

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）

大西哲存 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
宮崎彩記子 順天堂大学
山田博胤 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 野中顕子 兵庫県立がんセンター

編集 日本心エコー図学会 ガイドライン委員会

外部評価委員

中谷敏 済生会千里病院
赤石誠 ウェルエイジング京橋 循環器クリニック

目次

第I章	がん治療関連心筋障害：総論	
(1)	背景	P3
(2)	がん治療関連心筋障害における用語の定義	P3
(3)	抗がん剤治療関連心筋障害の分類（⇐:表1）	P3
(4)	抗がん剤治療関連心筋障害の頻度と危険因子（⇐:表2）	P5
(5)	抗がん剤治療関連心筋障害の予後・早期診断の意義	P5
第II章	抗がん剤治療関連心筋障害の診断	
(1)	バイオマーカー	P7
(2)	心エコー図検査（⇐:表3, 4）	P8
i)	左室収縮能	P8
ii)	左室拡張能	P10
iii)	右室機能	P11
(3)	その他のイメージング	P11
第III章	抗がん剤治療を行う患者に対する心エコー図検査のプロトコル（⇐:図1, 表5, 6, 7, 8）	
(1)	抗がん剤治療前の心エコー図検査	P12
(2)	抗がん剤治療中の心エコー図検査	P12
(3)	抗がん剤治療後の心エコー図検査	P14
第IV章	抗がん剤治療による肺高血圧とがん関連血栓症（CAT: Cancer-associated thrombosis）	
(1)	肺高血圧	P17
(2)	血栓症	P17
第V章	放射線治療後の心血管疾患（RIHD）（⇐:図2, 表9）	
(1)	各論	P18
(2)	放射線療法後のフォローアップ	P19
第VI章	実臨床における注意点（⇐:表10）	
(1)	心エコー図指標と計測誤差	P21
(2)	超音波検査室における精度管理	P21
(3)	心エコー図検査における留意点	P21
(4)	適切な治療方針の決定のために	P22
(5)	今後の方向性	P22
	文献	P23
	付表1：疾患別アントラサイクリン系抗がん剤使用レジメとアドリアマイシン換算	P30
	付表2：各抗がん剤におけるフォローアップ心エコー図検査に関する各薬剤の適正使用ガイドの記載事項	P32

第I章 がん治療関連心筋障害：総論

(1) 背景

社会の高齢化に伴いがん患者は経年的に増加傾向である^{1 2 3}が、がんの早期発見および治療法の進歩によりがん患者の予後は改善している。一方で、抗がん剤による心毒性やがん患者における心血管系疾患に関する報告がみられるようになり、がんサバイバー（がんを経験した者）の死因として心血管系疾患が多いことがわかってきた^{4 5 6 7}。

一方、心不全患者においてはがんのリスクが高いという報告もある⁸。実際に、本邦における死因の第一位はがん、第二位は心血管疾患であるが、社会の高齢化とがん治療の進歩により、両方の病態をもつ患者は増加している。このような状況から、がん専門医と循環器医が連携して患者を診療していく体制が必要となってきた。

「腫瘍循環器学（Onco-Cardiology）」の重要性が高まる中、がん治療における心エコー図検査の役割が急速に広がっているが、臨床の現場における対処は施設ごとに様々であり、系統だった指針がないまま手探りで検査を行っているのが現状である。まだエビデンスが不十分な分野ではあるものの、臨床の現場でのおおまかな指針となるものが必要と考えられ、この手引を作成するに至った。

(2) がん治療関連心筋障害における用語の定義

一般的に、がん治療に関係する心血管系の合併症としては、下記の9つがある⁹。

①心筋障害および心不全 ②冠動脈疾患 ③弁膜症 ④不整脈（特にQT延長をもたらす薬剤による） ⑤高血圧症 ⑥血栓塞栓症 ⑦末梢動脈疾患および脳梗塞 ⑧肺高血圧症 ⑨心膜疾患

このうち、がん治療関連心筋障害とは主に①心筋障害および心不全を指す。「CTRCD」という用語がよく使用されるが、がん治療関連心筋障害（= Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction）のことを指す場合もあれば、化学療法（抗がん剤治療）に伴う心筋障害（Chemotherapy-related cardiac dysfunction）の意味で使われる場合もあり、混乱が生じる。用語の定義が定まっていないため、この手引きではCTRCDという用語はあえて使用しない。この手引は、主に抗がん剤治療関連心筋障害の診療に関してのもので、その関連事項として、抗がん剤治療による肺高血圧とがん関連血栓症、および放射線治療後の心血管疾患についても簡単に記載する。放射線療法に伴う心筋障害はRIHD（Radiation-induced heart disease）という用語が用いられ、抗がん剤治療に伴う心筋障害と区別される。

(3) 抗がん剤治療関連心筋障害の分類（表1）

アントラサイクリン系抗がん剤は酸化ストレスなどにより直接的に心筋障害、心筋壊死を惹起する。再生能力のない心筋細胞は「不可逆的」な障害を受け、心筋障害が進展して心毒性を示す。心毒性は用量依存性とされ、しかも指数関数的に上昇する⁴。

一方で、抗HER2抗体薬であるトラスツズマブは、心筋細胞の機能障害をきたすが心筋壊死はきたさず、それらによる心毒性は「可逆的」である。その後登場したスニチニブ、イマチニブ、ソラフェニブなどのチロシンキ

ナーゼ阻害薬は、VEGF や VEGF 受容体を阻害することから血管新生阻害剤とも呼ばれ、心筋障害をきたすが、¹⁰ いずれも心筋壊死をきたさず可逆的であり、用量依存性は認められない。なお、従来 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor: 上皮成長因子受容体) は VEGFR と異なり心毒性が少ないとされてきたが、オシメルチニブは心毒性（心不全合併）が多いと報告された。

前者のアントラサイクリン系抗がん剤による不可逆な障害は Type I、後者の可逆的な障害は Type II と定義された。¹¹ ただし、Type II の薬剤も約 20%は不可逆的とされており、実際には Type I と機序が重なることがある。また実際の抗がん剤治療では、Type I の薬剤と Type II の薬剤を併用する症例は多くあり、その意味でも両者が重なる症例は多い。

薬剤としての心毒性の機序（Type I 不可逆的か Type II 可逆的か）よりも結果としての心毒性・心筋障害が重要であるという考えから、最新の米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインでは Type I、II という表現はされていない。

さらに、ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害剤（ICIs: immune checkpoint inhibitors）による心筋障害も報告されている。¹²

表 1 抗がん剤治療関連心筋障害の分類と特徴

	Type I	Type II
代表的薬剤	アントラサイクリン系抗がん剤（ドキシソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、リポソーム系ドキシソルビシン、ミトキサントロン）	抗 HER2 抗体（トラスツズマブ） チロシンキナーゼ阻害薬（スニチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ）
心筋障害の機序	直接的な心筋細胞壊死 フリーラジカル生成 酸化ストレス/障害	心筋細胞の機能障害 ErbB2 シグナル阻害
心筋障害の自然経過、臨床経過、治療反応性	永続的な心筋細胞障害、初回投与時から始まる。 障害は持続的かつ不可逆的。安定化することもあり	一般的に可逆的な心筋細胞障害、予後良好。 2-4ヶ月で回復する可能性が高い
心筋生検所見	空砲形成 筋原線維錯綜配列 壊死 (超微細構造の異常)	心内膜の変化が報告されている。Type I の薬剤でみられる特徴的な変化は認めない (超微細構造の異常なし)
抗がん剤投与量と心筋障害との関係	蓄積性、用量との相関あり	蓄積性や用量相関性なし
リスク因子	心筋障害や負荷をきたすあらゆる状況 薬剤に対する遺伝的な感受性	トラスツズマブ：アントラサイクリン系薬剤の最近の使用歴 スニチニブ：高血圧症

		イマチニブ：水分貯留傾向 遺伝的な感受性は、薬剤間のばらつきが大きい
--	--	---------------------------------------

文献4) 11) より改変

(4) 抗がん剤治療関連心筋障害の頻度と危険因子

アントラサイクリンとトラスツズマブを併用またはトラスツズマブ単独のレジユメにおいて、心毒性の頻度は、左室機能障害が 4-27%、心不全が 0.4-16%と報告されている。この中でアントラサイクリンとトラスツズマブを同時投与した研究では、左室機能障害が 27%、心不全が 16%と極端に多く、¹³ これを除く研究ではアントラサイクリンとトラスツズマブ投与の間隔が 21-105 日であるが、左室機能障害発生率が 4-18.6%、心不全発生率が 0.4-4%であった。⁴

ICI による心筋障害の頻度は約 1%とまれではあるが、^{12, 14} 劇症型心筋炎による死亡例も報告されている。^{10, 12, 15, 16} 投与後数週間での発症例が多いものの、投与 1 年後に発症した報告もある。リスク因子としては ICI の併用や VEGF 阻害剤などの心毒性の強い抗がん剤との併用および使用歴、ICI による骨格筋炎の併発、心筋障害を伴う心血管疾患の既往、自己免疫疾患の既往、抗心筋自己抗体の腫瘍における発現が挙げられている。治療は高用量のステロイド投与を行うが、前述の通り救命できない症例もある。

危険因子に関しては、循環器系・腫瘍系の各ガイドラインや position paper が発表されている。^{9, 17-19} これらをまとめた抗がん剤治療関連心筋障害発症の主要な危険因子を表 2 に示す。

