

＜特集「がん免疫療法に伴う免疫関連有害事象とその対策」＞

## がん免疫療法による心筋炎を含む心血管障害

山 野 哲 弘\*

京都府立医科大学大学院感染制御・検査医学／循環器内科学

### Cancer Immunotherapy-Related Cardiovascular Toxicities Including Myocarditis

Tetsuhiro Yamano

*Department of Infection Control and Molecular Laboratory Medicine / Department of Cardiovascular Medicine,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

急性心筋炎は免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による最も重篤な免疫関連心血管障害である。その発生率は0.3%～0.7%と高くないが、致死率25%～50%と報告されており極めて重篤な転帰を取りうる。心筋組織へのCD8もしくはCD4陽性Tリンパ球及びマクロファージの集簇がその発症機序と報告されている。欧州心臓病学会(ESC)診療ガイドラインにおいては投与前の心電図(ECG)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、及び心筋トロポニン(cTn)によるスクリーニングと発症時の高容量副腎皮質ステロイド投与が推奨されている。当院におけるICI関連心膜・心筋炎で心タンポナーデを合併した症例も心膜穿刺に加えてステロイド投与により良好な経過を示した。キメラ抗原受容体T(CART)細胞療法による心血管障害は心不全、不整脈などでサイトカイン放出症候群(CRS)が関与する。インターロイキン(IL)-6阻害薬が治療薬として有効であることから、特にIL-6が病因として重要であると考えられている。ESCガイドラインでは治療前及びCRS発症時のECG、BNP、cTn及び心エコー図によるスクリーニングを推奨している。

キーワード：免疫関連心血管障害、心筋炎、副腎皮質ステロイド、サイトカイン放出症候群。

#### Abstract

Acute myocarditis is the most significant immune-related cardiovascular toxicity associated with immune checkpoint inhibitors (ICI). Its incidence is 0.3% to 0.7%, which is not high; however, its mortality rate is reported to be 25% to 50%, indicating it can lead to extremely critical outcomes. The accumulation of CD8- or CD4-positive T-lymphocytes and macrophages in myocardial tissue is reported as the mechanism of its onset. The European Society of Cardiology (ESC) clinical guidelines recommend screening with pre-treatment electrocardiogram (ECG), brain natriuretic peptide (BNP), and cardiac troponin (cTn), along with high-dose corticosteroid administration upon onset. At our institution, a case of ICI-associated pericarditis/myocarditis complicated by cardiac tamponade also showed favorable clinical course with high-dose steroid administration in addition to pericardiocentesis. Cardiovascular complications induced by chimeric antigen receptor T (CART) cell therapy, such as heart failure and arrhythmias, involve cytokine release syndrome (CRS). Given the efficacy of interleukin (IL)-6 inhibitors as therapeutic agents, IL-6 is considered particularly important in the patho-

令和8年1月13日受付 令和8年1月19日受理

\*連絡先 山野哲弘 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

tyamano@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.123

genesis. The ESC guidelines recommend screening with ECG, BNP, cTn, and echocardiography before treatment and at the complication of CRS.

**Key Words:** Immune-related cardiovascular toxicity, Myocarditis, Corticosteroid, Cytokine release syndrome.

## 免疫チェックポイント阻害剤による 心血管障害

### 1. 免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitor (ICI) 関連心血管障害の疫学

ICI 免疫関連有害事象 immune-related adverse events (irAE) を原因とする心血管障害は、心筋炎、心膜炎・心タンポナーデ、上室性・心室性不整脈、動脈炎、心不全、脳血管障害、心内膜疾患、房室ブロックを含む刺激伝導系障害、心筋梗塞、末梢動脈疾患、心臓死、高血圧、血管原発腫瘍、QT 延長、肺高血圧、心臓弁膜症<sup>1)2)</sup>と多岐にわたる。Rubio-Infante ら<sup>2)</sup>は WHO 薬品データベースの検討からそれらの総発生率は 4.2%と報告している。中でも急性心筋炎は最も留意すべき合併症である。その発生率はこれまでの主なメタアナリシス<sup>1)2)</sup>において約 0.3%~0.7%と決して多くはない。しかし、最大規模である 122 例のケースシリーズ<sup>1)</sup>においてその致死率は 50%、別の 34 例のケースシリーズでも致死率は 25%<sup>2)</sup>と報告されており、ひとたび合併した場合には極めて重篤な転帰を取りうる。

