

# トラスツズマブに関連した心機能障害の臨床的特徴

Clinical Characteristics of Trastuzumab-Associated Cardiac Dysfunction

岡田 義信<sup>1,\*</sup> 大倉 裕二<sup>1</sup> 神林 智寿子<sup>2</sup> 佐藤 信昭<sup>2</sup>

Yoshinobu OKADA, MD<sup>1,\*</sup>, Yuji OKURA, MD<sup>1</sup>, Chizuko KANBAYASHI, MD<sup>2</sup>, Nobuaki SATO, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>新潟県立がんセンター新潟病院内科, <sup>2</sup>新潟県立がんセンター新潟病院外科

## 要 約

**目的** 近年、乳癌患者に投与されるようになったトラスツズマブは、重大な副作用として心不全を引き起こすことがある。日本人におけるトラスツズマブによる心機能低下例の臨床的特徴を明らかにする。

**方法** 当院にて2003年12月から2009年2月までトラスツズマブが投与された連続127例を検討した。

**結果** 127例のうち、心エコー法による左室駆出率 (EF) が投与前より10%以上かつ55%以下に低下した例は6例 (4.7%) 存在した。労作時の息切れが1例に生じた。6例とも心血管系疾患を有していなかった。トラスツズマブによる心障害の形態は、左室壁運動はび慢性に低下し、左室は拡張して拡張型心筋症に類似した。トラスツズマブを中止後、5例中4例でEFは改善した。心不全死はなかった。年齢およびトラスツズマブの投与量は心機能低下に影響しない傾向であった。アントラサイクリン系薬剤ならびにタキサン系薬剤の投与歴や投与開始時のEF低下および左室拡張末期径の拡大を有する例において、本剤による心機能低下が出現しやすい傾向であった。

**結論** 日本人におけるトラスツズマブによる心障害の形態は、アントラサイクリン系薬剤による心障害に酷似したが、予後は良好であった。本剤による心機能低下の診断には確定的な手段はなく、他の原因を除外することによる。

<Keywords> トラスツズマブ  
心毒性  
駆出率

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 6 – 12

## はじめに

トラスツズマブ (Trastuzumab, 商品名ハーセプチン<sup>®</sup>) は、Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (HER2) に対するヒト化モノクローナル抗体である。近年、欧米に遅れて本邦でもHER2陽性乳癌に広く投与されるようになった。乳癌患者の20%から25%にHER2が過剰に発現するが、この蛋白を有する癌細胞は細胞増殖が早く予後不良である<sup>1,2)</sup>。従来の抗癌剤とは異なり血球減少等の副作用はないが、代表的副作用は心機能低下およびそれに伴った心不全である。欧米では左室駆出率 (ejection fraction: EF) をモニターしながら本剤を投与することが強く推奨されており、本邦でも既に多くの施設においてEFをモニターしながら本剤を投与しているが、現在まで日本人における本剤

による心機能低下例についての詳細な報告はない。このたび当院にて経験した本剤により心機能が低下した6例の臨床的特徴について報告する。

## 対 象

2003年12月から2009年2月まで当院において、トラスツズマブが投与された連続129症例 (全例女性) のうち、EFが低下したが進行乳癌のため全身状態が不良で歩行不能な2例を除外した。残りの127例中、本剤を投与中にMモード心エコー法から求めたEFが本剤投与前より10%以上かつ55%以下に低下した6例を対象とした。EFの低下しなかった121例をEF非低下群とした。当院では本剤を投与するにあたり、原則として全例に本剤開始時および投与中は3から6カ月毎に心エコー法を行い、EFが55%以下に低下したら本剤の投与を中止している。数%の例には乳癌の胸壁転移や心エコー法の明瞭な画像が得られないために適時心プールシンチグラフィを行ってEFを求めた。

