

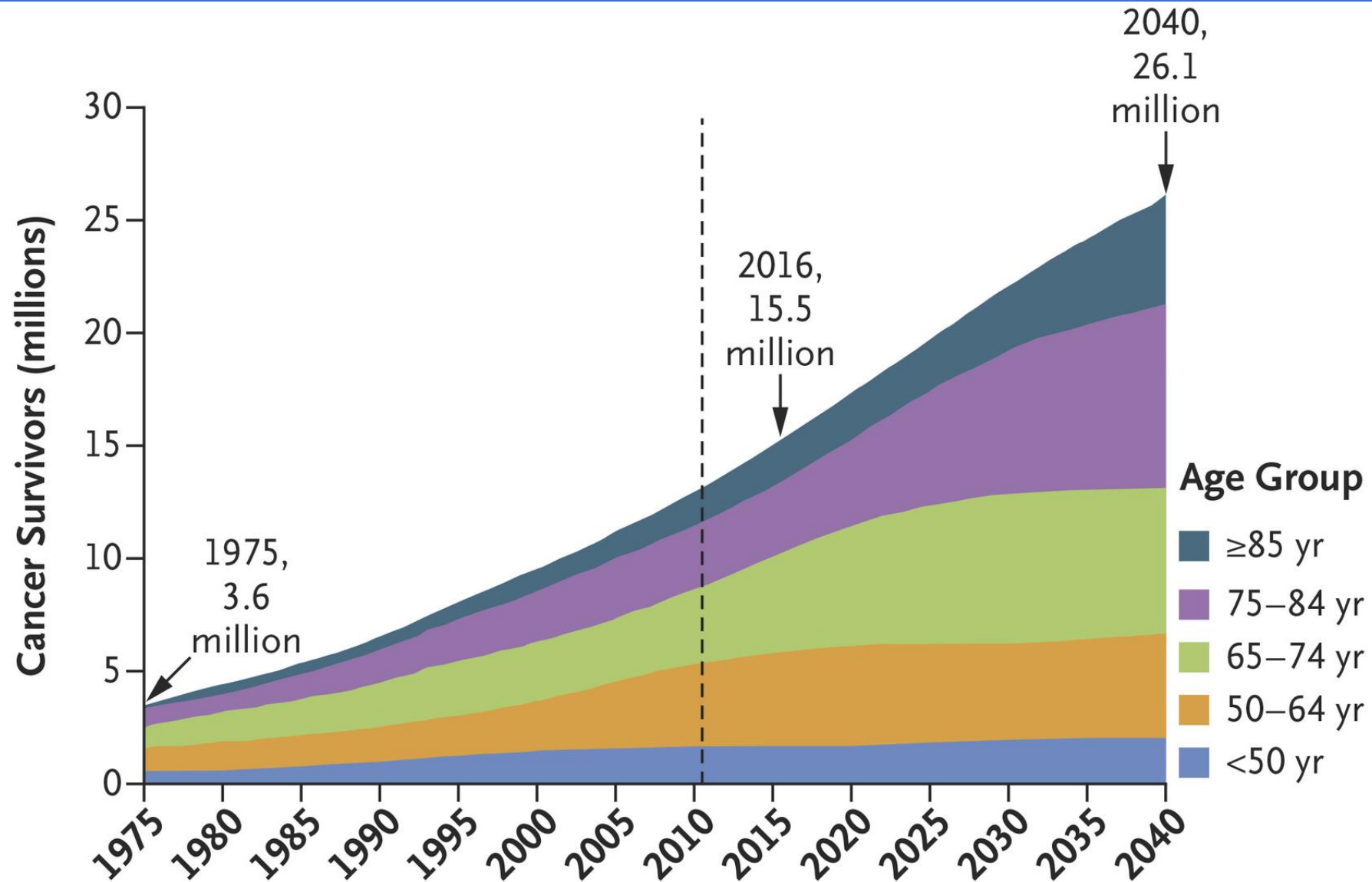
腫瘍循環器 ～ 薬剤師のかかわり ～



さいたま赤十字病院 循環器内科

大和 恒博

増え続けるガンサバイバー



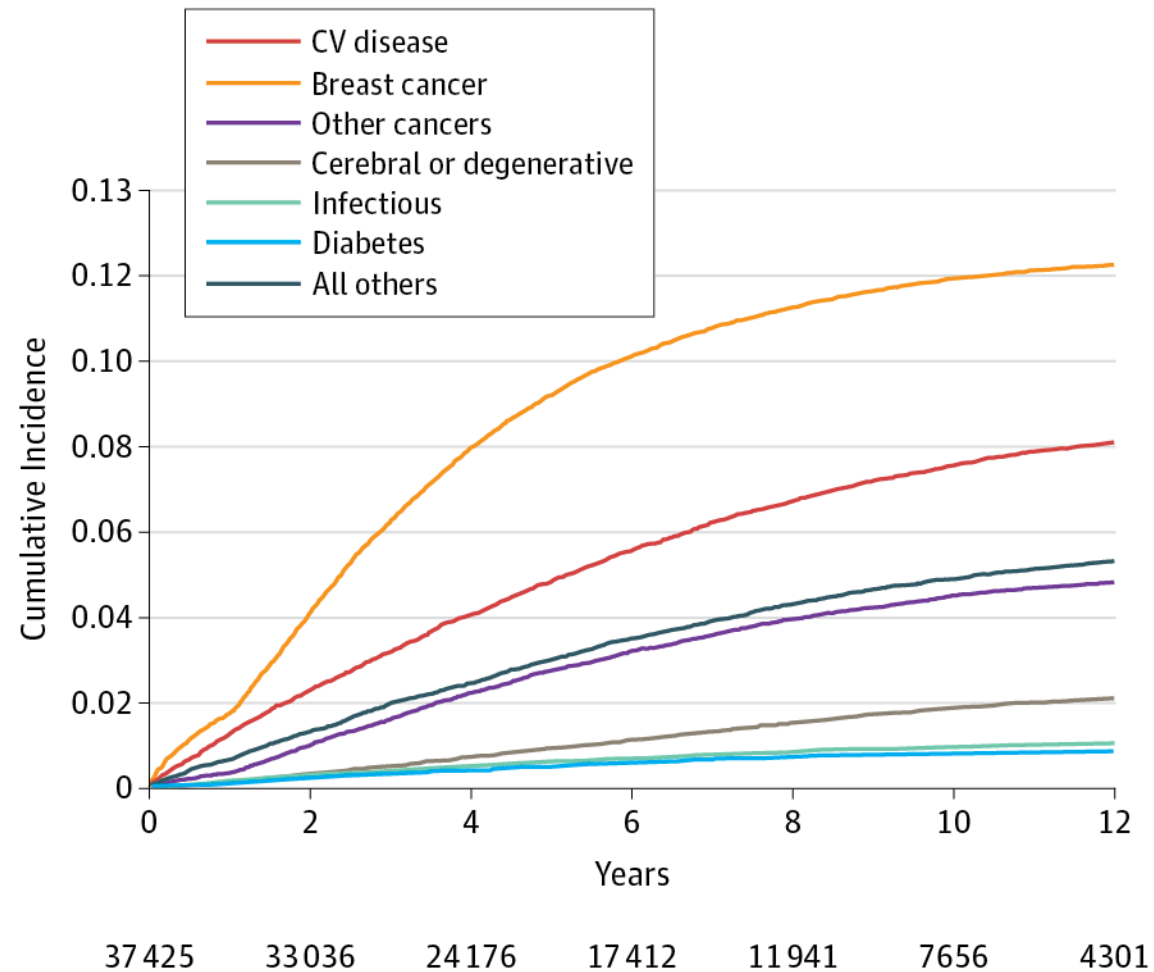
女性乳がん10年生存率

	女性			
	実測	Net	95%信頼区間	
全体	77.8	82.9	82.3	83.5
拠点病院等	77.9	83.1	82.5	83.6
都道府県推薦病院	73.6	78.9	75.8	82.0
年齢				
0-39歳	83.2	83.7	82.0	85.4
40歳代	89.0	90.0	89.2	90.8
50歳代	83.6	85.7	84.7	86.6
60歳代	81.6	85.8	84.9	86.7
70歳代	69.5	79.2	77.7	80.6
80歳以上	34.5	55.0	51.5	58.4
35歳未満（再掲）	80.3	80.7	77.4	84.0
UICC TNM 総合ステージ				
I期	88.0	94.1	93.4	94.8
II期	81.4	86.6	85.7	87.5
III期	59.0	62.7	60.8	64.5
IV期	16.0	16.9	15.0	18.8
不詳	42.3	45.5	34.5	56.5

	女性			
	実測	Net	95%信頼区間	
観血的治療				
有	83.2	88.6	88.1	89.2
原発巣・治癒切除	84.0	89.5	88.9	90.1
原発巣・非治癒切除	70.0	74.7	71.7	77.8
原発巣・治癒/非治癒の別不詳	77.4	82.5	79.0	86.0
無	37.0	39.9	38.0	41.8

