-2: 現状では心機能低下のある多発性骨髄腫患者に対して
プロテアソーム阻害薬同士を直接比較した臨床試験は
ないため、益と害を踏まえた推奨は困難である。今後、
日本骨髄腫学会や日本血液学会と協力し、骨髄腫患者
における心臓機能障害の有無、治療前後の前向き観察
研究、Real worldデータ等を用いた解析研究が望まれる。
- 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) のマネジメント
FRQ6-1: 心臓の免疫関連副作用 (irAEs) の発症リスクは、現在の
ところICI投与前に判断することは出来ない。
ICI投与後にトロポニン上昇が見られた場合は心筋炎や
他の心臓障害を考慮し精査が必要である。症状がなく
ても定期的な心臓の検査が有用であると考ええる。
BQ6-2: ICI投与による心筋障害発生時、種類や容量も決まってい
ないがその治療としてステロイド療法が有用な可能性がある。

主な内容③

7. がん薬物療法における静脈血栓塞栓症のマネジメント
FRQ7-1：がん薬物療法に伴う静脈血栓塞栓症の診療において、凝固線溶系バイオマーカーの有用性が報告されているが十分なエビデンスではなく今後の課題である。
- CQ7-2：静脈血栓塞栓症を発症した場合抗凝固療法を提案する。
8. がん薬物療法における肺高血圧症のマネジメント
BQ8-1：がん薬物療法開始後に症状から肺高血圧が疑われる場合は、胸水の確認と心エコー図検査を行う。
- FRQ8-2：がん薬物療法による肺高血圧に対して、ダサチニブ中止で改善が得られる場合がある。改善が乏しい場合には、肺血管拡張薬による加療を検討する。

主な内容④

9. ステージA/B心不全のマネジメント
CQ9-1：心毒性のあるがん薬物療法開始時の心エコー図検査、バイオマーカー検査、心電図検査による心臓評価は心不全予防のために提案される。
- BQ9-2：がん薬物療法を行う器質的心疾患を有する心不全患者に対し、使用開始時に心臓評価（バイオマーカー検査、心エコー図検査、心電図検査）は心不全予防のため検討する。
- FRQ9-3：がん薬物療法を行う心不全患者に対し、循環器専門医の併診は、心筋障害発生時の治療の中止や再開の目安などの評価が望まれる。治療による心不全症例に対し、心筋保護薬の導入が有用となる可能性もある。
10. がん薬物療法における心血管イベントの予防
FRQ-10：がん薬物療法としてアントラサイクリンの投与時にβブロッカーの使用が有用となる可能性がある。

CTRCDの心エコー評価

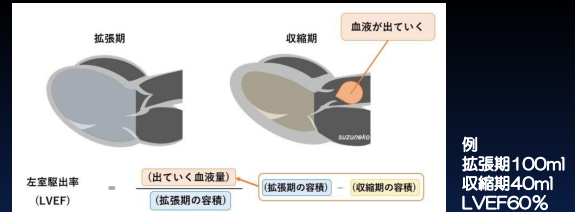
	ASCO clinical practice guideline ¹⁸	ESMO clinical guideline ²⁷	EACVI/ASE expert consensus ²⁸	ESC position paper ⁹
心エコー指標による定義	ベースラインよりもLVEFが10%ポイント以上の低下（ASEガイドラインを引用）	ベースラインよりもLVEFが10%ポイント以上低下	ベースラインよりもLVEFが10%ポイント以上低下し、かつLVEF<53%となる。比較可能な症例ではGLSの15%以上の低下は有意な異常であると考ええる。	ベースラインよりもLVEFが10%ポイント以上低下し正常下限まで低下する。GLSがベースラインと比較して15%以上低下する。

注）LVEF10%ポイント⇒絶対値で10% GLS15%⇒ベースラインの値の15%
※ASCO:米国臨床腫瘍学会、ESMO:欧州臨床腫瘍学会、ASE:米国心エコー学会、ESC:欧州心臓病学会、EACVI:欧州心臓血管イメージング学会

<Onco-cardiologyガイドラインでの評価基準>
LVEFがベースラインよりも10%以上低下かつ50%未満
(ASE 心腔定量ガイドライン2005年：55% 2015年：53%
本ガイドラインではLVEFの下限値を50%と定義されている)
ベースラインと比較したGLS変化率が12~15%以上