### 2. ICI 関連心筋炎の病態と機序

Johnson ら<sup>3)</sup>はニボルマブとイピリムマブの併用療法中に急性心筋炎を合併し死亡した 2 症例の病理所見に関して心筋、骨格筋、そしてがん組織に斑状・多数のリンパ球集簇を認め、それらは CD3 陽性の T 細胞とマクロファージで、T 細胞は CD8 および CD4 陽性細胞であったことを報告している。また PD-1 及び CTLA-4 遺伝子改変マウスに発生する心筋炎はヒトにおける ICI 関連心筋炎に酷似することが分かっている。このマウスを使った多くの前臨床研究<sup>4)</sup>から、CD8 陽性 T 細胞が心筋炎発症に不可欠

であること<sup>5)</sup>など多くの ICI 関連心筋炎の病態に関する知見が得られている。

### 3. ICI 関連心筋炎のスクリーニングと治療

欧州心臓病学会 European Society of Cardiology (ESC) ガイドライン<sup>6)</sup>では ICI 投与前の全患者で心電図の記録、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド brain natriuretic peptide (BNP) もしくは NTproBNP、心筋トロポニン cardiac troponin (cTn) を計測することを推奨している。さらに ICI 併用を予定している症例などの高リスク例では投与前の心エコー図検査、そして 1 年以上の長期間の ICI 投与を実施する必要のある高リスク症例では 6~12 ヶ月毎の心血管評価が推奨されている。また心筋炎の確定診断に至れば、ICI 投与の中止、そして 24 時間以内の早期に高用量副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン 500~1000 mg)を投与することが推奨されている。ステロイド投与の妥当性に関しては、本邦ガイドライン<sup>7)</sup> Background Question (基本的な知識で臨床に広く行われている内容で、今後も新たなエビデンスが示される可能性の低い内容)において「ICI 心筋炎に対してステロイドは有用な可能性がある」と結論されている。

### 4. 当大学附属病院で経験した ICI 関連心膜・心筋炎

症例は 20 代女性。舌がん手術後の局所再発及びリンパ節転移に対して x 年 3 月から抗 PD-1 抗体薬を含む化学療法(フルオロウラシル・シスプラチン・ペムブロリズマブ: FP+ Pem 療法)を 2 サイクル実施。5 月からレジメンを変更した化学療法(パクリタキセル・カルボプラチン・セツキシマブ: PCE 療法)を実施中に 38℃ 台の発熱があり経過観察入院となった。入院 3 日目(ペムブロリズマブ初回投与後 62 日)に全身紅斑が出現し、irAE として

同日よりプレドニン 40 mg/日を開始。入院5日目に夕方より収縮期血圧 <90 mmHg さらに洞性頻脈を呈し循環虚脱状態となった。本症例の血液生化学検査(表), 心電図(図1)及び心エコー図(図2)の経過を示す。cTnの上昇や心エコー図所見からICI関連急性心膜・心筋炎及び心タンポナーデの診断となり速やかに心膜穿刺を実施することで血行動態は安定した。さらにメチルプレドニゾロン 1000 mgの投与を3日間実施し, その後プレドニン内服に切り替えることで心筋炎に伴う著明な心肥大所見が比較的速やかに消失していることに注目頂きたい。

## キメラ抗原受容体-T細胞療法による 心血管障害

### 1. キメラ抗原受容体 chimeric antigen receptor-T (CAR-T) 細胞療法関連心血管障害の疫学

左室収縮障害, 症候性心不全, 伝導障害を含む不整脈, 心膜液貯留, たこつぼ心筋障害, 心停止及び心血管死亡が報告され総発生率は

10%~22%とされている<sup>4)</sup>。

### 2. CAR-T細胞療法関連心血管障害の病態と機序

サイトカイン放出症候群 cytokine release syndrome (CRS) と抗原特異的なT細胞浸潤の両者が関与していると考えられている。CRSは免疫細胞の過剰な活性化に伴い炎症性サイトカイン, ケモカインが過剰に放出されることで起こる症候群で, 発熱・低血圧・呼吸不全を特徴とする<sup>8)</sup>。インターロイキン(IL)-6阻害薬トシリズマブが治療薬として有効であることから, 特にIL-6が病因として重要であると考えられている。一方, 正常細胞に発現した標的分子へのT細胞浸潤(on-target, off-tumor)や正常細胞に発現した非標的分子へのT細胞浸潤(off-target, off-tumor)もCAR-T細胞療法関連心血管障害の発現に関与していると考えられている<sup>4)9)</sup>。

