

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461883

研究課題名(和文) 加算心電図を用いた微細な放射線心筋障害の探索研究

研究課題名(英文) Exploratory research of microscopic myocardial injury by irradiation using averaged electrocardiogram

研究代表者

岡田 徹 (Tohru, Okada)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90447813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、微細な心筋障害を同定できる加算心電図を用い、照射による心筋障害を解明探索する。上記以外の定期的検査の介入は通常診療行為を逸脱すると判断され、当初の予定より大幅に遅れて前向き臨床試験として当院で承認された。症例目標到達数(30症例)の4割が蓄積され、今回可及的に解析した。加算心電図の指標であるfQRS-d、RMS40ms、LAS40 μ Vは照射により有意な変化は認められなかったが、心工コーの拡張能指標であるE/e'は、統計的有意差は認められないものの、照射6か月後に上昇傾向が認められた。本研究は院内臨床試験として続行し症例集積を行い、十分な症例数に達し次第、再解析する予定である。

研究成果の概要(英文)：In this study, to explore myocardial damage due to irradiation, we use averaged electrocardiogram that can identify microscopic myocardial injury. Interventions other than the above were judged to deviate from regular medical practice, therefore this study was approved in our hospital as a prospective clinical trial considerably later than the original schedule. About 40% of the case arrival number (30 cases) was accumulated and analyzed as much as possible this time. No significant change was observed by irradiation with fQRS-d, RMS 40ms, LAS 40 μ V which are indicators of the averaged electrocardiogram. In E/e' which is an index of diastolic cardiac function at echocardiogram, an upward trend was observed after 6 months of irradiation, although a statistically significant difference was not observed. This study will continue as an in-hospital clinical trial and accumulate cases and plan to reanalyze as soon as the number of cases is reached.

研究分野：放射線治療

キーワード：加算心電図 放射線治療 心筋障害

1. 研究開始当初の背景

近年がん治療の著しい進歩によって、患者の生存期間が延長するとともに、「生活の質 (QOL)」の維持と治療の安全性について関心が向けられている。食道癌に対する化学放射線療法では、7.6%に心障害が発生し、そのうち65%は心電図異常であった。最近のMRIを使った同治療の前向き検討では、早期に左室機能の低下、脈拍上昇が報告されている。またホジキン病で中央値40Gy照射された患者のうち、75%に心電図異常が現れている。European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology and the American Society of Echocardiography は、胸部X線治療後に種々の心疾患が10-30%の頻度で起こり、定期的な心エコーが必要であるという専門家声明(2013年7月)を発表している。

X線による心筋障害の主な発生機序は、心臓にX線が照射されることにより血管内皮細胞が障害され、微小循環障害を引き起こし、線維化が生じると報告されているが、詳細なメカニズムは明らかではない。さらに臨床現場でも、がんという元来予後不良である疾患そのものため、心臓に関連する患者背景因子や心機能の厳密な評価を受けずに胸部放射線治療を受け、その後の心機能のフォローも受けていないのが現実であり、心筋障害の実態や、患者要因は未解明の状態である。

加算心電図とは、P波やQRS波を同期させながら数百回重ねあわせることにより、決まった時相に生じる有意なマイクロボルトレベルの微小信号が加算される心電図である。このうちQRS波終了部微小電位を心室遅延電位 (late potential: LP) と呼び、器質的、機能的な心筋病変から生じるとされる。このLPは心筋梗塞等では予後と相関する。よって加算心電図を用いれば、放射線治療による微細な心筋障害を指摘でき、心筋障害の先行指標となり得る可能性がある。また現時

点では放射線治療による心筋変化を加算心電図で評価した文献も存在しない。放射線治療技術が発展し、患者の生存期間が延長している中で、X線治療による心臓への影響が浮揚しており、早急に心臓の形態学的かつ機能的データを包括的かつ探索的に取得し、照射による心筋障害のメカニズムを解明する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

