

# 放射線治療と心臓

がん治療の進歩に伴い、放射線の心臓への影響が近年話題となっています。心臓は短期的には放射線抵抗性とされるものの、長期的には低線量でも照射体積や照射時の年齢などによっては心機能へ大きく影響すると報告されます。

古くはホジキンリンパ腫における全縦隔照射に伴う心血管障害が問題となり、その結果、現在では照射範囲の縮小と照射線量の低減がされるようになりました。その後、左側乳癌の術後照射による心血管障害も話題となり、左側乳房照射に際して深吸気息どめなどを行うと呼吸移動対策加算が算定できるようになりました。食道癌や肺癌、心臓悪性腫瘍では、乳癌と比較し、より広範囲の心臓に、より高線量が照射されますが乳癌より遥かに予後が不良だったため、やむを得ないとされてきました。しかし、近年の薬物療法の進歩に伴う治療成績の向上とともに、心臓線量が長期的に生存へ及ぼす影響などが話題となり、IMRTや陽子線を用いることで心臓線量を低減させる試みもされる様になってきました。

医療技術の進歩により、心臓にデバイスが入った状態で照射をすることもしばしば経験するようになりました。2010年にJASTROからガイドラインが公表されましたが、デバイスが入っている患者への照射については、苦手意識が強い放射線治療医は少なくないだろうと想像します。他方で、近年では、不整脈の新たな治療方法としても放射線治療が注目されていますが、難治性不整脈は非悪性腫瘍だけでなく、非増殖性疾患であり、効果の作用機序については未だ不明な点も多いです。

本稿では、エキスパートの先生方に照射範囲や線量に違いがある様々な疾患の心臓への影響やデバイスへの放射線の影響、Cardio oncologyの視点での抗腫瘍治療と心臓への影響についてまとめていただきました。本稿が心臓と放射線治療の関係性を多角的に見直す契機となることを願っております。

名古屋大学大学院医学系研究科量子介入治療学 川村麻里子

## Onco-cardiology

●虎の門病院 臨床腫瘍科 田辺裕子<sup>(1)</sup>

(1 Yuko Tanabe, M.D. PhD Department of Medical Oncology, Toranomon Hospital

がん患者に対する放射線治療は心血管毒性の要因になることから、治療の最適化のために心血管毒性の管理は重要である。

### 腫瘍循環器学

わが国では高齢化が進みがん罹患数が増加する一方で、がん治療成績の向上によりがんサバイバーが増加している。また、多くの循環器疾患も加齢によって罹患数が増加し、がんと循環器疾患の両者を併発する患者の管理は重要性を増している。腫瘍循環器学は、がん治療の完遂とがんサバイバーのアウトカムの向上を共通目的とし、循環器医とがん治療医を中心とした新たな学際領域連携 (multi disciplinary team : MDT) である。1960年代にアントラサイクリン系抗がん剤による心筋症が報告され、2000年以

降は分子標的薬の登場によりトラスツズマブ心筋症、血管新生阻害薬による高血圧、血栓塞栓症、心不全などが報告される中、がんと循環器疾患を包括的に対処することへの需要が高まり、2000年に米国MDアンダーソンがんセンターにおいて世界に先駆けてOnco-Cardiology Unitが誕生した。その後、2012年に国際腫瘍循環器学会 (GCOS) が設立し学術分野として確立した。2016年に欧州心臓病学会 (ESC) がposition paperを、2017年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) がpractice guidelineを、2020年に欧州臨床腫瘍学会 ESMOがconsensus recommendationを、2022年にESCが診療ガイドラインをそれぞれ発表し、まだ十分なエビデンスとは言えないが整備が進められている。わが国では、2010年大阪府立成人病センター (現・大阪国際が

んセンター)において最初の腫瘍循環器外来が開設され、2017年10月に日本腫瘍循環器学会が設立し、腫瘍循環器学の啓発・普及・教育、診療体制の整備、診療指針の策定、基礎・臨床研究の推進、産官学連携による戦略的な取り組みの推進など、さまざまな取り組みを行っている。そのような活動の中、2020年11月には腫瘍循環器診療ハンドブック、2023年にOnco-cardiologyガイドラインが発刊された。腫瘍循環器学では、心血管疾患既往患者に対するがん治療、および、がん治療関連心血管毒性(CVR-CVT)が大きな課題である。CVR-CVTは、抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、放射線治療を含むがん治療による心不全、虚血性心疾患、心臓弁膜症、高血圧、不整脈、血栓塞栓症、心膜炎など多彩な病態を呈する。近年、日常診療においてがん治療期間中のCVR-CVT管理が浸透しつつあるが、がん治療終了後の晩期毒性に対する管理体制は十分とは言えず、今後の対策が求められている。

