

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2022

課題番号：16K10388

研究課題名(和文)放射線治療後の心臓障害の診断システムの開発と臨床応用

研究課題名(英文) Diagnostic System Development and Clinical Application of the Cardiac Damage after Radiotherapy

研究代表者

野本 由人(Nomoto, Yoshihito)

三重大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：10252363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療に伴う心筋症や冠動脈硬化の進展を正確に診断し、そのリスクを減少させることは重要な課題であるが、照射線量と心臓障害の程度の関連性は明らかにされていない。本研究では、放射線治療計画上の線量分布図と心臓CTの画像情報をフュージョンするシステムを構築し、照射線量と心臓障害の関連性を解析した。放射線治療を受けた食道癌患者25例に対し、照射3か月後に心臓のperfusion CTを行ったところ、20Gy以上照射された領域で心筋血流量が低下していることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌や乳癌、肺癌などの胸部悪性腫瘍に放射線治療が行われた場合、晩発性有害事象として心臓障害がしばしば問題となる。放射線による心臓障害は心筋の血流量低下や心筋の線維化などが指摘されているが、これらの障害と放射線の照射線量との相関関係は明らかにされていない。これまで、30Gy以上の照射で心臓の障害が生じるとされてきたが、今回の研究では、より少ない線量で心筋の障害が起こることがわかり、放射線治療の計画をする際には20Gy以上照射される領域をなるべく少なくするべきであることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：For radiation cardiac injury, the relationship between irradiation dose and cardiac injury has not been clarified. We developed a system to fuse dose distribution curve with cardiac CT images and analyzed the relationship between radiation dose and cardiac damage. Twenty-five esophageal cancer patients who received radiotherapy underwent cardiac perfusion CT three months after irradiation. In irradiated hearts, myocardial blood flow was shown to be significantly reduced in areas irradiated with 20 Gy or more.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 心臓障害 心筋血流量

1. 研究開始当初の背景

我が国では高齢化の進行に伴ってがん罹患患者数が増加し、放射線治療の重要性がますます高まっている。胸部領域の放射線治療における晩期有害事象として心臓障害がしばしば問題となっている。放射線治療後の心臓領域の有害事象としては、心膜疾患や心筋症、冠動脈疾患の進行などがあり、乳房温存療法後の長期生存例における心臓疾患の増加や、食道癌根治症例での心臓障害などが知られている。近年の放射線治療の進歩に伴って長期生存例が増加していることから、放射線治療に伴う心筋症や冠動脈硬化の進展を正確に診断し、そのリスクを減少させることは重要な課題である。

放射線による心筋障害は炎症細胞浸潤と心筋の線維化が主体とされており、その診断には負荷心エコーや心筋血流 SPECT が用いられていたが、前者は心筋障害に伴う壁運動異常を間接的に診断するものであり、また後者は空間解像度が低く、心筋線維化を直接評価できない弱点があった。心筋遅延造影 MRI は心筋の梗塞や線維化を高信号領域として描出する画像診断法であり、比較的高線量の放射線治療後に生じた線維化病変の診断は可能と考えられている。しかし、心筋拡張障害に伴う心不全症状は、比較的軽度のびまん性心筋線維化でも発症することが知られており、遅延造影 MRI では軽度のびまん性線維化の診断は困難である。最近、造影剤投与前後の心筋と血液の T1 緩和時間を計測し、心筋線維化の程度を心筋細胞外液分画 (%) として定量評価することが可能になってきた。また、心筋血流 MRI の定量解析は心筋血流量の定量的解析を可能とし、さらにシネ MRI のスペckルトラッキング解析を行うことにより、局所心筋の収縮・拡張機能障害を心筋ストレインの低下として定量的に評価できるようになっている。

一方、心臓 CT は冠動脈の形態的狭窄を描出できるだけでなく、冠動脈壁の動脈硬化プラークの増大・縮小の診断にも役立ち、最近の被曝低減技術の進歩によって 1mSv 未満の超低線量撮影も可能になっている。また、心筋組織性状診断の領域における心臓 CT の進歩も目覚ましく、2 管球 CT による心筋血流量の定量評価や、心臓 CT 特有のアーチファクトを抑制する新技術を用いて遅延相 CT を撮影し、造影前後の心筋と血液の CT 値から心筋細胞外液分画を定量評価する新しい手法が開発されている。このように、心臓 CT は冠動脈硬化病変だけでなく、心筋線維化の進行を 3 次元的に評価できる手法へと発展を続けており、被ばく量の低減化が進んでいることや、心臓 MRI よりも短い検査時間で比較的容易に実施できることから、放射線治療後の心筋障害や冠動脈硬化の評価に有効性が高まっている。

また放射線による心筋障害は一般に 30Gy 以上で生じるとされているが、照射線量と心筋血流低下や心筋線維化との関連は十分に解明されているとは言い難い。放射線治療の線量分布などの情報は放射線治療計画システムの DICOM-RT ファイル内に RT Dose オブジェクトとして格納されているが、心臓 MRI・CT 用の画像診断ワークステーションで線量分布を直接読み込んで比較検討することは現状では困難である。また、放射線治療計画用 CT と心臓 MRI・CT との間には撮影スライス断面や FOV などに差異があり、局所照射線量と冠動脈硬化・心筋血流・心筋線維化の関連を明らかにするためには、DICOM-RT に含まれている線量分布情報と、心臓 MRI・CT における冠動脈や心筋血流分布、心筋細胞外液分画などの 3D 情報を、位置合わせ処理を行ってフュージョンし、両者を総合的に評価できる環境を開発する必要がある。