\*新潟県立がんセンター新潟病院内科  
951-8566 新潟市中央区川岸町 2-15-3  
E-mail: okada@niigata-cc.jp

2009年7月14日受付, 2009年8月24日改訂, 2009年9月9日受理

## 方法

EFが低下した対象6例の臨床的特徴を調べ、次にEF非低下群121例と比較検討した。数値は平均±標準偏差で示した。

## 結果

6例とも高血圧や虚血性心疾患などを含め、心血管系の疾患を有しなかった。EF低下時、感染症などもなく歩行可能な状態であった。6例のEF低下時のヘモグロビン値は8.6 g/dlから15.2 g/dl、平均 $11.3 \pm 2.5$  g/dl、総蛋白値は6.4 g/dlから7.8 g/dl、平均 $7.1 \pm 0.5$  g/dlと保たれ、血清クレアチニン値は全例1.0 mg/dl未満であった。

6例のなかで唯一心不全症状を訴えた症例1の経過を図1に提示する<sup>3)</sup>。症例は45歳女性。HER2蛋白3<sup>+</sup> (過剰発現)の進行した左乳癌のため、2006年9月27日からアントラサイクリン系薬剤であるエピルビシン90 mg/m<sup>2</sup>とサイクロフォスファミド600 mg/m<sup>2</sup>を3週間ごとに11月29日まで計4コース投与された。12月20日からトラスツズマブ141 mg (初回のみ282 mg)とタキサン系抗癌剤であるドセタキセルが1週間ごとに投与された。2007年1月5日の心エコー法では、左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic dimension: EDD) 54 mm, EF 71%, 弁や心筋壁に異常を認めなかった。4月8日の心エコー法では、EDD 56 mm, EF 56%であった。8月上旬から労作時に息切れを自覚するようになったため、トラスツズマブは8月8日以降中止された。8月15日の心エコー法にてEFが37%に低下したために、循環器内科を8月29日に受診した。受診時、身長161 cm, 体重70.5 kg, 血圧120/76 mmHg, 脈拍数96/分, 整。心肺腹部に異常所見なし。浮腫や頸静脈の怒張を認めず、胸部X線写真では肺うっ血像なく心胸比56%の心拡大が認められた。EDD 61 mm, EF 33%, BNP 523 pg/mlであった。トラスツズマブの総量は3,948 mgであった。心不全の診断でフロセミド20 mg, スピロラクトン25 mg, カンデサルタン8 mgを投与した。以後、息切れは徐々に軽快消失し、10月17日にはEDD 59 mm, EF 57%, BNP 141.3 pg/mlに改善した。図2にMモード心エコー図を提示する。2008年2月8日にフロセミド, スピロラクトン, カンデサルタンをすべて中止したが、以後も良好である。

症例2. 58歳女性。2004年12月に両側乳癌の手術を受けたが、骨転移が発見され2006年1月から5月までエピルビシン360 mg/m<sup>2</sup>が投与された。2007年7月からトラスツズマ

ブが投与されたが、11月にEFが50%に低下したため中止された。総量は6,696 mgであった。中止時、身長162 cm, 体重58 kg, 血圧108/62 mmHg, 心拍数82/分であった。翌年に乳癌が進行して全身状態が悪化したために以後心エコー法は行われなかった。

症例3. 59歳女性。左乳癌の肺転移のため2003年12月から2005年10月までトラスツズマブが投与された。2006年2月から2007年7月までエピルビシン842 mg/m<sup>2</sup>が投与された。同年12月からトラスツズマブが再開されたがEFが51%に低下したために2008年3月に中止された。総量は13,205 mgであった。中止時、身長156 cm, 体重55 kg, 血圧91/69 mmHg, 心拍数66/分であった。中止14カ月後もEFは55%とほとんど回復しなかった。

症例4. 49歳女性。2008年2月から6月まで骨転移を伴った右乳癌のために1,504 mgのトラスツズマブが投与された。9月にEFが53%に低下し中止した。低下時、身長160 cm, 体重47 kg, 血圧121/74 mmHg, 心拍数53/分であった。10月にEFは58%に、翌年の3月には66%に回復した。