### 放射線性心臓障害 (RIHD)

放射線治療はがん治療の三本柱の一つであり、根治・緩和目的において非常に重要な役割を果たす。放射線治療の有害事象は、急性期と晩期(治療後数カ月～数年)に分けられる。がんサバイバーが増加する中、放射線治療による晩期有害事象が顕在化している。放射線性心臓障害 (RIHD) は主に乳癌、ホジキンリンパ腫、食道がん、肺癌などで報告されており、リスク因子として心臓への線量(累積線量が多い、

1回線量が多い)、併用薬(アントラサイクリン系薬剤(Fig1)など)、照射部位(左胸部、心臓近傍など)とともに、心血管リスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症、冠動脈石灰化、心血管疾患の既往)が挙げられており、心膜炎(治療後数カ月と比較的早期に多い)、心筋症、弁膜疾患、不整脈、冠動脈疾患などの病態を呈する。心臓は放射線感受性の「リスクのある臓器」と考えられており、「安全な」線量がないため、心臓への照射は合理的に可能な範囲で最小限に抑えるべきである。照射線量を正確に把握するためには、平均心臓線量(mean heart dose: MHD)に基づく心血管リスク分類が提唱されている。過去の報告において心臓への照射線量と心血管イベントとの直接的な関係が示唆されており、特にMHD $\geq$ 20Gyでは心イベントのリスクが高い。ESC2022のガイドラインでは、平均心臓線量 $\geq$ 25Gyを超高リスク、同15-25Gyを高リスクとしており(Fig2)、RIHDを軽減するための対策として、(1)胸部照射を省略する治療計画、(2)照射線量の最小化、(3)心臓放射線照射を減らすための技術の改良(深吸気息止め照射、強度変調放射線治療(IMRT)、陽子線治療など)などが挙げられている。

### まとめ

わが国では高齢化が進む中、がん患者に併存・合併する心血管疾患が増加し、腫瘍循環器学のニーズがますます高まっている。がん治療の最適化のため、RIHDのリスク評価とリスクに応じた集学的管理が必

FIG1 ベースラインの心血管リスク分類(Heart Failure Association-International cardio-oncology society)(ESC2022)

Baseline CV toxicity risk factors	Anticardiac chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF-inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Previous exposure to						
Anthracycline	H	H2	H		H	H
Trastuzumab		VH				
RT to left chest or mediastinum	H	M2	M1		M1	M2
Non-anthracycline chemotherapy	H1					

FIG2 MHDと心血管リスク(ESC2022)

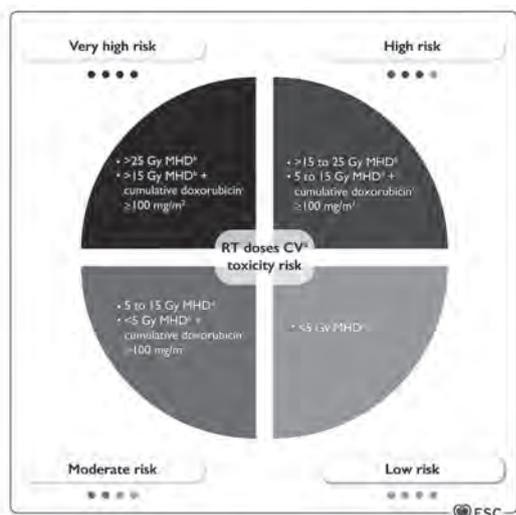


FIG3 無症候性成人がんサバイバーの心血管サーベイランスに関する推奨(ESC2022)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Annual CV risk assessment, <sup>e</sup> including ECG and NP, and CVRF management is recommended in CS who were treated with a potentially cardiotoxic cancer drug or RT. <sup>d,6,631-633,671,672</sup>	I	B
CV toxicity risk re-stratification <sup>e</sup> is recommended 5 years after therapy to organize long-term follow-up.	I	C
Echocardiography at years 1, 3, and 5 after completion of cardiotoxic cancer therapy and every 5 years thereafter should be considered in asymptomatic very high- and early high-risk adult CS. <sup>f</sup>	IIa	C
Echocardiography should be considered in asymptomatic late high-risk adult CS <sup>f</sup> starting at 5 years after radiation to a volume including the heart and then every 5 years.	IIa	C
Echocardiography may be considered every 5 years in asymptomatic moderate-risk adult CS. <sup>f</sup>	IIb	C
Non-invasive screening for CAD <sup>g</sup> should be considered every 5-10 years in asymptomatic patients who received >15 Gy MHD <sup>a</sup> , starting at 5 years after radiation.	IIa	C
Carotid ultrasound imaging should be considered every 5 years in asymptomatic patients with a history of head/neck RT, starting at 5 years after radiation and every 5-10 years thereafter.	IIa	C