胸部放射線治療患者を対象に、微細な心筋障害を同定できる加算心電図により、照射による心筋障害のメカニズムを、電気生理学的影響を含め解明することである。本研究では、これに加えバイオマーカー、心エコー、可能であれば心MRI、核医学検査も一括して行い、形態的、機能的に比較検討する。さらに心臓被曝を照射容積-線量関係を用いて定量化し、種々の患者因子と線量の相関を明らかにする。この研究は、胸部放射線治療における心臓への非侵襲的なリスク評価及び心安全性を考慮した照射法の向上に寄与すると考えられる。

3. 研究の方法

胸部に対するX線照射を受ける患者を対象に、非侵襲的な心臓検査を一括で実施し、心筋障害の有無、頻度を調べ、その実態と臨床的な要因の調査を包括的に検討する前向き研究である。対象患者に対して、放射線照射前、照射直後/2週間以内、照射3か月後、照射後ごとに、下記検査を施行する。安静時血圧と脈拍、採血(通常スクリーニング採血、心筋ストレスマーカー等)、通常12誘導心電図、心エコー、心MRI、123I-BMIPP、加算心電図を施行する。加算心電図の指標は、LPを含んだ全体的な心室活動電位持続時間fQRS-D(filtered QRS-Duration)、QRSの終末部から40msec戻った点までの区間の電位: RMS40ms(Root-Mean-Square voltage of the signals in the last 40ms)、LP部分

の相対的電位サイズ、QRSの後半部分で40 μ V以下の領域における区間を示すLAS40 μ V(the duration of the Low-Amplitude Signal after the voltage decreased to less than 40 μ V)を測定する。心エコーでは、EF(Ejection Fraction)、左房径:LAD(Left Atrial Dimension)、左房容積係数:LAVI(Left Atrial Volume Index)等の他に、拡張能指標として、E/e'(イ-バ-イ-プラム)等を測定する。また実際のX線照射に用いられる治療計画CTを用いて、心臓各部位に対する線量を照射容積-線量関係を用いて定量化する。さらにこれらのパラメーターと心臓各部位に対するX線線量との相関を解析する。

4. 研究成果

当院での倫理審査委員会で審議の結果、本研究は合併症の発症率を調べる介入研究と位置付けられ、種々の検査の定期的な実施は通常の診療範囲を大きく逸脱しているという指摘があった。心エコーは通常診療内に行うことが可能であり、加算心電図、バイオマーカーも通常診療内に行うことができるようになった。しかし心臓MRI、核医学検査において、通常検査によって臨床的に意義のある異常が指摘された場合のみに行うと修正となり、これら2種類の検査は、治療前のbase lineのデータを得ることができなくなった。モニタリング新指針も発表され、その運用指針が定まるまでも時間がかかり、当初の予定よりも大幅に遅れて、臨床試験として当院で承認された。

(1) 症例集積状況

現在、目標到達数(30症例)の4割まで症例を得た。今回、登録された11例において中間評価として可及的解析を行った。現在の登録症例は表1に示す。全症例は食道癌患者であった。

11症例中、39.6Gy-40Gyの低線量群が6症例、50-60Gyの高線量群が5症例であり、

低線量群6症例中3症例、高線量群5症例中3症例が、照射6か月後まで各種検査が完遂された。症例5のみは、入院中の譫妄のため、各種検査は施行不能と判断し、照射後3か月、6か月の検査は施行しなかった。

表1

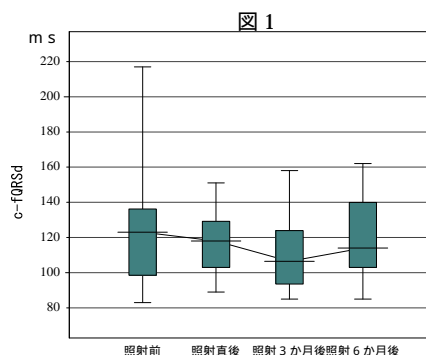
No	登録日	線量 Gy	照射前	照射直後	照射3か月後	照射6か月後
1	2016/9/16	50.0	○	○	○	○
2	2017/2/7	60.0	○	○	○	○
3	2017/2/22	39.6	○	○	○	○
4	2017/7/12	59.4	○	○	○	○
5	2017/7/27	39.6	○	○	*	*
6	2017/10/2	39.6	○	○	○	○
7	2017/10/2	39.6	○	○	○	○
8	2017/12/1	40.0	○	○	○	予定
9	2018/1/19	60.0	○	○	○	予定
10	2018/1/25	50.0	○	○	予定	予定
11	2018/2/23	39.6	○	○	予定	予定