早期女性乳がん患者の死因

B Patients 66 years or older



心血管疾患

癌患者が安全に最善の癌治療を受けられるようにすること

癌治療中全般にわたって癌治療関連心臓疾患の影響を最小限に抑えること

治療前

心血管危険因子
既往の心血管疾患

同定・治療

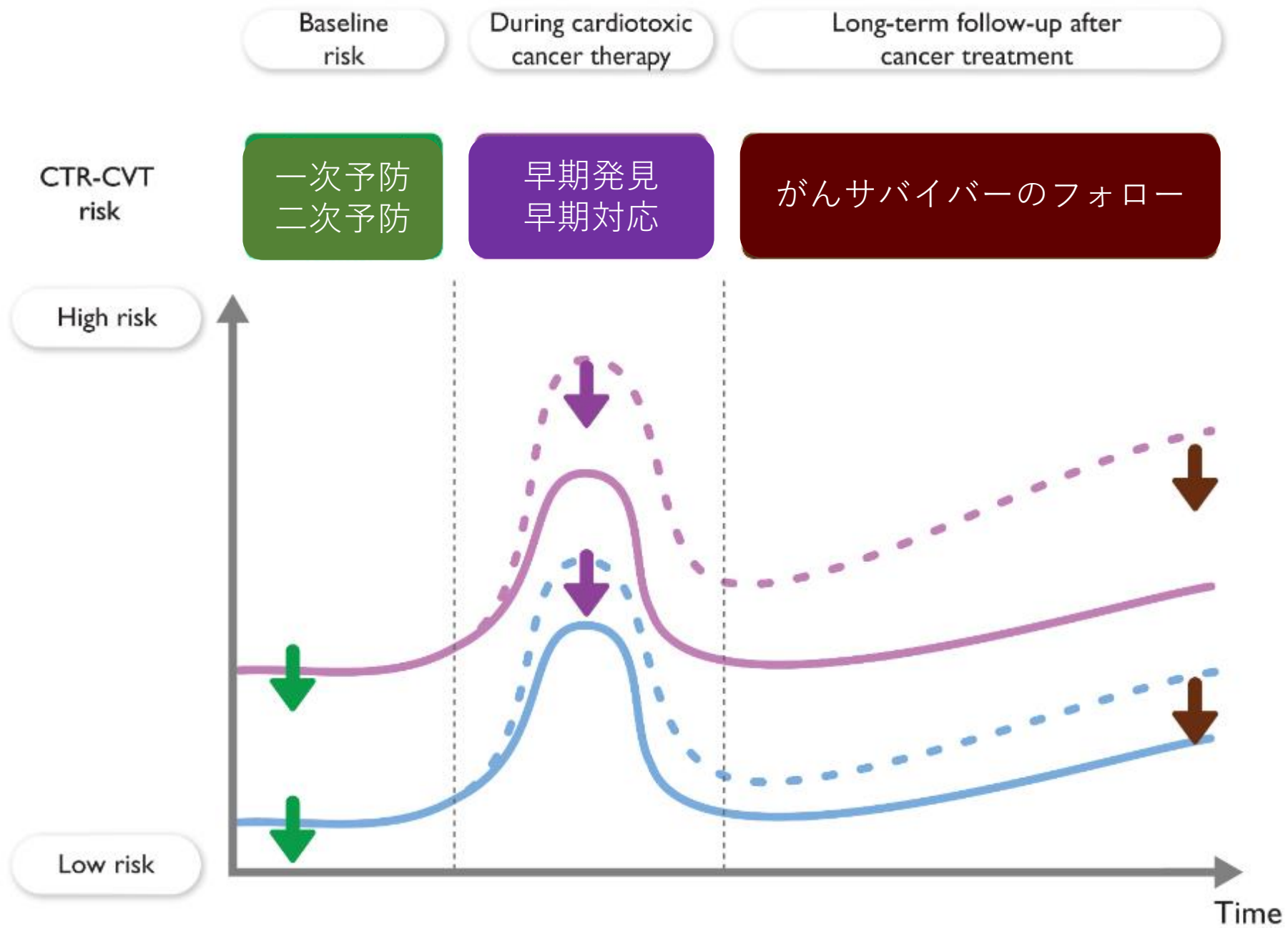
治療中

治療の有益性・危険性・
副作用

治療の継続/中断の
話し合いに加わる

治療後

長期フォローアップ



Baseline risk

During cardiotoxic cancer therapy

Long-term follow-up after cancer treatment

CTR-CVT risk

一次予防
二次予防

早期発見
早期対応

がんサバイバーのフォロー

High risk

Low risk

Time

type1

vs.

type2

?

