

血液疾患におけるアントラサイクリン系 抗がん剤の累積投与量と心毒性発現

板垣文雄^{*1}, 菅 真悠子¹, 本間真人^{1,2}, 長谷川雄一²,

小島 寛², 神林泰行¹, 幸田幸直^{1,2}

筑波大学附属病院薬剤部¹

筑波大学大学院人間総合科学研究科²

Cumulative Dose of Anthracycline and Cardiotoxicity in Patients with Hematologic Malignancy

Fumio Itagaki^{*1}, Mayuko Kan¹, Masato Homma^{1,2}, Yuichi Hasegawa²,

Hiroshi Kojima², Yasuyuki Kambayashi¹ and Yukinao Kohda^{1,2}

Department of Pharmacy, Tsukuba University Hospital¹

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba²

〔Received August 2, 2007
Accepted December 25, 2007〕

Anthracycline (AC) induced cardiotoxicity is a dose limiting factor in anti-cancer chemotherapy including AC. It has been reported that AC induced cardiotoxicity increases when the cumulative dose exceeds 500 mg/m² (calculated as doxorubicin). In view of this, we investigated accumulation rates in 59 patients with hematological malignancies, and estimated the time taken for it to reach 500 mg/m² for the 3 major regimens of high-CHOP, CHOP and VAD, to Compare the differences between predicted values calculated from the initial dose of AC for each regimen. The relationship between the cumulative dose of AC and cardiotoxicity for several chemotherapies including AC was also investigated.

The accumulation rate of AC was 1.37 (0.17–3.14) mg/m²/day and the cumulative dose of 500 mg/m² would be reached 170, 231 and 495 days after starting high-CHOP, CHOP and VAD, respectively, which was 10–27% longer than the times predicted on the basis of the initial dose of AC for each regimen. A positive correlation was found between electrocardiographic QTc and cumulative dose of AC ($r=0.448$, $p<0.05$). As two of five patients in whom the cumulative dose reached 500 mg/m² of AC developed cardiomyopathy, AC cardiotoxicity should be intensively monitored 170–495 days after starting the chemotherapies such as high-CHOP, CHOP and VAD, when the cumulative dose is approaching 500 mg/m².

Key words — anthracycline, cumulative dose, cardiotoxicity, hematologic malignancy

緒 言

アントラサイクリン(AC)系の抗がん剤は、固形がん、白血病、悪性リンパ腫などの治療に広く用いられているが、副作用の心毒性が適応上の問題となっている^{1–5)}。AC系抗がん剤の慢性の心毒性は不可逆的であり、一定の累積投与量(ドキソルビシンに換算して 500 mg/m²)に到達すると、その発現頻度が上昇することから、患者ごとに累積投与量をモニタリングすることが安全な化学療

法を施行する上で重要である¹⁾。化学療法開始時のAC系抗がん剤の投与量と投与サイクル数の単純な計算から、累積投与量が危険域に到達するまでの期間を推定できれば心毒性の発見が容易となる。しかし、患者の病状の変化や抗がん剤による有害事象の発現などにより、AC系抗がん剤の投与量を変更したり、休薬期間を延長せざるを得ない状況がしばしば出現し、危険域に到達する期間は患者によって異なる。

今回、血液疾患に対する化学療法において、AC系抗がん剤の累積速度の実態を調査し、累積投与量が500

* 茨城県つくば市天久保 2-1-1 ; 2-1-1, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8576 Japan

mg/m²に到達する期間のバラツキを調査した。また、主要な化学療法レジメンである high-CHOP, CHOP および VAD において、累積投与量が危険域に到達する期間がレジメンからの予測値に比べてどの程度延長しているかを調査した。あわせて AC 系抗がん剤の累積投与量と心毒性の発症との関係を検討したので報告する。

方 法

1. 対象患者

1992 年 2 月から 2005 年 5 月に、AC 系の抗がん剤(ドキソルビシン, アクリルビシン, イダルビシン, エピルビシン, ダウノルビシン, ピラルビシンおよびミトキサントロン)を投与した血液疾患 59 名(男性:32 名, 女性:27 名, 年齢:55.1±15.5 歳, 体表面積:1.53±0.17 m²)を対象とした(表 1)。疾患の内訳は、非ホジキンリンパ腫 41 名, 多発性骨髄腫 7 名, 白血病 7 名, ホジキンリンパ腫 4 名であった。また、レジメンの内訳は、CHOP (シクロホスファミド 750 mg/m², 1 日目; ドキソルビシン 50 mg/m², 1 日目; ビンクリスチン 1.4 mg/m², 1 日目; プレドニゾロン 100 mg/body, 1~5 日目; 21 日周期)19 名, VAD(ドキソルビシン 9 mg/m², 1~4 日目; ビンクリスチン 0.4 mg/body, 1~4 日目; デキサメタゾン 40 mg/m², 1~4, 9~12, 17~20 日目; 28 日周期)7