要となるが、ESC2022ガイドラインにはコンセンサスベースの推奨文の記載はあるものの現時点では確立した管理法がない。今後、さらなるエビデンスの蓄積により、(1) 急性期のみならず長期的な心血管リスクの理解を深め、(2) 放射線治療の線量限度を定義し、(3) 治療前～治療中～治療後の最適な心血管サーベイランスプロトコルを確立することが期待される。

#### 参考文献

1. ESC2022 guideline
2. ASCO2023 guideline JCO2023; 41:3063-3071
3. Onco-cardiology ガイドライン

## ICD/PM と放射線治療

●神戸低侵襲がん医療センター 放射線治療科 副島俊典

### ペースメーカーや植込み型除細動器などの植込み型心臓電気デバイスCIEDs装着患者の放射線治療

#### はじめに

ペースメーカー (Pacemaker: PM) や植込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD) などの植込み型心臓電気デバイス (Cardiac Implantable Electronic Devices: CIEDs) は重篤な不整脈の患者に対し用いられる治療法である。国内において患者数は、増加傾向にあり、CIEDsを装着した患者に対して放射線治療を施行する機会も増えてくることが予想される。われわれは2010年と2019年に放射線腫瘍学会からCIEDs装着患者に対する放射線治療ガイドラインを作成してきた。各施設においても安全にCIEDs装着患者の放射線治療を施行できるようにマニュアルの整備など対応して努力していただきたいと考えている。

#### CIEDsの適応と構造

PMは房室ブロック、洞機能不全症候群、心房細動、肥大型心筋症などによる徐脈性不整脈に適応があり、無症状のものから失神を繰り返すものまで症状は多岐にわたる。ICDは心室細動や心室頻拍などによる心臓突然死の最も強力な予防法として位置づけられており、そのリスクが高い患者が適応となる。また、心室内伝導障害に対する治療として両室ペーシングによる心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy: CRT) が確立され、心室細動による突然死に対応するために両室ペーシング機能付きICD (CRT-D) が臨床応用されている。

CIEDsは基本的に本体とリードより構成される。本体はCMOS (complementary metal - oxide semiconductor: 相補型金属酸化膜 半導体) で構成される制御回路と電池が基本構造となる。リードは心臓の電気信号を本体に伝え、電気刺激を本体から心臓に

送る。半導体が放射線の影響を受けるため、CIEDsも当然放射線の影響を受けることになる。

#### 放射線によるCIEDsの動作異常

動作異常はソフトウェアまたはハードウェアのエラーに分類される。ソフトウェアのエラーには不適切なペーシング、バックアップ設定に変更されるリセット、放射線照射中のみ一時的に発生するオーバーセンシング、不適切なICD作動などがある。ハードウェアのエラーにはCIEDsの交換を要する恒久的な機能不全がある。

動作異常の原因は低エネルギーX線では光電効果などに起因した過電流が動作異常を引き起こす可能性がある。高エネルギーのX線では更に二次的な中性子 (二次中性子) が発生し、回路内で核反応を起こし動作異常に繋がる可能性がある。電磁波などのノイズ (電磁干渉) も原因となることがある。

これまでに臨床報告されてきた動作異常は二次中性子が主な原因と考えられる。この二次中性子は10MV以上の高エネルギーX線、陽子線や炭素線のような粒子線を使用する場合に発生する。この場合の動作異常は線量が低くても確率的に発生するため、注意を要する。

なお、動作異常の原因となる明確な耐容線量は定まっていない。各メーカーの線量限度の多くは1～5Gyであるが、少ない線量でも安全性が保証されるわけではないことを認識しておく必要がある。

#### 放射線治療ガイドライン

2004年当時日本においてガイドラインはなく、ペースメーカー会社のホームページでは放射線治療が禁忌とされていた。また、ペースメーカー装着患者を安全に照射することができたという症例報告が学会で行われていたり、デバイスを照射野辺縁から10cm以上離すようにするというような論文が出ていたりしている状況であった。一方海外ではASTROが1991年、米国