アントラサイクリン系抗癌剤

抗HER2薬

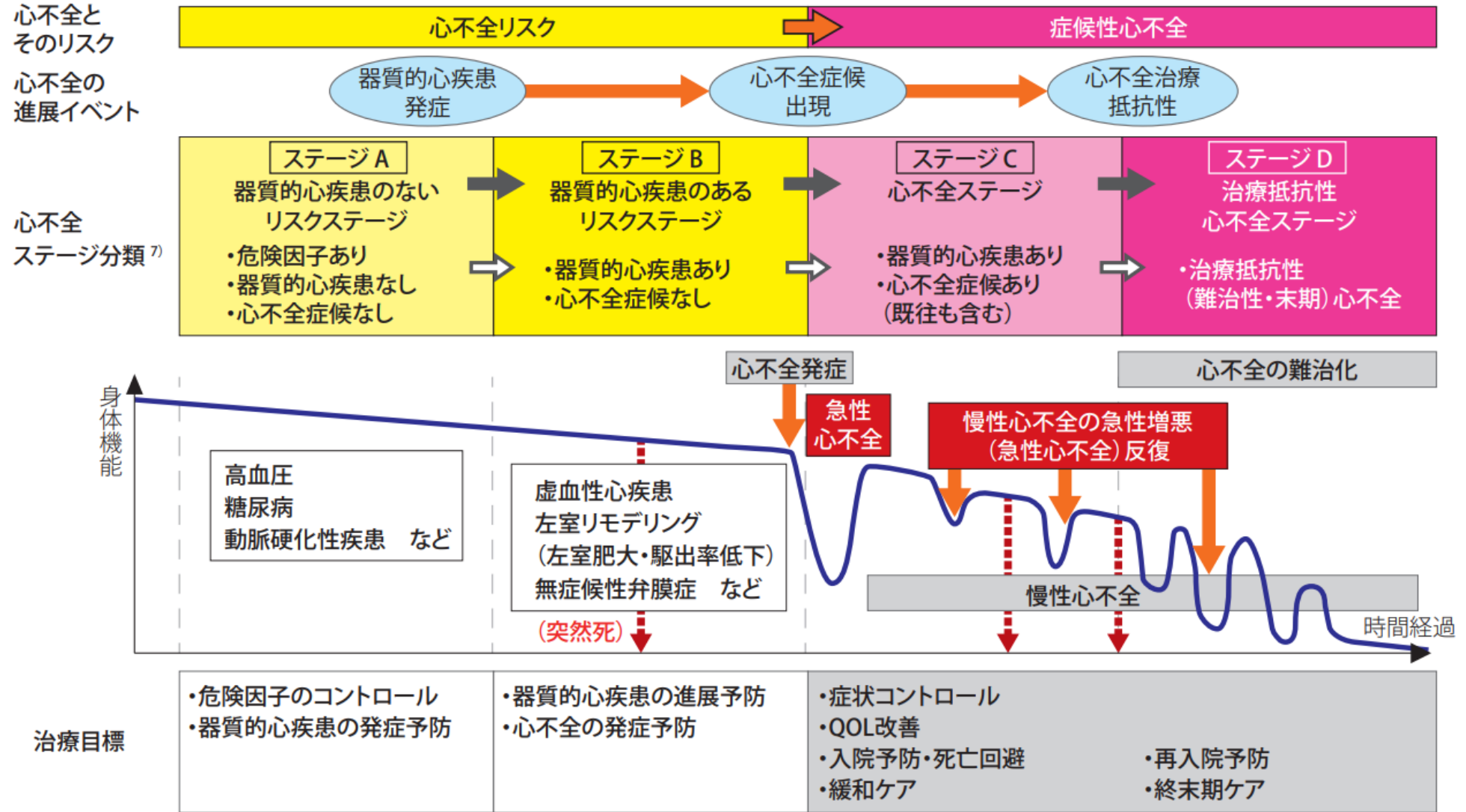
VEGF阻害薬

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬

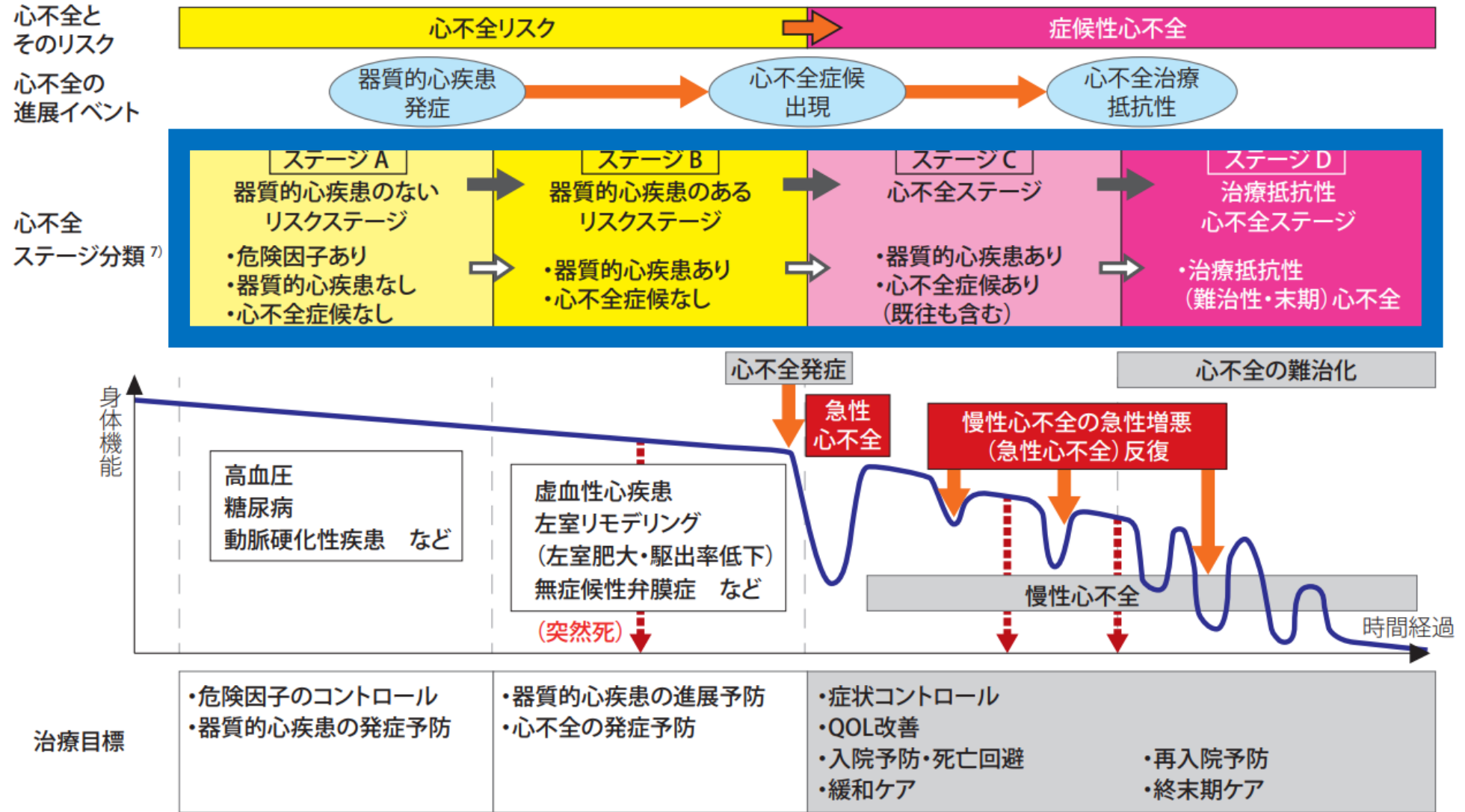
プロテアソーム阻害薬

BRAF/MEK阻害薬

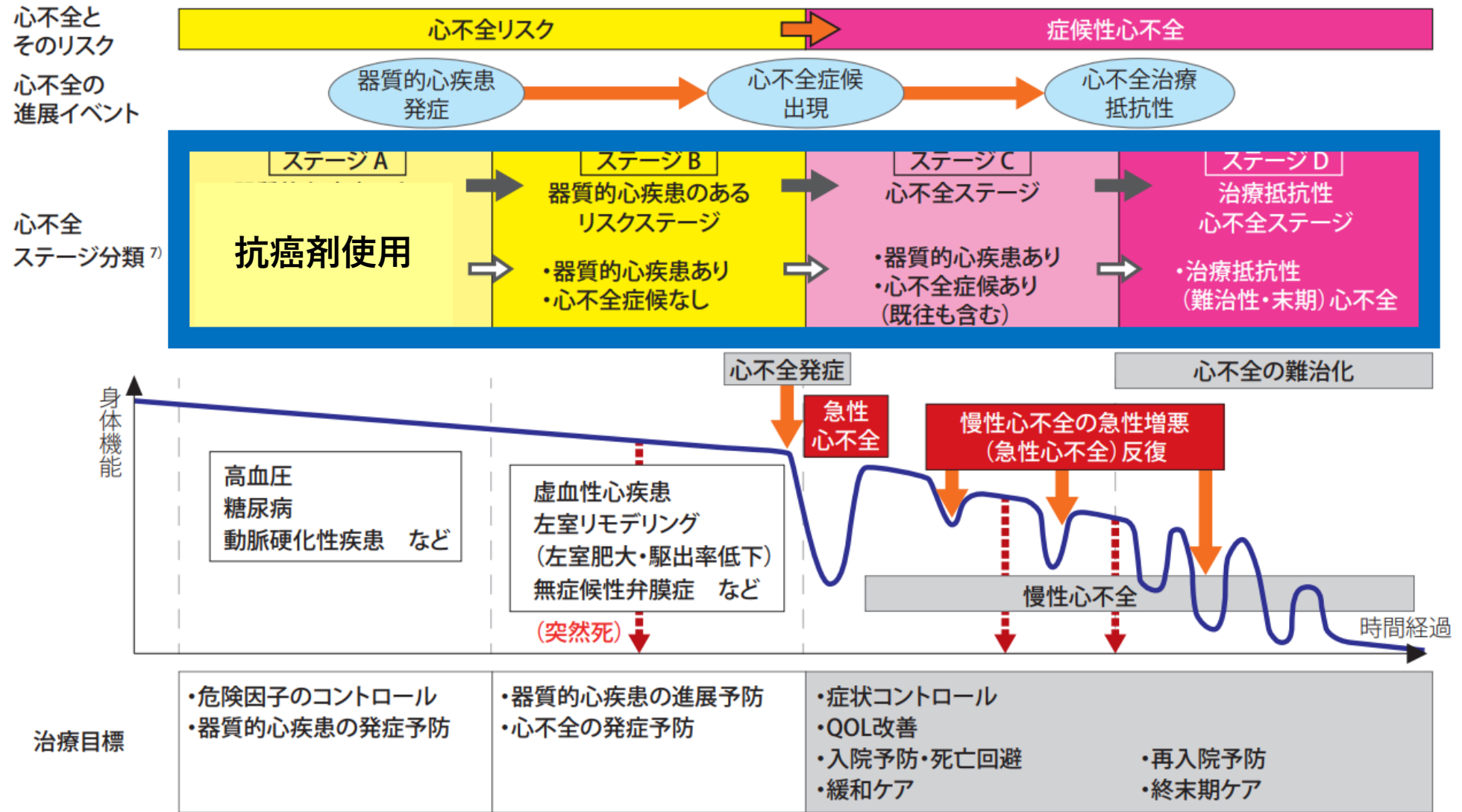
慢性心不全ステージ分類



慢性心不全ステージ分類



慢性心不全ステージ分類



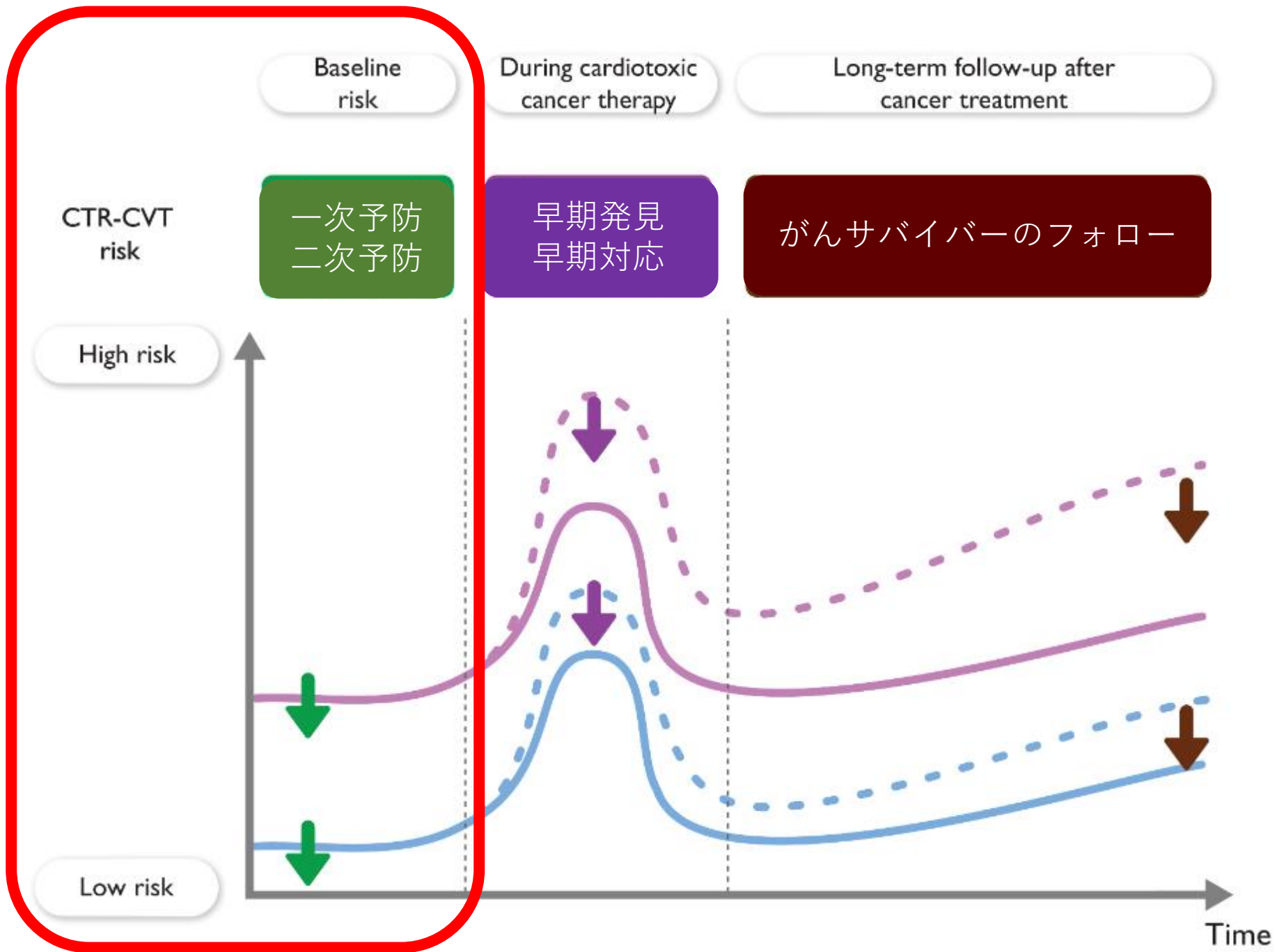
癌患者が安全に最善の癌治療を受けられるようにすること

癌治療中全般にわたって癌治療関連心臓疾患の影響を最小限に抑えること

治療前

心血管危険因子
既往の心血管疾患

同定・治療



アントラサイクリン系薬剤 使用前リスクアセスメント

危険因子	点数
心不全 あるいは 心筋症	very high
重症弁膜症	high
陳旧性心筋梗塞 あるいは 冠動脈血行再建歴	high
安定型狭心症	high

危険因子	点数
アントラサイクリン使用歴	high
左胸部あるいは縦隔への放射線照射歴	high
アントラサイクリン以外の癌化学療法歴	medium1

危険因子	点数
トロポニン上昇	medium1
BNP あるいは NT-proBNP 上昇	medium1

危険因子	点数
年齢 ≥ 80 歳	high
65歳 \leq 年齢 ≤ 79 歳	medium2
高血圧 ($> 140/90$)	medium1
糖尿病 ($> 7.0\%$)	medium1
慢性腎臓病 (eGFR < 60)	medium1

危険因子	点数
左室駆出率 $< 50\%$	high
50% \leq 左室駆出率 $\leq 54\%$	medium2

危険因子	点数
喫煙歴の有無	medium1
肥満 (BMI $> 30\text{Kg}/\text{m}^2$)	medium1

medium1 = 1点

medium2 = 2点

アントラサイクリン系薬剤 使用前リスクアセスメント

最高リスク：very high (+)

高リスク：medium 1 / 2 の合計 ≥ 5 点 あるいは high (+)

中リスク：medium 1 / 2 の合計 = 2、3、4点 あるいは high (+)

低リスク：リスクなし、あるいは medium 1 × 1

※ 最高リスク \neq 治療断念

アントラサイクリン系薬剤 使用前リスクアセスメント

危険因子	点数
心不全 あるいは 心筋症	very high
重症弁膜症	high
陳旧性心筋梗塞 あるいは 冠動脈血行再建歴	high
安定型狭心症	high

危険因子	点数
アントラサイクリン使用歴	high
左胸部あるいは縦隔への放射線照射歴	high
アントラサイクリン以外の癌化学療法歴	medium1

危険因子	点数
トロポニン上昇	medium1
BNP あるいは NT-proBNP 上昇	medium1

危険因子	点数
年齢 ≥ 80 歳	high
$65 \text{ 歳} \leq \text{年齢} \leq 79 \text{ 歳}$	medium2
高血圧 ($> 140/90$)	medium1
糖尿病 ($> 7.0\%$)	medium1
慢性腎臓病 (eGFR < 60)	medium1

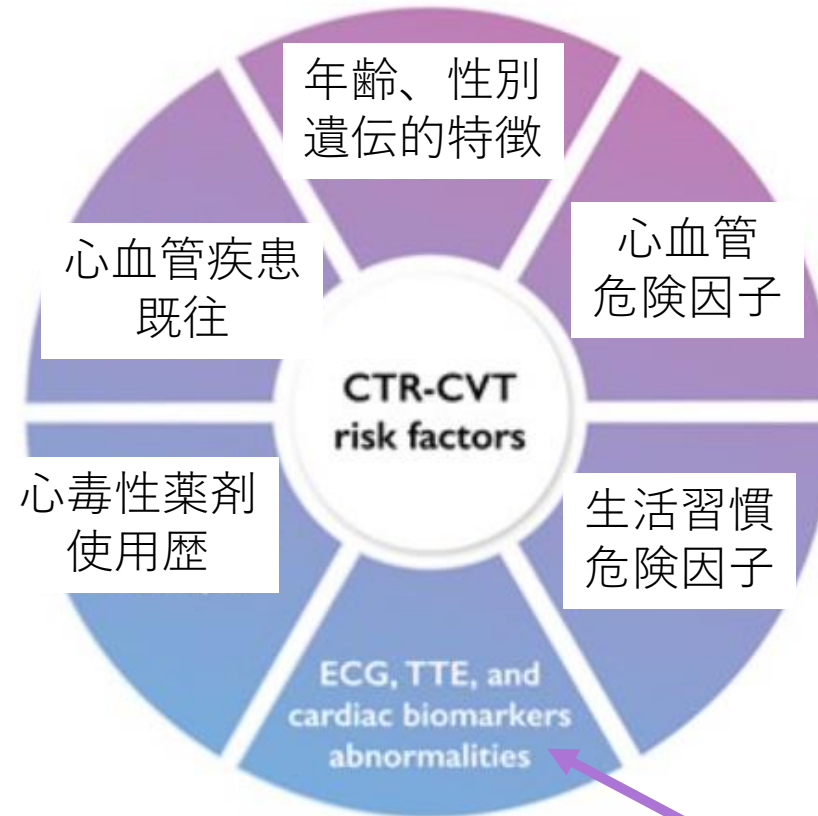
危険因子	点数
左室駆出率 $< 50\%$	high
$50\% \leq \text{左室駆出率} \leq 54\%$	medium2

危険因子	点数
喫煙歴の有無	medium1
肥満 (BMI $> 30 \text{ Kg/m}^2$)	medium1

medium1 = 1点

medium2 = 2点

Baseline CV toxicity risk assessment checklist



Clinical assessment

- Cancer treatment history
- CV history
- CVRF
- Physical examination
- Vital signs measurement^a

Complementary tests

- BNP or NT-proBNP^b
- cTn^b
- ECG
- Fasting plasma glucose / HbA1c
- Kidney function / eGFR
- Lipid profile
- TTE^c

アントラサイクリン系薬剤の心毒性に対する累積上限量

一般名	累積上限量
ドキソルビシン	500mg/m ²
ドキソルビシン リボゾーム注射剤	500mg/m ²
ダウノルビシン	25mg/Kg
エピルビシン	900mg/m ²
ピラルビシン	950mg/m ²
イダルビシン	120mg/m ²
アクリラルビシン	600mg
ミトキサントロン	160mg/m ²