表 2：抗がん剤治療関連心筋障害発症の危険因子

抗がん剤に伴う危険因子	患者背景の危険因子
高用量アントラサイクリン系抗がん剤（ドキソルビシン 250mg/m ² 以上、エピルビシン 600mg/m ² 以上など） HER2 阻害薬（トラスツズマブなど） VEGFR 阻害薬（パゾパニブなど） BRAF 阻害剤（タブラフェニブなど） 免疫チェックポイント阻害剤	65 歳以上の高齢者または 15 歳未満 冠動脈疾患の既往 慢性心不全・心筋症の既往 高血圧・糖尿病・喫煙・肥満のうち 2 つ以上を有する症例 アントラサイクリン系抗がん剤の既往または同時併用

(5) 抗がん剤治療関連心筋障害の予後・早期診断の意義

アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性は、発症時期によって急性と慢性に分類される。急性心毒性は薬剤投与の直後に起こるが非常に稀で、通常可逆的である。慢性心毒性はさらに、投与 1 年以内に生じる early-onset と、投与数年経って生じる late-onset とに分けられる。アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性に関する報告の多くは後ろ向き研究で、心毒性の定義や追跡期間も異なるため、発症率や予後については大きなばらつき

がある。²⁰ 古い報告ではアントラサイクリンによって心不全を発症した場合、2年生存率が50%以下であると報告^{21, 22}され、Felkerらは、ドキソルビシンによる心筋症は、特発性心筋症や虚血性心筋症の予後よりも不良であると報告している。²³ 一方、2015年に報告されたN=2625の前向き研究²⁴においては、アントラサイクリンによる心毒性（左室駆出率（LVEF）がベースラインより10%ポイント以上低下し、LVEF<50%と定義）の発症率は9%で、発症のタイミングは中央値3.5か月であった（98%が1年以内に発症）。心毒性発症後に心保護薬を開始することで71%は心機能の改善がみられ、11%の患者は心機能が正常化した。すなわち、アントラサイクリンによる心筋障害は不可逆的であるが、早期にACE阻害薬/ARBやβ遮断薬などの心保護薬を投与することで、残存心筋に対する保護作用により、心機能は改善する可能性が示された。また重症心不全に対する非薬物療法も進歩していることから、アントラサイクリンによる心毒性の予後は、以前よりも改善する可能性がある。分子標的薬であるトラスツズマブによる心毒性は一般的に可逆性で予後は良好であるとされている。単独で投与した場合の心機能障害発症はまれだが、アントラサイクリン、パクリタキセル、シクロホスファミドとの併用時に抗がん剤治療関連心筋障害を生じる場合が多い。²⁵ ACE阻害薬/ARBやβ遮断薬などの心不全治療薬によく反応し、トラスツズマブを再開できる場合も多い²⁶ため、経時的な心エコー図検査による左室収縮機能のモニタリングが重要である。

(1) バイオマーカー

i) バイオマーカー測定の意義

抗がん剤治療関連心筋障害におけるバイオマーカーに求められる役割は、リスク層別化と心機能障害の早期発見である。これまでにトロポニン (Tn) とナトリウム利尿ペプチド (BNP / NT-proBNP) を中心に研究されてきた。十分なサンプルサイズを有する前向き研究の結果が不足しており、がんの種類や治療薬別のバイオマーカー測定のタイミングや頻度、最適なカットオフ値など現時点で明らかになっていないことが多いが、欧米のガイドライン^{18,27}では、抗がん剤治療前・治療中・治療後におけるバイオマーカー測定に関しては、推奨度レベル(中)とされている。

EACVI(欧州心血管イメージング学会)のエキスパートコンセンサスでは、心エコー指標に加えて Tn 測定を推奨している。²⁸ 少なくとも、治療開始前に BNP と Tn 値を評価しておくことはリスク評価と経時的変化の比較のために有用であるといえる。

ii) トロポニン

心筋トロポニン (トロポニン I : TnI とトロポニン T : TnT) は心筋障害に特異的なバイオマーカーであり、特に TnI はアントラサイクリンの心毒性に関する研究でよく用いられてきた。最近にはさらに微量の Tn が測定可能な高感度トロポニン (hsTn) が用いられている。Cardinale らが 2000 年に TnI と高用量化学療法の関係についてはじめて報告した。²⁹ この研究は乳がん、リンパ腫、卵巣がんなど様々ながん (N=204) を対象にしており、化学療法のレジメンも多様である。TnI は化学療法開始前、開始直後、12、24、36、72 時間後に計測、心エコー図検査は開始前、1、2、3、4、7 か月後に測定された。TnI が陽性になった群は LVEF 低下の持続が有意に多かった。同研究グループは、より多数 (N=703) を対象として、化学療法直後と 1 か月後に TnI を測定し、TnI が 2 回とも陽性であった群では LVEF の有意な低下と心血管イベントが多かったという報告も行っている。³⁰ さらに、アントラサイクリン系を主体とした高用量化学療法を受けた直後に TnI が上昇した患者をエナラプリル投与群とコントロール群に無作為に割り付け、エナラプリル投与群で心不全発症が有意に抑制されたと報告している (N=114)。³¹ 他の研究グループからは Tn 上昇と心毒性の関係は有意でないという報告もあるが、Tn 測定のタイミング、Tn 測定アッセイの違い、対象患者の数が少ないことなどが相反する結果を導いたと考えられる。

分子標的薬であるトラスツズマブは HER2 陽性乳がんと胃がん患者に用いられるが、Tn 測定の意義に関しては報告が限られている。Sawaya らは、hsTnI 上昇と Global longitudinal strain (GLS) の低下を組み合わせることで、アントラサイクリン、タキサン、トラスツズマブを用いた乳がん患者における心毒性の発症を予測できると報告した (N=81)。³² また Ky らも同様のレジメンで治療を行った乳がん患者 (N=78) において、化学療法開始早期 (3 ヶ月後) の hsTnI 上昇が心筋障害発症と関連があると報告している。³³

免疫チェックポイント阻害薬については、まれではあるが劇症型心筋炎の発症が報告されている。現時点で Tn によるモニタリングの意義は明らかでない。

iii) BNP / NT-proBNP

心室の容量負荷および wall stress によって分泌される BNP / NT-proBNP は、通常の心不全診療において欠かせないバイオマーカーである。高用量化学療法を受けた活動性がん患者において、持続的に BNP が増加した患者は治療 6~12 ヶ月後の LVEF 低下を認めたと報告されている (N=52)。³⁴ またアントラサイクリンを投与されたがん患者において、心血管イベント発症例は有意に発症前の BNP が高かったとも報告されている (N=109)。³⁵ 一方、乳がん患者においては BNP / NT-proBNP は心毒性発症の予測能はないとの報告もある。³⁶ これらの結果を踏まえて、BNP / NT-proBNP は、心毒性の早期発見には有用でないが、治療遠隔期の心機能障害の検出に有用である可能性が高い。BNP / NT-proBNP は年齢、腎機能やがんによる炎症、期外収縮や心房細動のような不整脈の有無にも影響されるということに留意が必要である。

(2) 心エコー図検査

心エコー図検査は、放射線被ばくがなく非侵襲的で、繰り返し施行でき、一般臨床で広く普及しているため、がん治療前の心機能評価、がん治療中~治療後における心機能モニタリングにおいて、最も頻用されている画像検査法である。また本法は、左室および右室のサイズ、心機能(収縮能、拡張能)の評価をするために用いられるだけでなく、虚血性心疾患、弁膜症、大血管疾患、心膜疾患など器質的な心・血管疾患、心臓腫瘍(原発性、転移性)の診断や病態の重症度評価にも頻用される。³⁷ つまり、心エコー図検査は、抗がん剤治療関連心筋障害の診療のみならず、Onco-cardiology における心疾患の診断に広く有用である。

i) 左室収縮能

(a) LVEF

抗がん剤治療関連心筋障害における心機能障害の定義そのものに含まれており、正確な定量評価が求められる。

①計測方法

断層法による心尖部四腔断面および心尖部二腔断面を用いて、収縮末期および拡張末期の左室心内膜境界をトレースして算出するディスク法が推奨される。ただし、ディスク法による LVEF の測定にも問題点があり、必ずしも再現性が良いとは言えない。これらに対する実臨床における対応については後述する(第 VI 章)。米国心エコー図学会 (ASE) / 欧州心血管画像学会 (EACVI) からは 3 次元心エコー図法による LVEF の測定を推奨している。²⁸ 超音波診断装置と自動計測技術の進歩により、左室容積に関しては、3 次元心エコー図法により良好な画像データが取得できれば、ディスク法で求めた値よりも正確で再現性の良い計測値が得られるようになった。³⁸ しかし、ルーチンで 3 次元心エコー図検査を施行している施設は少なく、画質の問題から計測が可能な例に限られること、³⁹ 3 次元心エコー図法による LVEF の正常値はディスク法とは異なり、⁴⁰ 抗がん剤治療関連心筋障害におけるカットオフ値が決まっていないことなどから、現時点では抗がん剤治療関連心筋障害における通常診療において推奨できるレベルではない。