LVEF（左室駆出率）とは

Left Ventricle Ejection Fraction：左室駆出率
左室の収縮力（ポンプ機能）を評価する
正常値 55%~70%（施設間で異なる）

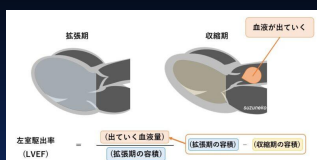


→ 左室の拡張期と収縮期の容積を計測する方法
Simson法やTeicholz法などがある

LVEFを求めるには

容積を求める必要がある

- 左室径から計算で容積を求める（Teicholz法など）
- 左室面積2断面で容積を計測する（modified Simpson法など）



Teicholz法

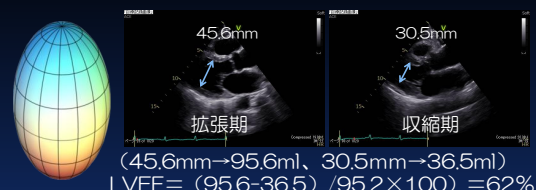
傍胸骨長軸像での計測
(parasternal long axis view)

左室を回転楕円体と仮定して計算

$$\text{容積} = 7.0 / (2.4 + \text{左室径}) \times \text{左室径}^3$$

利点：簡便

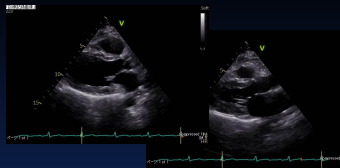
欠点：左室の形態が楕円形であることが前提
左室の局所的な壁運動異常がある場合では不適



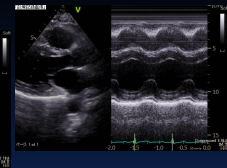
左室径の計測方法

	拡張末期	収縮末期
断層法 (Bモード)	MVが閉じた直後 (左室径最大フレーム)	AVが閉じた直後 (左室径最少フレーム)
Mモード	ECG R波頂点	T波の終末点 後壁の最大収縮点

<断層法 (Bモード)>

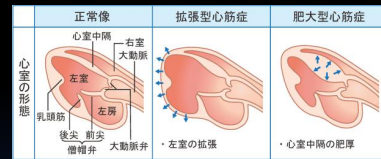


<Mモード>



- ASEガイドラインでは左室径計測は断層法を推奨 (施設間で統一)

左室は回転楕円体が前提



拡張型心筋症による球状拡大

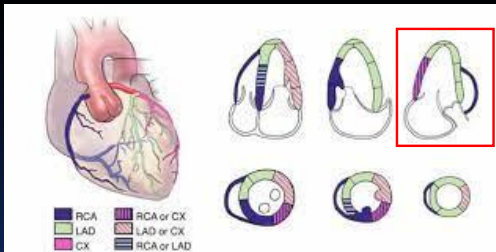


肥大型心筋症による内腔狭小



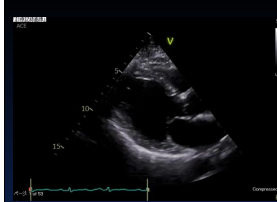
局所壁運動異常

- 前壁中隔と後壁のみで計測しているため、局所壁運動異常がある場合は正確性に欠ける
- 前壁中隔や後壁に壁運動異常があれば本来の EF より ↓
- 上記以外の壁に壁運動異常があれば本来の EF より ↑



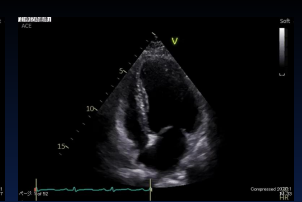
局所的な壁運動異常 (心尖部)

傍胸骨長軸像
(parasternal long axis view)



Teicholz法・・・EFは正常

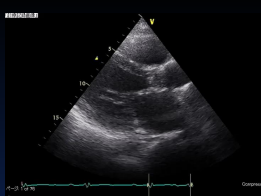
心尖部像
(Apical chamber view)



Simpson法・・・EFは低下

局所的な壁運動異常 (後壁)

傍胸骨長軸像
(parasternal long axis view)



Teicholz法・・・EFは低下

心尖部像
(Apical chamber view)

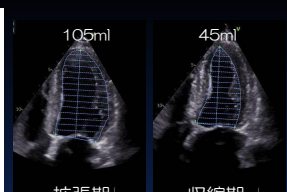
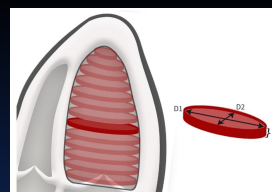