### 3. CAR-T細胞療法関連心血管障害のスクリーニング

ESCガイドライン<sup>6)</sup>ではCAR-T細胞療法前に全患者に対して心電図, BNPもしくはNT-

表 血液生化学検査の経過

	正常値	発症10日前	発症4日前 発熱 入院	発症日朝	発症時 循環虚脱状態	発症日 心膜穿刺後	発症8日後	発症15日後
WBC, 10 <sup>3</sup> /mcl	3.3-8.6	5.4	<b>2.7</b>	5.0	4.1	5.0	<b>11.1</b>	<b>13.2</b>
Neut, %	39.8-70.5	58.5	<b>75.6</b>	65.1	67.1	62.4	64.3	<b>75.0</b>
Lym, %	23.1-49.9	23.9	<b>16.9</b>	26.4	23.9	<b>22.3</b>	<b>19.6</b>	<b>17.8</b>
Eos, %	0.6-5.4	0.6	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.4</b>	<b>0.2</b>
HGB, g/dL	11.6-14.8	12.1	12.6	<b>11.5</b>	12.1	<b>11.4</b>	<b>10.7</b>	<b>11.0</b>
Hct, %	35.1-44.4	39.3	38.4	35.3	37.5	<b>34.9</b>	<b>33.0</b>	<b>33.8</b>
PLT, 10 <sup>3</sup> /mcl	158-348	245	213	<b>143</b>	<b>112</b>	<b>74</b>	<b>128</b>	<b>145</b>
LDH, U/L	124-222	165	200	<b>384</b>	<b>3463</b>	<b>4559</b>	<b>350</b>	219
AST, U/L	13-30	30	<b>59</b>	<b>53</b>	<b>2175</b>	<b>4292</b>	<b>103</b>	<b>33</b>
ALT, U/L	7-23	<b>27</b>	<b>54</b>	<b>35</b>	<b>1752</b>	<b>2533</b>	<b>830</b>	<b>203</b>
ALP, U/L	38-113	74	81	42	41	40	74	72
ALB, g/dL	4.1-5.1	4.4	4.2	<b>2.9</b>	<b>2.8</b>	<b>2.5</b>	<b>3.1</b>	<b>3.7</b>
T-Bil, mg/dL	0.4-1.5	<b>0.31</b>	<b>0.26</b>	<b>0.37</b>	<b>0.37</b>	0.48	0.53	0.67
BUN, mg/dL	8.0-20.0	10.9	10.2	9.9	14.0	15.4	10.9	12.2
Cre, md/dL	0.46-0.79	<b>0.45</b>	<b>0.43</b>	0.46	0.51	0.53	<b>0.42</b>	0.48
CRP, mg/dL	0.00-0.14	0.01	0.04	<b>0.46</b>	<b>0.46</b>	<b>0.40</b>	0.03	0.01
CK, U/L	41-153	<b>34</b>		75	56	51	66	<b>24</b>
cTnl, pg/mL	0.0-26.2				<b>176.5</b>		<b>51.2</b>	7.0

太字は異常値を示す。cTnl = cardiac troponin-I.

