

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791267

研究課題名(和文)核医学画像診断による放射線心筋障害の早期検出のための前向き研究

研究課題名(英文)Prospective study to investigate the role of nuclear medicine imaging in the early-detection of the radiation-induced heart disease

研究代表者

高浪 健太郎 (Takanami, Kentaro)

東北大学・大学院・助教

研究者番号：90447160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、放射線治療による心筋障害の予測における、核医学画像診断の有用性を検討することである。早期食道癌に対する根治的化学放射線療法を施行した12症例を対象とし、治療前後の心筋脂肪酸代謝障害を、放射性薬剤(1-123 BMIPP)とSPECT/CTを用いて計測し、心筋への照射線量との相関を検討した。boost照射前・照射3ヶ月後では、心筋脂肪酸代謝障害と心筋照射線量に相関が見られたが、照射1年では、相関は認められなかった。本結果から、化学放射線療法後の長期的な心筋脂肪酸代謝障害は、心筋照射線量のみでは予測困難と考えられ、核医学画像診断は、長期的な心筋障害の予測に資する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the role of nuclear medicine imaging in the prediction of radiation-induced heart disease (RIHD). This study included 12 esophageal cancer patients who underwent SPECT/CT using 1-123-labelled fatty acid analogue (BMIPP) at pre-chemoradiation therapy (CRT), pre-boost irradiation, 3-month post-CRT, and 1-year post-CRT. The correlations between radiation dose to the heart and the change of myocardial BMIPP uptake from pre-CRT (myocardial BMIPP uptake) were assessed. As a result, at pre-boost and 3-month post-CRT, myocardial BMIPP uptake was significantly correlated with radiation dose to LV and WH. However, there were no statistically significant correlations at 1-year post-CRT. The results of this study indicated that, in the long term after CRT, myocardial metabolism might be affected by factors other than the radiation dose to the heart. Nuclear medicine imaging may provide additional information regarding RIHD.

研究分野：核医学画像診断

キーワード：放射線心筋障害 BMIPP

1. 研究開始当初の背景

食道癌や悪性リンパ腫等の縦隔腫瘍の放射線治療や乳癌の接線照射では高頻度に心筋が照射野に含まれる。比較的放射線に強いと言われる心筋も、一定以上の放射線量で障害をおこすことが知られており、ホジキン病の縦隔病変への照射後に心臓疾患のリスクが最大 7 倍に上昇すると報告されている(文献)。乳癌の術後照射例では、右側照射に対して、心筋が照射野に含まれる左側照射では有意に高い致死性心事故が報告されている(文献)。2000 年に当施設が中心となって報告した放射線治療を行った表剤食道癌の多施設研究は、対象総数 238 例のうち 15 例に心臓関連死が認められた(文献)。最近では、国立がんセンター東病院のグループが完全寛解を得た食道癌 78 例中 2 例で、長期経過観察中に心筋梗塞による死亡を認め、2 例で重症の心不全を起こしたと報告している(文献)。放射線心筋障害の機序としては、径 0.2mm 以下の微小血管内皮細胞の損傷による微小循環障害による中長期的な心筋線維化が考えられている。

近年の化学放射線療法の進歩による長期生存例の増加や早期癌への放射線治療の適応が拡大してきている。放射線照射後の心筋障害(放射線心筋障害)は、比較的稀ではあるが致死的合併症となる可能性があり、その早期発見と嚴重な経過観察、治療は重要である。これまで、心臓超音波検査や心臓生理学的検査、血液検査等による早期発見が試みられてきたが、照射直後には変化が出にくく、放射線心筋障害をより早期かつ鋭敏に評価する方法が必要と考えられる。

正常な心筋細胞のエネルギー源は、安静時には脂肪酸が 60%、ブドウ糖が 30%、ラクトースが 10%であるが、心筋が障害を受けるとこれらの比率が変化し、まず脂肪酸代謝が低下し糖代謝が亢進する。さらに障害が進むと糖代謝も低下し心筋の運動障害が起きてくる。近年、長鎖脂肪酸を放射性同位元素(I-123)で標識した放射線薬剤(I-123 15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)

methylpentadecanoic acid [I-123 BMIPP])を用いた心筋シンチによる脂肪酸代謝の評価、ブドウ糖を陽電子放出核種(F-18)で標識した放射性薬剤(F18-fluoro-deoxy-glucose [F18-FDG])を用いた Positron Emission Tomography(PET)による糖代謝の評価が可能となり、虚血性心疾患や心筋症における重症度、予後評価における有用性が多数報告されている。

2. 研究の目的

本研究では食道癌の根治的放射線治療前後

における心筋エネルギー代謝の変化を、最新の核医学画像診断装置である SPECT/CT と PET/CT を用いてプロスペクティブに分析し、放射線が心筋エネルギー代謝に与える影響を明らかにする。さらに、対象症例を中期的に経過観察し分析することで、放射線心筋障害の早期発見のための核医学画像診断による新たな手法の開発を目指す。