通常抗がん剤治療関連心筋障害はびまん性の左室壁運動異常を呈するが、ある種の抗がん剤は虚血性心疾患の発症リスクを増大させるため、⁴¹ 左室局所壁運動異常をきたす場合がある。左室壁運動は必ずしも一様に低下するわけではないこと、LVEF の正確な定量評価が求められることなどから、eyeball での評価や M モード法による Teichholz 法による評価では不十分と考えられる。

②基準値

2005年に発行されたASE心腔定量ガイドラインでは、LVEFの正常下限値は55%であった。⁴²そのため、抗がん剤治療関連心筋障害の診断基準のLVEFも55%が用いられていた。2015年に刊行された同ガイドラインの最新版では、それ以降の研究結果が加味されて、LVEFの正常下限値が53%と設定された。⁴⁰ESCのposition paperでは、抗がん剤治療関連心筋障害の定義を「LVEFがベースラインよりも10%ポイントを超えて低下し、かつ正常下限値を下回る」とされていることから、⁹「LVEFがベースラインよりも10%ポイントを超えて低下し、かつ53%を下回る」ときに抗がん剤治療関連心筋障害と定義されてきた。しかし、LVEFにおける測定誤差や、さらには左室駆出率の正常値が変動的であることから、「LVEFがベースラインよりも10%ポイントを超えて低下し、かつLVEFが50%を下回る」ときに抗がん剤治療関連心筋障害と定義することとした。(LVEF57%→46%：基準を満たす。LVEF57%→49%、LVEF65%→54%：基準を満たさない)今後、研究が進みエビデンスが蓄積されることにより、この基準値は変化する可能性があるため、アップデートが必要である。また、1つの数字で明確に分けられるわけではないため、この基準を満たしていなくても、LVEFが低下傾向にあれば、フォローアップ期間を短くするなど、実臨床での対応が重要である。

(b) Global longitudinal strain (GLS)

ディスク法によるLVEFの計測誤差は約10%であり、^{43,44}ベースラインから10%低下という抗がん剤治療関連心筋障害の診断基準と等しいことは、大きな問題点である。再現性の問題から、LVEFの値のわずかな変化は必ずしも真の変化とは言えないこともあり、近年、スペックルトラッキング法を用いたGLSが利用されるようになった。GLSは、LVEFよりも心筋障害を感度よく検出でき、かつ、再現性に優れた指標として、欧米の循環器関連のガイドライン^{9,45}だけでなく、米国腫瘍学会のガイドラインでもその使用が推奨されている。

スペックルトラッキング法によるGLSが測定できる環境にない施設では、GLSと同じく左室長軸方向の心筋収縮能を評価した指標であるMモード法で算出し収縮期僧帽弁輪移動距離(MAPSE: mitral annular plane systolic excursion)もしくは組織パルスドプラー法による収縮期僧帽弁輪運動速度(S')での評価も推奨されている。²⁸しかしながら、MAPSE、S'ともに、GLSのように抗がん剤による心毒性を検出するカットオフ値が存在しないため、前回値およびベースライン値と比較して著明な低下が認められれば、潜在性の左室心筋障害を疑うという解釈にとどまる。

①計測方法

GLSは、心尖部3断面(長軸断面、二腔断面、四腔断面)の心周期にわたる動画データから、二次元スペックルトラッキング法を用いて装置に内蔵されたソフトウェアあるいは解析用コンピューターで解析する。左室18分画の各分画の収縮期ストレインを平均した値が、GLSである。

②基準値

日本人のGLSの正常値は、Takigikuらの報告がある。⁴⁶

がん治療開始前のGLS計測によるイベント予測についての報告を表3にまとめた。⁴⁷⁻⁵⁰これらの研究で用いられたGLSのカットオフ値は、16~19%であった。GLSの正常下限値として18%が用いられることが多いことから、16%未満は高リスクで、16~18%は境界域とされる。

表3 治療開始前の GLS によるイベント予測

著者、 出版年	アントラサイク リン投与量、 (*) mg/m ²	がんの種類	症例数 イベント数 イベントの種類	ソフトウェア GLS のカット オフ値	コメント
Mousavi N ⁴⁷ 、 2015	207±99	乳がん、血液腫瘍	158 12 心不全	TomTec 16%	ハザード比 4.7
Rhea IB ⁴⁸ 、 2015	58%で使用、 26%で胸部放射 線療法	血液がん、固形ガン	122 59 全死亡	Vivid 7/Q 18%	
Ali MT ⁴⁹ 、 2016	217 (8-670)	白血病、 悪性リンパ腫	450 28 心不全/心臓死	TomTec 17.5%	AUC 0.89
Hatazawa K ⁵⁰ 、 2018	285±107	悪性リンパ腫	73 10 心不全	QLAB10 19%	AUC 0.77 感度 60%、 特異度 87%

* : ドキソルビシン換算量

抗がん剤投与前と比較して、抗がん剤投与後にベースラインと比較し GLS が相対的に 15%以上低下した症例は (例 : 25%→21% : 16%減で基準を満たす、25%→22% : 12%減で基準満たさず)、たとえ有意な LVEF の低下を認めなくても、抗がん剤による心毒性 (潜在性の左室心筋障害があり) が始まっていると判断すべきとされている。^{9,28} 一方、抗がん剤投与前と比較して、抗がん剤投与後の GLS の相対的な低下が 8%未満であれば、抗がん剤投与による心毒性は認めない (潜在性の左室心筋障害はなし) とされている。²⁸ 各ガイドラインで用いられている抗がん剤治療関連心筋障害のエコー指標による定義を表 4 に示す。

表4 各ガイドラインにおける心エコー図指標による抗がん剤治療関連心筋障害の定義

	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%ポイントを超えて低下 (ASE ガイドラインを引用)	ベースラインよりも LVEF が 10%ポイントを超えて低下	ベースラインよりも LVEF が 10%ポイントを超えて低下し、かつ LVEF <53%となる。比較可能な症例では、GLS の 15%を超えて低下は有意な異常であると考えられる。	ベースラインよりも LVEF が 10%ポイントを超えて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%を超えて低下する。

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:米国心エコー図学会、ESC:欧州心臓病学会、EACVI:欧州心血管イメージング学会

ii) 左室拡張能

左室拡張能指標が、抗がん剤治療関連心筋障害の診断や経過観察、予後予測に有用であるというデータは乏しい。しかし、既存のガイドラインに従って、通常のルーチン検査で行われる系統的な左室拡張能評価とそれに基づく左室充満圧の評価を行うべきである。⁵¹ 抗がん剤の副作用（嘔気、嘔吐、下痢）で負荷条件が変動するため、左室充満圧の推定に E/e'を用いる際に注意を要する。左室充満圧の上昇は心不全の存在を示唆するため、同所見が観察された場合には、症状が顕性でなくとも循環器内科医にコンサルトすることが望ましい。

iii) 右室機能と肺動脈圧

右室機能評価が、抗がん剤治療関連心筋障害の診療に有用であるというデータは乏しい。ダサチニブを含むチロシンキナーゼ阻害薬など肺動脈性肺高血圧のリスクのある治療薬を用いる場合、あるいは、がん関連血栓症が疑われる場合には、右室収縮能の評価が重要となる。また、PTTM（肺腫瘍血栓性微小血管症：Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy）という急性高血圧症を来すがん関連疾患の診断にも心エコー図検査は有用である。

心エコー図検査で、右室拡大や右室収縮能の低下を認めた場合、あるいは肺高血圧が示唆される場合には、循環器内科へのコンサルトが推奨される。

（3）その他のイメージング

i) 心臓核医学（心筋シンチグラフィ）

マルチゲート心電図同期心プールイメージング法により、LVEF が測定できる。これは、99m テクネシウムを赤血球に付着させ、心電図同期をさせてγカメラで撮影し、心臓内のカウントを行う方法である。本法を用いて化学療法中の心機能モニタリングを行うことができ、⁵² ACC、AHA のガイドラインでクラス I A の適応とされている。⁵³ 心毒性の早期発見に有用であるという報告もある。⁵⁴ 再現性もよく、心エコー図検査で LVEF が評価できない場合に有用であるが、被曝と高い医療コストが不利な点である。

ii) 心臓 MRI

現在、左室容積、LVEF の計測ではゴールドスタンダードとされる検査であり、最も正確な左室容積が得られる。⁵⁵ また、心臓 MRI では、心エコー図検査では不可能な心筋性状の評価が可能である。トラスツズマブを投与した乳がん患者において、左室側壁にガドリニウム遅延造影がみられるという報告や、⁵⁶ アントラサイクリンで治療を受けたがんサバイバーの中に、T1 mapping で高信号を示す潜在的な心筋障害を来している例があるという報告がある。⁵⁷

心臓 MRI は、被曝がなく安全性に優れ、正確性、再現性もよい検査であり、抗がん剤治療関連心筋障害の診断以外にもがんの心臓への浸潤や転移の診断にも用いられる。しかし、検査時間が長いことや医療コストの問題があり、施行できる施設が限られている。したがって、心エコー図検査で LVEF の評価が困難な場合に検討されるべきである。

第 III 章 抗がん剤治療を行う患者に対する心エコー図検査のプロトコル

(1) 抗がん剤治療前の心エコー図検査 (表 5、6)

抗がん剤治療前の検査の目的は、心血管病リスクの評価と、起こり得る心血管合併症の予測、ならびに治療経過における心血管合併症の早期診断のためのコントロールデータを取ることであり、表 1 の薬剤および免疫チェックポイント阻害薬を使用する抗がん剤治療の前には、基本全例に行うべきである。