Anthracycline chemotherapy surveillance protocol

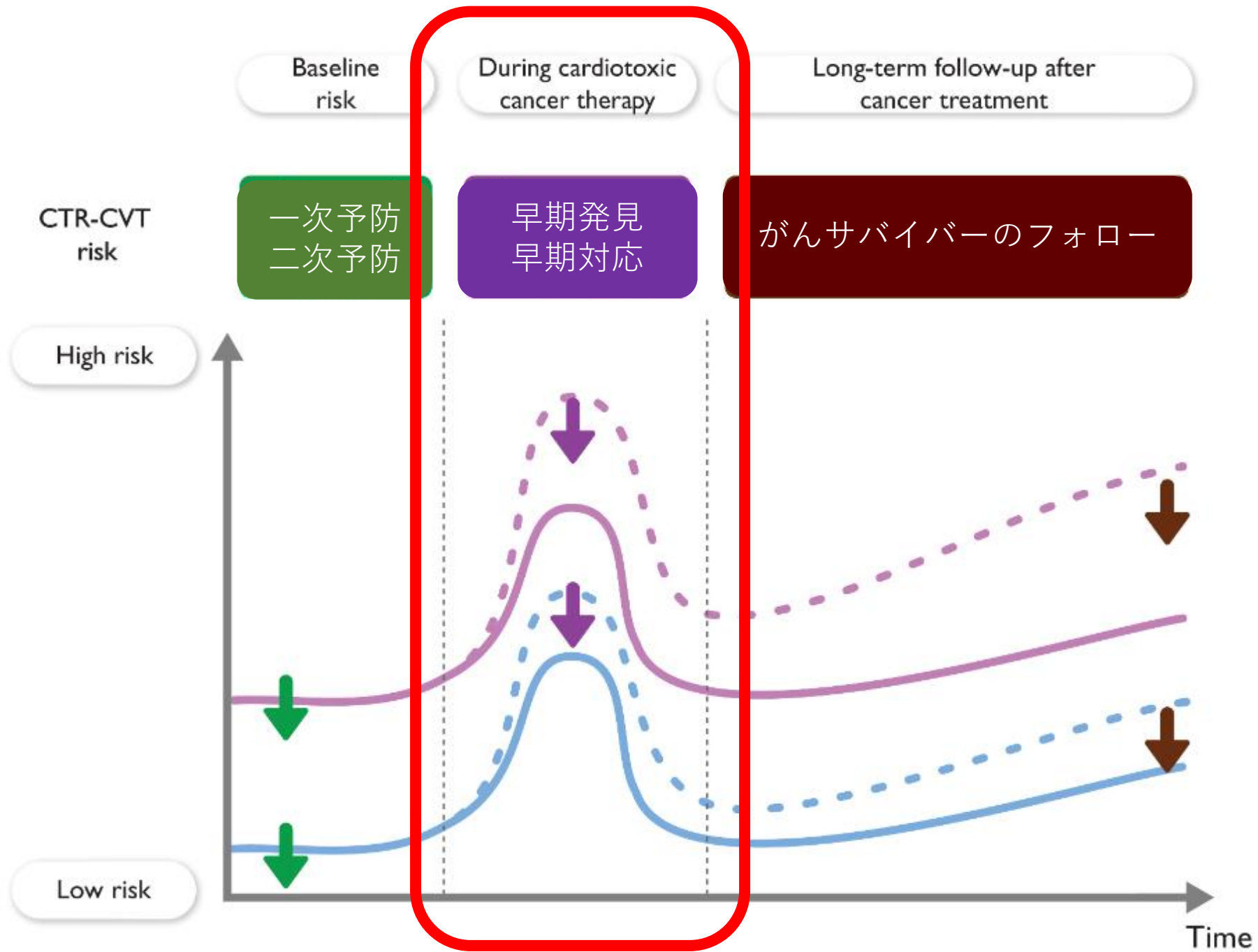


癌患者が安全に最善の癌治療を受けられるようにすること
癌治療中全般にわたって癌治療関連心臓疾患の影響を最小限に抑えること

治療中

治療の有益性・危険性・
副作用

治療の継続/中断の
話し合いに加わる

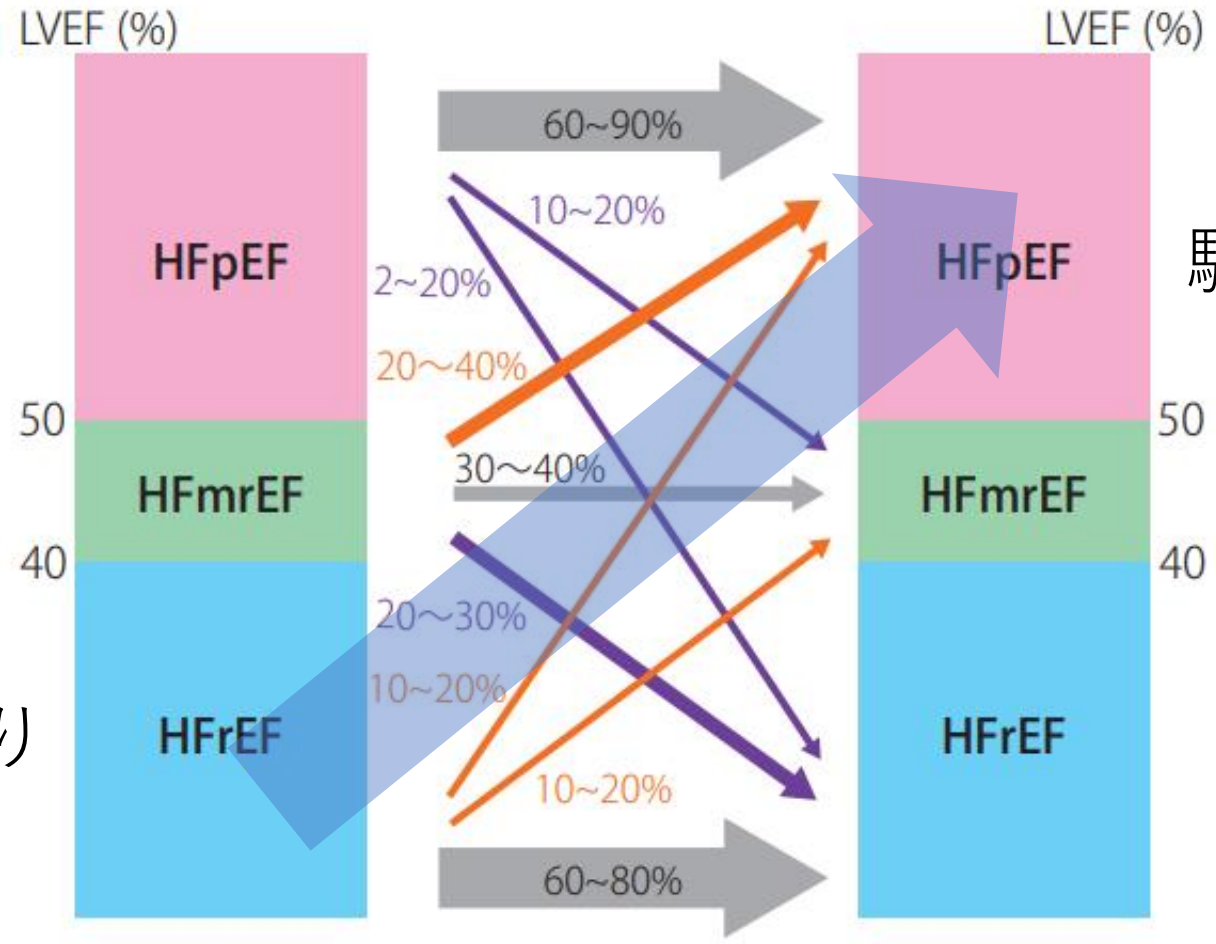


慢性心不全ステージ分類



時間経過
(数カ月～数年)