名, high-CHOP(シクロホスファミド 2000 mg/m², 1 日目; ドキソルビシン 70 mg/m², 1 日目; ビンクリスチン 1.4 mg/m², 1 日目; プレドニゾロン 100 mg/body, 1~5 日目; 21 日周期)5 名, ABVD(ドキソルビシン 25 mg/m², 1, 15 日目; プレオマイシン 10 mg/m², 1, 15 日目; ビンブラスチン 6 mg/m², 1, 15 日目; ダカルバジン 375 mg/m², 1, 15 日目; 28 日周期)4 名, THP-CVP(シクロホスファミド 500 mg/m², 1 日目; ピラルビシン 30 mg/m², 1 日目; ピンデシン 1.5 mg/m², 1 日目; プレドニゾロン 40 mg/body, 1~5 日目; 21 日周期)4 名, その他のレジメンや複数のレジメンを施行した患者は 20 名であった。なお、本研究は、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

2. AC 系抗がん剤の累積速度と心毒性の発現

AC 系抗がん剤の投与期間と累積投与量を診療録より調査し、AC 系抗がん剤の累積速度(=累積投与量/化学療法開始後の休薬期間を含む期間)を求めた。また、この値から累積投与量が 500 mg/m²に到達するまでの期間を推定した。なお、ドキソルビシン以外の AC 系抗がん剤の累積投与量は、須永らの換算係数⁶⁾(アクリルビシン, ×0.27; ダウノルビシン, ×0.56; ミトキサントロン, ×3.13; エピルビシン, ×0.56)を用いて、すべてドキソルビシンの投与量に換算した。心毒性の発現につ

表 1. 患者背景

	解析対象	(心電図所見あり)
総人数 (名)	59	(30)
男/女	32/27	(14/16)
年齢 (歳) *	55.1±15.5	(54.1±18.4)
体表面積 (m ²) *	1.53±0.17	(1.54±0.17)
疾患名		
非ホジキンリンパ腫	41	(24)
多発性骨髄腫	7	(2)
白血病	7	(1)
ホジキンリンパ腫	4	(3)
化学療法レジメン		
CHOP	19	(8)
VAD	7	(2)
high-CHOP	5	(4)
ABVD	4	(3)
THP-CVP	4	(3)
その他	20	(10)
アントラサイクリン系抗がん剤 投与期間 (日) **	118 (20-1498)	(151 (21-1498))

* 平均値±標準偏差、** 中央値(範囲)

いては診療録より調査し、心電図所見の得られた30名について累積投与量とQTc値の変化の関係を調査した。

3. 統計処理

データは中央値(範囲)で示した。また、二群間の比較はMann-WhitneyのU検定を行い、危険率5%未満を有意水準とした。

結 果

1. AC系抗がん剤の累積速度

血液疾患患者59名を対象とした、AC系抗がん剤の投与期間の中央値(範囲)は118日(20~1498日)であり、累積投与量は278 mg/m² (34~760 mg/m²)であった(図1Aおよび1B)。累積速度は1.38 mg/m²/日(0.17~3.14 mg/m²/日)であり、最も速い症例と最も遅い症例の間では約18倍の差があった。また、この値から推定した累積投与量が500 mg/m²に到達する日数は、159~2941日であった。

主な化学療法レジメンであるhigh-CHOP, CHOPおよびVADにおける累積速度の中央値(範囲)は、high-CHOP 2.94 mg/m²/日(0.51~3.14 mg/m²/日)、CHOP 2.16

mg/m²/日(1.23~2.63 mg/m²/日)およびVAD 1.01 mg/m²/日(0.34~1.38 mg/m²/日)であり(表2)、同一レジメンであっても症例により、累積速度に2.1~6.2倍の差がみられた。また、累積投与量が500 mg/m²に到達する期間の中央値(範囲)は、high-CHOP 170日(159~980日)、CHOP 231日(190~407日)、VAD 495日(362~1471日)と推定され、最小値は、それぞれのレジメンの投与量とサイクルの日数から計算した予測値とほぼ同じであったが、中央値では予測値よりhigh-CHOPで13%、CHOPで10%およびVADで27%延長していた。