通常的心エコー図検査で測定する項目は全て必須項目である。特に LVEF 計測は抗がん剤治療関連心筋障害の定義そのものにも含まれているため、最重要項目である。また、左室心筋障害のより鋭敏な指標として GLS が推奨されており、計測が可能な施設では GLS も必須項目である。

(2) 抗がん剤治療中の心エコー図検査

(i) フォローアップの頻度 (表 5、6、図 1)

アントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害は、用量依存性が見られるため、投与総量が $240\text{mg}/\text{m}^2$ 以上になれば、心エコー図検査を行い、投与量の追加に伴いフォローアップの心エコー図検査を行う。そのタイミングに関しては、投与量が $50\text{mg}/\text{m}^2$ 追加されるごとの心エコー図検査を推奨されている⁵⁸が、実臨床でこの頻度でフォローアップ検査を行うのは難しい。この手引きでは、がん治療にかかわる医師にも相談し、投与総量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えた時点とした。なお、付表 1 に、疾患別アントラサイクリン系抗がん剤使用レジメとアドリアマイシン換算量を記載した。また、循環器内科医が抗がん剤の投与量が把握しにくい現状もあり、その場合、フォローアップ期間の目安として、3 ヶ月に 1 回程度とし、施設ごとの状況に応じて決定する。最も重要なことは、必要なフォローアップが抜け落ちないようにすることである。

一方で、抗 HER2 抗体薬であるトラスツズマブの心筋障害は用量依存性がみられない。治療中は適正使用ガイドに記載されているように、3 ヶ月毎のフォローアップが望ましい。⁵⁸ また、新規薬剤にも、適正使用ガイドにこのようなフォローアップに関する記載がなされている。ただし、適正使用ガイドに記載のエコー推奨頻度は、エビデンスのあるものばかりではなく多くが各薬剤の試験デザインの際の心エコースケジュールを流用したものであり、適正使用ガイドに記載されている頻度全てでフォローアップ心エコー図検査を行うことは現実的ではない。実臨床においては、臨床症状出現時、胸部 XP や胸部 CT で治療前に比べて心陰影の拡大傾向があるときなど、臨床上必要な時に適宜心エコー評価を考慮する。

前述した抗がん剤治療関連心筋障害の基準を初めて満たした場合、心保護薬の投与および抗がん剤の継続の可否について、腫瘍科と循環器内科で議論する。その際、少なくとも初回は、2 - 3 週以内に一度心エコー図検査をフォローする。その後循環器内科と腫瘍科で相談しながら適宜心エコー図検査をフォローし 抗がん剤治療の中断/再開を決定していく。

フォローアップ間隔に関して、表 2 のリスクファクターなどを考慮して適宜調整する。

表 5 にフォローアップ心エコー図検査の頻度のめやす、表 6 に代表的な抗がん剤について示す。

表5 フォローアップ心エコー図検査の頻度のめやす

	治療前	治療中	治療後
アントラサイクリン系抗がん剤	必須	投与総量（注1）が 240mg/m ² を超えた時点（注2） 500 mg/m ² を超えた時点（注2） 治療終了時	治療終了後6ヶ月、12か月 その後必要に応じて（図1・表6・ 表8参照）
抗HER2抗体薬	必須	3ヶ月毎 治療終了時	治療終了時にLVEF/GLSの低下な ければフォロー終了
HER2以外の分子標的薬	必須	各薬剤の適正使用ガイドの記載(注3) を参考に、临床上推奨された場合(注4) 治療終了時	治療終了時にLVEF/GLSの低下な ければフォロー終了
免疫チェックポイント阻害薬	必須	治療終了時	治療終了時にLVEF/GLSの低下な ければフォロー終了

注1) 上記用量はドキソルビシン換算（例えば、エピルビシンのドキソルビシンに対する心毒性相対頻度は0.66のため、ドキソルビシン240mg/m²はエピルビシンでは約360mg/m²となる）

注2) 抗がん剤の投与量が把握しにくい場合は、フォローアップ期間の目安として、3ヶ月に1回程度とする

注3) 付表2を参照。

注4) 臨床症状出現時、胸部XPや胸部CTで治療前に比べて心陰影の拡大傾向があるときなど。

表6：代表的な抗がん剤におけるフォローアップ時期

	商品名	一般名（略語）	推奨心エコータイミング
アントラサイクリン系	アドリアシン	ドキソルビシン（DXR・ADM・ADR）	治療前、240mg/m ² 、500mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
	テラルビシン	ピラルビシン（THP）	治療前、400mg/m ² 、800mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
	エピルビシン ファルモルビシン	ファルモルビシン（EPI）	治療前、360mg/m ² 、900mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
	ドキシル	ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤（PLD）	治療前、240mg/m ² 、500mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
抗HER2抗体	ハーセプチン	トラスツズマブ	治療前、投与継続中は3ヶ月ごと、終了時
	カドサイラ	トラスツズマブエムタンシン	

HER2 以外の分子標的薬	レンビマ	レンバチニブ	治療前、その後は臨床上推奨された場合*、終了時
	ヴォトリエント	パゾパニブ	
	タグリッソ	オシメルチニブ	
	タフィンラー・メキニスト	タブラフェニブ・トラメチニブ	
	アバスチン	ベバシズマブ	
	スーテント	スニチニブ	
	タイケルブ	ラパチニブ	
免疫チェックポイント阻害剤	ヤーボイ	イビリムマブ	治療前、終了時
	オブジーボ	ニボルマブ	
	キイトルーダ	ペムプロリズマブ	
	ペバンチオ	アベルマブ	
	テセントリク	アテゾリズマブ	
	イミフィンジ	デュルバルマブ	

*：表5の注4参照

(ii) 検査項目

治療中に行われる検査の目的は、抗がん剤治療関連心筋障害を早期に発見し、心保護薬の投与や抗がん剤投与レジメンの調整などを行うことにより、可能な限りがんに対する治療を完遂することができるようにすることである。抗がん剤治療中のフォローアップ心エコー図検査の頻度は、前項に示したとおりであるが、すべての患者に綿密なフォローアップを行うことは検査室のマンパワーの点からも難しい。

したがって、必須項目としては、抗がん剤治療関連心筋障害の定義にも見られる左室収縮能の評価、および心不全の早期発見に有用とされる指標^{28, 59, 60}に限定する。(表7)

どの指標に関しても前回値およびベースライン値との比較が重要である。

表7 抗がん剤治療中の心エコー図検査のフォローアップ項目

必須項目	代用として使用可能
<ul style="list-style-type: none"> ● ディスク法による左室駆出率 ● 左室拡張末期径/左室収縮末期径 ● 左室拡張期指標 (E/A、E/e') ● 三尖弁逆流血流速度 ● GLS (ただし施設の状況による) 	<ul style="list-style-type: none"> ● s'、MAPSE (GLSの代用として)

E：拡張早期僧帽弁通過血流速度、A：心房収縮期僧帽弁通過血流速度、e'：拡張早期僧帽弁輪運動速度、GLS：global longitudinal strain、MAPSE：僧帽弁輪収縮期移動距離、s'：収縮期僧帽弁輪運動速度

(3) 抗がん剤治療後の心エコー図検査

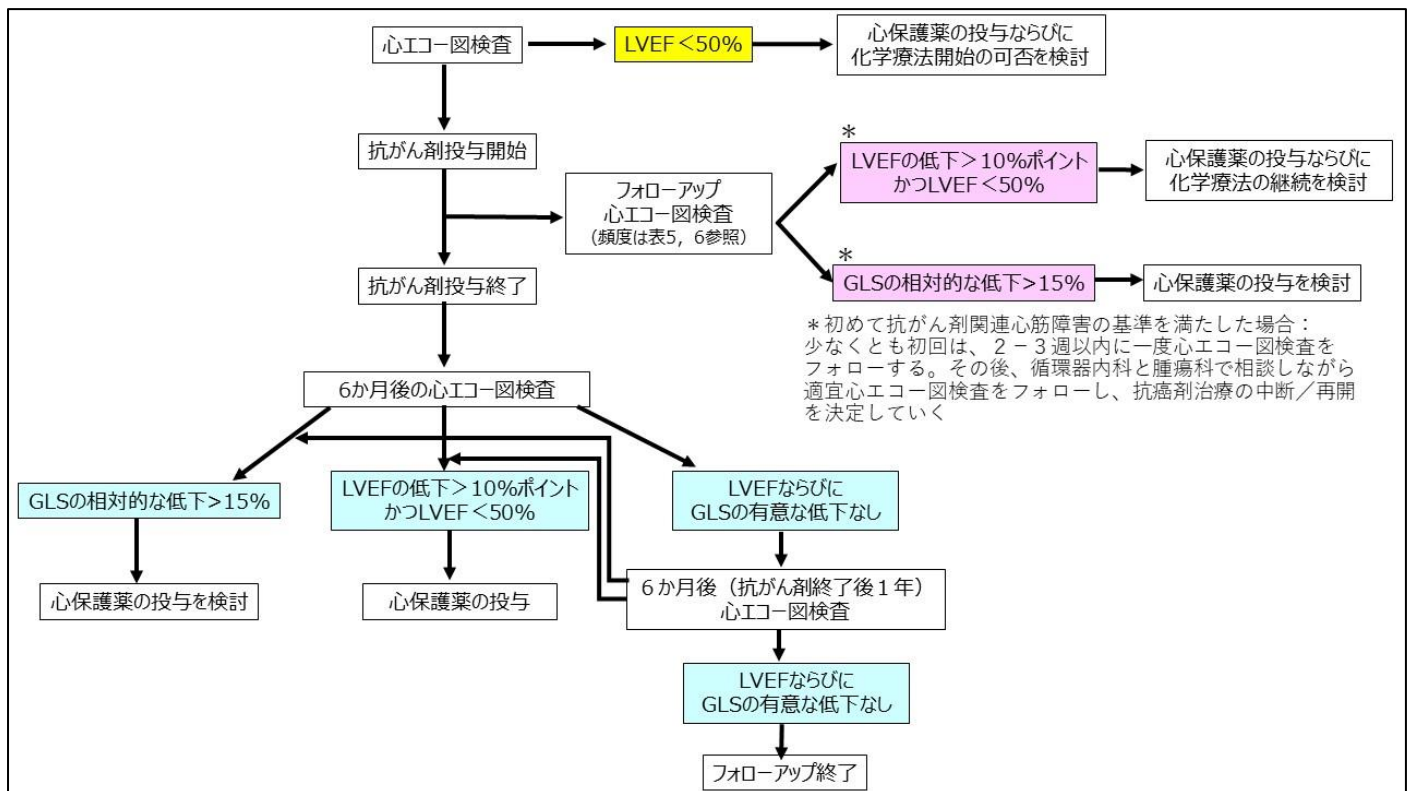
(i) フォローアップの頻度と期間 (表 5、6、8、図 1)

