

## Clinical and Prognostic Relevance of Cardiac Wasting in Patients With Advanced Cancer

-進行癌患者における”Cardiac Wasting”の臨床および予後との関連について-

Lena, A., et al. (2023) J Am Coll Cardiol. 2023 Apr 25;81(16):1569-15867

**背景：**がん患者における（悪液質に伴う）”body wasting”(体性衰弱)は、心臓に影響を与える可能性がある。

**目的：**がん患者における”cardiac wasting”(心臓衰弱)の頻度、程度、臨床的・予後の重要性は不明である。

**方法：**本研究では、ほとんどが進行した活動性の癌であるが、重大な心血管疾患や感染症を持たない患者 300 人を前向きに登録した。これらの患者を、健康な対照被験者 60 人および年齢と性別がほぼ同じ分布の慢性心不全（駆出率 40%未満）患者 60 人と比較検討した。

**結果：**がん患者は、健常対照者や心不全患者よりも左心室（LV）量が少なかった（経胸壁心エコーによる評価：それぞれ  $177 \pm 47\text{g}$  vs  $203 \pm 64\text{g}$  vs  $300 \pm 71\text{g}$ 、 $P < 0.001$ ）。LV 質量は、悪液質を伴うがん患者で最も低かった（ $153 \pm 42\text{g}$ 、 $P < 0.001$ ）。重要なことに、低い LV 質量は以前の心毒性抗がん剤治療の有無とは無関係であった。122 ± 71 日後に 2 回目の心エコー検査を受けた 90 人のがん患者では、LV 質量は  $9.3\% \pm 1.4\%$  減少していた（ $P < 0.001$ ）。追跡調査中に cardiac wasting が見られたがん患者では、心拍出量が減少し（ $P < 0.001$ ）、安静時心拍数は時間の経過とともに増加した（ $P = 0.001$ ）。平均 16 ヶ月の追跡期間中に、149 名の患者が死亡した（1 年全死因死亡率 43%、95%CI : 37%-49%）。LV 質量および身長<sup>2</sup>で調整した LV 質量は、独立した予後規定マーカーであった（いずれも  $P < 0.05$ ）。しかし、LV 質量を体表面積で調整すると、上記の予後への影響がマスクされてしまっていた。癌の予後に関連したカットポイント以下の LV 質量を持つ症例は、全体としての機能低下および身体活動能力の低下と関連していた。

**結論：**低 LV 量は、がんにおける機能低下および全死亡率の上昇と関連する。これらの知見は、がん患者における”cardiac wasting 関連心筋症”という概念の臨床的裏付けとなるものである。

### コメント：

癌患者の予後に、循環器疾患の合併が大きく影響を与えることが知られるようになり、腫瘍循環器学が脚光を浴びるようになってきた。これまでは、抗がん剤による心毒性を中心とした報告が積み上げられてきたが、がん自体の循環器への影響にも注目が集まってきている。癌患者が悪液質になっているとき、いわゆる”cardiac wasting”になり、心不全に似た病態をとることは以前より知られていた。本論文では、具体的に健常人、悪液質を伴わない癌患者、悪液質を伴う癌患者に、心不全患者を加え、LV mass 量の違い、および各患者

の経過による変化をみており、LV mass において心不全患者>健常人> 悪液質を伴わない癌患者 > 悪液質を伴う癌患者、の順で LV mass が低下すること。悪液質を伴う癌患者ではさらに経過中に LV mass の減少がみられることを報告し、大変クリアカットな結果となっている。そして、LV mass が癌患者の予後に係わる独立した因子であることを報告しているが、これまでのような体表面積による補正では、悪液質による体重量の減少によりマスクされてしまうため、体重に依存しない身長等での補正が有用であることを強調している。

“Cardiac wasting”については、以前の review で本研究グループでは癌腫によらず、進行癌の末期におこる”cardiac wasting-associated 心筋症” の概念を提唱している(Anker et al. *European Journal of Heart Failure* (2021)23, 140-144)。彼らの仮説では、癌に伴う炎症反応の亢進、酸化ストレス、局所のホルモン応答の変化などによるものと推定している。通常の心不全が心肥大・心拡大の方向に動くのに対して、cardiac wasting-associated 心筋症では、心腔の拡大はなく、心筋の線維化、アポトーシスが進むことで、心室壁の菲薄化、壁応力の増加、そして LV mass の低下がおきると説明している。なお心不全患者においてもいわゆる”cardiac cachexia”が起こると LV mass が低下するという報告がされている(Florea et al. *International Journal of cardiology* 97(2004)15-20)。

本研究の心エコーデータを具体的にみてみると、癌の悪液質を伴う患者と伴わない患者で LV EF は (63 vs 65%)、中隔壁厚(9.9 vs 10.7 mm)、後壁厚(9.1 vs 9.6mm)、一回拍出量 (43 vs 56 ml)、脈拍 (81 vs 73 bpm)、心拍出量(3.5 vs 4.0 L/min)となっている。病態としては、悪液質患者の心臓の方が、壁が薄く、心腔内の大きさも減少していて、EF 自体は大きな変化がないが、脈拍を上昇させて拍出量を稼ごうとしていても、最終的な心拍出量は悪液質のない患者に比べて低下している状態である。これらの結果が 6 分間歩行や QOL に関する質問など、パフォーマンスにも影響していることは比較的容易に想像できる。

Supplement での心エコーデータをみると、E/E'の値などは有意差を認めておらず、拡張障害がメインの病態ではないと推察される。

考察でも述べられているが、癌による”body wasting”と”cardiac wasting”は必ずしも同時に起こるわけではない。本研究の Editorial でも触れられているが(Asnari *JACC* 81 (2023)1587-1589)、本研究からさらにでてくる Clinical question としては、”cardiac wasting”は改善できるのか?改善できたとしたら予後改善につながるのかという質問になる。”cardiac wasting”があくまで、”body wasting”の進行がすすんで指標でしかない場合は、心臓のデータのみ改善しても予後に影響しない可能性があるが、上記の心エコーデータをみると”cardiac wasting”が患者のパフォーマンスの改善引いては予後改善につながりうるということが十分想定される。いままでは悪液質が起こっているような患者は、予後も短く対処法がないと考え

られ、急性期病院以外での緩和ケアがすすめられることがあり、あまり研究されてこなかった。ただ、抗がん薬の進歩により終末期医療と進行癌医療がまた別物となってきており、後者で悪液質が起こってきていても、まだ予後が数年以上見込める症例、もしくは悪液質が改善されたら、有効な抗がん剤治療ができるような症例がみられるようになった。従って、予後の改善、もしくは QOL の改善と言う意味でも、“cardiac wasting”の改善につながる治療は重要と考えられる。

現在は動物レベルでの知見が主であるが、治療のアプローチとしては、心保護薬・心不全の治療の延長上のアプローチ（βブロッカーなど）と、“body wasting”自体の改善につながるような治療（たとえば癌による全身の炎症・サイトカイン異常状態の改善など）の両面からのアプローチが報告されている。

また、本論文では述べられていないが、“cardiac wasting”では、心筋障害に伴って、不整脈の出現も報告されている。抗がん薬の進歩により、いったん Cachexia を認めた状態でもある程度の予後が期待できる状態になってきている状態では、1年以上の予後が見込めれば、ICD の適応となる場合もあり、今後積極的に議論されるようになってくることが想定される。

いずれにしろ本研究は“cardiac wasting”の概念を浸透させ、新たな治療ターゲットとしての可能性を提示した点で、大変重要な論文といえる。

千葉大学大学院医学研究院 循環器内科学 神田 真人