2. AC系抗がん剤の累積投与量と心毒性の発現

AC系抗がん剤の累積投与量と心電図QTc値の関係を図2に示した。累積投与量の増加に伴ってQTc値は延長し、両者の間には正の相関関係が認められた(図2, $r=0.448$, $p<0.05$)。1例にかけ離れた値(QTc値613 msec)がみられたが、この症例を除いた相関は $r=0.378$ ($p<0.05$)であった。なお、心機能の精査からこの症例では臨床的に問題がなかった。

累積投与量が500 mg/m²を超えた5名と500 mg/m²未満の25名の二群間でQTc値を比較すると、化学療法開始前に差は認められなかったが、化学療法施行後では

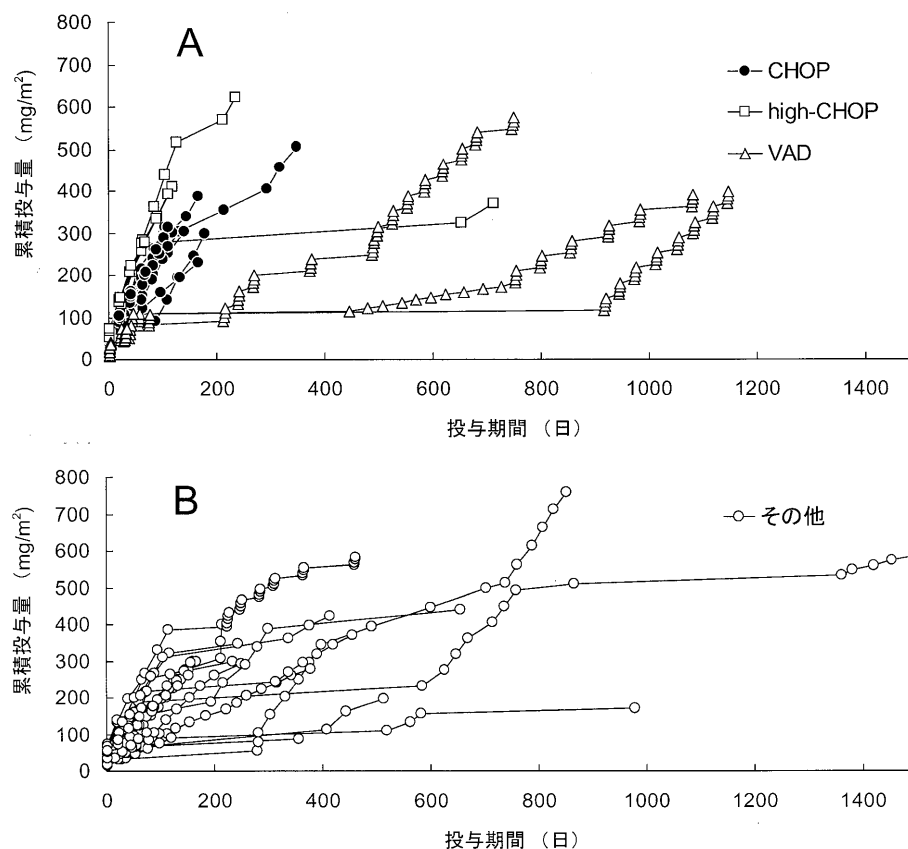


図1. CHOP, high-CHOP および VAD(A)とその他のレジメン(B)におけるAC系抗がん剤の投与期間と累積投与量

表 2. 主な化学療法レジメンにおける AC 系抗がん剤の投与期間, 累積投与量および累積速度

化学療法レジメン	n	AC系抗がん剤			
		投与期間 (日)	累積投与量 (mg/m ²)	累積速度 (mg/m ² /日)	500 mg/m ² に到達する 推定期間(日)
high-CHOP	5	118 (61-713)	392 (258-623)	2.94 (0.51-3.14)	170 (159-980)
CHOP	19	104 (20-348)	268 (101-507)	2.16 (1.23-2.63)	231 (190-407)
VAD	7	78 (29-1148)	107 (70-574)	1.01 (0.34-1.38)	495 (362-1471)
					中央値 (範囲)