小児ならびに成人を問わず、抗がん剤の使用は生涯にわたって心筋障害発生のリスクになると報告されている⁹。特にアントラサイクリン系抗がん剤を使用した症例に関しては、他の薬剤と比較して心筋障害を発生する確率が高く、心エコー図検査、バイオマーカーなどを用いて、定期的なフォローが必要である。アントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害の 98%が 1 年以内に発症し、平均 3.5 ヶ月で発症すると報告されているので、²⁴ 投与開始 6 か月間は特に厳重なフォローが必要である。

フォローアップ終了の時期に関しては、エビデンスがないが、抗がん剤治療中および治療後に、心機能低下などにより心保護薬の投与や抗がん剤プロトコルの見直しを行った症例に関しては一生涯のフォロー (1 年に 1 回程度を目安。心機能や臨床症状に応じて決める)、治療中および治療後 6 ヶ月後の検査で心機能に異常を認めなかった症例では、アントラサイクリン系抗がん剤使用例の場合は治療終了後 1 年後までフォローして異常がなければフォローアップ終了とする。アントラサイクリン系抗がん剤を使用していない症例の場合は治療終了後の検査で異常がなければフォローアップ終了とする。また、表 2 に示す危険因子を参考にし、適宜フォローアップ間隔・期間を考慮する。

(ii) 検査項目

治療後のフォローアップ検査に関しては、治療前の検査と同様、通常的心エコー図検査で測定する項目をすべて計測する。また GLS の計測に関しても同様である。



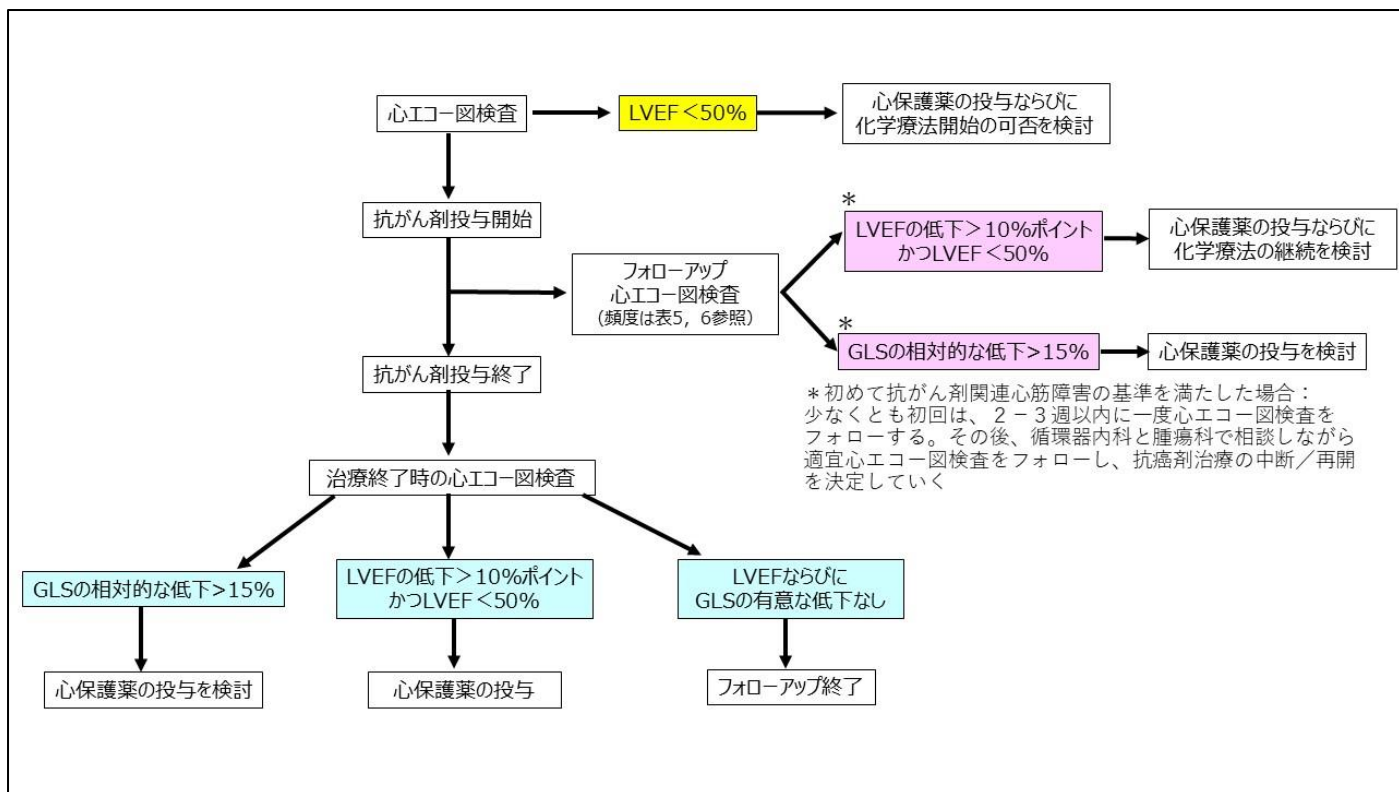


図1：抗がん剤治療における心エコー図検査によるフォローアップの頻度と指標

(上：アントラサイクリン系抗がん剤使用例、下：アントラサイクリン系抗がん剤未使用例)

表8 抗がん剤治療後のフォローアップ期間の目安

抗がん剤治療中および治療後に、心機能低下などにより心保護薬の投与や抗がん剤プロトコルの見直しを行った症例	一生涯（1年に1回程度を目安に）
アントラサイクリン系抗がん剤使用例だが、治療中および治療後6ヶ月後の検査で心機能に異常を認めなかった症例	抗がん剤治療後1年で異常なければ フォローアップ終了
アントラサイクリン系抗がん剤未使用例で、治療中および治療終了時の検査で心機能に異常を認めなかった症例	フォローアップ終了
症状出現時・他の検査で異常が見られた時	適宜

この手引きは、基本、抗がん剤治療関連心機能障害の診療における心エコー図検査の指針をしめすものであるが、関連事項として、抗がん剤治療による肺高血圧とがん関連血栓症、および、放射線治療後の心血管疾患について、次項で簡単に述べる。

(1) 肺高血圧

肺高血圧症の分類において、抗がん剤治療による肺高血圧は DPAH(Drug-induced pulmonary arterial hypertension)として Group1 に含まれる。⁶¹ 従来、アルキル化剤の一部 (マイトマイシン C、シクロホスファミド)、インターフェロンαが肺高血圧と関連性の高い (possible) 薬剤として挙げられていた。加えて慢性骨髄性白血病などに使用されるダサチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬) 使用後の肺高血圧が報告されるようになり⁶²、⁶³、2018 年の二ス分類において、肺高血圧発症との関連可能性あり (likely) として表記された。⁶⁴ なお、慢性骨髄性白血病そのものによる肺高血圧は Group5 として分類される。

(2) 血栓症

がんと血栓症に関して、1865 年に Trousseau が、遊走性血栓性静脈炎に潜在性のがんが関連していることを初めて報告し、⁶⁵ また 1936 年には Gross、Friedberg が、がん患者では非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thromboendocarditis: NBTE) を合併しやすいことを報告した。⁶⁶ がん患者で、凝固能亢進状態に伴う血栓症および NBTE に起因する全身性塞栓症を「トルソー症候群」といい、静脈、動脈いずれにも血栓症を発症することがあり、注意が必要である。