2. 研究の目的

放射線治療後の心臓障害について心臓 CT を用いて画像的解析を行う。そのために、放射線治療の線量分布図と直接比較できるシステムを開発して、照射線量と心臓障害の相関関係を評価する。

3. 研究の方法

乳がん、肺がん、食道がん等、放射線治療の照射野に心臓が含まれる患者を対象として、放射線治療前、治療終了後、治療後 12 か月、24 か月に造影 CT 検査を実施し、照射後の心臓障害の画像的解析を行う。放射線治療前に造影前 CT・冠動脈 CTA・遅延造影 CT を実施しコントロール

スタディとするとともに、冠動脈病変や心筋虚血・梗塞の有無を判定する。治療後、12 か月、24 か月に同様のプロトコールで心臓 CT を実施し、照射領域の心臓の状態を経時的に診断する。これらの心臓 CT 検査は、治療後の経過観察として転移再発の有無の診断目的の造影 CT 撮影と併せて行い、患者の負担を軽減する。治療終了 12 か月後には負荷心筋血流 MRI、造影 MRI による細胞外液分画量計測、シネ MRI による心筋の拡張機能評価を実施する。

また、放射線治療の線量分布と心筋血流量や心筋細胞外液量の定量画像との情報を 3 次元的にフュージョンし、照射線量と心筋障害の関連を正確に評価できる画像処理システムを構築する。方法は、治療計画装置の DICOM-RT DOSE ファイルに含まれている治療計画用 CT 画像と線量分布の情報を抽出し、心臓 CT や MRI 画像との位置や FOV の差異を、剛体 (rigid) 位置合わせ処理および非剛体 (non-rigid) 位置合わせ処理を行って修正する。このシステムを用いて治療計画用 CT 画像と線量分布の 3D マップ、心臓 CT による冠動脈 3D 画像、心筋血流量 3D マップ、細胞外液分画 3D マップの三次元的位置合わせを行う。MRI 画像については負荷心筋血流 MRI、シネ MRI、細胞外液分画 2D マップ上に線量分布をフュージョンして表示する。次に心筋の画像ボクセル毎に解析を行って、局所照射線量と心筋血流量低下や心筋細胞外液分画増加との関連を明らかにする。

4. 研究成果

2017 年 1 月より研究参加者のリクルートを開始し、これまでに食道癌：41 例、乳癌：17 例、肺癌：3 例、胃 MALT リンパ腫：8 例の参加を得ている。

まず、中間解析として 15 例の心臓 perfusion CT の結果を解析し、照射後 3 か月の時点で、20Gy 以上の照射を受けた領域で有意差をもって心筋血流低下がみられたことを 2020 年 9 月 11 日に行われた日本画像医学会において報告した。

次に食道癌患者 25 名を前向きに登録し、治療前と放射線治療 3 カ月後に心臓 perfusion CT による心筋血流量 (MBF) の定量的解析を実施した。左心室 (LV) 心筋の 15 セグメントにおける照射線量と MBF を測定した。心筋セグメントは、照射線量に従って以下の 5 群に分類した：A 群 < 10Gy、B1 群；10-15Gy、B2 群；15-20Gy、C 群；20-30Gy、および D 群 > 30Gy。各セグメントにおいて、照射前と照射 3 か月後の MBF の差分を MBF として計算し、各群における MBF を比較検討した。MBF は、A 群の $4.9 \pm 26.1 \text{ mL/min/100g}$ に比べ、C 群 ($-7.7 \pm 28.9 \text{ mL/min/100g}$, $p=0.020$)、D 群 ($-8.4 \pm 34.8 \text{ mL/min/100g}$, $p=0.004$) で有意に低い値となり、20Gy 以上の線量が照射された心筋で、心筋血流量が有意に減少することが示された。これらの結果は Radiotherapy and Oncology 誌に投稿し受理された。

これまで、30Gy 以上の照射で心臓の障害が生じるとされてきたが、今回の研究では、より少ない線量で心筋の障害が起こることがわかり、放射線治療の計画をする際には 20Gy 以上照射される領域をなるべく少なくするべきであることが示唆された。また、今回の研究では心臓 MRI よりも簡便な CT で実施できることが証明されたことも有意義な点と考える。今後は 12 か月後、24 か月後のデータを解析し、心筋の線維化について長期的な検討を行う予定である。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takada A, Ichikawa Y, ..., Nomoto Y, et al.	4. 巻 177
2. 論文標題 Preliminary results of reduced myocardial blood flow in the subacute phase after radiation therapy for thoracic esophageal cancer: A quantitative analysis with stress dynamic myocardial computed tomography perfusion imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 191-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radonc.2022.11.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高田彰憲、野本由人
2. 発表標題 食道癌に対する放射線治療後の心臓障害
3. 学会等名 日本画像医学会
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
研究分担者	佐久間 肇 (Sakuma Hajime) (60205797)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	
研究分担者	北川 寛也 (Kitagawa Kakuya) (50378353)	三重大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	中山 良平 (Nakayama Ryouhei) (20402688)	立命館大学・理工学部・教授 (34315)	

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