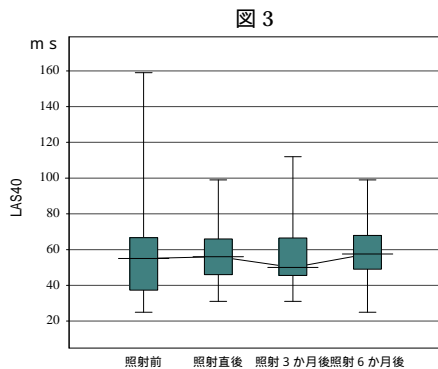
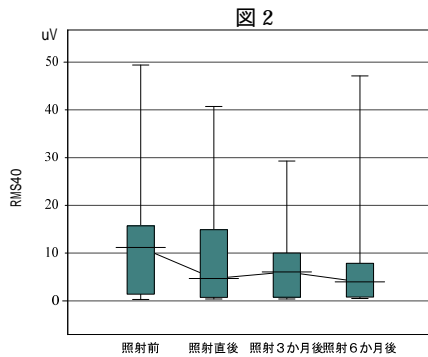
○：予定通り各種検査施行。

*：譫妄のため施行できず。

(2) 加算心電図による遅延電位

fQRS-d 114msec以上、RMS40ms 20 μ V以下、LAS40 μ V 38msec以上が陽性である。この11症例で、3パラメーターともに統計的に有意差は認められなかった(図1、2、3)。照射前と照射直後、また線量別の解析においても、統計的な有意差は同様に認められなかった。

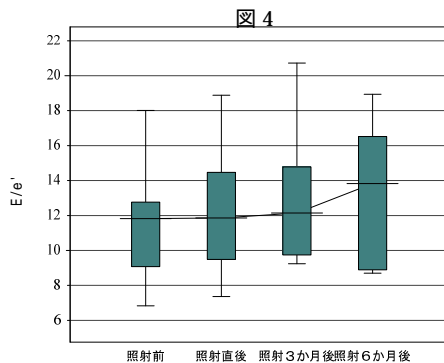




遅延電位の照射前の中央値は陽性傾向であったが、その他の検査にて臨床的に意義のある異常所見は認められず、追加検査は必要ないと判断された。

(3) 心エコーの指標

拡張能指標である E/e' は、統計的有意差は認められないものの、照射6か月にて上昇傾向が認められた(図4)。しかし左室駆出率において有意な変動は認められなかったため、追加検査も、循環器専門医の介入は必要ないと判断された。



(4) 可及的解析の結論

加算心電図の各種パラメーターに統計的有意差が認められていないのは、信頼区間が大きく、集積した症例数の少なさのためが要

因と考えている。ただ拡張能指標である E/e' に上昇傾向は、放射線治療による拡張能低下を表わしている可能性がある。

本研究は、名古屋大学医学部附属病院にて2019年2月まで継続可能なため、院内臨床試験として続行し、引き続き症例集積を行う。また十分な症例数に達し次第、機能的パラメーターと心臓各部位に対する定量化されたX線線量との相関の解析も行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 徹 (OKADA, Tohru)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90447813

(2) 研究分担者

伊藤 善之 (ITOU, Yoshiyuki)

名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

研究者番号： 90232488
長縄 慎二(NAGANAWA, Shinji)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号： 50242863

因田 恭也(INDEN, Yasuya)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号： 10359747

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし