

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17259

研究課題名（和文）食道癌に対する心筋線量軽減による心毒性低下を図った放射線治療の確立

研究課題名（英文）The prospective study about the detection of myocardial damage after radiotherapy using cardiac magnetic resonance imaging

研究代表者

梅澤 玲 (Rei, Umezawa)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40633748

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：食道癌強度変調放射線治療における心臓MRIを用いた心筋変化をみる前向き研究の臨床試験（UMIN000038147）にて、早期食道癌患者を対象に症例収集を行った。7例のみの症例登録となった。全例は予定の化学放射線治療を完遂し、放射線治療計画でも心筋への線量の制約を満たすことができた。この中で6例で治療後半年後のMRIを撮影し、照射野に一致した異常所見を認めない事を確認した。現時点では、明らかな心事故を認めていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、食道癌に対する放射線治療後の晩期有害事象として心臓障害が問題となっている。我々は過去の研究において、食道癌放射線治療後半年後にMRIで放射線心筋障害を認めた症例において、その後の心事故の発症頻度が高くなる事を示している。本研究において、早期食道癌症例に対して強度変調放射線治療を施行する事で、心筋への線量を低減する事が可能であり、放射線治療後半年後に施行したMRIでも照射部位に一致した異常所見も認めなかった。今後は更なる解析が必要となるが、本研究の結果は長期生存が期待できる食道癌に対して、心事故の発症リスクを減らす手段として有用である可能性がある事が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In a prospective clinical trial (UMIN000038147) to examine myocardial damages using cardiac MRI in intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer, cases were collected from patients with early esophageal cancer. Due to the impact of the COVID-19, only 7 patients were registered in the present study. All patients completed their scheduled chemoradiotherapy. The dose constraint of left ventricle was met in all patients. Of these, 6 patients underwent MRI after 6 months of treatment. We confirmed that there were no abnormal findings corresponding to the radiation field. At this time, no cardiac events have not been observed. We intend to conduct detailed analysis in the future. We will compare these results in the present study with those in patients who underwent three-dimensional conformal radiotherapy in our past study. We intend to examine whether there would be any difference in the incidence of myocardial damages and cardiac events.

研究分野：放射線治療

キーワード：食道癌 強度変調放射線治療 放射線心筋障害 心臓MRI

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する放射線治療成績は年々向上おり、その中でも早期食道癌の放射線治療成績は手術と遜色ない結果である。しかし、放射線治療後数カ月から数年してから発症する晩期有害事象が近年重要視されている。食道癌は原発巣が心臓に近いこともあり、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)・心筋症・弁膜症・不整脈などの心臓障害が特に問題になっている。東北大学病院が中心になって報告した表在食道癌に対する放射線治療の他施設共同研究でも、238例中15例で心臓関連死が発生した⁵⁾。そのため、化学放射線治療で長期生存が望める症例に対しては、治療後の心事故についても考慮する必要がある。

照射による心臓への影響を放射線診断画像で評価した文献は散見されるが、以前我々も食道癌症例に対して心臓MRIを用いて照射野に一致した遅延造影効果(心筋線維化)を明らかにした。我々は心筋変化と心筋への線量の相関性を検討したところ、20-30Gy領域では1.1%に対し、40-50Gy領域では35.7%の信号強度変化が認められた。さらに我々は、食道癌放射線治療後半年後にMRIで放射線心筋障害を認めた症例において、その後の心事故の発症頻度が高くなる事を示している。

上記より心臓への線量を減らすことが、食道癌に対する放射線治療の課題になる。強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy: IMRT)は照射部位の形状に合わせて、腫瘍に対してより集中的に照射するだけでなく、正常組織への線量を軽減する高精度放射線治療である。この技術を用いて心筋への線量を軽減する事で心事故の頻度減少につながるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

高精度放射線治療を用いて心筋への照射線量を軽減することで、(1)照射後半年後の心臓MRIでの遅延造影効果(心筋線維化)の有無、(2)照射後の心事故の有無の有用性を明らかにし、実臨床への応用を図ることである。

本試験は食道癌に対してIMRTで心筋への線量を軽減する事によって、治療終了半年後のMRI画像で心筋変化の有無を主要評価項目としてみる試験である。単群試験ではあるが、我々の過去の3次元原体照射での結果をヒストリカルコントロールとして、本試験の妥当性を検討する。