医学物理士学会 (AAPM; TG34) が 1994 年に勧告を発表していた。そこでわれわれは平成 16 年 17 年に「ペースメーカー及び ICD 装着患者の放射線療法の全国実態調査とガイドライン作成」という JASTRO 研究課題を獲得し、ガイドライン作成に先立ち実状を把握する目的で全国調査を 2004 年に実施した。研究課題のメンバーを表 1 に示す (表 1 所属は当時の所属)。その結果、PM/ICD 装着患者に対して放射線治療を実施するにあたり循環器科に相談している施設は 17%、治療時に心電図モニターを行っている施設は 18%、また治療前に PM/ICD の線量を評価している施設は 17%にとどまり、多くの施設で危険性についての認識が不十分なまま治療が行われていることが明らかとなった。その後 2006 年から 29 施設を対象に行った前向き登録による検討では認識が高まってきていることは示されたが、循環器科受診は 61%、心電図モニターは 47%、治療前の PM/ICD の線量評価は 84%にとどまった。さらにこの検討の中で前立腺への強度変調放射線治療症例で PM のリセットが発生した症例もあり、骨盤への照射症例であっても PM/ICD への十分な対応が必要であることが示唆された。

表 1 平成 16 年 17 年 JASTRO 研究課題「ペースメーカー及び ICD 装着患者の放射線療法の全国実態調査とガイドライン作成」研究班メンバー

副島 俊典	兵庫県立がんセンター放射線治療科
余田 栄作	川崎医科大学放射線科 (治療)
西村 恭昌	近畿大学放射線腫瘍科
小野 誠治	九州保健福祉大学薬学部放射薬品学研究室
吉田 明弘	神戸大学循環器科
福田 晴行	大阪府済生会中津病院放射線治療科
福原 昇	相模原協同病院放射線科
佐々木良平	神戸大学放射線腫瘍科
辻野佳世子	兵庫県立がんセンター放射線治療科
則久 佳毅	京都大学放射線治療科

以上の結果を受けて 2010 年 8 月に日本放射線腫瘍学会からガイドラインを公表した。

その後、新たな知見が出てきたため、新たなガイドラインを作成した。その際、日本放射線腫瘍学会と日本循環器学会が共同で改訂を行う形にいただき、2019 年 10 月に新しいガイドラインを作成した。変更点としてはリスク分類を行い、リスク分類毎に対応を規定したことと粒子線治療や Flattening-Filter Free (FFF) ビームについても記載を行ったことなどである。このガイドライン作成メンバーを表 2 に示す (表 2 所属は当時の所属)。

### 最後に

植込み型心臓電気デバイス (CIEDs) 装着患者の放射線治療に対するガイドラインは作成されたが、ガイドライン通りに照射すれば不具合が起こらないということはない。一番大切なことは安全に照射することで、不具合が起こった時の対応を各施設で準備しておくことである。CIEDs 装着患者が放射線治療を安全に行われることを祈っています。

表 2 植込み型心臓電気デバイス (CIEDs) 装着患者に対する放射線治療ガイドライン  
日本放射線腫瘍学会・日本循環器学会 編ガイドライン作成委員

副島 俊典	兵庫県立粒子線医療センター附属 神戸陽子線センター・放射線治療科
大野豊然貴	獨協医科大学埼玉医療センター・ 放射線科
小池 泉	横浜市立大学・放射線医学
関口 幸夫	筑波大学・循環器内科学
高橋 重雄	香川大学医学部附属病院・ 放射線治療科
辻野佳世子	兵庫県立がんセンター・放射線治療科
中村 和彦	愛知医科大学病院・中央放射線部
新田 和範	茨城県立中央病院・放射線技術科
橋本 孝之	北海道大学・放射線医学
松原 礼明	東京女子医科大学・放射線腫瘍学
余田 栄作	川崎医科大学・放射線腫瘍学
若月 優	自治医科大学・放射線医学

## 不整脈放射線治療の最近の動向

国枝悦夫<sup>(1,2)</sup>、株木重人<sup>(2)</sup>、網野真理<sup>(3)</sup>、吉岡公一郎<sup>(3)</sup>

● 1. 総合東京病院放射線治療センター 2. 東海大学放射線治療科 3. 東海大学循環器内科

我が国におけるがんの罹患患者数が約100万人であることにたいして心不全患者数は約120万人に達し、心臓突然死は年間7万人と腫瘍とは違った次元の問題がある。なかでも臨床的緊急性が極めて高いものに致死性心室不整脈（心室頻拍・心室細動 [VT/VF]）がある。突然死予防には植込み型除細動器（ICD）が有用であるが、意識下で作動することは患者にとって耐難い恐怖であり、またQOL、生存率をも低下させる。抗不整脈薬とカテーテルアブレーション（CA）も実施されるが、施行困難な場合も少なくないため、従来とは異なる新規不整脈治療を開発することは重要な課題と言えよう。