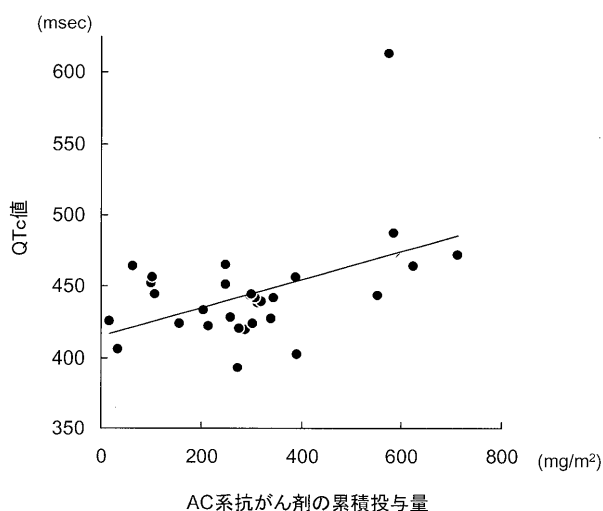


図 2. AC 系抗がん剤の累積投与量と心電図 QTc 値の関係
($n=30$, $r=0.448$, $p<0.05$, 回帰式; $y=0.0979x+415.4$)

累積投与量が 500 mg/m² を超えた群で有意に高い値を認めた[中央値(範囲); 438(393~465)msec vs. 472(443~613)msec, $p<0.05$](表 3). また, 累積投与量が 500 mg/m² を超えた患者 5 名のうち 2 名で心筋症を認めた. そのうち 1 例は, 陳旧性心筋梗塞の既往があり, 累積投与量が 443 mg/m²(607 日)と 494 mg/m²(713 日)の時点で, それぞれ完全左脚ブロックとたこつば型心筋症を発症した.

考 察

血液疾患に対する化学療法において AC 系抗がん剤の投与実態を調査した結果, AC 系抗がん剤の累積速度は 0.17~3.14 mg/m²/日と大きなバラツキがみられた. このバラツキの要因として, 血液疾患に対するレジメンでは 1 サイクルの治療に用いる AC 系抗がん剤の投与量の

差が挙げられる. 症例数の多い主なレジメンで比較すると, high-CHOP, CHOP および VAD 療法で 1 サイクルの AC 系抗がん剤の投与量は, それぞれ 70 mg/m², 50 mg/m² および 36 mg/m² であり, 1 サイクルの期間から算出される累積速度は 1.29~3.33 mg/m²/日とレジメン間で 2.6 倍の差がみられる. また, 血液疾患では, high-CHOP, CHOP および VAD 療法以外に多種多様なレジメンが使用され, 治療の過程や病状によりレジメンの種類や投与量がしばしば変更になる. そのため, 血液疾患全体としては, AC 系抗がん剤の累積速度に約 18 倍の症例によるバラツキがみられたものと考えられる. この累積速度から血液疾患における AC 系抗がん剤の累積投与量が危険域に到達する期間は, 159~2941 日の範囲に分布することを確認した.

主要な化学療法レジメンである high-CHOP, CHOP および VAD において, 初期投与量を維持したまま化学療法のサイクルを重ねると high-CHOP 150 日, CHOP 210 日および VAD 389 日で累積投与量が 500 mg/m² に到達すると予測される. しかしながら, 実際のがん化学療法では, 患者の病状の変化や抗がん剤による有害事象の発現などの理由により, AC 系抗がん剤の投与量の変更や休薬期間の延長をせざるを得ない状況がしばしばある. また, がん化学療法によって寛解に至り, しばらく経過の後に再発や増悪により化学療法を再開することもあるため, 累積投与量が 500 mg/m² に到達する実際の期間は予測期間よりも延長することが多い. 今回の調査で明らかになった AC 系抗がん剤の累積速度から, 実際の治療では累積投与量が 500 mg/m² に到達するまでの期間の中央値(範囲)は high-CHOP 170 日(159~980 日), CHOP 231 日(190~407 日)および VAD 495 日(362~1471 日)と推定された(表 2). これらの期間のうち最小値は, それぞれのレジメンの投与量とサイクルの日数から単純に計算した予測値とほぼ同じであったが, 中央値では予測値