3. 研究の方法

食道癌強度変調放射線治療における心臓MRIを用いた心筋変化をみる前向き研究の臨床試験(UMIN000038147)にて、早期食道癌患者を対象に強度変調放射線治療併用化学放射線治療を施行した。主な適格基準は、(1)生検にて組織学的に診断がついている食道癌、(2)長期生存が見込めるT1N0M0(UICC-TNM第8版)で根治的放射線治療予定の症例、(3)照射野の一部に心臓が含まれると想定される症例、(4)Performance status(PS)がECOGの基準で0または1、(5)年齢20歳以上、75歳以下(登録時)、(6)estimated glomerular filtration rate(eGFR)が30mL/min/1.73m²以上、(7)患者本人から文書による同意が得られている症例

・心臓MRI検査:照射前、照射後6カ月の時点で心臓MRIを撮影する。T1強調画像、T2強調画像、遅延造影(Gd)で撮像。左室長軸像2方向、短軸像水平短軸にて撮像する。Gd造影剤は0.2mmol/kgを経静脈的に投与し、10分後に撮像、遅延造影効果(心筋線維化)の有無を確認する。またT1マッピングを用いる事で定量的な評価を行う。cine-MRIで壁運動評価も行い、全体の左室駆出能を解析する。

・化学放射線治療:化学放射線治療に関しては、基本的には以下の通り施行する。治療内容に関しては担当医の判断で調整される。化学療法はシスプラチン(70mg/m², day1)と5-FU(700mg/m², day1-4)併用のレジメンを4週1コースとして2コース繰り返す。日常診療で頻りに投与されている投与量で行う。放射線治療に関しては、強度変調放射線治療を用いて、食道局所に対して60Gy/30fr投与する。主な線量制約は、心臓平均線量30Gy、心臓V50 20%、心臓V30 30%、心筋V40 20%(目標が10%以下)、心筋V30 30%(目標が20%以下)、肺V20 30%(目標が20%以下)、肺V5 60%、肺平均線量10Gy、脊髄最大線量45Gy。

肝V30 30%(目標は20%以下)、肝平均線量25Gy、各腎V18Gy 35%

・その他の検査:治療前・照射後半年後・2年後・3年後に心筋逸脱酵素や脳性ナトリウム利尿ペプチド・心筋トロポニンTなどの血液検査、心電図検査、心臓超音波検査、胸部CT(胸水貯留の確認)を施行して、これらの検査所見における経時的変化を調べる。

・経過観察:患者の全身状態と有害事象の確認を治療中・治療後に行い、心臓関連イベントの評価はCTCAE ver5.0を用いて行う。心臓MRI所見で異常所見が認められた場合は、速やかに循環器内科にコンサルトし、適切な対応を図る。

4. 研究成果

コロナ禍の影響もあり、7例のみの症例登録となった。全例は予定の化学放射線治療を完遂し、放射線治療計画でも心筋への線量の制約を満たすことができた。6例で治療後半年後のMRIを撮影し、照射野に一致した異常所見を認めない事を確認した。また他検査においても明らかな異常所見は指摘できなかった。症例数がまだ少ないので詳細な比較はできないが、従来の3次元原体照射の場合よりも、心臓MRIにおける遅延造影効果の出現頻度は少ない印象である。現時点では、全例化学放射線治療後における心事故がなく経過中である。今後も詳細な解析を行っていく

予定である。これらの結果と従来の3次元原体照射で治療した過去の症例と比較して、心筋障害の発症頻度に相違がないか検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanaka S, Kadoya N, Umezawa R, Nemoto H, Katsuta Y, Ito K, Takeda K, Jingu K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of the dosimetric impact of heart function-based volumetric modulated arc therapy planning in patients with esophageal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiol Phys Technol.	6. 最初と最後の頁 279-287
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-021-00623-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Shohei Tanaka, Noriyuki Kadoya, Hikaru Nemoto, Takahito Chiba, Yoshiyuki Katsuta, Shohei Matsuda, Kengo Ito, Suguru Dobashi, Ken Takeda, Rei Umezawa, Keiichi Jingu
2. 発表標題 Dosimetric impact of heart functional based planning in esophageal cancer patients
3. 学会等名 19th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikaru Nemoto, Noriyuki Kadoya, Shohei Tanaka, Takahito Chiba, Yoshiyuki Katsuta, Shohei Matsuda, Kengo Ito, Suguru Dobashi, Ken Takeda, Rei Umezawa, Keiichi Jingu
2. 発表標題 Evaluation of 3D-printed heterogeneous anthropomorphic thorax phantom for patient-specific quality assurance in intensity-modulated radiation therapy
3. 学会等名 19th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------