がん細胞は組織因子など凝固系を活性化させる因子を産生する。また、がん患者の身体活動性の低下や、腫瘍自体の圧迫により血流がうっ滞し、さらに、手術や化学療法の影響で血管内皮が障害を受ける。このように、がん患者は、血栓塞栓症発症の要因である Virchow の 3 徴 (凝固能の亢進、血流のうっ滞、血管内皮の障害) を併せ持つことが多く、血栓塞栓症の発症リスクが高い。化学療法を施行されたがん患者の死因の第 1 位はがんの進展であるが、第 2 位は血栓塞栓症である。⁶⁷

がん関連血栓症の中でも特に脳梗塞のことを狭義の「トルソー症候群」という場合もあるが、その原因の一つとして NBTE がある。NBTE を発症する患者のがん種としては肺がん、膵がん、胃がんなどの腺がんであることが多い。がん患者が脳梗塞を発症した場合は、心エコーで NBTE の有無を確認する必要がある。治療は、ワルファリンでは効果がなく、ヘパリンが有効であることが多い。

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)は非がん患者では増加はしていないが、がん患者では年々増加傾向にある。⁶⁸ VTE 患者のうち、がん患者は 23-27%であり、がんの存在は VTE の大きな危険因子である。^{69, 70} がん種としては、罹患率に比して、婦人科腫瘍や造血器腫瘍に VTE が多い傾向がある。⁷⁰ がん患者は抗凝固のコントロールが難しいため再発や大出血が多く、また、がん患者の中でも化学療法施行中の患者や遠隔転移を有する患者に VTE 発症が多く⁷⁰、がん種やがんの状態に応じて、VTE を意識した診療が求められる。がん関連 VTE の治療は、欧米では低分子量ヘパリンが標準であるが、日本では保険適応がなく VTE の治療薬として使用できない特殊な事情がある。ワルファリンはコントロールが難しいことが多いが、一方で DOAC は低分子量ヘパリンと比較して非劣性であるデータが出てきており、^{71, 72} DOAC の使用頻度が増加している。

第V章 放射線治療後の心血管疾患（RIHD）

胸部に対する放射線治療は、悪性リンパ腫や乳がん、肺がん、食道がんなどで行われている。かつては放射線治療による心臓や血管に対する影響は少ないとされていたが、がん治療の進歩に伴い長期生存者が増えると、晩発性合併症として心血管疾患が発症することが分かり注目されている。放射線治療の照射範囲によって心膜炎や心筋症、弁膜症、冠動脈疾患、頸動脈疾患などを発症する可能性があり、治療後5~10年で10~30%に発症するとされるが、疾患によっては数十年後に発症し予後不良の因子となるため、より長期的なフォローアップが必要である。⁷³ RIHD発症の危険因子としては、若年者、放射線線量が高い、アントラサイクリン系薬剤の使用などがあり（表9）、⁷⁴危険因子を有する場合は特に注意が必要である。

表9 RIHD発症の危険因子

-
- ・ 前面または左胸への照射
 - ・ 高い累積放射線線量 (> 30Gy)
 - ・ 若年者 (<50歳)
 - ・ 1回あたりの高い放射線線量 (> 2Gy/day)
 - ・ 心臓内または心臓に進展した腫瘍の存在
 - ・ 放射線遮蔽の欠如
 - ・ 化学療法の併用（アントラサイクリン系薬剤の使用）
 - ・ 冠危険因子（糖尿病、喫煙、肥満、高血圧、脂質異常症）
 - ・ 心血管疾患の既往
-

*ハイリスクの定義：前面または左胸への照射および1つ以上の上記危険因子を有する
文献73)より改変

(1) 各論

(i) 心膜疾患

急性心膜炎は放射線治療の急性期合併症であるが、照射線量の低減や照射範囲の削減で頻度は減っている。⁷⁵放射線治療の数週間から数年後には慢性心膜炎が生じ、心膜の線維性肥厚、癒着および慢性心嚢液貯留を認め、収縮性心膜炎を発症することがある。収縮性心膜炎は4~20%程度に認められ、照射線量が増えると発症頻度も増加する。⁷⁴

(ii) 心筋障害

心筋細胞自体は細胞分裂を起こさないため放射線に対して耐性を持つとされるが、血管内皮は障害を受ける。そのため微小血管障害による虚血が生じることによって、心筋疾患を発症するとされる。心筋間質の線維化の進行に伴って心筋のコンプライアンスが低下するため、拡張機能低下が主体となるが、収縮機能低下を来すこともあ

る。⁷⁶ 刺激伝導系が障害を受けることもある。発症は 10%程度とされているが、⁷⁶ ホジキンリンパ腫に対する放射線治療後の心筋障害を調査した報告では、アントラサイクリン系薬剤を併用しなかった場合でも、25 年の累積心不全発症率は、0-15Gy で 4.4%、16-20Gy で 6.2%、21Gy 以上で 13.3%と線量依存性に増加することが示されている。⁷⁷

(iii) 弁膜症

放射線治療の影響で、弁尖や弁周囲組織に肥厚や線維化、短縮、石灰化が生じる。右心系よりも左心系に多いことから、発症には圧負荷が関与するとされている。弁尖先端や交連部の変性が少ないことや、上行大動脈や弁輪部にも石灰化が及ぶことがリウマチ性変化とは異なる。大動脈—僧帽弁線維性連続の部分の肥厚や石灰化が、放射線治療歴の特徴とされ、その程度は予後に関連している。⁷⁸ 弁の短縮が生じるため、狭窄症よりも逆流が生じることが多い。また狭窄症の場合は大動脈弁であることが多い。臨床的に有意な弁膜疾患は、放射線治療後 10 年で 1%、15 年で 5%、20 年で 6%程度であり、放射線治療後 20 年で、軽度大動脈弁逆流が 45%、中等度以上の大動脈弁逆流が 15%、大動脈弁狭窄症が 16%、軽度僧帽弁逆流が 48%、軽度肺動脈弁逆流が 12%程度とされている⁷⁴。重度の弁膜疾患で手術を検討する場合は、縦隔の癒着、肺の線維化や上行大動脈の石灰化など開心術のリスクが高いこともあり、大動脈弁狭窄症の場合には TAVI も検討される。^{73, 79}

(vi) 冠動脈疾患

放射線治療による冠動脈疾患は、血管内皮障害により動脈硬化が促進することで生じる。治療後 15-20 年で顕在化し、若年者の方が高齢者よりも発症しやすい。⁸⁰ ホジキンリンパ腫に対する放射線治療後の冠動脈疾患を調査した研究では、治療後 20 年の時点で 10%に冠動脈病変を認めたと報告されている。⁸¹

冠危険因子が多いと病変が進行しやすく、左胸に放射線照射を受ける左側乳がんなどでは、左冠動脈主幹部や近位部の病変が多い。⁷⁴ 開心術はリスクが高く、また、カテーテル治療では通常の動脈硬化病変よりも再狭窄が多いとされ、治療適応は慎重な判断が求められる。

(v) 頸動脈疾患

冠動脈疾患同様、放射線照射野に入る血管は血管内皮障害を受け、動脈硬化が進行する。放射線治療による頸動脈疾患は、広い範囲で生じ、典型的ではない箇所でも発症する。⁷⁴ ホジキンリンパ腫に対する放射線治療後の頸動脈または鎖骨下動脈の疾患を調査した研究では、治療後 20 年の時点で 7%に病変を認めたと報告されている。

⁸¹ 頭頸部腫瘍に対する放射線治療を受けた患者は、脳卒中の相対危険度が 5.6 という報告もあり、⁸² 頭頸部に放射線治療を受けた場合は頸動脈疾患のフォローが必要である。

(2) 放射線治療後のフォローアップ (図 2)

放射線治療前、治療中に必ずしもルーチンに心エコー図検査を行う必要はない。

治療後に関しては、前述のように、放射線性心障害は多くの場合数年、もしくは 10 年以上の年月を経てから顕在化することが多いため、定期的な診察ならびにリスクファクターの評価が重要である。高リスクの症例には、放射線治療後 5 年目頃から冠動脈病変を中心とした評価を開始すべきであり、弁膜症はそれよりも遅れて発症するため、心エコー図検査による長期間のフォローアップが必要である。