Simpson法・・・EFは正常

modified Simpson法

心尖部像での計測 (Apical chamber view)

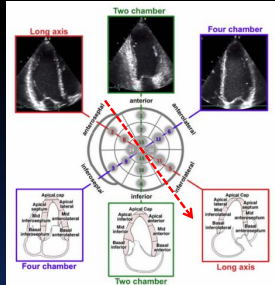
心尖部からの四腔断面と二腔断面の左室内腔を長径に対し垂直にスライスしたディスクの積み重ねとして容積を算出



$$LVEF = (105 - 45) / 105 \times 100 = 57\%$$

modified Simpson法の問題点

- ・後壁、前壁中隔の壁運動を反映していない
- ・直交していない2断面から評価している



➡ 3D計測？

LVEF (左室駆出率)

左室径から計算で容積を求める
(Teicholz法など)

左室容積を計測する
(Simpson法など)

傍胸骨長軸像での計測
(parasternal long axis view)

心尖部像での計測
(Apical chamber view)

拡張期 収縮期
45.6mm 30.5mm

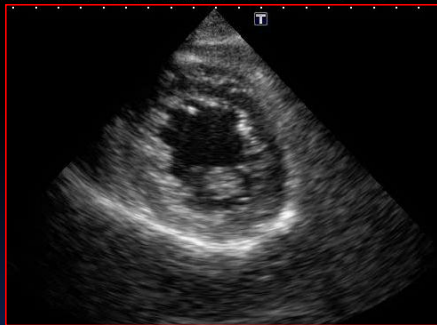
拡張期 収縮期
105ml 45ml

どちらも正しい描出が重要

左室を回転楕円体と仮定して計算
容積 = $7.0 / (2.4 + \text{左室径}) \times \text{左室径}^3$
(45.6mm → 95.6ml, 30.5mm → 36.5ml)
LVEF = 62%
(95.6 - 36.5) / 95.2 × 100