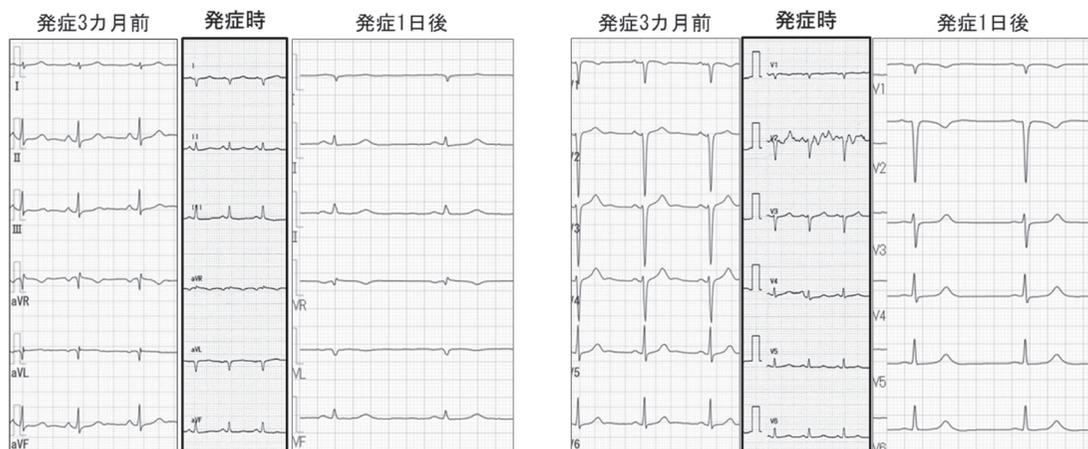


図1 心電図経過

発症時も洞性頻拍に加えて心膜液貯留に伴うと推察される全誘導におけるQRS波の減高以外には特記すべき所見を認めない。

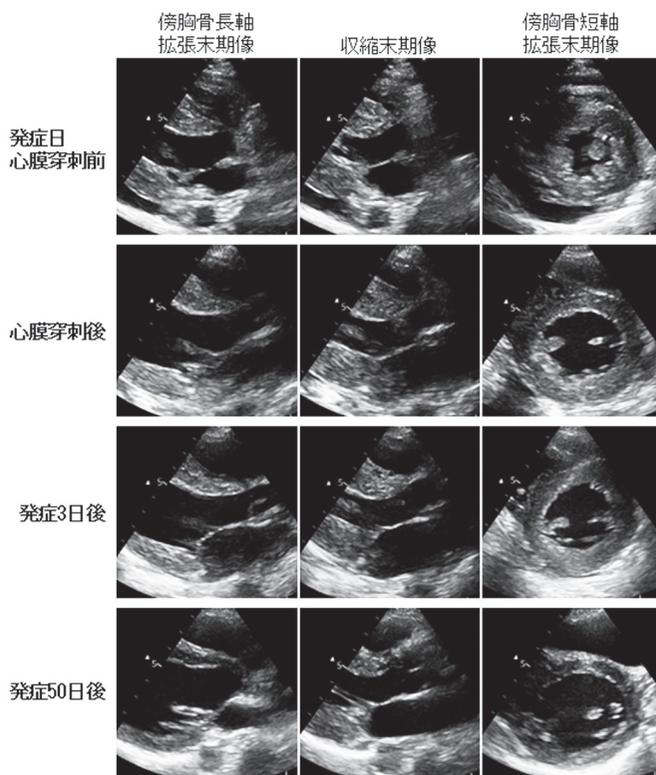


図2 心エコー図経過

発症時には急性心筋炎に伴う浮腫を原因とする著明な左室肥大所見に加えて、心膜炎による心膜液貯留を認め心タンポナーデを合併していた。副腎皮質ステロイド投与により速やかに左室肥大所見が消失している。

proBNP, cTn の計測が推奨されている。治療前の心エコー図に関しては、心臓病を有する症例ではクラス I、全患者への適応の検討はクラス IIa として挙げられている。また前述の CRS をグレード 2 以上 (38% 以上の発熱に加えて、低血圧もしくは低酸素血症を認める症例) で認め

