

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22791236

研究課題名（和文）

重粒子線心臓照射における電気生理学的及び照射容積線量関係の検討

研究課題名（英文）

The examination of between the electrophysiological phenomenon and the dose volume histogram by carbon ion radiation exposure of the heart

研究代表者

岡田 徹（OKADA TOHRU）

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号：90447813

研究成果の概要（和文）：縦隔への重粒子線照射患者に、ホルター心電図を施行し、心臓の重粒子線被曝による電気生理学的影響と、心臓に対する重粒子線被曝の相関を検討した。重粒子線被曝量を照射容積-線量関係を用いて定量化し、不整脈不変群と不整脈消失群に対して検討した。しかし照射容積-線量関係曲線より求められた平均線量、最大線量には、有意な相関は認めなかった。本研究登録症例に、頻度は稀であるが致死的な心臓原発悪性腫瘍が1例あり、重粒子線治療の安全性と抗腫瘍効果が確認された。重粒子線治療は、心臓原発悪性腫瘍に対して新たな治療法になる可能性を秘める。

研究成果の概要（英文）：We examined 24 hours electrocardiography to the patients who received carbon ion radiation (CIR) to the mediastinum, and assessed the relation between the electrocardiographic phenomenon and the radiation dose in CIR exposure of the heart. We quantified the exposure of CIRT by using the dose-volume histogram. But there was no correlation between the presence of arrhythmia and the maximum/average dose of CIRT. In this study, one case of primary cardiac malignant tumor was registered. Our CIRT could indicate the safety and the high tumor control for this lethal disease. This result may be useful information for the treatment of this extreme rare disease which lacks of standardized strategies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療学

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞後の病態心では、心室細動や心室性頻拍(VT/VF)などの致死性不整脈が高率に発生する。治療としては、1 薬物療法、2 カ

テーテルアブレーション、3 植え込み型除細動が挙げられる。薬物療法に関しては、重症不整脈の予防薬剤は少なく、また副作用の発現により継続困難になることも多い。カテー

テルアブレーションは心内膜側の病巣を標的とした治療であるため、心外膜側の病変に対しては不十分である。植え込み型除細動は侵襲が大きいことに加え、患者のQOLの低下や医療経済への負担も大きい。よってこれらの従来の治療とは根本的に異なる、新たな根治的治療法の開発が強く望まれる。これまで癌治療にしか注目されなかった放射線（重粒子線）を病態心へ照射することにより、不整脈基質の原因である電気的不均一性を改善し、VT/VFの発生を抑制する治療方法の潜在的有用性が報告されつつある。ウサギ心筋梗塞モデルの心臓を標的とした単回の重粒子線照射は、梗塞周辺の伝導障害と再分極不均一性の改善をもたらし、心室頻拍・細動（VT/VF）の誘発性を減少させた。また、重粒子線照射は心筋細胞間の主要なギャップ結合（GJ）蛋白であるコネキシン43（Cx43）の発現を亢進させた。

こうした重粒子線の心臓への基礎的研究に基づき、我々は「病態心に対する重粒子線照射は、心室内遅延電位を改善する」という仮説を立てるに至った。そして心筋梗塞後の致死性不整脈の予防治療の臨床応用の前段階研究として、臨床にて実際に行われている肺癌や食道癌等の重粒子線治療（間接的に重粒子線が心臓に照射される症例）にて、心臓に対する重粒子線の電気生理学的影響の有無を明らかにし、また心臓に対する重粒子線被曝を照射容積-線量関係を用いて定量化する必要があると考える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、縦隔に対する重粒子線照射予定患者を対象に、ホルター心電図を施行し、心臓の重粒子線被曝による電気生理学的影響の有無を明らかにするとともに、心臓に対する重粒子線被曝を照射容積-線量関係を用いて定量化し、電気生理学的影響と被曝の相関を明らかにすることである。この結果は、心筋梗塞後の致死性不整脈の予防治療の臨床応用の際、不整脈予防の効果予測、心臓への照射部位、方向及び安全性に寄与できると考えられる。