放射線治療後のフォローアップに関しては、定期的なフォローが望ましいが、その頻度や検査に関してはエビデ

ンスが不足しており、今後新たな知見の集積が望まれる。

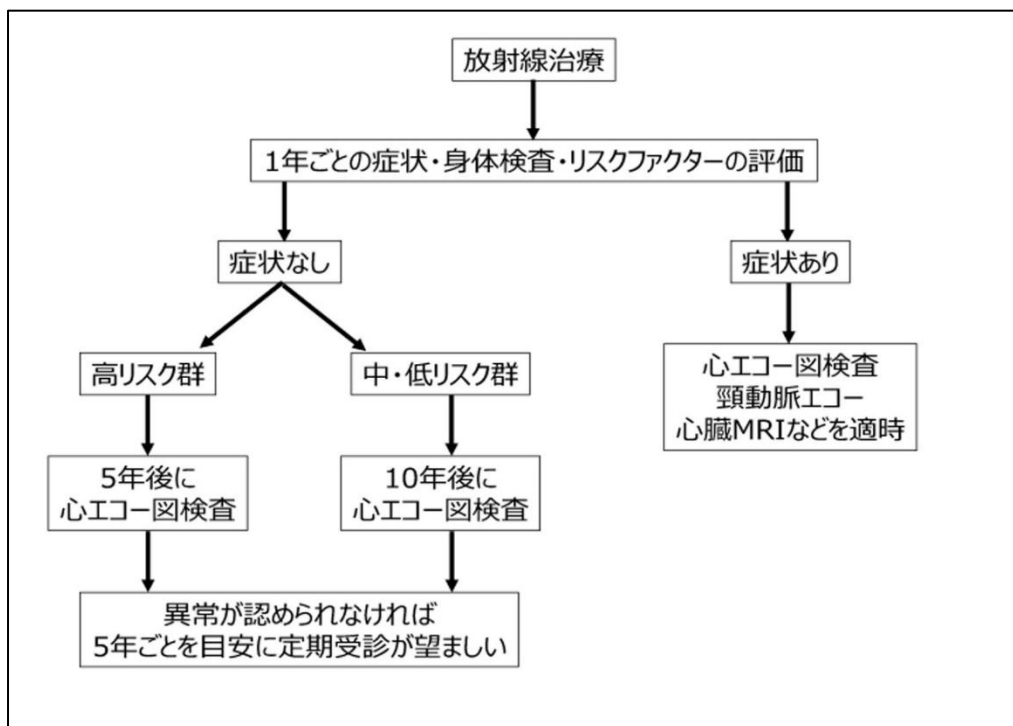


図2 放射線治療後のフォローアップ

第 VI 章 実臨床における注意点

(1) 心エコー図指標と計測誤差

心エコー計測においては、様々な自動計測法の開発が進んでいる。しかしながら、現在の実臨床における種々の心エコー計測は、多くの部分をマニュアルによる計測やトレースに依存している。そのため、各指標によって程度に違いはあるものの、計測精度については検者の経験や技量にある程度依存する。また、計測精度は画質にも依存するため、至適な画質が得られない症例においても再現性が低下するという問題もある。特に左側乳房切除術後では、心尖部アプローチが困難な場合がある。LVEF の再現性については報告によって差があるものの、概ね 5-10%程度^{83, 84}の検者内ならびに検者間誤差はあると認識しておく必要がある。また、同様に GLS についても 5%程度の検者内ならびに検者間誤差が生じる。⁸⁵ さらに、これらの再現性についての報告の多くは、十分な心エコー図の経験と技術を要する施設からであり、一般的な市中病院や診療所で同じ再現性を担保できるとは限らない。一方で、LVEF や GLS の計測値の変化は、がん患者の治療方針を左右する重要な因子である。がん患者が安全かつ適切な化学療法を受けることができるように、心エコー図検査を担う者が留意すべき精度管理と計測値報告について以下に述べる。

(2) 超音波検査室における精度管理 (表 10)

まず超音波診断装置が適正に可動して計測が行われるためにも、超音波検査室および機器管理については、ガイドラインに沿った保守点検を行うことが求められる。⁸⁶ 心エコー計測値の精度を担保するには、少なくとも 1 年に一回は LVEF や GLS の検者内ならびに検者間誤差を確認し、施設としての精度管理に努めることを推奨する。また、心エコー計測の精度を担保するためには、スタッフの教育が何よりも重要である。経験の浅い検者については、心エコー図学会認定専門技師や専門医など経験を十分に積んだ者が教育に当たり、検査担当者が同じように精度良く計測を行えるよう指導を行う。さらに、心エコー図の静止画ならびに動画はいつでも参照できるように画像サーバーに保存し、適宜再計測を行えるよう設備を整えることが望ましい。

(3) 心エコー図検査における留意点 (表 10)

心エコー図指標の計測誤差を出来るだけ小さくすることが、適切な治療方針決定には必要である。適切な計測値を提供するためにも、次の点に留意して検査にあたる必要がある。

a) 前回計測値・ベースライン計測値の確認

心エコー図検査の施行歴がある症例においては、検査前に前回およびベースラインの計測値ならびに画像の確認を行う (Class I)。そのためにも、ベースラインの動画は必ず記録しておく。十分な心エコー図の経験を積んだ者が、画像と比較して前回の計測値が妥当でないと判断した場合には再計測を行い、主治医へ連絡を行う。

b) 同じ検者による計測

可能であれば、同一症例については同じ検者が繰り返し検査を担当することが望ましい。ただし、各施設の人員配置の点から困難な場合は、この限りではない。

c) 同じ機器による計測

特に GLS の計測に関しては、ベンダー間で計測値に違いがあることが報告されている。⁸⁵ ASE および EACVI が主導するタスクフォースによって標準化が進められ、ベンダー間の解析結果のばらつきが改善した⁸⁷が、同一症例の計測については、可能な範囲で同じメーカーの超音波診断装置で検査することが望ましい。ただし、各施設の資材の点から困難な場合は、この限りではない。

d) 計測値の妥当性についての確認

心エコー図計測値については、十分な経験を積んだ検者が視覚的な評価と一致しているか確認を行う(class I)。可能であれば、検者に加えてもう一名の心エコー図専門医あるいは専門技師が、計測値が妥当か否か確認することが望ましい。心エコー図施行歴がある症例においては、心エコー図の計測値の変化が、画像上の視覚的な変化と一致しているか確認する。

表 10 心エコー室における機器並びに精度管理に関する推奨

Class I
心エコー室および機器管理については、ガイドラインに沿った保守点検を行うことを推奨する。
心エコー施行歴がある症例においては、検査前に前回およびベースラインの計測値ならびに画像の確認を行う。
心エコー計測値については、十分な経験を積んだ検者が視覚的な評価と一致しているか確認を行う。
Class II a
定期的に心エコー検査室内で心エコー計測値について検者内ならびに検者間誤差について確認し、計測精度管理に努めることが望ましい。
心エコーの静止画ならびに動画は画像サーバーに保存し、適宜画像閲覧ならびに再計測を行えるよう設備を整える。

(4) 適切な治療方針の決定のために

心エコー計測値について、化学療法の変更に関わるような大きな変化がある場合、あるいは計測値そのものの精度に疑念が生じる場合には、必要に応じて心エコー専門医あるいは専門技師によって測定値の妥当性について検討する。その妥当性が疑わしい場合には、再計測、あるいは、他のモダリティを用いた評価を行う。

(5) 今後の方向性

超音波診断装置の進歩により、様々な指標が自動で算出できるようになってきており、自動計測を用いることで再現性が改善することが期待される。現在、人工知能 (artificial intelligence, A.I)を用いることで、心エコー図の計測精度が向上することが報告されている。⁸⁸ 今後は、このような技術を用いることで、経験の浅い検者でも精度よく、再現性に優れた心エコー図の計測を行えるようになることが期待されている。

【参考文献】

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:117-28.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:271-89.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:620.
5. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3673-80.
6. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R64.
7. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14.
8. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:881-6.
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
11. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23:2900-2.
10. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-1755.
12. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19:e447-e458.
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
14. Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1579-1589.
15. Matsuo K, Ishiguro T, Najama T, et al. Nivolumab-induced Myocarditis Successfully Treated with Corticosteroid Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med* 2019; 58: 2367-

2372.

16. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 7–12
17. Virizuela JA, García AM, de Las Peñas R, et al. SEOM clinical guideline on cardiovascular toxicity 2018. *Clinical and Translational Oncology* 2019; 21:94–105.
18. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35:893-911.
19. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1287-306.
20. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:2231-47.
21. Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985;56:1361-5.
22. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16:3502-8.
23. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2000;342:1077-84.
24. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
25. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:4107-15.
26. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:7820-6.
27. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. " Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations" *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020; 31(2): 171-190.
28. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 27: 911-939, 2014.

29. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:517-22.
30. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
31. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-81.
32. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular imaging* 2012;5:596-603.
33. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:809-16.
34. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clinical chemistry* 2005;51:1405-10.
35. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, et al. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *Journal of cardiac failure* 2016;22:433-8.
36. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American journal of cardiology* 2011;107:1375-80.
37. Daher I. N., Kim C., Saleh R. R., et al. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: A retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography*. 2011;28:1061-1067
38. Wood Peter W, Choy Jonathan B., Nanda Navin C., et al. Left ventricular ejection fraction and volumes: It depends on the imaging method. *Echocardiography*. 2014;31:87-100
39. Medvedofsky D., Mor-Avi V., Byku I., et al. Three-dimensional echocardiographic automated quantification of left heart chamber volumes using an adaptive analytics algorithm: Feasibility and impact of image quality in nonselected patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:879-885
40. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., 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;28:1-39 e14
41. Isner J. M., Ferrans V. J., Cohen S. R., et al. C. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol*. 1983;51:1167-1174

42. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., et al. Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines, Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-1463
43. Thavendiranathan P., Grant A. D., Negishi T., et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: Application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:77-84
44. Otterstad J. E., Froeland G., St. John Sutton M., et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *European Heart Journal.* 1997;18:507-513
45. Plana J. C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911-939
46. Takigiku K., Takeuchi M., Izumi C., et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese ultrasound speckle tracking of the left ventricle (justice) study. *Circ J.* 2012;76:2623-2632
47. Mousavi N., Tan T. C., Ali M., et al. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:977-984
48. Rhea I. B., Uppuluri S., Sawada S., et al. Incremental prognostic value of echocardiographic strain and its association with mortality in cancer patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:667-673
49. Ali M. T., Yucel E., Bouras S., et al. Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:522-527 e523
50. Hatazawa K., Tanaka H., Nonaka A., et al. I. Baseline global longitudinal strain as a predictor of left ventricular dysfunction and hospitalization for heart failure of patients with malignant lymphoma after anthracycline therapy. *Circ J.* 2018;82:2566-2574
51. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc*

52. Choi B, William, Berger Harvey J., Schwartz Peter E., et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *American Heart Journal.* 1983;106:638-643
53. Hendel R. C., Berman D. S., Di Carli M. F., et al. A. Accf/asnc/acr/aha/ase/scct/scmr/snm 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: A report of the american college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, the american society of nuclear cardiology, the american college of radiology, the american heart association, the american society of echocardiography, the society of cardiovascular computed tomography, the society for cardiovascular magnetic resonance, and the society of nuclear medicine. *Circulation.* 2009;119:e561-587
54. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E., et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *British Journal of Cancer.* 2002;86:1697-1700
55. Sechtem U, Neubauer S, Revel D, et al. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task force of the european society of cardiology, in collaboration with the association of european paediatric cardiologists. *European heart journal.* 1998;19:19-39
56. Machann W, Beer M, Breunig M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79: 1117-1123.
57. Jordan J. H., Vasu S., Morgan T. M., et al. Anthracycline-associated t1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular comorbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9
58. Laxmi S. Mehta. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation* 2018 ; 137: e30-e66
59. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 20: 62-69, 1992.
60. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, et al. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 90: 1214-1216, 2004.
61. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.

62. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128-37.
63. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2009;33:861-4.
64. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41.
65. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. 1865;5:281-332.
66. Gross L, Friedberg CK. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. *Arch Intern Med*. 1936;58:620-40.
67. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125(6):490-3.
68. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
69. Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J*. 2014;78(3):708-17.
70. Sakamoto J, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the Real World - From the COMMAND VTE Registry. *Circ J*. 2019;83(11):2271-81.
71. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24.
72. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23.
73. Desai, M.Y. Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation associated cardiac disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:905-927
74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. "Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721-40.
75. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. "Cardiac complications of thoracic irradiation." *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2319-28.
76. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. "Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2." *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-65.
77. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. "Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: Effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines." *Blood*.

- 2017;129(16):2257-65.
78. Desai MY, Wu W, Masri A, et al. Increased aorto-mitral curtain thickness independently predicts mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1348–1355
79. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, et al. "Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management." *Cleve Clin J Med*. 2016;83(12):914-22.
80. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. "Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma." *J Clin Oncol*. 2016;34(3):235-43.
81. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. "Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy." *JAMA* 2003;290(21):2831-7.
82. Gujral DM, Chahal N, Senior R, et al. "Radiation-induced carotid artery atherosclerosis." *Radiother Oncol*. 2014;110(1):31-8.
83. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. "Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy." *Am. J. Cardiol*. 2002;90:29–34.
84. Malm S, Frigstad S, Sagberg E, et al. "Real-time Simultaneous Triplane Contrast Echocardiography Gives Rapid, Accurate, and Reproducible Assessment of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction: A Comparison with Magnetic Resonance Imaging." *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2006;19:1494–1501.
85. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, et al. "Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study." *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2013;26: 1258-1266.
86. Daimon M, Akaishi M, Asanuma T, et al. "Guideline from Japanese Society of Echocardiography: 2018 focused update incorporated into Guidance for the Management and Maintenance of Echocardiography Equipment." *Springer Japan*. 2018:1–5. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12574-018-0370-z>. Accessed June 15, 2018.
87. Farsalinos K. E., Daraban A. M., Unlu S., et al. "Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: The eacvi/ase inter-vendor comparison study." *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1171-1181, e1172
88. Kusunose K, Haga A, Abe T, et al. "Utilization of artificial intelligence in echocardiography." *Circ. J*. 2019;83:1623–1629.

付表 1) 疾患別アントラサイクリン系抗がん剤使用レジメとアドリアマイシン換算

	アントラサイクリン使用レジメ	アントラサイクリン系薬剤量	最大使用量での アドリアマイシン換算
悪性リンパ腫	CHOP	DXR 50mg/m ² × 6 - 8 回	400mg/m ²
	R-CHOP	DXR 50mg/m ² × 6 - 8 回	400mg/m ²
	THP-COP	THP 50mg/m ² × 6 - 8 回	248mg/m ²
	R-THP-COP	THP 50mg/m ² × 6 - 8 回	248mg/m ²
乳がん	EC (エピルビシン+シクロフォスファミド)	EPI 90mg/m ² × 4 回	240mg/m ²
	ddAC(ドキソルビシン+シクロフォスファミド)	DXR 60mg/m ² × 4 回	240mg/m ²
	AC (ドキソルビシン+シクロフォスファミド)	DXR 60mg/m ² × 4 回	240mg/m ²
	TAC(ドセタキセル・ドキソルビシン・シクロフォスファミド)	DXR 50mg/m ² × 6 回	300mg/m ²
	FEC (最近は使用されない)	EPI 100mg/m ² × 4 - 9 回	594mg/m ²
肉腫 (婦人科・整形領域など)	DXR 単剤(ドキソルビシン:アドリアマイシン) (first line)	DXR 75mg/m ² × 6 回	450mg/m ²
子宮体がん (TC 無効の再発子宮体がん)	AP (ドキソルビシン+シスプラチン)	DXR 60mg/m ² × ○回	

ん)			
再発卵巣がん (プラチナ抵抗性)	ドキシル (PLD)	PLD40mg/m ² × ○回	

○回：再発がんを使用する DXR は、効果判定 CT で PD の場合や副作用などで最大量まで使用しないことも多い

ドキソルビシン (アドリアマイシン) : DXR ・ ADM ・ ADR

ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤 (ドキシル) : PLD : ドキソルビンと同じ換算

エピルビシン (ファルモルビシン) : EPI : 心毒性は同量のドキソルビシンの 0.66 倍

ピラルビシン (テラルビシン) : THP : 心毒性は同量のドキソルビシンの 0.62 倍

付表 2) 各抗がん剤におけるフォローアップ心エコー図検査に関する各薬剤の適正使用ガイドの記載事項

	商品名	一般名 (略語)	各薬剤の適正使用ガイドの記載事項
抗 HER2 (ERBB2)抗体	ハーセプチン	トラスツズマブ	治療前、治療中は3ヶ月ごと
	カドサイラ	トラスツズマブエムタンシン	記載なし
	パージェダ	ペルツズマブ	ハーセプチンと併用療法であり、ハーセプチンに準ずる
HER2 以外の分子標的薬 (主なターゲット)			
VEGFR	アバスチン	ベバシズマブ	乳がんでは治療前
VEGFR、PDGFR、c-Kit	ヴォトリエント	パゾパニブ	治療前は必須、1ヶ月目と3ヶ月目は「臨床推奨された場合」
VEGFR、FEFR、RET、KIT、PDGFR	レンビマ	レンバチニブ	治療前
VEGFR、PDGFR、c-kit など	スーテント	スニチニブ	治療前、1ヶ月目、投与ごとに1ヶ月目
Raf、VEGFR、PDGFR、RET など	ネクサバール	ソラフェニブ	記載なし
VEGFR	インライタ	アキシチニブ	治療前、2サイクル目 day1 の、43日目。以後2サイクルごと
VEGFR	サイラムザ	ラムシルマブ	記載なし
VEGFR、TIE、PDGFR、FGFR、KIT、RET、RAF-1、BRAF	スチバーガ	レゴラフェニブ	記載なし
bcr-Abl、Abl、PDGFR、KIT	グリベック	イマチニブ	記載なし
EGFR、HER2	タイケルブ	ラパチニブ	適宜

EGFR	タグリッソ	オシメルチニブ	記載なし
bcr-Abl、Abl、PDGFR、KIT	タシグナ	ニロチニブ	記載なし
bcr-Abl、Abl、PDGFR、KIT、Src ファミリー	スプリセル	ダサチニブ	記載なし
EGFR	イレッサ	ゲフィチニブ	記載なし
EGFR	タルセバ	エルロチニブ	記載なし
EGFR	アービタックス	セツキシマブ	記載なし
BRAF	タフィンラー	タブラフェニブ	治療前、3週、12週、24週、以後12週ごと
BRAF	ビラフトビ	エンコラフェニブ	記載なし、メクトビの併用の際はメクトビに準ずる
MEK	メキニスト	トラメチニブ	治療前、3週、12週、24週、以後12週ごと
MEK	メクトビ	ビニメチニブ	治療前、day 29, 57, 141, 225, 253、以降28日ごと
免疫チェックポイント阻害剤			
抗CTLA-4抗体	ヤーボイ	イビリムマブ	記載なし
抗PD-1抗体	オプジーボ	ニボルマブ	記載なし
	キイトルーダ	ペムブロリズマブ	記載なし
抗PD-L1抗体	ベバンチオ	アベルマブ	治療前、2サイクルごと
	テセントリク	アテゾリズマブ	治療前、2サイクル目
	イミフィンジ	デュルバルマブ	記載なし

HER2：ヒト上皮成長因子受容体2、VEGFR：血管内皮増殖因子受容体、PDGFR：血小板由来増殖因子受容体、c-Kit：幹細胞因子受容体、FEFR：線維芽細胞増殖因子、BRAF：v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1、EGFR：上皮成長因子受容体、CTLA-4：cytotoxic T-lymphocyte antigen 4、PD-1：programmed cell death protein 1、PD-L1：Programmed death-ligand 1