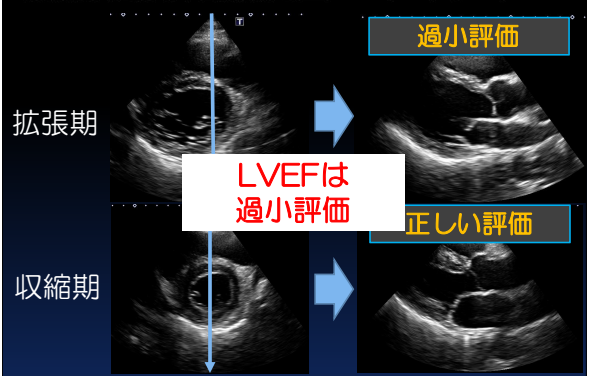
LVEF = 57%
(105 - 45) / 105 × 100

傍胸骨長軸像描出のポイント I

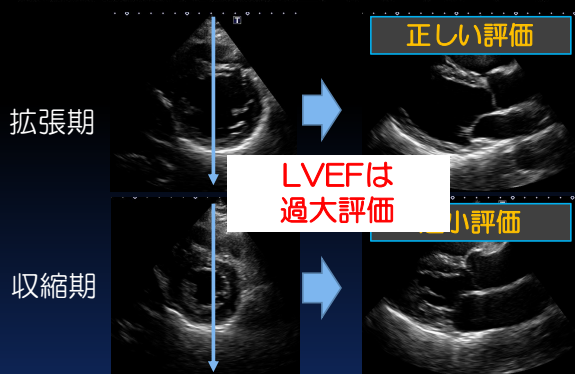


心臓は呼吸と共に Swing する

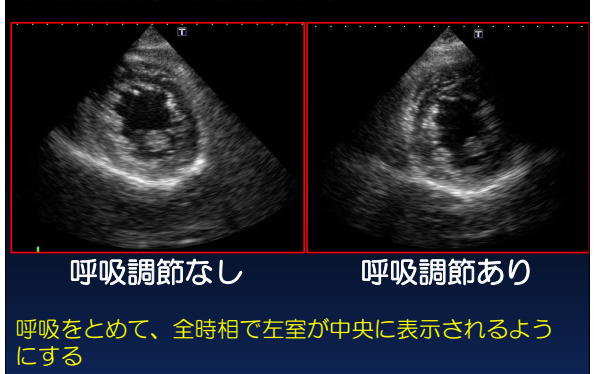
傍胸骨長軸像描出のポイント I



傍胸骨長軸像描出のポイント I

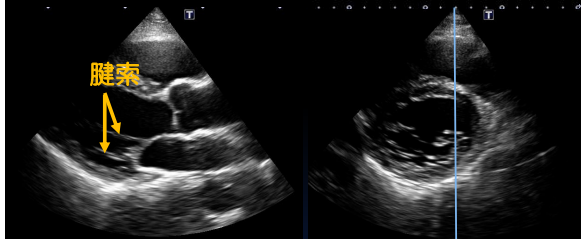


傍胸骨長軸像描出のポイント I



呼吸をとめて、全時相で左室が中央に表示されるようにする

傍胸骨長軸像描出のポイントⅡ

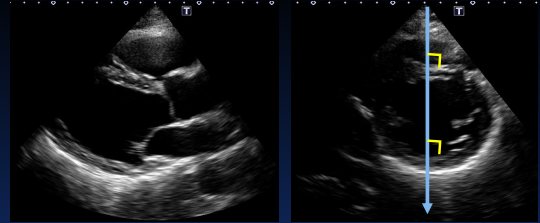


前交連側（ビームが外側上方 プローブを内側下方へ向ける）
後交連側（ビームが内側下方 プローブを外側上方へ向ける）

ビームが左室の中央を通るように描出する
（腱索が見えない）

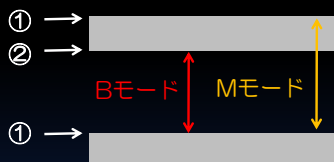
傍胸骨長軸像適切な描出

- ①大動脈の前壁と心室中隔が同じ深さでビームに対し垂直（もしくは大動脈の前壁がやや浅い位置に描出）
- ②僧房弁前尖の振幅が最も大きくなる
- ③呼吸調節を行う



計測の基本

- ①leading edge ②trailing edge

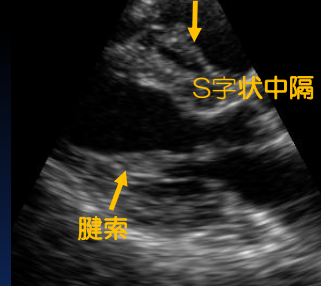


Bモードは内から内
trailing edge to leading edge

Mモードは上から上
leading edge to leading edge

計測時の注意点

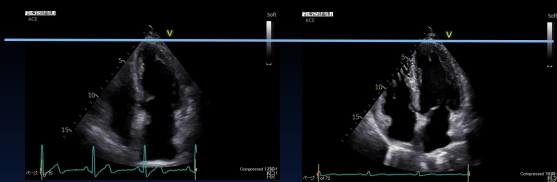
調節帯（モデレーターバンド）



心尖部像描出のポイントⅠ

上位肋間からのアプローチ

正しい位置からのアプローチ



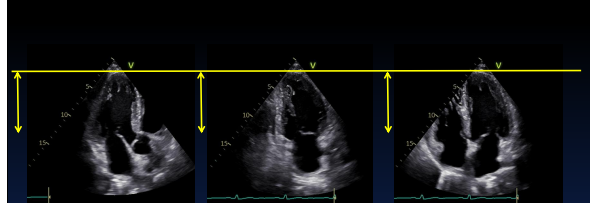
拡張期と収縮期で心尖部の位置があまり
変わらない

心尖部像描出のポイントⅡ

心尖部長軸像

心尖部二腔像

心尖部四腔像



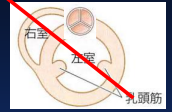
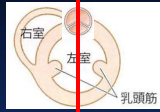
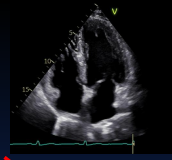
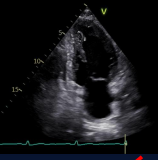
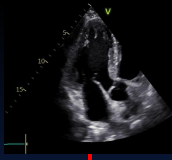
プローブを回転しても心尖部の位置が同じ
左室長径が同じ