3. 研究の方法

前向き研究（2施設共同研究）；

縦隔に対する重粒子線照射予定患者（肺癌、食道癌、心臓腫瘍）に対して、放射線照射前、照射後1週間以内（急性期）、照射後1ヶ月（慢性期）ごとにホルター心電図を装着する。ホルター心電図は、高分解能・高信頼性を有するEla medical社の記録器を使用する。ホルター心電図の解析は東海大学循環器内科にて一括して行った。また千葉放射線医学研究所において、実際の重粒子線照射に用いられる治療計画CTを用いて、心臓各部位に對

する重粒子線被曝を照射容積-線量関係を用いて定量化した。心臓及び心臓各部位のコントロールには、FengらのDevelopment and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer (International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 79, 10-18, 2011)のcardiac atlasに基づき行った。線量計算は、治療計画時と同様のアルゴリズムを使用した。そして得られた電気生理学的パラメーターと心臓各部位に対する重粒子線被曝量が相関するかどうか、名古屋大学放射線科において解析を行った。

4. 研究成果

対象は2009年4月からの全例調査とし、解析時点での登録患者は、肺癌症例9例、心臓悪性腫瘍症例1例の10例で、照射後のホルター心電図を拒否した1例を除いた9例を解析対象とした。症例はすべて縦隔に対する重粒子線照射が行われ、心臓へ重粒子が照射されていた。平均照射回数は12.8回、心臓への照射線量は、平均47.3GyE、最大52.0GyEであった（GyE；重粒子線の生物学的効果を考慮したX線等価線量）。

心臓全体（whole heart；WH）、左心室（left ventricle；LV）、左心房（left atrium；LA）、右心室（right ventricle；RV）、右心房（right atrium；RA）をコントロールし、各部位の容積（表1）、各症例の平均線量、最大線量、最少線量（表2、表3）を求めた。

表1 心臓各部位の容積

	WH	LV	LA	RV	RA
平均容積 (ml)	613.5	164.9	87.8	75.9	66.6
最大容積 (ml)	749.1	222.8	124.3	89.8	113.7
最小容積 (ml)	467.4	140.7	47.4	63.7	21.1

表2 不整脈消失群の心臓への平均照射量

	症例1	症例2	症例3	症例4
WH	7.038 (0~48)	2.86 (0~48)	1.33 (0~42)	12.34 (0~48)
LV	0 (0~1)	0	0	0.13 (0~37)
LA	13.37 (0~48)	3.13 (0~43)	0	14.5 (0~48)
RV	0	0	0	0
RA	3.78 (0~48)	0	0	13.4 (0~48)

括弧内は、最小～最大線量。いずれも単位はGyE。

表 3 不整脈不変群の心臓への平均照射量

	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8	症例 9
WH	1.91 (0~44)	12.05 (0~48)	3.3 (0~52)	6.51 (0~52)	9.14 (0~44)
LV	4.3 (0~45)	0.14 (0~28)	0	0	0
LA	0.72 (0~41)	23.08 (0~48)	0	12.21 (0~52)	11.82 (0~44)
RV	0 (0~4)	0.85 (0~36)	0	0	0.02 (0~10)
RA	0	22.57 (0~48)	0	5.84 (0~52)	4.4 (0~31)

括弧内は、最小～最大線量。いずれも単位は GyE。

WH及び心臓各部位（LV、LA、RV、RA）の重粒子線被曝を照射容積-線量関係（dose-volume histogram; DVH）にて定量化した（図 1、2、3、4、5）。

図 1 WHのDVH

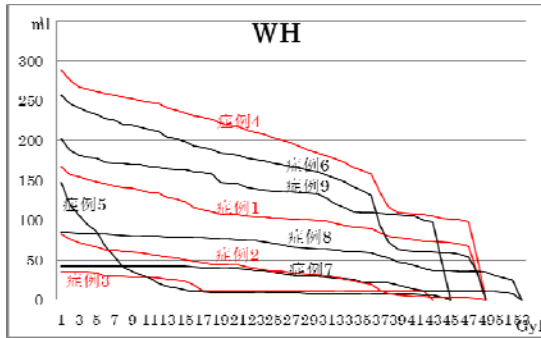
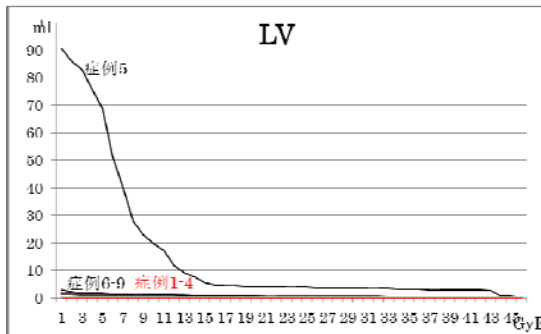