米国ワシントン大学の不整脈医 Cuculich と、放射線腫瘍医 Robinson は、世界で初めての前向き臨床試験の結果を2017年に発表した<sup>1)</sup>。治療効果は良好であったが、その作用機序に関しては必ずしも明確でない。当初は熱エネルギーによるCAと同様に、不整脈の伝導経路を“遮断”する、と考えられていたが、効果は線維化が生じる前から達成されること、また実験ではむしろ遮断ではなく、伝導の改善が見られることから別の機序が考えられている。Aminoらの報告のように細胞結合タンパク、コネキシン-43の発現亢進<sup>2)</sup>、あるいは過剰な交感神経系支配の鎮静化<sup>3)</sup>などが考えられているが、まだ不明の部分も多い。

### 臨床試験について

米国 Varian 社は ワシントン大学などの成果をもとに、新たなカテゴリーの放射線治療として確立するべく、国際治験 RADIATE-VT Clinical Trial を開始している<sup>4)</sup>。2024年7月現在米国5施設が登録されているが、今後、米国にて施設を追加し、さらに欧州およびアジア（日本）でも開始する予定である。対象はCAに反応しなかったVF患者で、再度CAまたはSBRTを施行するかをランダム化する野心的な研究である。新規の放射線治療についてこれまで企業側で治験を実施する事はなかったが、初めて薬剤と同様に米国FDAの規程に従って進められている。当初はFDAの要望に従って左室駆出率（EF）が35%以下と非常に厳しく制限された適格基準であったが、最近EF 49%以下と上限が緩和されたため研究は加速するものと思われ、早期に本邦でも実施されることを期待する。

欧州においてもいくつかの臨床研究が開始されているが、特に本治療の推進にむけて“STOPSTROM”

コンソーシアムが設立された<sup>5)</sup>。EUによる研究費支援のもと（716万ユーロ、約12億円）、2024年現在で31加盟施設と、6関連施設が名を連ねている。対象は治療抵抗性VTであるが、その範疇は必ずしも一様ではなく多彩な病態を含んでいるため、各施設において独自の適格基準、画像検査などで治療対象領域を決めていた。プロジェクトでは、各施設のデータを系統的に収集比較し、計画、照射と比較した結果を解析する体制を構築し、2025年までに、本疾患としては膨大なデータ（約300人）を集積することが目標である。まだ機序解明も方法も定まっておらず、したがって、標的設定に関しても明確なコンセンサスがない治療においては、今後の手法の確立に向けた探索においては非常に重要な点である。弁、腱索、血管など心臓構成構造への障害に関して不明な点が多く、この治療結果、障害を集積する手法は放射線治療一般に有益な方法と思われる。

本邦での状況としては、東海大学循環器内科の吉岡、網野らが心外膜基質病変をも包括した貫壁性のアプローチとして、放射線体外照射による不整脈治の基礎研究について約20年間にわたり継続してきた<sup>2)</sup>。2019年より特定臨床研究として現在までに重粒子線による治療も含み7例に施行し比較的良好な結果を得ている<sup>6)</sup>。最近、名古屋大学などでも実施し、今後も加速されることが期待されている。一方で、米国や欧州のように体系だった多施設臨床試験は未だ組織されておらず重要な課題である。

### 心房細動（AF）への適用

本治療適応の心室性不整脈は希少疾患ともいえる症例に限られている。一方で、AFは病態としてはそれ自体で致命的ではないが、AF患者は高齢社会で加速的に増加し、併発する脳梗塞によるADLの低下は社会的大きな問題を含む。日本におけるAF罹患数は、約100万人程度と推定され、有病率は年齢とともに増加する。本治療が一般化するかは不明だが、場合によっては年間5万例程度に達する潜在的可能性もある。

不整脈放射線治療は当初、サイバーナイフによる細胞焼灼を目的としたAF治療として考えられた<sup>7)</sup>。CAと同様に、肺静脈脈起始部からの異常信号が心房に伝わらないように“遮断”する発想であったが明瞭な洞調律維持は得られなかった。Di Monacoらは信号発生源となる肺静脈脈起始部自体を照射する方針

でCAなどに不反応または困難な18例の高齢AF患者に対してPhase2試験を実施した<sup>8)</sup>。成績は良好でQOLの改善も見られたが、一例でQT延長に伴うTdp (トルサード・ド・ポワント：多形性心室頻拍の一型)を誘発した可能性もあり、今後の詳細な検討が待たれる。

- 1) Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med.* 2017;377 (24):2325-36.
- 2) Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, et al. Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2006;72 (3):412-21.
- 3) Amino M, Yamazaki M, Yoshioka K, Kawabe N, Tanaka S, Shimokawa T, et al. Heavy Ion Irradiation Reduces Vulnerability to Atrial Tachyarrhythmias - Gap Junction and Sympathetic Neural Remodeling. *Circ J.* 2023;87 (7):1016-26.
- 4) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765175>.
- 5) Grehn M, Mandija S, Miszczyk M, Krug D,

Tomasik B, Stickney KE, et al. STereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR): the Standardized Treatment and Outcome Platform for Stereotactic Therapy Of Re-entrant tachycardia by a Multidisciplinary consortium (STOPSTORM.eu) and review of current patterns of STAR practice in Europe. *Europace.* 2023;25 (4):1284-95.