症例5. 82歳女性。2007年12月に左乳癌術後の腋窩リンパ節再発のため2008年1月から4,613 mgのトラスツズマブが投与されたが、11月にEFが43%に低下したために中止された。身長148 cm, 体重53 kg, 血圧110/55 mmHg, 心拍数65/分であった。翌年1月にEFは66%に回復した。

症例6. 34歳女性。進行した左乳癌のため2005年4月から6月までエピルビシン360 mg/m<sup>2</sup>が投与された。2007年12月に肺脳転移が出現したために2008年2月からトラスツズマブが4,900 mg投与された。EFが49%に低下したために同年11月に中止された。身長163 cm, 体重62 kg, 血圧118/81 mmHg, 心拍数81/分であった。翌年2月にEFは53%に、3月には61%に回復した。

6例の臨床的特徴を表1ならびに表2に示す。年齢は平均 $54.5 \pm 16.3$ 歳であった。投与されたトラスツズマブの総量は $5,811 \pm 3,994$  mgであった。トラスツズマブの投与以前に、アントラサイクリン系薬剤の一種であるエピルビシンが4例に投与されていた。4例のエピルビシンの総量は $481 \pm 241$  mg/m<sup>2</sup>であった。タキサン系抗癌剤は全例に投与されていた。心エコー図所見は、いずれの例でも開始時は異常がみられなかったが、投与中に全例において左心室の壁運動がび漫性に低下した。症例2, 4, 5, 6の4例においては特に前壁中隔の運動が低下した。左室径は症例1において拡張

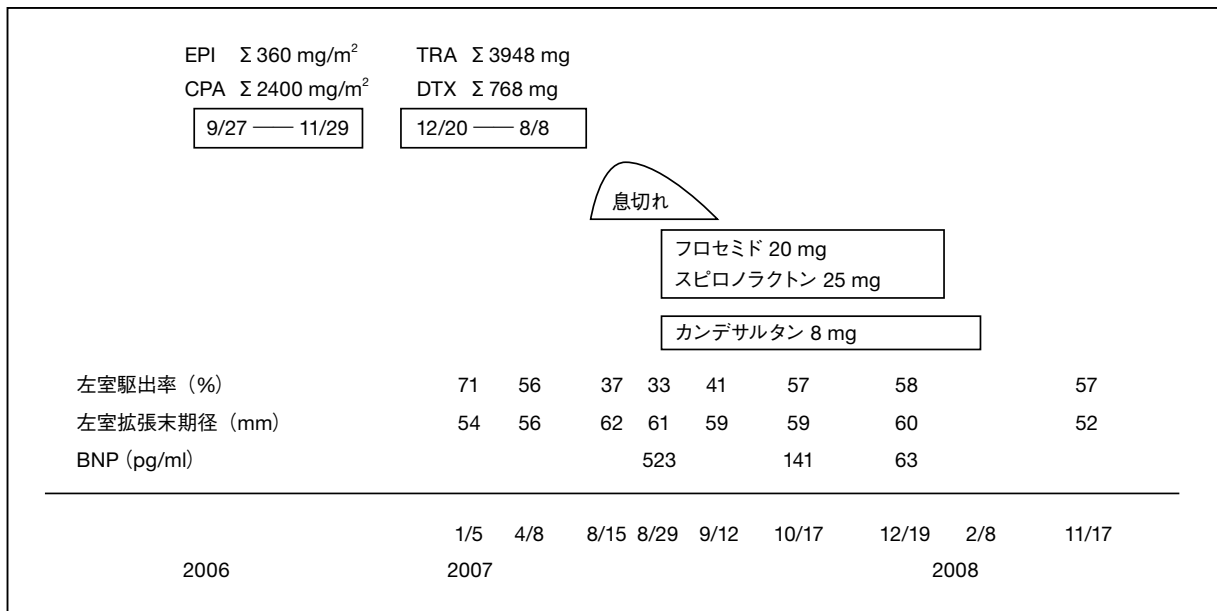


図1 症例1の臨床経過.