心尖部像描出のポイントⅢ

心尖部長軸像
乳頭筋や腱索×

心尖部二腔像
後乳頭筋○

心尖部四腔像
前乳頭筋○



心尖部像描出のコツ

①呼吸調節：呼気での記録が見やすい

肺から空気が出ている状態

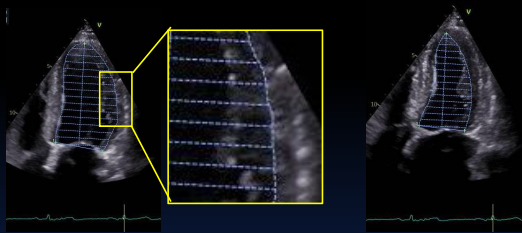
肥満だと横位心（心尖部が外側）なので
吸気で横隔膜が下がり心臓が縦に伸びる

②やせ型のアプローチ

肋骨に半分プローブを乗せた状態で固定



左室容積の計測

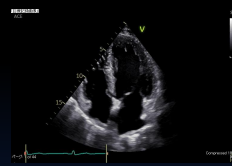


心内膜側をトレース 肉柱部分は含まない
(心内膜が描出不良な場合は心外膜から心筋の厚みを考える
心筋：基部～中部では6～8mm 心尖部では3～4mm)

LVEFはどの程度？

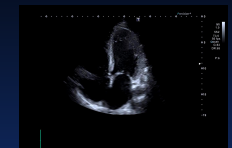
LVEF 70%

LVEF 60%



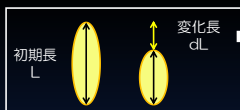
LVEF 40%

LVEF 20%



GLSとは

- GLSの計測法スペックルトラッキング法は、心筋内の斑点（スペックル）のパターンを自動追跡（トラッキング）して移動距離や速度を捉える方法

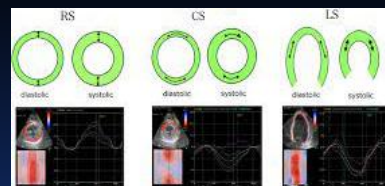


ストレイン = $-dL/L$
例 初期長が10mm 変化長が2mm
ストレイン -20%となる



GLSとは

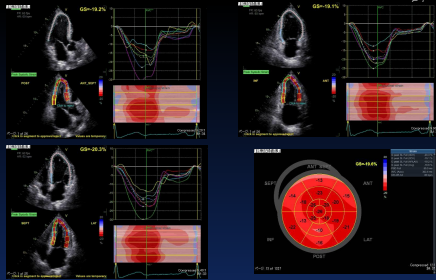
- 短軸方向：RS (radial)
- 円周方向：CS (circumferential)
- 長軸方向：LS (longitudinal)
- 心尖部3断面で6セグメントずつ計18セグメントを評価し、このストレイン値を平均して算出
=GLS (Global longitudinal strain)



GLS正常値

- ・長軸方向の動きは収縮期に短くなるため、値はマイナスとなる。
基準値はASE/EACVIでは-20%以上
最近では、-18%正常下限、-16%未満異常値（間は境界値）

Liang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015.



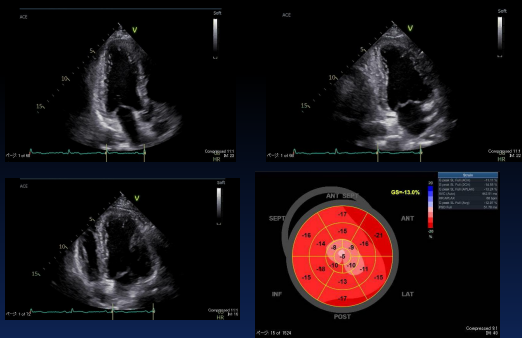
GLSの臨床的意義

- ・LVEFでは検出できない早期の心筋障害を捉えることができ、LVEFよりも再現性に優れる。

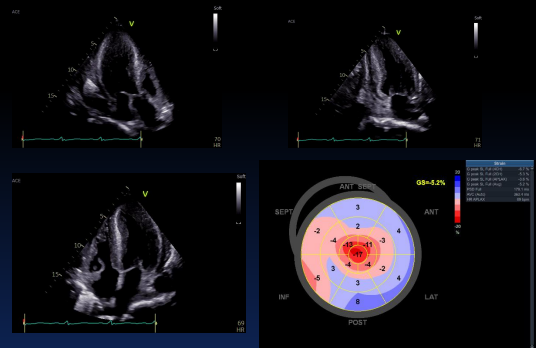
主な臨床応用

- ・HFrEF（EFが50%以上に保たれた心不全）
LVEFでは捉えられない収縮障害をGLSで検出
EFよりも優れた予後予測因子であるとの報告あり
- ・心アミロイドーシス
病期が進行すると長軸方向ストレイン値は基部から低下し、心尖部のストレイン値は最後まで保たれる
これをapical sparingと呼ぶ
- ・CTRCD
LVEFが低下していなくても、GLSが相対的に12～15%低下した場合は潜在性の左室心筋障害ありと判断