- 6) Amino M, Kabuki S, Kunieda E, Yagishita A, Ikari Y, Yoshioka K. Analysis of depolarization abnormality and autonomic nerve function after stereotactic body radiation therapy for ventricular tachycardia in a patient with old myocardial infarction. *HeartRhythm Case Rep.* 2021;7 (5):306-11.
- 7) Sharma A, Wong D, Weidlich G, Fogarty T, Jack A, Sumanaweera T, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm.* 2010;7 (6):802-10.
- 8) Di Monaco A, Gregucci F, Bonaparte I, Romanazzi I, Troisi F, Surgo A, et al. Linear accelerator-based stereotactic arrhythmia radioablation for paroxysmal atrial fibrillation in elderly: a prospective phase II trial. *Europace.* 2023;25 (12).

## ホジキンリンパ腫の放射線治療における心毒性低減

●神戸大学医学部附属病院 放射線腫瘍科 川口弘毅

**ホジキンリンパ腫は、少しでも心臓への線量低減を図るきめ細やかさが長期予後にとって極めて重要である。**

### 1. はじめに

ホジキンリンパ腫は本邦において全悪性リンパ腫10%弱を占める<sup>1)</sup>。20代を中心とした若年者に多く、次いで50～60代以上の中・高年層と2峰性の好発年齢を呈する。予後は比較的良好で、限局性では85～90%の治癒率である。それゆえに、特に好発年齢のひとつである若年者では長期生存する症例も多数存在し、治療による晩期の影響にも注意が必要である。

長期生存症例の晩期有害事象に関して、心臓合併症については特に注目されているものの一つである。

心臓合併症は冠動脈疾患 (CHD)、弁膜症 (VHD)、心不全 (HF) の病態を含む。ホジキンリンパ腫における心臓合併症リスクとしては、放射線治療のみならず、標準的な化学療法とされるABVD療法のうちAに当たる、アンスラサイクリン系抗癌剤 (ドキシソルピシン) については容量依存性に心毒性を生じることから、長期的予後を見込むホジキンリンパ腫について、放射線治療・化学療法両方の側面から、心臓合併症の考慮は非常に重要となっている。こうした背景から数多くの論文報告がなされ、かつILROG・NCCNガイドラインなど近年種々の提言もなされている。

### 2. ホジキンリンパ腫と心臓合併症-長期の経過に関する報告

van Nimwegenらは1965年から1995年までに

ホジキンリンパ腫と診断を受け、オランダの大学病院、もしくはがんセンター5施設で治療を受けた、診断時に51歳未満かつ診断から5年以上生存した2524例について経過観察期間中央値27.3年という非常に長期間追跡した遡及的解析の結果を報告している<sup>2)</sup>。

この研究では、ホジキンリンパ腫生存者の40年間の累積心血管疾患発生率が約50%であると報告している。またこの報告では若年の患者ほど心臓合併症リスクが高く、特に25歳未満で治療を受けた患者は、心血管疾患を発症する相対リスクが最も高かったことを示している。

一方、心臓の平均線量(MHD)とその後の心疾患とは閾値のない、直線的な線量依存性の相関関係があることが示されており、van Nimwegenらは1Gyの増加につき、7.4%のリスク増加があると報告している。MHD 0Gyに対して、5-14Gy照射された場合の過剰相対リスクは2.31、15-19Gyで2.83、20-24Gyで2.9、25-34Gyで3.35と上昇<sup>3)</sup>することが示されている。後述のように心臓の線量制約に関し推奨はなされているが、実際には低線量であっても、長期的には心臓機能に影響を与えるものであることに留意する必要がある。また、アンスラサイクリンも容量依存性に心臓合併症の発症率を上げ、ABVD療法1コース(約50mg/m<sup>2</sup>)が心臓の平均線量5Gy分の上昇に相当するとの報告がある<sup>4)</sup>。