EPI: エピルピシン, CPA: サイクロフォスファミド, TRA: トラスツズマブ, DTX: ドセタキセル.

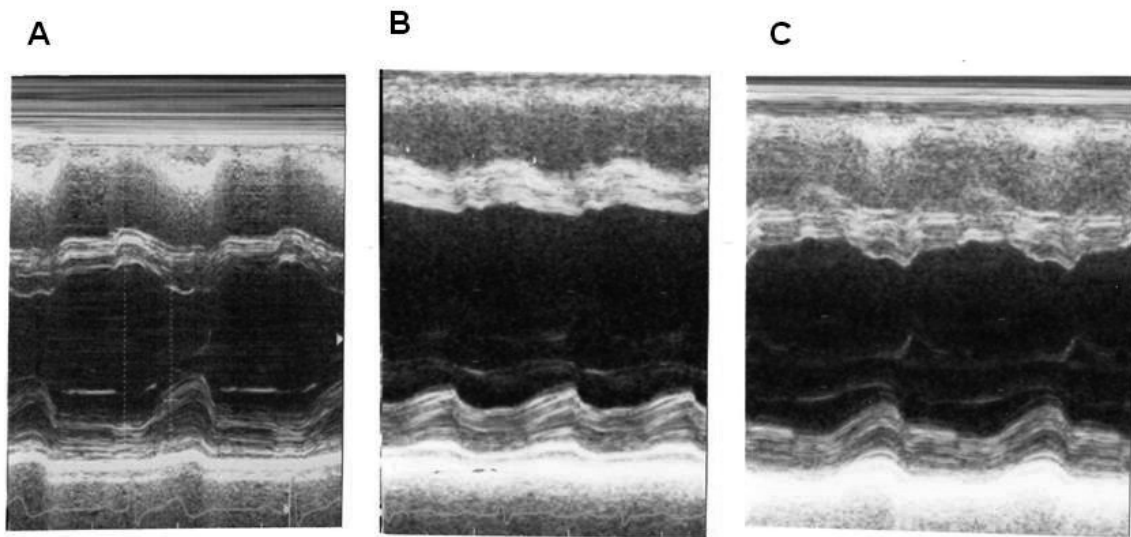


図2 症例1のMモード心エコー図.

A: 2007年1月5日トラスツズマブ開始時. 左室拡張末期径 54 mm, 左室駆出率 71%. B: 2007年8月29日 3,948 mg 投与後. 左室拡張末期径 61 mm, 左室駆出率 33%. C: 2007年10月17日中止後. 左室拡張末期径 59 mm, 左室駆出率 57%.

表1 トラスツズマブに関連した心機能低下例.

症例	年齢	トラスツズマブ (mg)	エピルビシン (mg/m <sup>2</sup> )	タキサン の有無	EF (%)			EDD* (mm)
					開始時	最低値	回復時	
1	45	3,948	360	有	71	33	57	54
2	58	6,696	360	有	62	50	未測定	49
3	59	13,205	842	有	64	51	55	53
4	49	1,504	0	有	66	53	66	54
5	82	4,613	0	有	74	43	66	53
6	34	4,900	360	有	76	49	61	51

\* EDD：開始時の左室拡張末期径.

表2 EF低下群と非低下群の比較.