GLS症例（壁運動低下例）



GLS症例（心アミロイドーシス）



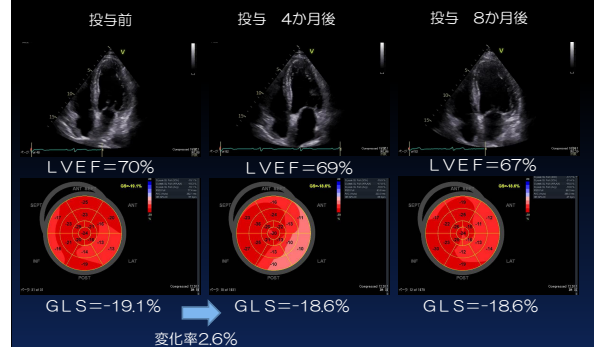
CTRCDの評価

GLS基準に対しての変化率を評価
GLSが相対的に12～15%低下した場合は、
抗癌剤による心毒性を疑う。

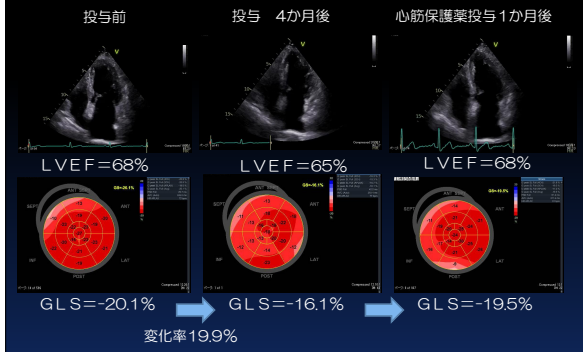
- 例) 投与前22% → 投与後20.5%
（7%の低下：潜在性心筋障害なし）
投与前22% → 投与後18.5%
（16%の低下：潜在性心筋障害あり）

※（投与前-投与後）/投与前×100

GLS症例（正常例）



GLS症例（異常例）



まとめ

- CTRCDや心不全、心筋障害
これらを評価する心エコー評価基準について腫瘍循環器ガイドラインを中心に解説した。
- 心エコーでの評価を正しく行うためには、正しい描出を行うことが重要であり、また各種計測方法のピットフォールも理解して総合的に評価することが重要である。

CQ1

がん薬物療法中の心機能モニター

- がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLSの計測が推奨されるか？
→ がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLSの計測が提案される。
推奨の強さ：弱い エビデンスの強さ：C

※GLSガイド下、LVEFガイド下に心筋保護薬（ACE阻害薬、ARB、βブロッカー）投与の可否を比較両群間でLVEFの変化に有意差はみられなかったが、LVEF低下の度合いはGLSガイド下で有意に抑えられた。問題点として、スペックルトラッキング法のソフトや機器を有していない施設では出来ない。

BQ1

心血管イベントを発症した患者に対する薬物療法の選択

- がん薬物療法中に心血管イベントを発症した患者に対して、がん薬物療法を継続することは推奨されるか？
→ がん薬物療法が有効でかつ心血管イベントが軽度であり治療継続が可能と判断できる場合は、モニタリングと対症療法を行いながら治療継続を検討する。一方、治療継続が困難と判断される場合は、がん薬物療法を中止し、心血管毒性の少ない抗がん薬による代替療法について検討する。

※心血管イベントは、抗がん剤の種類によって可逆的と不可逆的なものがあり、イベントの種類も多岐に渡る。治療継続の可否はイベントの重症度や可逆性も考慮する。

CQ3

トラスツマブのマネジメント

- 心血管疾患の合併のあるHER2陽性乳がん患者に対してトラスツマブおよびヘルツマブ投与は推奨されるか？
→ 投与前の循環器内科医師と協議と治療中のモニタリングを前提にトラスツマブおよびヘルツマブの投与を提案する。
推奨の強さ：弱い エビデンスの強さ：C

※抗HER2薬投与による無再生生存期間の延長や腫瘍増悪までの期間の延長について検討された論文はない
心エコー上の心機能低下をアウトカムと考えると、対照群と比べて心機能低下群で発生率は高くなるが、大半の論文の論調はLVEFは下がるが、重篤な心疾患発生には至らない