3. 研究の方法

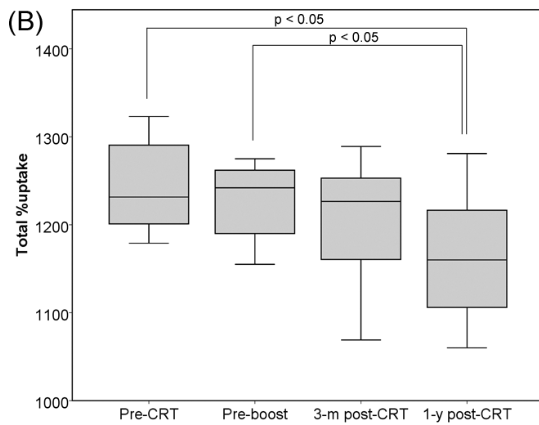
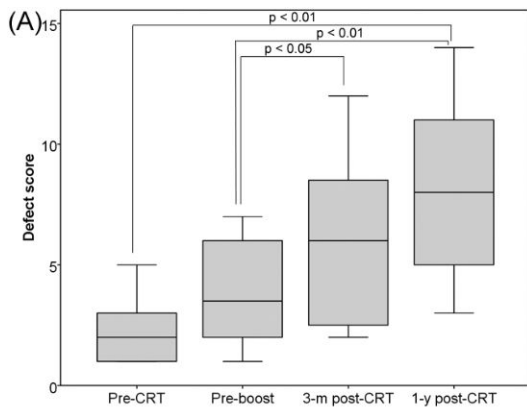
東北大学病院倫理委員会の承認を取得し研究を行った。インフォームドコンセントを取得し、早期食道癌に対する根治的放射線療法を施行した 12 症例(男性 9 人、女性 3 人、平均年齢 63.4 ± 7.1 歳(53 - 79))を対象とした。治療前・boost 照射前・照射 3 ヶ月後・1 年後に心筋エネルギー代謝(脂肪酸代謝、グルコース代謝)を、放射性ヨードで標識した長鎖脂肪酸アナログである I-123 15-(p-iodophenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid [I-123 BMIPP] (商品名「I-123 カルディオサイン注」と、陽電子放出核種で標識したグルコース類似体である F18- fluorodeoxyglucose [F18-FDG])と最新の核医学画像診断装置(SPECT/CT, PET/CT)を用いて、3 次元的に画像化した。心筋を米国心臓学会の 17 セグメントに分割し、視覚評価(心筋集積 grade: grade 0 = 集積低下なし ~ grade 4 = 高度集積低下) 半定量的評価(%uptake)を行い、照射前後の各セグメントにおける代謝の変化を計測した。一方、放射線治療計画時の CAD のデータから、心筋の各セグメントへの照射線量を算出する。照射線量と、代謝の変化との相関を検討した。p < 0.05 を有意とした。

4. 研究成果

1 例が経過観察中に肺炎で亡くなり、照射 1 年後は 11 症例で検討した。原発巣への総線量は 60-70Gy だった。左心室、心臓全体への平均線量の中央値は、それぞれ 12.7 Gy、31.7 Gy だった。左心室、心臓全体の V20%(20Gy 以上照射されている割合)の中央値は、それぞれ 25.5%、71.7%、V40%の中央値は、それぞれ 8.4%、49.7%、V60%の中央値は、それぞれ 0%、1.0%だった。

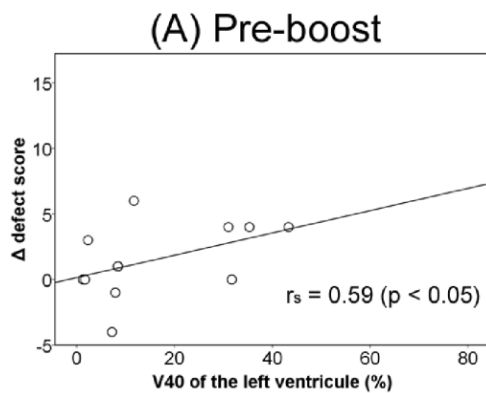
(a)照射前後における集積の変化

照射前と比較して、boost 照射前・照射 3 ヶ月後・1 年後における視覚的 grade 変化の中央値はそれぞれ 1.0、4.0、7.0、%uptake 総和の変化はそれぞれ -20.0、-37.0、-97.0 と経時的な集積低下の増強が見られた。(下図参照)

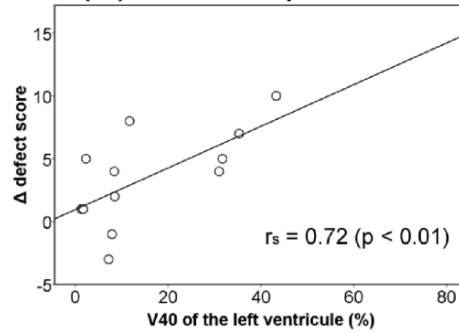


(b) 心臓の線量 (V40) と照射前後の集積の変化の相関

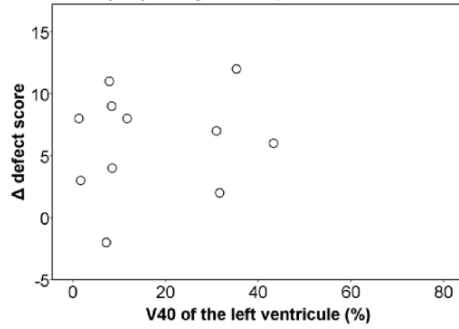
boost 照射前では、視覚的 grade 変化と左室 V40、心臓全体 V60 に有意な相関が認められた ($p < 0.05$)。照射 3 ヶ月後では、視覚的 grade 変化と左室 V40、心臓全体 V40、心臓全体 V60 に有意な相関が認められた。しかし、照射 1 年では、視覚的 grade 変化との相関は認められなかった。(下図参照)