	年齢	トラスツズマブ (mg)	アントラサイクリン の投与 (%)	タキサン 投与 (%)	開始時の EF (%)	開始時の拡張末期径 (mm)
EF低下群 n = 6	54.5 ± 16.3	5811 ± 3994	66.7	100	68.8 ± 5.7	52.3 ± 2.0
EF非低下群 n = 121	53.5 ± 11.2	6443 ± 6564	55.4	84.1	72.4 ± 5.3	45.6 ± 4.8

	体表面積 (m <sup>2</sup> )	Hb (g/dl)
EF低下群 n = 6	1.56 ± 0.11	12.5 ± 1.1
EF非低下群 n = 121	1.52 ± 0.13	12.0 ± 2.0

した。EFはトラスツズマブの投与前が68.8 ± 5.7%、投与後のEFは46.5 ± 7.4%、中止後のEFは61.0 ± 5.0%に回復した。心不全症状がみられたのは症例1だけであった。症例1以外では本剤を中止するだけで心不全治療薬の投与は行われなかった。症例1, 4, 5, 6は本剤中止後、EFは10%以上回復した。また、6例中、不整脈が問題になった例はなかった。症例6の安静時<sup>99m</sup>Tc心筋シンチグラフィ短軸像を図3に示す。EFが低下したときには、前壁中隔の<sup>99m</sup>Tcの取り込みが低下した。

次に、EFが低下しなかった例との比較を表2に示す。EF低下例が6例と少数であったために、いずれの項目も統計学的な有意差検定は困難であった。EF非低下群の年齢

分布は31歳から75歳、平均53.5 ± 11.2歳であり、EF低下群とは差がみられなかった。EF非低下群の投与されたトラスツズマブの総量は216 mgから30,576 mg、平均6,443 ± 6,564 mgであり、むしろEF低下群より多い傾向であった。アントラサイクリン系薬剤（エピルビシン49例、アドリアマイシン18例）の投与割合とタキサン系薬剤の投与割合はEF低下群で高い傾向がみられた。トラスツズマブ開始時のEF値は、EF非低下群では60%から85%、平均72.4 ± 5.3%とEF低下群より高い傾向がみられた。開始時のEDDは、EF非低下群では36 mmから58 mm、平均45.6 ± 4.8 mmとEF低下群より小さな傾向であった。体表面積ならびにHb値は両群間に差はないと考えられた。

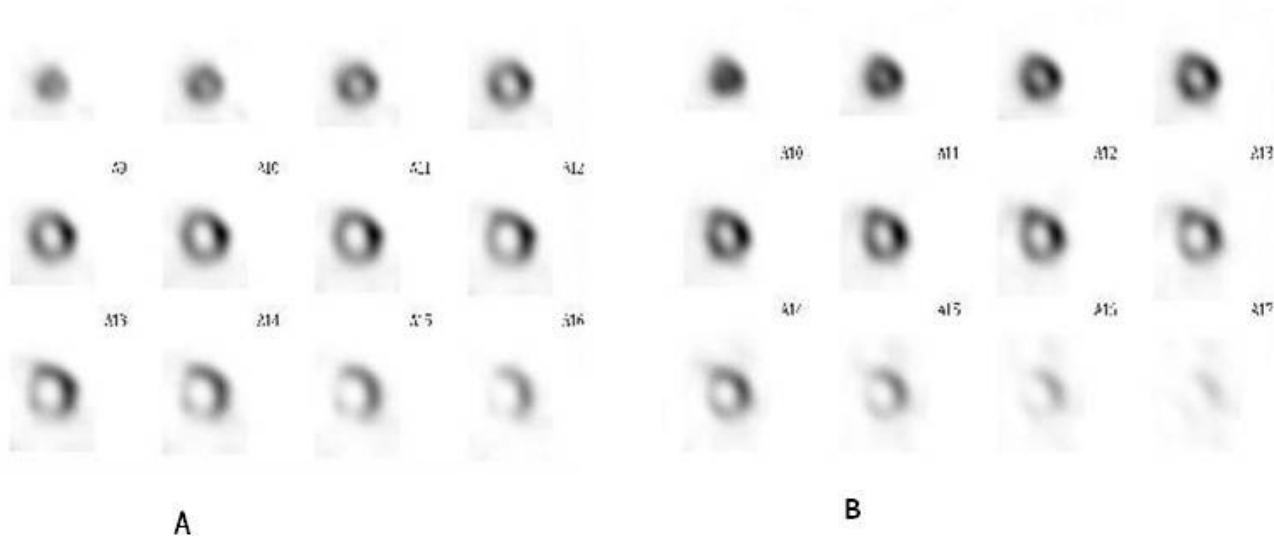


図3 症例6の安静時<sup>99m</sup>Tc心筋シンチグラム(短軸像).