図 2 LVのDVH



重粒子照射前後のホルター心電図記録から、不整脈発現回数とLPを解析した。不整脈出現の有無については、慢性心房細動が洞調律に回復；1例、発作性心房細動が消失；1例、心室性期外収縮が消失；1例、非持続性心室頻拍が消失；1例、不変；5例（表 2、表 3）であった。LPについては1例で、照射により陰転化を示した（心室性期外収縮消失例）。不整脈不変群、不整脈消失群に対して、心臓に対する重粒子線照射線量との相関を検討した。WH及び心臓各部位（LV、LA、

RV、RA）のDVHより求められた平均線量、最大線量を、Mann-Whitney検定を行ったところ、有意な差は認められなかった。これは症例数の少なさに加えて、動物実験と異なり、1回線量の少なさが大きく異なることが推測された。しかし9症例は、少なくとも、電気生理学的に安全な照射が行えていることが判明した。本研究に用いられたホルター心電図による研究は継続する。

図 3 LAのDVH

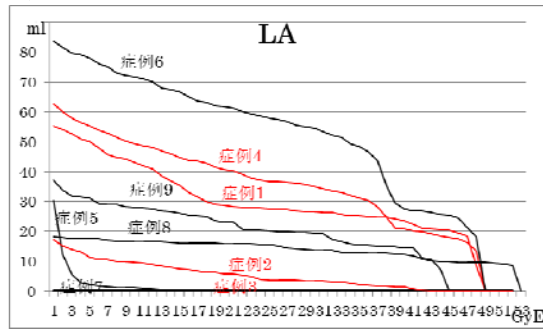


図 4 RVのDVH

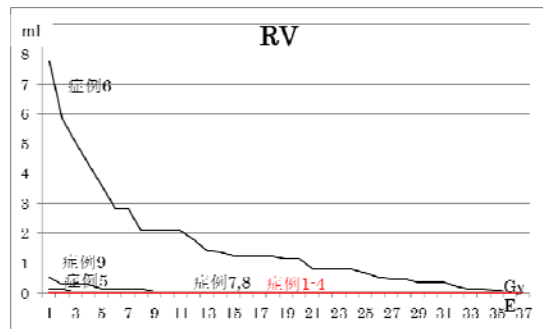
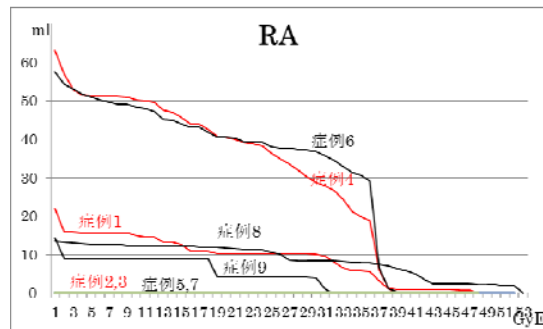


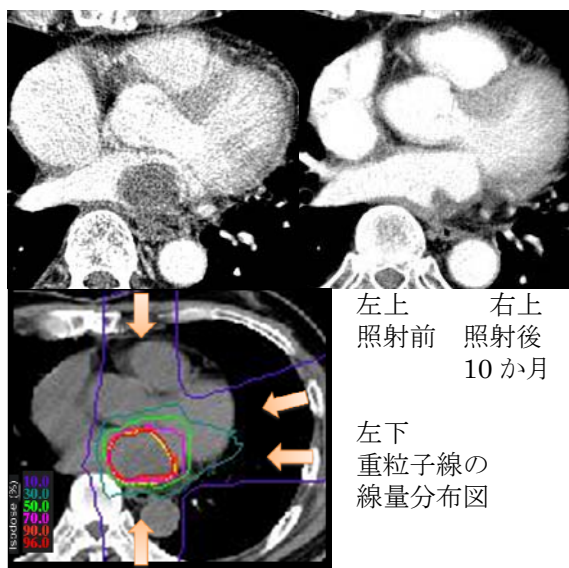
図 5 RAのDVH



また今回登録された症例の中に、非常に稀な腫瘍であるが、致死的な心臓原発悪性腫瘍が1例あった。これに重粒子線治療を施行したところ、重粒子線の安全性とともに、抗腫瘍効果も確認された（図 6）。報告書作成時、本症例は生存中であり、従来治療法では6か月の生存のところ、重粒子治療後38か月生存している。この治療法につき、複数大学の循環器内科より、招待講演を依頼された。この重粒子線治療は、治療法の確立されていない

