

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2014

課題番号：24890018

研究課題名(和文) 心臓MRI検査を用いた放射線治療後の心筋変化の検出

研究課題名(英文) Assessment of Radiation-induced Myocardial Damage Using Magnetic Resonance Imaging

研究代表者

梅澤 玲 (Umezawa, Rei)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40633748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：根治が期待できる胸部食道癌症例を対象に心臓MRI検査を施行し、放射線治療前後で照射部位に一致した心筋変化を検討した。心臓MRIは、放射線治療前と治療後6か月経過した時点で撮像した。2015年3月の時点で25症例で本試験の同意を頂き、予定された化学放射線治療を施行し、大きな合併症なく終了した。そのうち20例で照射後6か月後のMRIの撮像した。照射後のMRI撮像時に、臨床症状を呈する症例はいなかった。心筋変化に関する詳細な検討は、後日報告する予定である。

研究成果の概要(英文)：We performed cardiac magnetic resonance imaging (MRI) for patients with early stage esophageal cancer before and six months after curative mediastinal radiotherapy (RT) to detect RT-induced myocardial damage. Between January 2013 and March 2015, Twenty-five patients were enrolled in this study. All patients performed the scheduled chemoradiotherapy without severe side effects. Twenty patients underwent cardiac MRI before and six months after RT. At the examination of MRI six months after RT, none of the patients had symptoms. We intend to report the detailed results about RT-induced myocardial damage at a later date.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 食道癌 MRI 心筋障害

1. 研究開始当初の背景

癌治療において放射線治療は、手術、化学療法とならび重要な治療法の一つである。放射線治療は根治目的で行われるだけでなく、症状緩和目的の姑息的放射線治療、手術後の再発防止目的の術後補助放射線治療など、様々の目的で利用されている。放射線治療技術は年々向上されており、今後の癌治療において放射線治療はより重要な位置を占めると考えられる。

放射線治療で長期生存が可能になった反面、放射線治療による晩期障害が問題となってきた。脳、脊髄、肺、肝臓、腸管など、照射によって影響を受けた臓器は治療後何年も経過してから障害を引き起こす。心臓も放射線によって影響を受ける臓器の一つであり、過去の文献で放射線治療後の障害が報告され、虚血性心疾患（心筋梗塞、心筋症）、弁膜症、不整脈などの発症率が上昇すると言われている。過去の文献では、乳癌放射線治療後の心臓疾患発症率は、左側照射で 6.4%、右側照射で 3.6%と心臓が照射野に含まれる左側照射の発症率が有意に高かった(文献 1)。また、ホジキン病で縦隔に照射を行った症例では、心臓疾患のリスクが数倍に増加している(文献 2)。当施設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 例で心臓関連死が起こった(文献 3)。この様に心臓が照射野に含まれる症例では、原病が治癒しても、照射による心臓障害を長期間注意深く経過観察する必要がある。そこで放射線治療後の心臓障害を早期に予測できる指標があれば、今後の治療に役立つと考えた。その評価の手段として、画像診断を用いることが出来れば、再現性が高く客観的に精度の高い診断が出来るのではないかと考えた。放射線治療による主な心臓障害の機序として、血管障害があげられる。径 0.2mm 以下の微小血管内皮細胞損傷により微小循環障害を生じる。続いて、微小循環障害は、心筋の線維化を引き起こす。過去の文献でも、乳癌患者を対象に心筋血流シンチグラフィにおいて照射部位と一致した集積低下(血流低下)を認め、微小循環障害を示唆していると考えられた(文献 4)。以上より心筋血流シンチグラフィで心臓障害を検査することが可能と考えられる。しかし、心筋の線維化など心筋自体の変化を評価するのは血流シンチでは困難であり、心筋の Viability を直接評価することは不可能である。心臓に平均 56Gy 照射された部検例の調査では、50%の心筋に線維化を認めている(文献 5)。心臓 MRI 遅延造影検査は、虚血性心疾患で用いられる事が多く、梗塞による心筋線維化および心筋の Viability を捉える事が可能である。よって、心臓 MRI 検査を、放射線治療後の心臓の検査に用いることで、照射の影響を鋭敏に捉える事が可能と考えた。過去の報告では、心筋血流シンチグラフィと比べて、MRI の方が空間分解能に関し

て優れており、心筋を層別に評価できるとの報告もある(文献 6)。当施設で、食道癌放射線治療後の心筋障害が疑われる症例に対して心臓 MRI 検査を施行した結果、照射部位(心基部)と一致して心筋遅延造影効果を認めていた(文献 7、8)。これらは照射後のみの retrospective な検討であり、照射前との比較や遅延造影効果の臨床的意義は解明されていない。

2. 研究の目的

心臓 MRI 検査を用いて放射線治療後の心筋変化(線維化)を明らかにする。放射線心臓障害の早期発見または、今後の放射線治療計画への臨床応用に展開するための基盤となる研究を行う。

研究期間内に以下を明らかとする。

(a) 放射線治療前後で、照射部位に一致した遅延造影効果(心筋線維化)の有無を確認する事。

(b) 照射線量と心筋線維化との相関性を調べる事。

(c) 照射部位に一致した遅延造影領域の特徴を捉える事。

(d) 放射線治療による心筋線維化の有無で、心事故発生頻度の差がでるか中期的に検討する事。

(e) 心筋線維化の有無で、心電図変化などの他検査と併せて解析する事

また、本研究の意義としては、以下の事が挙げられる。

(a) 心筋血流シンチグラフィにて、放射線心臓障害を評価する文献は散見されるものの、その臨床的意義は明らかにされていない。心筋線維化を捉える事が可能な心臓 MRI を施行する事で、より放射線心臓障害について詳細に検討する事が可能である。心筋 3 層(心外膜側、中層、心内膜側)のどの層で遅延造影効果を認めるかによって、線維化を引き起こす機序も検討する事が可能である。