A: 2008年11月19日トラスツズマブ4,900 mg投与後. 左室駆出率49%. 前壁中隔に集積低下を認める.  
 B: 2009年3月31日中止後. 左室駆出率61%.

## 考 察

欧米で報告されているトラスツズマブに関連した心障害のうち、無症候性心機能低下は投与された患者の3%から17%に、症候性心不全は1%から11%に生ずる<sup>4-6)</sup>。アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴を有すると心機能低下が27%に生ずるといふ報告もある<sup>7)</sup>。本剤の中止後、心機能EFは約80%の例が回復して予後は良好といわれているが、少数ながら心不全死例も報告されている。

トラスツズマブに関連した心障害を来しやすい危険因子としては、アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴、基礎心疾患、高齢、投与前のEF低値、タキサン系抗癌剤の投与などが欧米では報告されている<sup>4-8)</sup>。特にアントラサイクリン系抗癌剤の投与歴がいずれの報告でも一致した危険因子であった。一方、トラスツズマブの総量は関係しないといわれている。

トラスツズマブに関連した心機能低下が発症する機序については、心臓が種々のストレスにさらされて傷害を受けた状態から回復してゆく過程にHER2レセプターからのシグナルが非常に重要な働きをする<sup>9)</sup>。アントラサイクリンによる心毒性から

の回復にも重要であるらしい。HER2レセプターからのシグナルの欠如したマウスでは心収縮能低下、心室の拡張などが認められる<sup>10)</sup>。また、胎児の心臓の発育にも重要な働きを有することがわかった<sup>11)</sup>。トラスツズマブはこのようなHER2レセプターシグナルを介した心保護作用を阻害する。

今回の自験例の検討では、トラスツズマブが投与された127例中6例、4.7%にEFの低下がみられた。127例の56%にアントラサイクリン系抗癌剤が前投与されていたが、より高頻度に投与されていればEF低下例が増加した可能性が高い。EFは心に対する負荷に左右されるために、全身状態の不良な例は除外し、心血管系疾患を有した例や高度貧血ならびに腎不全例も含まれなかった。また、エピルピシシンは総量が850 mg/m<sup>2</sup>では心不全の発生が3.1%と少数であると欧米では報告されている<sup>12)</sup>。以上より、6例のEFの低下は他にEFを低下させる原因が存在しないことから、トラスツズマブに関連した低下と考えられる。左心室の壁運動はび漫性に低下し、心筋壁の厚さは正常範囲内であった。EFの低下が高度になると左心室は拡張して拡張型心筋症と同様の形態を示した。

心エコー図ならびに図3から特に前壁中隔が障害されやすいと考えられたが、その原因は不明である。トラスツズマブによるEF低下例の予後は、5例中4例においてEFが回復したことから欧米の報告と同様に良好と考えられる。

自験例ではトラスツズマブによるEFの低下の危険因子に、年齢、トラスツズマブの総量は該当しないように思われる。アントラサイクリン系抗癌剤ならびにタキサン系抗癌剤の投与歴、本剤開始時のEF低値とEDDの拡張は危険因子である可能性があるが、症例数が少ないため断定はできない。潜在的に心機能が低下している例に本剤を投与したときEFが低下しやすい可能性がある。