い心臓悪性腫瘍に対して革新的治療法になり得る可能性を秘めており、治療法の確立を目指す。(平成25年度 基盤(C)に応募中。)

図6



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3件)

① TOHRU OKADA, HIROSHI TSUJI, TADASHI KAMADA, KOICHIRO AKAKURA, HIROYOSHI SUZUKI, JUN SHIMAZAKI, HIROHIKO TSUJII, AND THE WORKING GROUP FOR GENITOURINARY TUMORS, CARBON ION RADIOTHERAPY IN ADVANCED HYPOFRACTION REGIMENS FOR PROSTATE CANCER: FROM 20 TO 16 FRACTIONS, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 査読有, 84, 968-972, 2012.

② 吉岡公一郎、網野真理、島牧義、山口恵子、中嶋美緒、岡田徹、鎌田正、出口喜昭、田邊晃久、重粒子線のヒト心臓照射における電気生理学的検討、心臓、査読無、43, SUPPL.1, 30-34, 2011.

③ Tohru Okada, Tadashi Kamada, Hiroshi Tsuji, Junetsu Mizoe, Masayuki Baba, Shingo Kato, Shigeru Yamada, Shinji Sugahara, Shigeo Yasuda, Naoyoshi Yamamoto, Reiko Imai, Azusa Hasegawa, Hiroshi Imada, Hiroki Kiyohara, Keiichi Jingu, Makoto Shinoto, Hirohiko Tsujii, Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Experiences at National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Journal of Radiation Research, 査読有, 51, 355-364, 2010.

〔学会発表〕(計6件)

① 岡田 徹、石原俊一、伊藤善之、長縄慎二、今井礼子、辻比呂志、鎌田正 重粒子線治療と心臓悪性腫瘍、東海外来化療フォーラム(招待講演)、2012/11/2、栄ガスビル

② 岡田 徹、石原俊一、伊藤善之、長縄慎二、今井礼子、辻比呂志、鎌田正 重粒子線治療と心臓悪性腫瘍、藤田保健衛生大学(招待講演)、2012/3/29、藤田保健衛生大学

③ 岡田 徹、石原俊一、伊藤善之、長縄慎二、今井礼子、辻比呂志、鎌田正 重粒子線治療と心臓悪性腫瘍、名古屋大学医学部循環器内科医局会(招待講演)、2012/3/12、名古屋大学医学部附属病院

④ 岡田 徹、久保田誠司、牧紗代、中原理絵、石原俊一、伊藤善之、長縄慎二、今井礼子、辻比呂志、鎌田正、心臓内に発生した肉腫に対する炭素線治療、日本放射線腫瘍学会 第24回学術大会、2011/11/17、神戸ポートピアホテル

⑤ 岡田 徹、久保田誠司、牧紗代、中原理絵、石原俊一、伊藤善之、長縄慎二、今井礼子、辻比呂志、鎌田正 心臓内に発生した肉腫に対する炭素線治療 第150回日本医学放射線学会 中部地方会、2011/6/26、富山大学附属病院

⑥ Tadashi Kamada, Shinji Sugahara, Hiroshi Tsuji, Itsuko Serizawa, Reiko Imai, Tohru Okada, Hirohiko Tsujii, Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas, Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences, 2010/9/9(Karolinska, Sweden)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 徹 (OKADA TOHRU)

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号：90447813

(2) 研究分担者

研究分担者なし

(3) 連携研究者

連携研究者なし

(4) 研究協力者

吉岡公一郎 (Yoshioka Koichiro)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：30246087

網野 真理 (Amino Mari)
東海大学医学部・医学部・講師
研究者番号：10407976

今井 礼子 (Imai Reiko)
放射線医学総合研究所・重粒子医科学セン
ター病院・医長
研究者番号：80385418

鎌田 正 (Kamada Tadashi)
放射線医学総合研究所・重粒子医科学セン
ター病院・センター長
研究者番号：90150242