BQ4

血管新生阻害薬のマネジメント

- 血管新生阻害薬投与中の患者に対し、血圧管理は必要か？
→ 血管新生阻害薬投与の患者に対して、非がん患者と同等の血圧コントロールが望ましい。ただし、血圧管理の適応と強度は個別に判断する必要がある。

※血管新生阻害薬（VEGF阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬）は、高血圧を発症することが知られている。薬剤の副作用では、被疑薬の減量や休薬を考慮するが、抗がん剤においては代替薬が少ないため、被疑薬の減量・休薬はがんの予後を悪化させることがあるから、抗がん剤による薬剤誘発性高血圧は、降圧薬によって血圧をコントロールしながら被疑薬を継続することが多い。

CQ5-1

プロテアソーム阻害薬のマネジメント

- ・プロテアソーム阻害薬（カルフィルゾミブ）を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨されるか？
→ プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者に心臓評価を行うことを提案する。
推奨の強さ：弱い エビデンスの強さ：D

※カルフィルゾミブはボルテゾミブと比較して、2倍程度の心不全、高血圧の発症リスクがあるが、心機能が保たれた再発または難治性多発性骨髄腫患者に対して無増悪生存期間を延長させ、その治療効果は心血管関連有害事象発症リスクを超えることから、心血管関連有害事象に注意しながら治療を行うことが重要である。

FRQ5-2

プロテアソーム阻害薬のマネジメント

- ・心機能低下のある多発性骨髄腫患者にはカルフィルゾミブよりもボルテゾミブ、イキサゾミブ投与が推奨されるか？
→ 現状では心機能低下のある多発性骨髄腫患者に対してプロテアソーム阻害薬同士を直接比較した臨床試験はないため、益と害を踏まえた推奨は困難である。今後、日本骨髄腫瘍学会や日本血液学会と協力し、骨髄腫患者における心臓機能障害の有無、治療前後の前向き観察研究、Real worldデータ等を用いた後方視的研究などによる解析・研究が望まれる。

※心機能低下を伴う多発性骨髄腫患者を対象とした前向きランダム化比較試験は存在しない

FRQ6-1

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）のマネジメント

- ・免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）投与中の心筋障害診断のスクリーニングは有用か？
→ 心臓の免疫関連副作用（irAEs）の発症リスクは、現在のところICI投与前に判断することは出来ない。そのため早期発見が重要であると考えられている。ICI投与後にトロポニン上昇が見られた場合、心筋炎または他の心筋障害を考慮する必要があり、精査が必要である。心電図の異常、NTproBNP、好中球比率、CRPが心臓のirAEの発症を早期に診断できる可能性があり、症状がなくなるとも定期的な測定が有用であると考えられる。

※ICIによる心筋炎・心筋障害は、発症頻度こそ低いものの当初には劇症型心筋炎発症の報告が相次ぎ、死亡例や重症例も多数報告された。

BQ6-2

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）のマネジメント

- ・免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による心筋障害発生時、その治療としてステロイド療法は有用か？
→ 使用すべきステロイドの種類・投与経路・用量も定まっていないが、有用な可能性がある。

※文献では、ケースレポートやケースシリーズといった症例報告が中心で、他療法との比較や効果判定が行われているものが限られている。irAE心筋炎・心筋障害の予後が悪く無投薬にて経過観察は難しく、今後も臨床試験を行うことは困難であると考えられる。

FRQ7-1

がん薬物療法における静脈血栓塞栓症のマネジメント

- ・がん薬物療法にともなう静脈血栓塞栓症（VTE）の診療にバイオマーカーは推奨されるか？
→ がん薬物療法に伴う静脈血栓塞栓症の診療において、凝固線溶系バイオマーカーの有用性に関してはいくつかの報告があるものの、十分なエビデンスの集積はなく今後の検討課題である。

※がん薬物療法は、静脈血栓塞栓症の発症、再発リスクを高めると考えられている。VTE診断のアルゴリズムに除外診断としてDダイマーが組み込まれているが、がん薬物療法に特化したものではない。がん患者を対象としたVTE診断に対する前向き研究では、カットオフ6.8 $\mu\text{g/ml}$ で感度が96%、特異度が38%

CQ7-2

がん薬物療法における静脈血栓塞栓症のマネジメント

- ・がん薬物療法にともない静脈血栓塞栓症を発症した患者に抗凝固療法は推奨されるか？
→ がん薬物療法中に発症した静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法を行うことを提案する。
推奨の強さ：弱い エビデンスの強さ：B