本剤によるEFの低下の診断に確定的な手段はない。心筋生検でも特徴的な所見は得られず、ほとんど正常な組織像といわれている<sup>6,13)</sup>。トラスツズマブを投与中に上記のような心エコー図所見が得られ、他に心機能低下を来たす原因を除外することにより診断する。タキサン系抗癌剤自体には心毒性はないといわれているが、アントラサイクリン系抗癌剤による心毒性との鑑別が必要である。アントラサイクリン系抗癌剤による心障害は心筋細胞変性が限局的かつ炎症所見がないなどの病理組織像を呈し、その診断に心筋生検が有用といわれているが<sup>14)</sup>、無症状のEF低下例に心筋生検を行うのは非現実的である。アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴が鑑別に有用である。アドリアマイシンは投与量が500 mg/m<sup>2</sup>以下では心不全を発生する確率は低く、最終投与から心不全を発生させるまでの期間は0日から231日、平均33日との報告がある<sup>15)</sup>。既述したようにエピルピシンは総量が900 mg/m<sup>2</sup>以下では心不全の発生は少数であると報告されている<sup>12)</sup>。トラスツズマブを中止数カ月以内にEFが改善すれば、本剤に関連した心機能低下が強く疑われる。

当院外科では本剤を投与するにあたり、投与中に心エコー法をモニターして、EFが55%以下に低下したら中止しているが、欧米の報告ではより低値になるまで投与を続けている<sup>6,16)</sup>。予後が良好なことからEFがかなり低値になるまで投与を継続できると思われる。

トラスツズマブではないが、抗癌剤の心毒性の早期発見にトロポニンI<sup>17)</sup>やN-terminal pro-B-type natriuretic peptide<sup>18)</sup>の測定が有効であると報告されている。自験例ではそれらを測定しなかったが、今後トラスツズマブにおいても検討する価値が十分あると考えられる。

## 結 論

日本人におけるトラスツズマブに関連した心機能低下の形態は拡張型心筋症に類似したが、特に前壁中隔の運動が低下する傾向であった。本剤を中止後は、EFが5例中4例において回復し、予後は良好であった。心機能低下は年齢やトラスツズマブの投与量とは無関係な傾向であった。アントラサイクリン系抗癌剤やタキサン系抗癌剤の投与歴を有する例やEF低値ならびにEDDが大きな例には、トラスツズマブによる心機能低下が発生しやすいと考えられる。本剤に関連した心機能低下の発見に心エコー法によるEFのモニターは非常に有用である。

## 文 献

- 1) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
- 2) Paik S, Hasan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, Schlessinger J, Lippman ME, King CR. Pathologic finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-112.
- 3) Okada Y, Okura Y, Kanbayashi C, Sato N. A case of heart failure due to trastuzumab. *J Cardiol Jpn Ed* 2009; 3: 31-34.
- 4) Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, Panageas KS, Arroyo C, Valero V, Currie V, Gilewski T, Theodoulou M, Moynahan ME, Moasser M, Sklarin N, Dickler M, D'Andrea G, Cristofanilli M, Rivera E, Hortobagyi GN, Norton L, Hudis CA. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-2595.
- 5) Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand J, Broglio K, Hess KR, Michaud LB, Gonzalez-angulo AM, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4107-4115.
- 6) Suter TM, Procter M, Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, Perren T, Passalacqua R, Bighin C, Klijn JG, Ageev FT, Hitre E, Groetz J, Iwata H, Knap M, Gnant M, Muehlbauer S, Spence A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1-8.
- 7) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.

- 
- 8) Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 197–203.
  - 9) Panjath GS, Jain D. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction. *Nuclear Medicine Communications* 2007; 28: 69–73.
  - 10) Crone SA, Zhao Y, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, Peterson KL, Chen J, Kahn R, Condorelli G, Ross J, Chien KR, Lee K. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nature Med* 2002; 8: 459–465.
  - 11) Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378: 394–398.
  - 12) Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502–3508.
  - 13) Ewer MS, Vooletich MT, Durand J, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820–7826.
  - 14) Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865–872.
  - 15) von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–717.
  - 16) Smith KL, Dang C, Seidman AD. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 619–629.
  - 17) Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–2754.
  - 18) Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Leon M, Civelli M, Martinelli G, Cipolla CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 51: 1405–1410.