る場合には BNP もしくは NTproBNP, cTn, 及び心エコー図を実施することが推奨されている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, Gobert A, Spano JP, Balko JM, Bonaca MP, Roden DM, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*, 19: 1579-1589, 2018.
- 2) Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, Garcia-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 23: 1739-1747, 2021.
- 3) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Korolnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA Jr, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 375: 1749-1755, 2016.
- 4) Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, Andres MS, Couch LS, Formisano L, Ciardiello F, Pane F, Au L, Emmerich M, Plummer C, Gulati G, Ramalingam S, Cardinale D, Brezden-Masley C, Iakobishvili Z, Thavendiranathan P, Santoro C, Bergler-Klein J, Keramida K, de Boer RA, Maack C, Lutgens E, Rassaf T, Fradley MG, Moslehi J, Yang EH, De Keulenaer G, Ameri P, Bax J, Neilan TG, Herrmann J, Mbakwem AC, Mirabel M, Skouri H, Hirsch E, Cohen-Solal A, Sverdlov AL, van der Meer P, Asteggiano R, Barac A, Ky B, Lenihan D, Dent S, Seferovic P, Coats AJS, Metra M, Rosano G, Suter T, Lopez-Fernandez T, Lyon AR. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail*, 26: 2055-2076, 2024.
- 5) Axelrod ML, Meijers WC, Screever EM, Qin J, Carroll MG, Sun X, Tannous E, Zhang Y, Sugiura A, Taylor BC, Hanna A, Zhang S, Amancherla K, Tai W, Wright JJ, Wei SC, Opalenik SR, Toren AL, Rathmell JC, Ferrell PB, Phillips EJ, Mallal S, Johnson DB, Allison JP, Moslehi JJ, Balko JM. T cells specific for alpha-myosin drive immunotherapy-related myocarditis. *Nature*, 611: 818-826, 2022.
- 6) Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Grog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*, 43: 4229-4361, 2022.
- 7) 日本臨床腫瘍学会・日本腫瘍循環器学会. *Onco-cardiology ガイドライン*. 南江堂, 東京, 2023.
- 8) Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T Cell Therapy-Related Cardiovascular Outcomes and Management: Systemic Disease or Direct Cardiotoxicity? *JACC CardioOncol*, 2: 97-109, 2020.
- 9) Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB, Shah N, Salem JE, Tsai KK, Moslehi JJ. Mechanisms of Cardiovascular Toxicities Associated With Immunotherapies. *Circ Res*, 128: 1780-1801, 2021.

## 著者プロフィール



山野 哲弘 Tetsuhiro Yamano

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 感染制御・検査医学／循環器内科学  
講師

略 歴：1995年3月 熊本大学医学部卒業  
1995年4月 京都府立医科大学第二内科  
1999年4月 京都府立医科大学大学院（循環器内科学）  
2005年4月 国立循環器病センター心臓血管内科  
2007年4月 米国クリーブランドクリニック先進心血管画像検査部門研究員  
2009年4月 京都府立医科大学感染制御・検査医学／循環器内科学 学  
内講師  
2023年8月 現職

専門分野：循環器病学，特に心エコー図による心血管イメージング及び心臓弁膜症・心筋症

- 主な業績：1. Yamano M, Yamano T, Iwamura Y, Nakamura T, Shiraishi H, Shirayama T, Matoba S. Impact of Left Ventricular diastolic property on left atrial function from simultaneous left atrial and ventricular three-dimensional echocardiographic volume measurement. *Am J Cardiol*, **119**: 1687-1693, 2017.
2. Yamano M, Yamano T, Nakamura T, Zen K, Shiraishi H, Shirayama T, Matoba S. Appropriate selection of echocardiographic guidance for transcatheter atrial septal defect closure. *Int J Cardiovasc Imaging*, **36**: 855-863, 2020.
3. Miki T, Yamano T, Yamano M, Nakamura T, Takamatsu K, Ma C, Wakana N, Nakanishi N, Zen K, Shiraishi H, Shirayama T, Matoba S. Favorable changes of left ventricular function in the circumferential direction following transcatheter atrial septal defect closure: a strain imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*, **37**: 903-912, 2021.
4. Yamano M, Yamano T, Takamatsu K, Ma C, Wakana N, Yanishi K, Nakanishi N, Zen K, Nakamura T, Shiraishi H, Matoba S. Prolonged elevation of tricuspid regurgitation pressure gradient after exercise in patients with exercise-induced pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, **142**: 124-129, 2021.
5. Takamatsu K, Yamano T, Zen K, Takahara M, Tani R, Nakamura S, Fujimoto T, Yashige M, Ito N, Yamano M, Nakamura T, Inaba T, Nukui Y, Yaku H, Matoba S. Doppler Underestimates Transvalvular Gradient Measured by Catheterization in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*, **195**: 28-36, 2023.