※DOACはnon-DOACに比して、VTEの再発予防効果に優れた。DOACと低分子ヘパリン間では有意差は認めなかった。DOACが低分子ヘパリンに比して、消化管出血のリスクが増加したという報告がある。脂肪についてはDOAC、non-DOAC間では有意差はみられなかった。

BQ8-1

がん薬物療法における肺高血圧症のマネジメント

- がん薬物療法中に心エコー図検査による肺高血圧症のスクリーニングは推奨されるか？
- がん薬物療法開始後に症状等から肺高血圧が疑われる場合は、胸水の確認と心エコー図検査を行う。

※がん患者における肺高血圧症は、肺の腫瘍塞栓や血栓塞栓、薬剤性肺動脈性肺高血圧症、放射線治療や肺静脈血栓症が報告されている。
過去の報告では、ダサチニブ使用例の20～30%に胸水出現を認め、その一方で、ダサチニブ投与中にPAHと診断された患者の62～68%、PHと診断された患者の80～100%に胸水を認めている。有症状だけでなく、胸水を認めた場合も心エコー図検査が考慮される。

FRQ8-2

がん薬物療法における肺高血圧症のマネジメント

- がん薬物療法による肺高血圧症に早期の肺血管拡張薬は有効か？
- ダサチニブ中止で改善が得られる場合がある。改善が乏しい場合には、肺血管拡張薬による加療を検討する。

※がん薬物療法による薬剤性の肺動脈性肺高血圧症（PAH）については、第6回肺高血圧症世界シンポジウム（2018）で確定的とされたのはダサチニブのみである。
一般的にPAHは肺血管拡張薬の早期使用が推奨されるが、ダサチニブによるPAHに推奨される治療法はまだ確立されていない。

CQ9-1

ステージA/B心不全のマネジメント

- 心毒性のあるがん薬物療法を行う患者に対して定期的な心臓評価は推奨されるか？
- 心毒性のあるがん薬物療法開始時の心エコー図検査、バイオマーカー検査、心電図検査による心臓評価は心不全予防のために提案される。
推奨の強さ：弱い エビデンスの強さ：C

<既出の海外ガイドライン（和訳）>

心毒性の報告例のある薬物療法を行う際には心臓評価（心電図、心エコー図、バイオマーカー測定）が推奨

- ①使用開始前
- ②治療中4サイクル毎or3～6か月毎
- ③治療開始1年後
（アントラサイクリンは治療開始1か月or1サイクル目も追加）
（プロテアソーム阻害薬は開始3か月後も追加、②は3サイクル毎）

BQ9-2

ステージA/B心不全のマネジメント

- がん薬物療法を行う器質的心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。
- ステージB心不全患者に対して、使用開始時に心臓評価（バイオマーカー検査、心エコー図検査、心電図検査）は心不全予防のため検討する。

※ステージB心不全患者で、使用開始時にバイオマーカーの上昇や心機能低下（LVEF<50%）を認める患者へのフォローアップ検査はOnco-cardiologyによ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。

FRQ9-3

ステージA/B心不全のマネジメント

- がん薬物療法を行うステージB心不全患者に対して循環器専門医の併診は推奨されるか？
- 心筋障害が発生した時の、がん薬物療法の中止・再開の目安が望まれる。がんサバイバーにおけるフォローアップ期間の目安が策定されることが望まれる。がん薬物療法実施により心不全を発症した患者に対し、心不全発症2次予防のための心筋保護薬は有用な可能性がある。CTRCD診断における各バイオマーカー有所見診断の検査上限閾値の設定が望まれる。心筋障害画像診断モダリティの感度・精度と混在性心筋障害検出のためのモダリティ選択基準の策定が望まれる。CTRCDの性差の影響の有無に関する評価が望まれる。

FRQ10

がん薬物療法における心血管イベントの予防

- がん薬物療法として心毒性のある薬剤の投与時に心保護目的に心保護薬（ARB、ACE阻害薬、βブロッカー等）の投与は有用か？
- がん薬物療法としてアントラサイクリンの投与時にβブロッカーの使用が有用となる可能性がある。

※心保護薬のうちβブロッカーは一貫してLVEFの低下と心不全の発症を予防するが、全死亡を改善しない。ARBやACE阻害薬はLVEFの低下は予防せず、心不全の発症率については十分なデータがないか、あるいはサンプルサイズの少ないデータが多く、全死亡も改善しない。