心不全発症時 → 追跡時

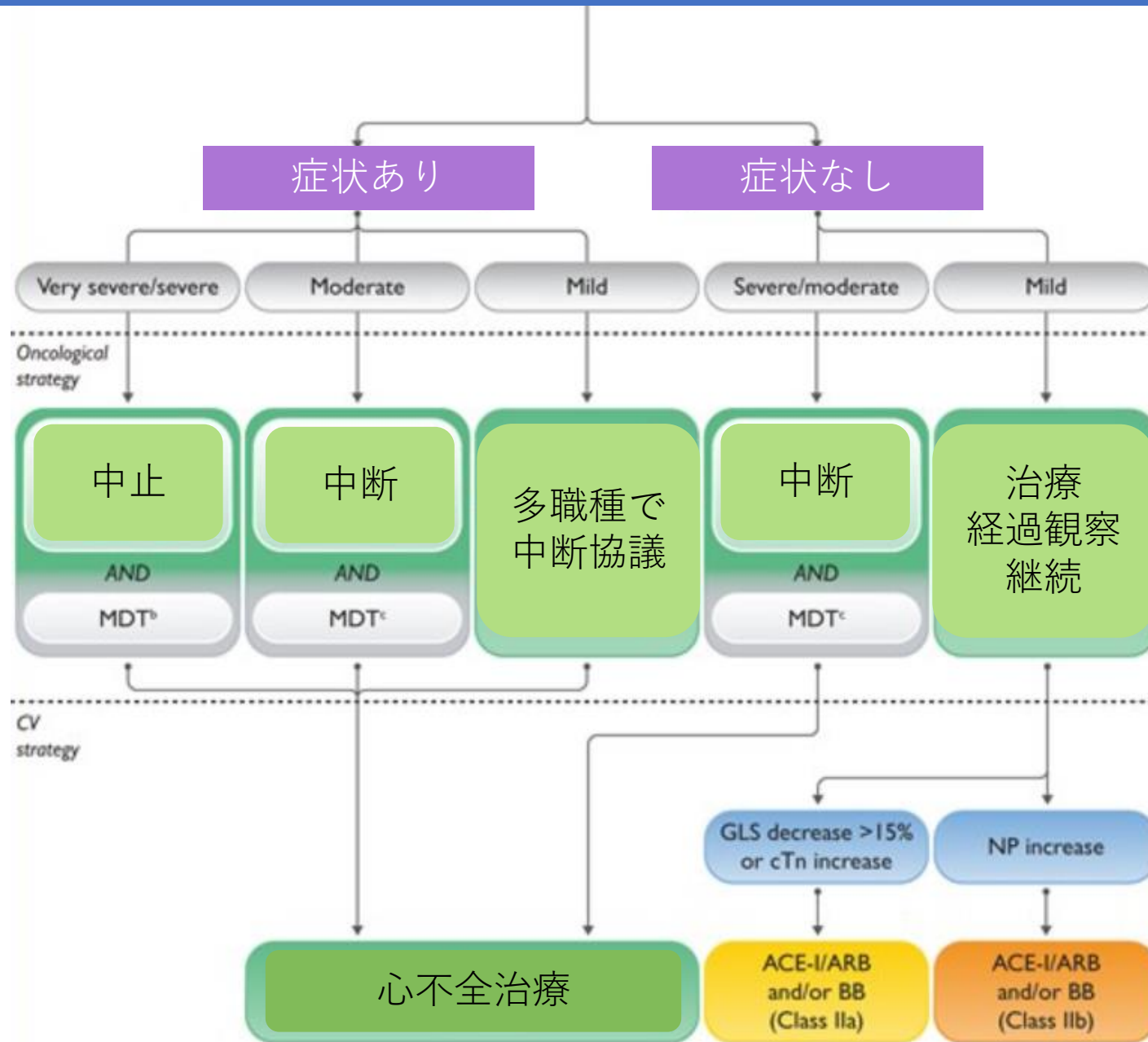


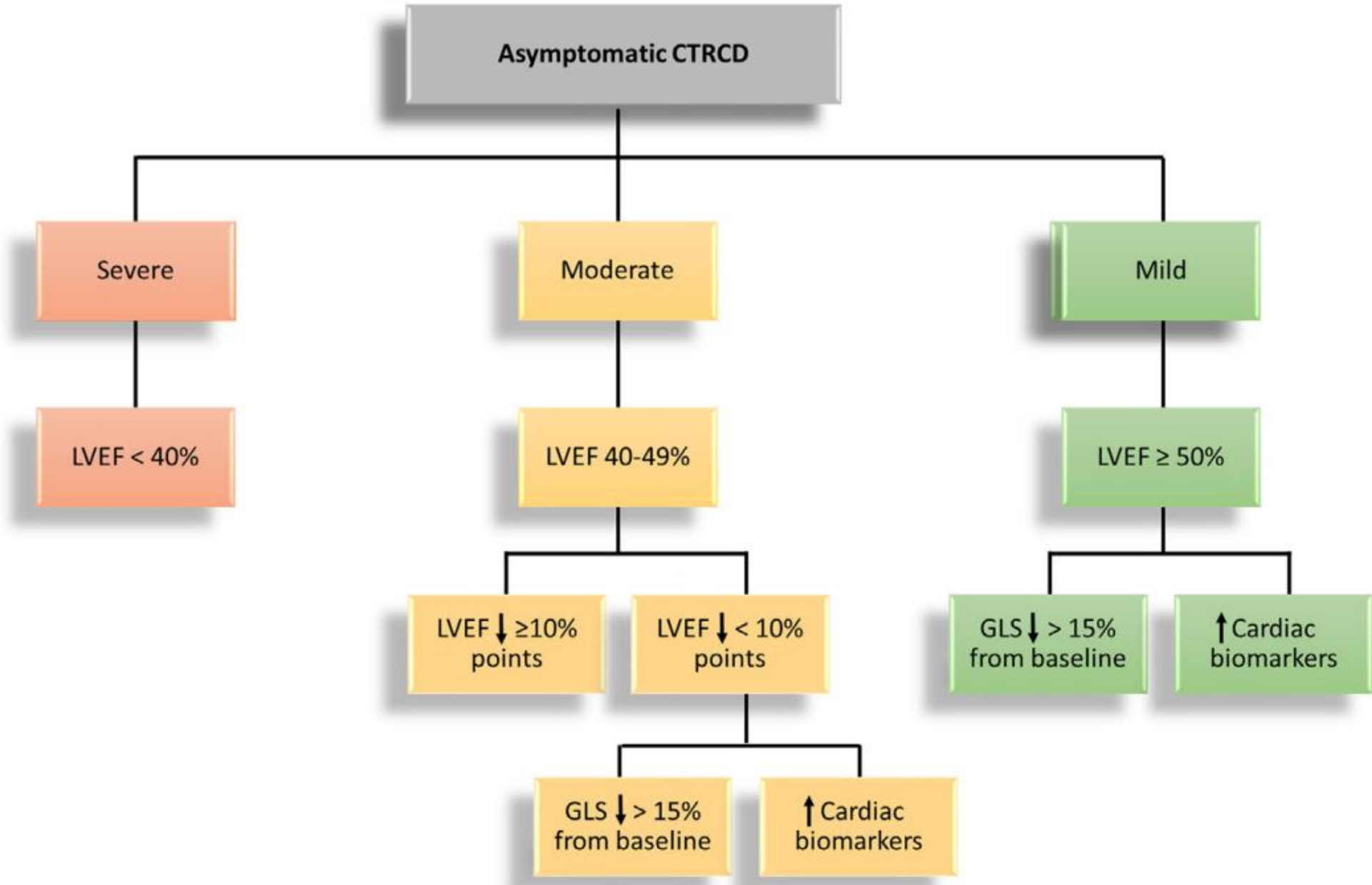
駆出率低下なし

駆出率低下あり

- HFfuncEF
- HFworEF
- HFrecEF

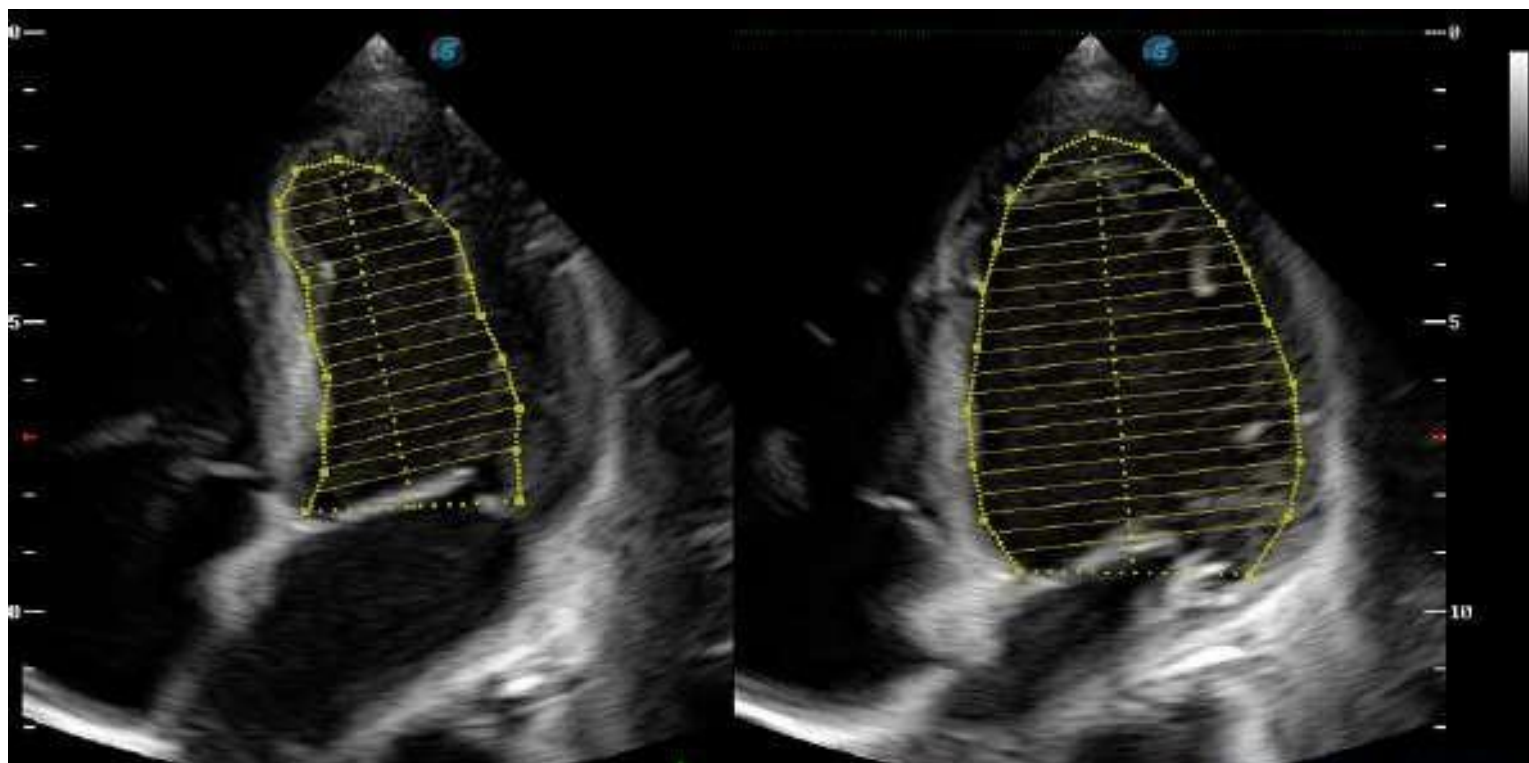
アントラサイクリンによる心筋障害





収縮期

拡張期



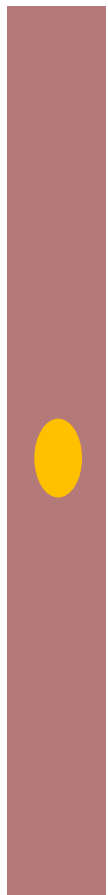
$$\text{左室駆出率} = \frac{\text{出ていく血液量}}{\text{拡張期の容積}}$$