(b) 心筋線維化を示唆する遅延造影効果を心電図検査などの他検査と併せて解析する事で、この画像所見が臨床的に重要であるか検討することが可能である。この画像所見の有無で、今後心事故の発生頻度が異なるような場合、今後の放射線治療計画を左右する可能性があるため、本研究は重要である。

3. 研究の方法

食道癌に対し根治的放射線治療の適応(病期 I-III 期)であり、2 年以上の生命予後が期待できる心疾患の既往がない症例を対象とした。ガドリニウム(Gd)造影剤を使用するため、腎機能障害のある症例は対象外とした。本研究は東北大学病院倫理委員会の承認のもと、書面にて同意の得られた患者に対して施行した。

照射前、照射後 6 カ月、照射後 1 年 6 カ月の時点で心臓 MRI を撮影した。その時点での

血液検査、心電図検査も併せて施行する。

MRI 装置は、シーメンス製 MAGNETOM trio 3.0T を使用する。T1 強調画像、T2 強調画像、遅延造影(Gd)で撮像した。左室長軸像 2 方向、短軸像水平短軸にて撮像した。Gd 造影剤は 0.2mmol/kg を経静脈的に投与し、10 分後に撮像する。心筋線維化に関しては、Gd 遅延造影で評価するだけでなく、T1 マッピングを用いる事で定量的な評価を行った。さらに、照射部位に一致した壁運動低下の有無に関しても、tagging MRI を用いたストレイン解析にて、心筋の局所壁運動の評価を行った。

放射線治療であるが、10-15MVX 線を用いて施行した。1 回線量 2.0Gy、1 日 1 回週 5 回の照射を行う。まずは予防域を含めて鎖骨上窩・縦隔・上腹部リンパ節領域(所属リンパ節領域)を含めた所謂 Long-T 照射を 40Gy まで施行する(前後対向)。その後脊髄を外して、原発巣とリンパ節転移に対して 20-26Gy まで施行する(主に斜入対向)。総線量は 60-66Gy。すべての症例で治療計画用 CT を撮像し、この画像を用いて治療計画を行った。放射線治療計画装置(ECLIPSE, Varian Medical System)を用いた。

治療中に腫瘍や体格の変動を考慮して、CT を 2 回撮像する事が多いので、今までは心筋の線量評価を正確に行う事ができなかった。しかし、その解決方法として、deformable image registration(DIR)という手法を用いることで、輪郭と線量分布を変形する事が可能であり、心筋への線量分布を正確に描出する事ができる。この技法を用いて、線量合算を行い、心筋への線量分布を作成した。さらにこの線量分布図と MRI 画像を融合した。左室心筋を評価するにあたり、American Heart Association(AHA)が推奨する 17 セグメントモデルで評価する事が多いが、本研究では、次の手法で検討した。5Gy 以下の領域を基準として、10Gy 領域毎に評価を行い、放射線治療前と放射線治療後による変化率を検討する事で、線量依存性に遅延造影効果を認めるか検討した。また、心筋 3 層(心外膜側、中層、心内膜側)のどの層で遅延造影効果を認めるかも検討した。この評価をするにあたり、放射線腫瘍医、放射線診断医、放射線医学物理士と密に連携をとりながら検討した。

血液検査では心筋逸脱酵素や脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: Brain Natriuretic Peptide)等、心電図検査で照射前後の波形の変化を測定し、照射線量や遅延造影効果の程度と比較した。

心関連イベントは、「虚血性心疾患や心不全、不整脈による受診」と定義した。

4. 研究成果

2015 年 3 月の時点で、25 症例で本試験の同意を頂いた。照射時の年齢は 49-73 歳(中央値、64 歳)であった。男性 15 例、女性 10 例であった。治療前 MRI で、全症例心筋に遅延

造影効果を認めていない事を確認した。化学療法としてシスプラチン(CDDP)+5-FU を 1-2 コース施行した。放射線治療計画、全症例で照射野が心筋に含まれている事を確認した。予定された化学放射線治療を施行した。全症例、大きな合併症なく化学放射線治療は終了した。そのうち 20 例で照射後 6 カ月後時点での MRI を撮像した。撮像できなかった症例もあり、その原因として、MRI 撮像前に再発を来した事や死亡した事(食道癌自体や化学放射線治療によるものではないと判断している)が挙げられた。照射後の MRI 撮像時に、臨床症状を呈する心関連イベントを発症した症例はいなかった。現時点では、まだ 2 症例のみの検討であるが、線量依存性に遅延造影効果が強く出現した結果となった。特に 40Gy 以上の領域で遅延造影効果が目立っていた。心筋変化に関する詳細な検討は、後日学会や論文などで報告する予定である。

<引用文献>

- 1) Harris et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. J Clin Oncol. 2006 Sep 1; 24(25): 4100-4106.
- 2) Aleman BM, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. BLOOD 2007;109:1878-86.
- 3) 山田章吾、他:食道表在癌に対する標準的放射線治療法. 日放腫会誌 12:169-176, 2000.
- 4) Marks LB, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. Int.J. Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:214-23.
- 5) Brousius FC, et al. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. Am J Med 1981;70:519-30.
- 6) Wagner A, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. Lancet 2003;361:374-9.
- 7) Jingu K, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1;66(3):845-51.
- 8) Umezawa R et.al MRI findings of radiation-induced myocardial damage in patients with oesophageal cancer. Clin Radiol. 2014 Dec;69(12):1273-9

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)
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅澤 玲 (UMEZAWA, Rei)

東北大学 大学病院 助教

研究者番号：40633748