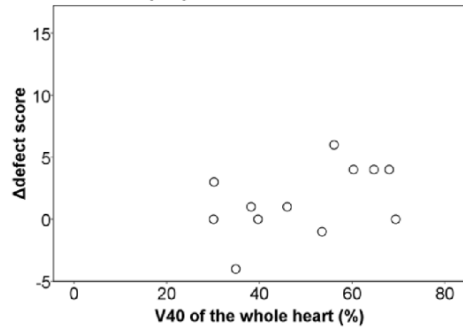
(B) 3-month post-CRT



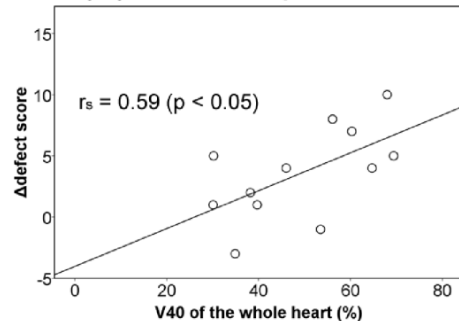
(C) 1-year post-CRT



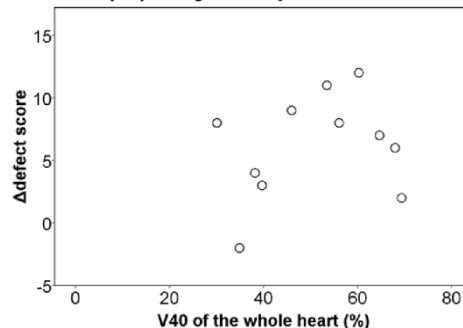
(D) Pre-boost



(E) 3-month post-CRT



(F) 1-year post-CRT



一方、FDG PET/CT では、絶食検査にも関わらず、心筋に生理的な FDG 高集積が認められることが多く、照射との関連や一定の傾向は認められなかったが、今後さらに解析を進めて行く予定である。

考察

早期食道癌に対する化学放射線療法後の心筋代謝障害は、短期では心臓の照射線量と相關するが、照射 1 年後では相關が見られず、照射後長期では、線量以外の因子が關与している可能性が示唆された。線量以外の因子の候補としては、高血圧・糖尿病・高脂血症・喫煙等の一般的な危険因子や放射線療法と併用される化学療法等が考えられたが、明かではない。放射線心筋障害は照射後 2-3 年以降に発症することが知られており、今後フォローを行い、心イベントと心筋脂肪酸代謝障害との関連を検討する予定である。

まとめ

本研究の結果から、化学放射線療法後の長期的な心筋脂肪酸代謝障害は、心筋照射線量のみでは予測困難と考えられ、核医学画像診断は、長期的な心筋障害の予測に資する可能性が示唆された。

<引用文献>

Aleman BM, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. BLOOD 2007;109:1878-86.

Pazak LF, et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(4):755-62.

山田章吾、他：食道表在癌に対する標準的放射線治療。日放腫会誌 12:169-176, 2000.

Ishikura S, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol. 2003;21:2697-702.

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 1 件)

Takanami K, Arai A, Umezawa R, Takeuchi T, Kadoya N, Taki Y, Jingu K, Takase K. Association between radiation dose to the heart and myocardial fatty acid metabolic impairment due to

chemoradiation-therapy: Prospective study using I-123 BMIPP SPECT/CT. Radiother Oncol. 2016; 119: 77-83. doi: 10.1016/j.radonc.2016.01.024. (査読有)

〔学会発表〕(計 2 件)

Kentaro Takanami, Rei Umezawa, Noriyuki Kadoya, Takashi Takeuchi, Keiichi Jingu, Kei Takase. Association between radiation dosimetry of the heart and the myocardial fatty acid metabolic impairment due to chemoradiation-therapy : Prospective study using I-123 BMIPP SPECT/CT. EANM(欧州核医学会) 2015 年 10-14 日, Hamburg, Germany.

高浪健太郎、荒井晃、梅澤玲、角谷倫之、竹内孝至、神宮啓一、高瀬圭 食道癌化学放射線療法における心臓照射線量と心筋脂肪酸代謝障害の関連 : BMIPP SPECT/CT による経時的評価 第 81 回日本心臓血管放射線研究会 2015 年 7 月 4 日札幌北海道大学学術交流会館.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高浪 健太郎 (TAKANAMI, Kentaro)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号 : 90447160