拡張期の容積

収縮期の容積

拡張

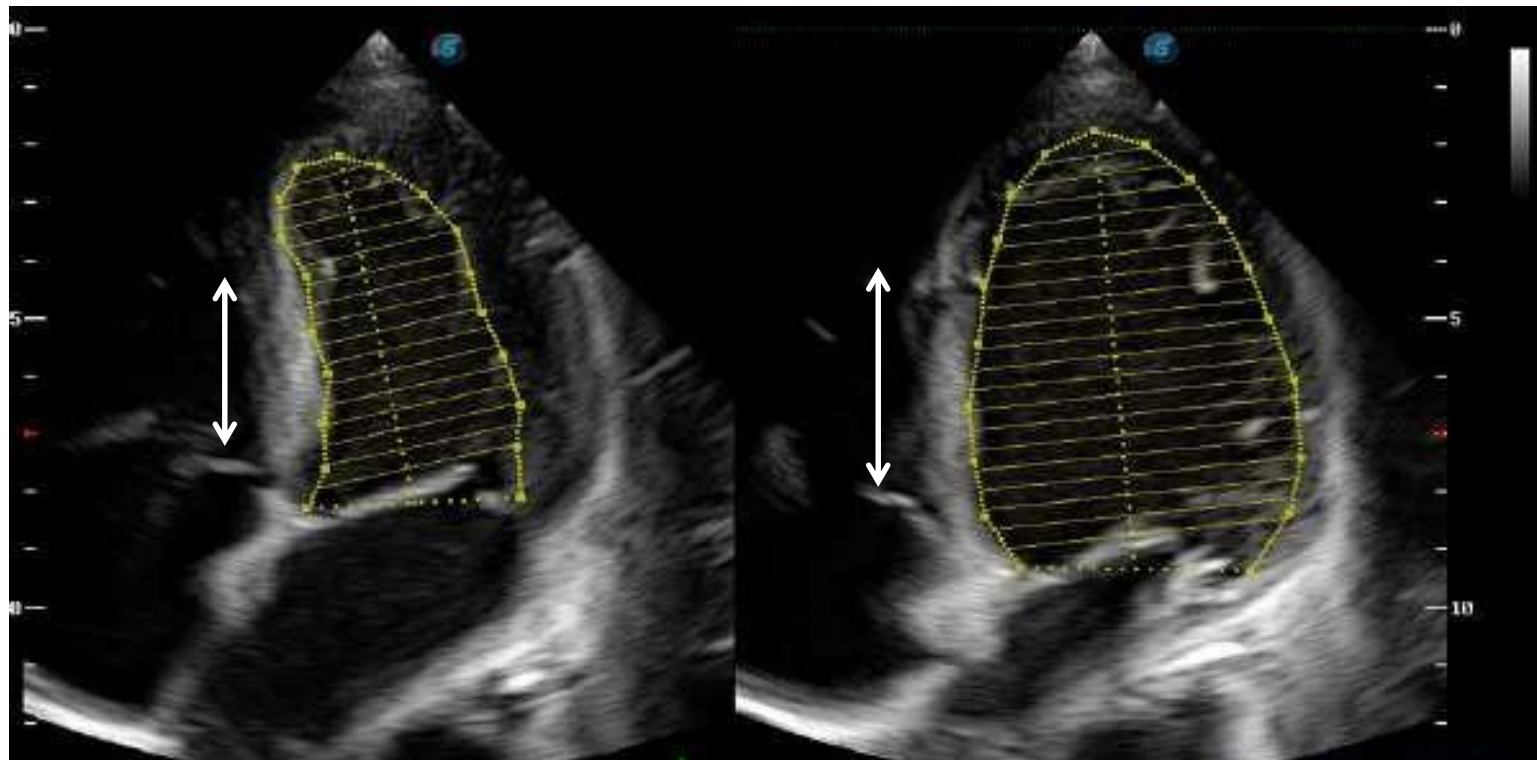
収縮



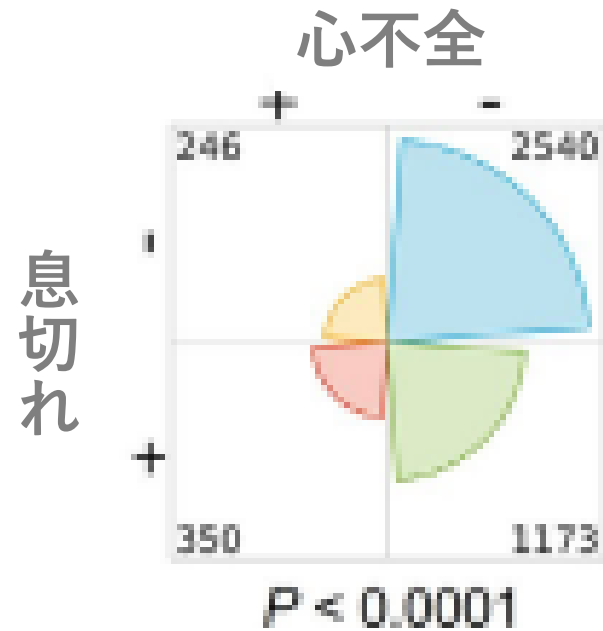
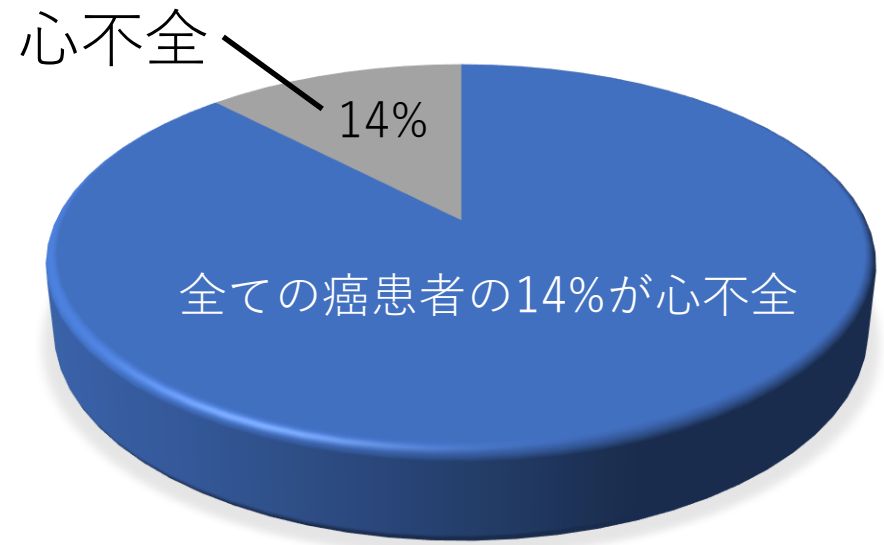
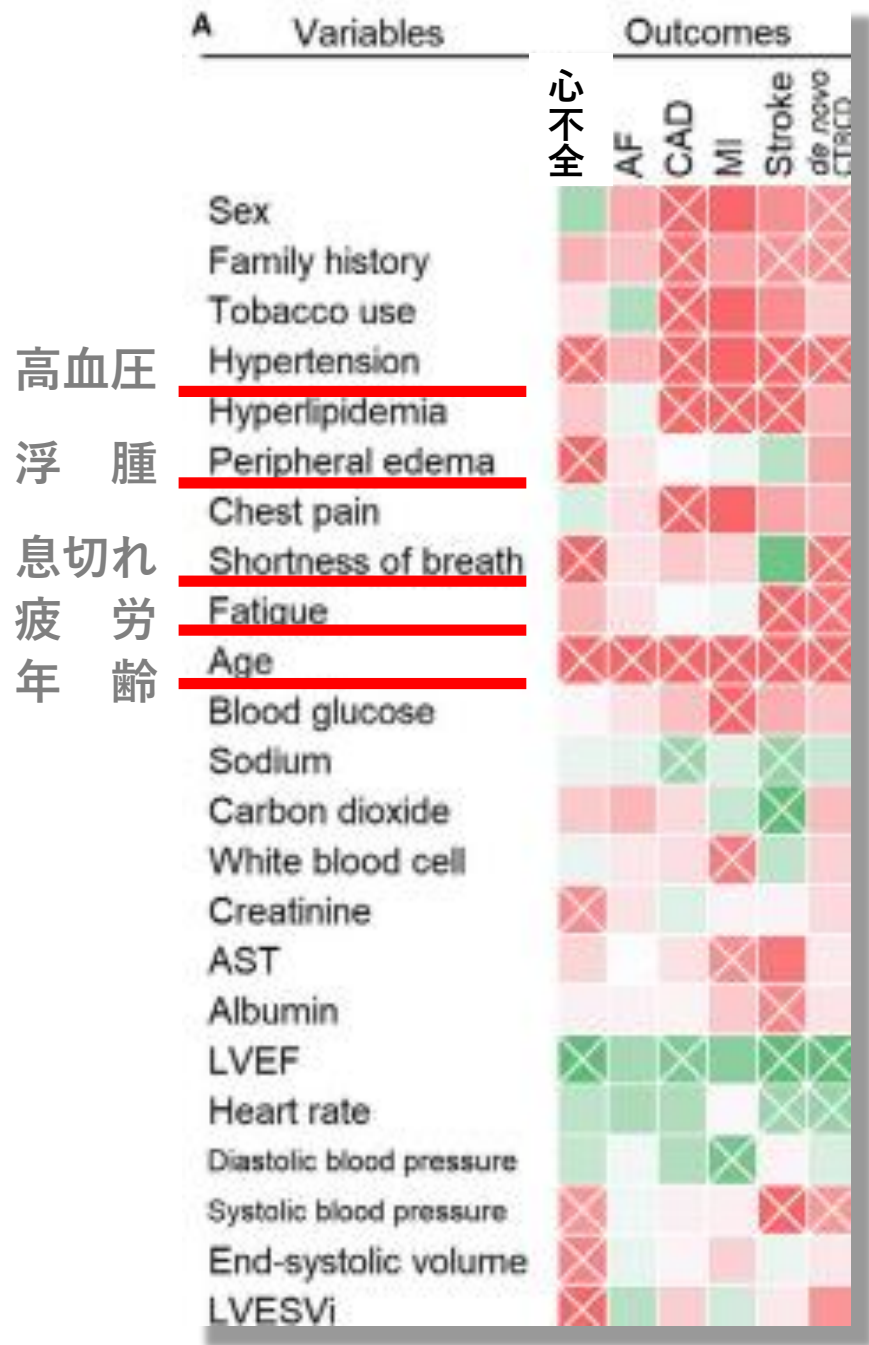
心筋細胞

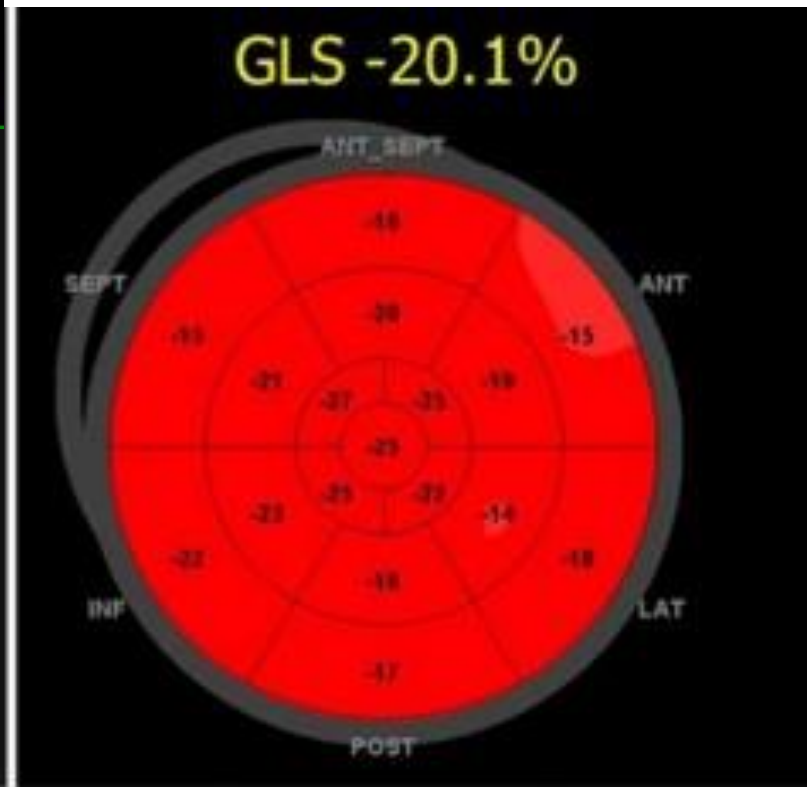
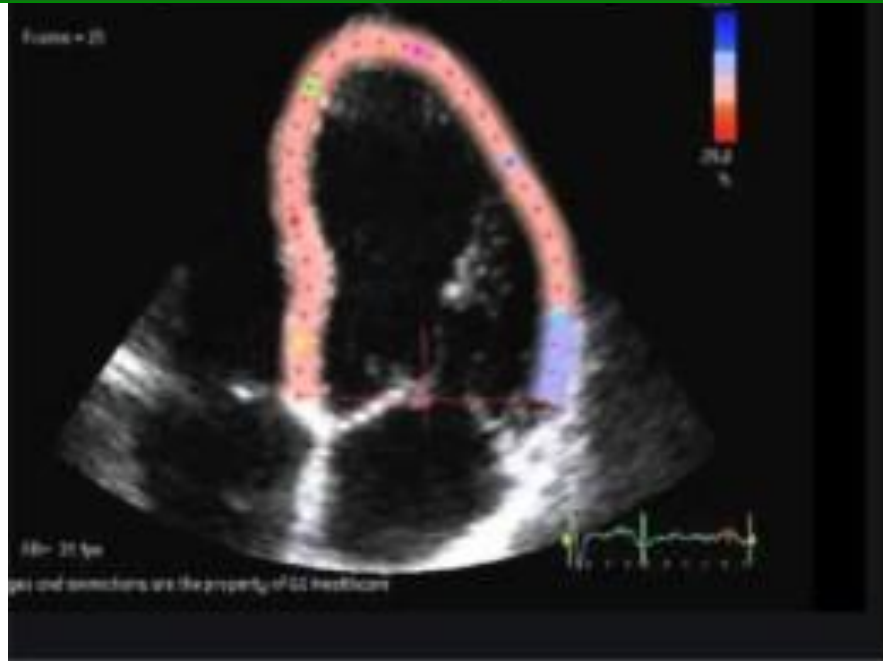
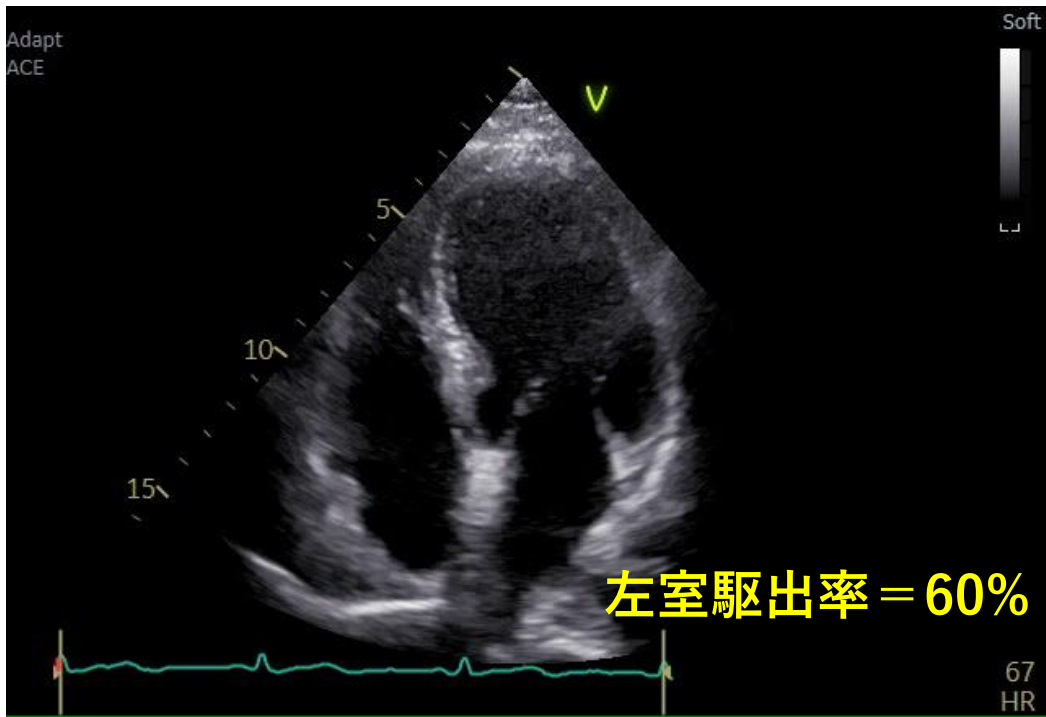
収縮期

拡張期



「ゆがみ」の程度：GLS





心不全初診時（最終化学療法から1か月）



心不全発症6か月後（ACEi+β blocker）



【術前化学療法】

ドキシルビシン 60mg/m²+シクロホスファミド600mg/m² ×4CL

ドセタキシル 75mg/m²+ペルツズマブ+トラスツズマブ ×4CL

【術後】

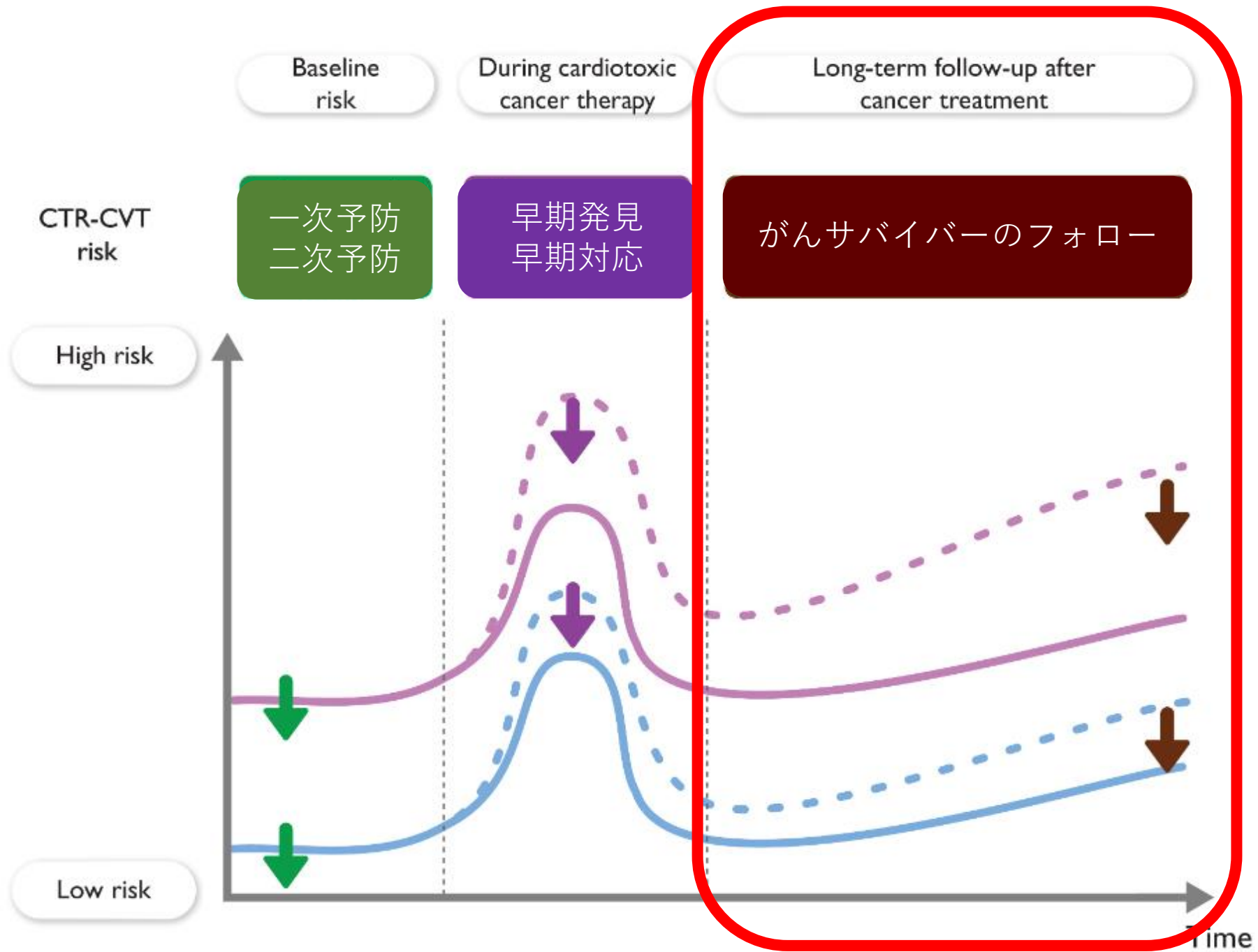
左乳房放射線療法 42.56Gy

ペルツズマブ+トラスツズマブ 8CL (/14CL) 開始前左室駆出率 = 62%

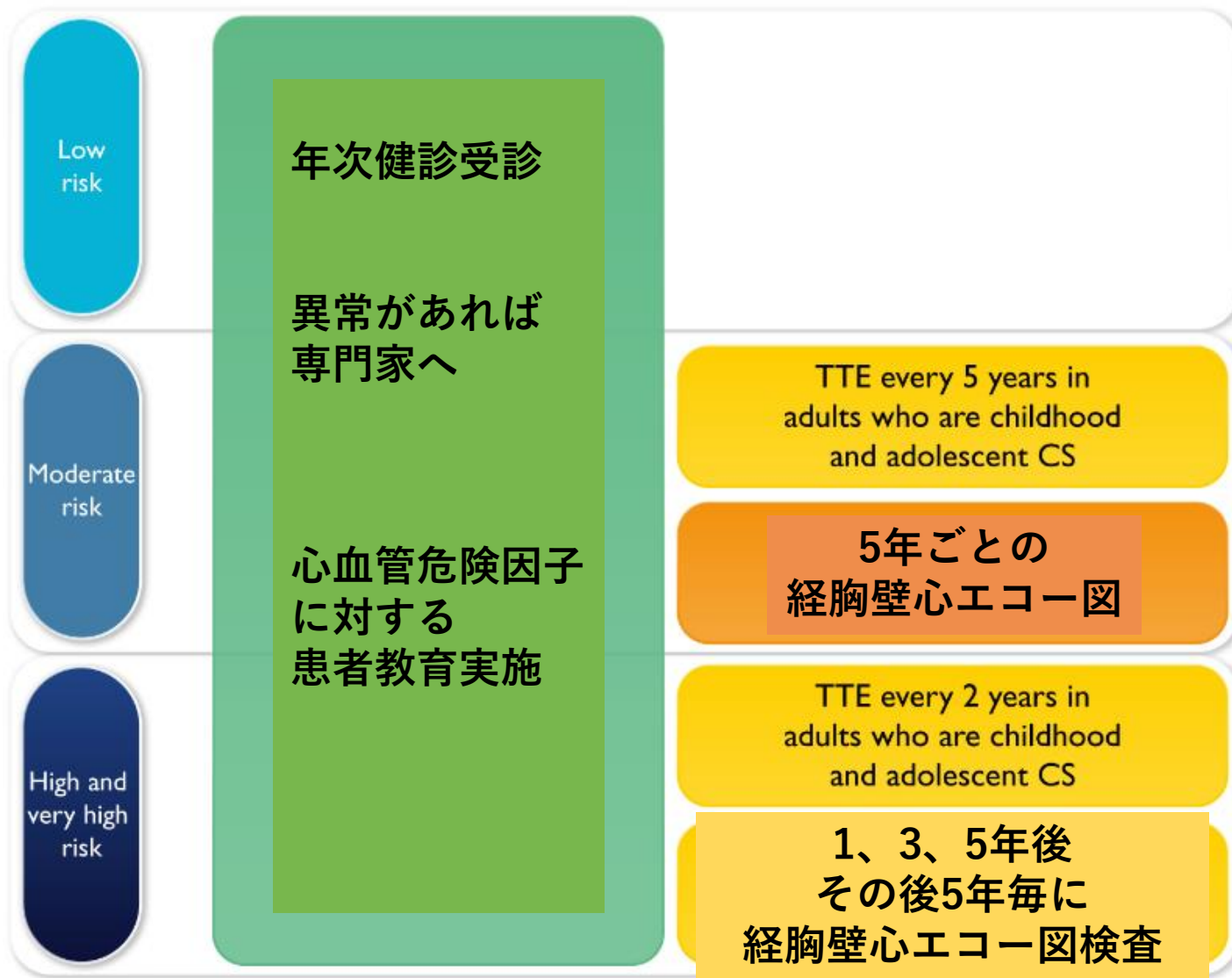
癌患者が安全に最善の癌治療を受けられるようにすること
癌治療中全般にわたって癌治療関連心臓疾患の影響を最小限に抑えること

治療後

長期フォローアップ



Risk category ^a	Patient characteristics
Very high risk	<ul style="list-style-type: none"> 治療前心毒性リスクがvery high ドキソルビシン $\geq 400\text{mg}/\text{m}^2$ 平均被ばく線量 $> 25\text{Gy}$ 平均被ばく線量 $> 15\text{-}25\text{Gy}$+ドキソルビシン $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2$
Early high risk (< 5 years after therapy)	<ul style="list-style-type: none"> 治療前心毒性リスクが high 症候性あるいは無症候の中等度 - 重症 癌治療関連心筋障害 ドキソルビシン $250\text{-}399\text{ mg}/\text{m}^2$ 高リスクの造血幹細胞移植
Late high risk	<ul style="list-style-type: none"> 平均被ばく線量 $15\text{-}25\text{Gy}$ 平均被ばく線量 $5\text{-}15\text{Gy}$+ドキソルビシン $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2$ 心血管危険因子のコントロール不良
Moderate risk	<ul style="list-style-type: none"> 治療前心毒性リスクが moderate ドキソルビシン $100\text{-}249\text{ mg}/\text{m}^2$ 平均被ばく線量 $5\text{-}15\text{Gy}$ 平均被ばく線量 $< 5\text{Gy}$+ドキソルビシン $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2$
Low risk	<ul style="list-style-type: none"> 治療前低心毒性リスクかつ治療後心機能正常症例 軽症癌治療関連心筋障害かつ治療後正常化症例 平均被ばく線量 $< 5\text{Gy}$ ドキソルビシン $< 100\text{mg}/\text{m}^2$