表 3. AC 系抗がん剤の累積投与量と化学療法の施行前後における QTc 値の変化

	AC系抗がん剤の累積投与量 *		p値
	<500 mg/m ²	≥500 mg/m ²	
患者数	25	5	
AC系抗がん剤の累積投与量 **	275 (16-392)	585 (554-712)	
心電図 QTc値 (msec)			
化学療法施行前	419 (344-457)	414 (406-442)	NS
化学療法施行後	438 (393-465)	472 (443-613)	<0.01

* ドキソルビシンに換算した値、** 中央値(範囲)

より 10~27% 延長していることが明らかになった。特に CHOP に比べて high-CHOP の方が 500 mg/m² に到達するまでの期間にバラツキが大きく、high-CHOP では患者個々のモニタリングがより重要と思われた。

AC 系抗がん剤の累積投与量が危険域に到達する症例に関しては、通常は心毒性のリスクから AC 系抗がん剤を含まない化学療法や治療の選択が試みられる。しかしながら、AC 系抗がん剤の効果が確認されている症例において、AC 系抗がん剤を含まない治療に変更することは病気を増悪させる場合があり、治療による効果と心毒性のリスクを勘案した上で、AC 系抗がん剤の再開を選択することがある。実際に AC 系抗がん剤の累積投与量が 500 mg/m² を超えた 5 名のうち 2 名で心筋症がみられた。岡田らは、AC 療法(ドキソルビシン 60 mg/m², シクロホスファミド 600 mg/m²; 21 日周期)または CAF 療法(シクロホスファミド 500 mg/m², ドキソルビシン 50 mg/m², 5-FU 500 mg/m²; 21 日周期)によるドキソルビシンの投与を受けた乳がん患者において、ドキソルビシンの累積投与量と QTc の間に正の相関関係を認め、うっ血性心不全例の QTc 値は 480 msec 以上であったと報告している⁹⁾。今回の血液疾患を対象とした調査においても、AC 系抗がん剤の累積投与量が増加するにつれて、QTc の延長が認められ(図 2)、累積投与量が 500 mg/m² を超えた 5 例の QTc 値の中央値は 472 msec と、乳がん患者のうっ血性心不全例の文献値⁹⁾とほぼ同じであった。また、心疾患の既往を有する 1 例では、累積投与量が 500 mg/m² に到達する前に心毒性を発症したことから、このような症例では化学療法開始直後から心機能の変動に注意が必要であると考えられた。

以上より、血液疾患患者に対する AC 系抗がん剤を含

む化学療法では、AC 系抗がん剤の累積投与量が心毒性の危険域に到達するまでの期間は 159~2941 日の範囲に分布すること、主な化学療法レジメンである high-CHOP, CHOP および VAD の中央値は 170~495 日目に分布し、それぞれのレジメンから計算した予測値よりも実際の期間は 10~27% 延長すること、心疾患の既往を有する患者では危険域に到達する前に心毒性を発症する可能性があることを明らかにした。これらを勘案して、心機能をモニタリングすることが AC 系抗がん剤の適正使用に重要であると考ええる。

引用文献

- 1) 畠清彦, “がんの薬物療法マニュアル”, 中外医学社, 2005, pp.113-115.
- 2) C. Praga, F. Trave, A. Petroccione, “Clinical measurement in drug evaluation”, ed. by W.S. Nimmo, G.T. Trucker, CRC Press, Florida, 1991, pp.131-142.
- 3) A.P. Launchbury, N. Habboubi, Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity, *Cancer Treat. Rev.*, **19**, 197-228 (1993).
- 4) 岡田義信, 堀川紘三, 佐野宗明, Anthracycline 系薬剤による心毒性の心エコー図による検討, 癌と化学療法, **24**, 585-589 (1997).
- 5) 岡田義信, 佐野宗明, 心電図 QTc 間隔によるアドリアシン心毒性のモニター, 乳癌の臨床, **16**, 538-539 (2001).
- 6) 須永真司, 宮崎浩二, 辻野志穂, 小山真理子, 小池由佳子, 堀江良一, 三浦昇, 田口淳一, 大野實, 中村哲也, 田部章, 東原正明, 黒川清, 米山彰子, 中原一彦, 岩田純一, 荻家利承, ピラルビシン(THP)による心機能障害の臨床的検討, 新薬と臨床, **45**, 1116-1126 (1996).