Class I



Class IIa



Class IIb

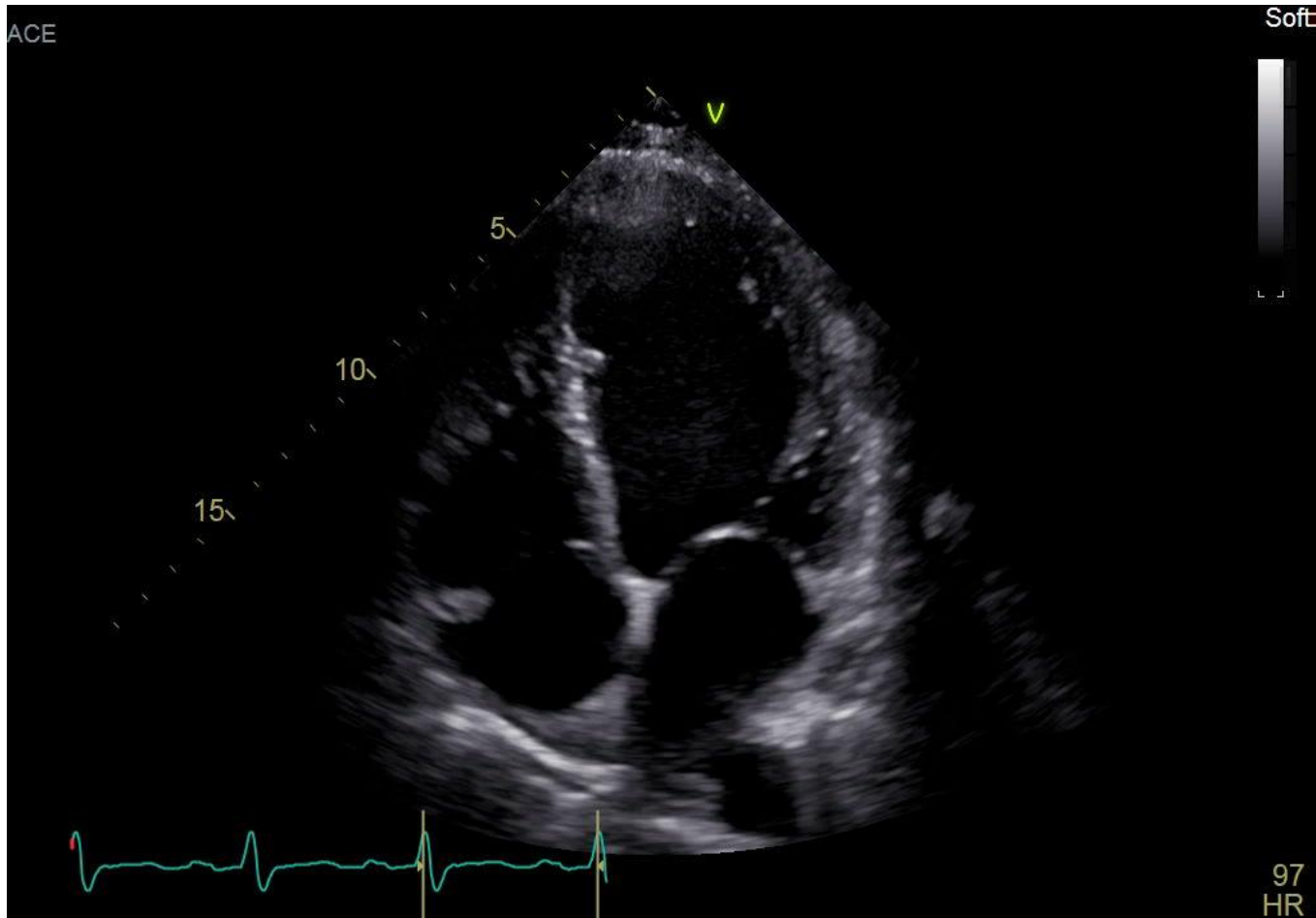
アントラサイクリン系薬剤	心機能障害頻度 (%)
ドキシソルビシン 400mg/m ² 550mg/m ² 700mg/m ²	3~5 7~26 18~48
イダルビシン > 900mg/m ²	5~18
エピルビシン > 900mg/m ²	0.9~11.4
ミトキサントロン > 120mg/m ²	2.6
リポソーム化ドキシソルビシン > 900mg/m ² (ドキシソルビシンリポソーム注射剤)	2

腫瘍循環器診療ハンドブック

アントラサイクリン使用患者の**98%は化学療法終了12か月以内**に心機能障害顕在化
(中央値：3.5か月)

最後にアントラサイクリンを使用して**≧12か月经過してから**心血管アセスメント

☆ 化学療法終了後から6か月以内に治療開始を ☆



ダウノルビシン 1680mg

ミトキサントロン 160mg

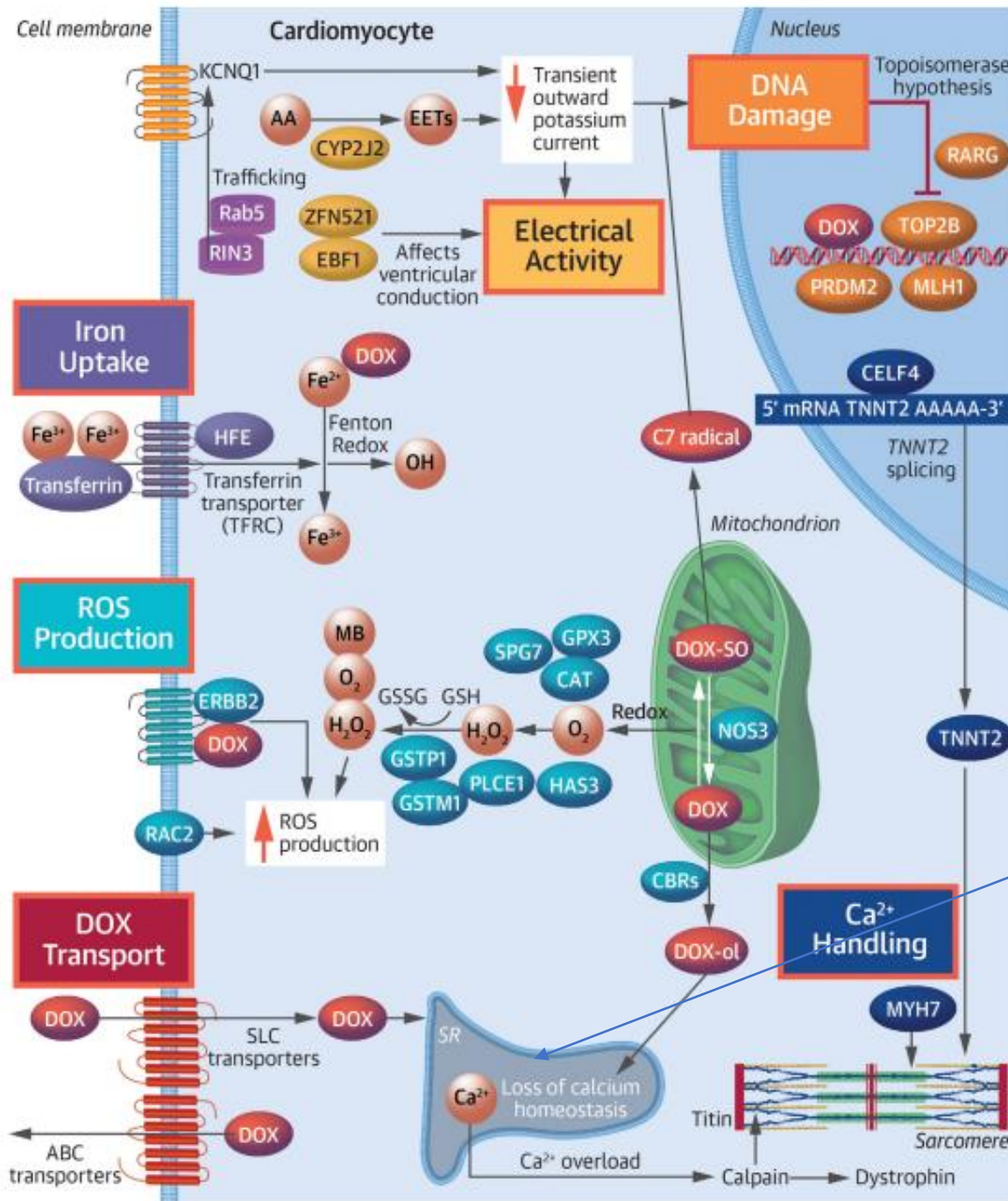
アクリルビシン 700mg

β 遮断薬

MRA

SGLT2阻害薬

ARNi



吸収された Fe^{2+}
 $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$
 生じたOHが
 有機物を酸化分解

ミトコンドリア機能障害
 \rightarrow 活性酸素 \uparrow

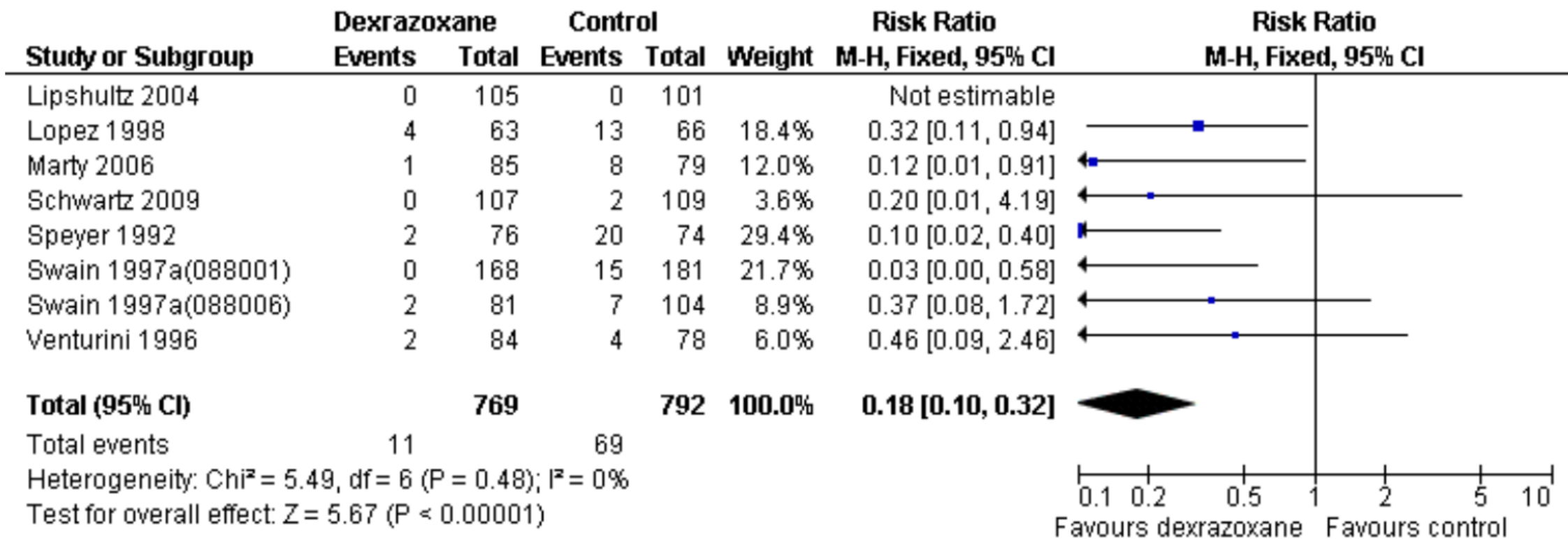
DOX 輸送体
 SLC : DOX 入れる
 ABC : DOX 排泄

トポイソメラーゼ II B による
 切断後のDNA修復を阻害

リアノジン受容体に作用し
 小胞体から Ca^{2+} を放出する

Ca^{2+} 過負荷による
 サルコメア障害

Dexrazoxane



心不全発症リスク軽減

※ 高リスク群への予防投与の可能性



ご清聴ありがとうございます。