### 3. 照射領域・線量および技術の歴史的な変遷

この長期の経過観察期間に蓄積されたデータの中で、悪性リンパ腫についての治療コンセプト、手法に関しても大きく変遷を遂げていっている点も注目すべきである。

古くは照射領域として、頸部、鎖骨部、腋窩、縦隔、肺門のリンパ節領域を含むマントル照射で実施されていたが、治療開始前に病変が存在した腫瘍床およびその領域への照射(Involved field irradiation: IFRT)、そして化学療法施行前の腫瘍部をターゲットとするInvolved site irradiation: ISRTもしくはInvolved node irradiation: INRTへと変遷した。また照射線量も36-40Gy/18-20frから現在の20-30Gy/10-15frへと低減された。照射技術においても、過去の3D-CRTでの前後照射からIMRTへ、そして場合によっては陽子線治療におけるIMPTを利用することも可能になった。これら照射技術の発展により明らかな線量低減が得られることも示されている<sup>5)</sup>。また、深吸気息止め照射(Deep Inspiration Breath Hold: DIBH)を利用することも有意に心臓線量低減に寄与できるとの報告も見られる<sup>6)</sup>。

### 4. 現状のガイドラインにおける心臓関連線量についての推奨

これらの報告から、2022年のNCCNガイドライン

では、ホジキンリンパ腫における縦隔への照射において、MHDは8Gy未満が理想的であると推奨し、15Gy未満を許容と提唱している。各領域に対する線量制約についても詳細に言及され、左心室の線量について8Gy未満を推奨、15Gyまで許容としている。また、大動脈および僧帽弁の線量は25Gy未満に、三尖弁および肺動脈の線量は30Gy未満に保つことが推奨されている<sup>7)</sup>。

### 5. おわりに

特に若年者におけるホジキンリンパ腫症例は、治癒が見込めることが多い一方で、生涯を通じて受けた治療に伴い心血管疾患のリスクが持続的に増加していることを十分に認識し、照射技術の発展、照射範囲の縮小や線量の低減などの歴史的潮流に加え、日常臨床においては、治療計画の際にたとえ低線量であっても、少しでも心臓線量の低減に努めるきめ細やかさが長期生存例における予後に重要な役割を果たすことに留意されたい。また、国内においては困難が伴うことも多いが、放射線治療科において、長期生存例に対して、疾患の治癒の確認だけでなく、晩期有害事象の確認の意味で可能な限り長期間のフォローアップおよびケアを実施していくこともまた重要であると考えられる。

### <参考文献>

- 1) Aoki R et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathology International*. 58: 174-182. 2008
- 2) van Nimwegen FA et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):1007-17.
- 3) van Nimwegen FA et al. Radiation dose response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-243.
- 4) MV Maraldo et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol*. 2015; 2(11):e492-502.
- 5) MV Marald et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 2113-8.
- 6) PM Petersen et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy

in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. Acta Oncol . 2015; 54 (1) : 60-6

7) Richard T Hoppe et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022 Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20 (4) :322-334.

## 乳がん治療に伴う心毒性のリスク評価

●名古屋大学医学部附属病院 放射線科 長井尚哉、川村麻里子

### はじめに

本邦において乳がんは女性のがん罹患数で1位であり、年間で新規に乳がんと診断される女性は10万人近くに上る。一方でスクリーニング技術や治療法の進歩によって乳がん患者の予後は改善しており、5年生存率は9割以上と報告される<sup>1)</sup>。乳がん術後の放射線治療は局所領域再発とがん特異的死亡率の両方を減少させることが知られておりアジュバント治療として広く実施されているが、特に左側乳がん術後の全乳房照射や胸壁照射では心臓の一部が照射野に含まれることがある。患者の長期生存に伴い晩期の有害事象がより注目されるようになっており、予後やQOLの観点において心毒性のリスク評価は重要である。

### 乳がん術後照射と心毒性について

2DRT時代に乳がん術後照射と心毒性の関連を調べた研究として、Darbyらの報告が有名である<sup>2)</sup>。1958年から2001年にスウェーデン、デンマークで乳がんの術後照射を受けた2168人を対象に、心筋梗塞・冠動脈血行再建術・虚血性心疾患による死亡をイベントとして追跡を行った。イベントのあった963人と対照者1205人のそれぞれの心臓平均線量を評価した結果、心イベントの発生率は最小閾値なしで、心臓平均線量が1Gy増えるごとに7.4%上昇すると報告した。この研究は術後照射を受けた乳がん患者すべてを対象とした集団ベースの症例対照研究であるという点で重要であるが、線量計算は2Dの照射記録を基に、平均的な女性のCT上で仮想的に行われたものであるという点に留意が必要である。

今日ではCTを用いた3DCRTが標準的に用いられ、CT上で実際の心臓とターゲットの位置関係を考慮した治療計画が可能である。マルチリーフコリメーターによる心臓の遮蔽や深吸気息止め照射、伏臥位照射などを用いることにより、心臓線量のさらなる低減が可能となっている。上述のDarbyらの報告では左側乳がんの場合の心臓平均線量は6.6Gyであったと報告されるが、2003年から2013年にかけてのシステマティックレビューでは左側乳がん患者全体で心臓平

均線量が5.4Gy（範囲：0.1-28.6Gy）、内胸リンパ節領域を照射範囲に含めない場合は3.8Gyまで低減し、更に、深吸気息止め照射法を用いることで1.3Gyまで減少したと報告される<sup>3)</sup>。それらの報告を踏まえ、ASTROのガイドライン（2018）では左側乳房への照射においても心臓線量を1-2Gy程度に抑えることが一般的には可能であるとしている<sup>4)</sup>。

乳がん術後照射における心毒性リスクについては、複数の報告があるものの、3DRTによって心臓線量が減少した今日においてはその結果に一貫性はなく、Darbyらの研究が行われた時代と比べると、心毒性に対する照射の影響は相対的に低下しているものと思われる。

### 乳がんの薬物療法と心毒性について

乳がん治療で併用する薬剤にも心毒性があるものが報告されている。エピルビシンやドキシソルビシンなどのアントラサイクリン系抗がん剤は1970年代から乳がんに対する化学療法レジメンの重要な構成要素となっているが、用量依存的な心毒性が存在することが知られている。詳細な機序についてはまだわかっていないことも多いが、トポイソメラーゼ-2βによるミトコンドリア生合成の阻害、心筋細胞における細胞死経路の活性化、脂質過酸化とDNA損傷につながる活性酸素の産生増加が、最も重要なメカニズムとして同定されている。トラスツズマブはHER2受容体陽性の乳がん患者（全乳がん患者のうち約20%）に使用されるが、急性期には左室駆出率の低下や、まれにうっ血性心不全を含む心臓の副作用があることが示されている。ただし、この心毒性は一過性でかつ可逆的であるとされる。

左室駆出率<50%を新規発症の心機能障害と定義し、心毒性リスクのある治療（アントラサイクリン系、トラスツズマブ、ペルツズマブ、左側胸壁並びに乳房照射）の既往がある患者829人の心機能を評価した（追跡期間中央値8.6年）Bostanyらの報告<sup>5)</sup>によると、心機能障害のリスクは左側乳房照射単独の患者群と比較して、アントラサイクリン曝露歴ありの群

(照射の有無を問わず)でHR2.35 [95% CI 1.25 - 4.4, p=.0079]、アントラサイクリン+トラスツズマブ/ペルツズマブ曝露歴ありの群でHR3.92 [95% CI 1.74 - 8.85, p=.0010]と有意に増加した。つまり、照射の有無よりもアントラサイクリン曝露歴の方が心毒性へ影響することが示唆された。

HER-2陽性乳がんに対するトラスツズマブの有効性を評価した第3相前向き無作為化臨床試験であるHERA試験のデータを使用し、トラスツズマブを投与された3321人の患者の心毒性を後方視的に解析したBachirらの報告<sup>6)</sup>では、左側乳房照射、右側乳房照射、照射なしの3群において、左室駆出率の低下も心血管イベントの発生率も有意差はなかったと報告している。本臨床試験においては、トラスツズマブと放射線治療は併用するプロトコルである。

### 乳がん患者の治療以外の心疾患リスクについて

日本人の生活習慣のうち閉経後の肥満は乳がん発生と相関するといわれ、また閉経前の肥満・喫煙・飲酒・BMIも関連する可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。これらは心疾患のリスク因子でもあり、将来の心毒性リスク低減のためにはそれら背景因子の評価およびコントロールも重要である。

胸部CTでは冠動脈の石灰化所見をしばしば認めるが、冠動脈の石灰化と将来的な心疾患リスクに関連があるとの報告もある。早期乳がん患者ではCTによる全身評価が行われずに手術が施行されることも多く、術後の治療計画CTがその患者にとって最初の胸部CTとなり得る。ある単施設からの報告では乳がんで治療計画CTを施行した患者の半数以上が冠動脈石灰化スコア>0(軽度リスク以上)であり、これらの患者のうち、さらに半数はリスク因子の管理を受けていなかったと示された。The Society of Cardiovascular Computed Tomographyはこれらの結果を受け、治療計画CTで冠動脈石灰化所見を認め、その患者が上述のリスク因子について未評価・無治療である場合は放射線腫瘍医から、計画CTの読影依頼や関連部門への紹介などの介入が必要であるとしている<sup>8)</sup>。私も含め多くの放射線腫瘍医は冠動脈のリスク評価をルーチンでは行っていないと考えるが、このように乳がん患者では心疾患リスク因子に関してファーストタッチとなる可能性を念頭に置く必要がある。

### まとめ

左側乳がんの術後照射においても、照射技術の進歩により心臓線量の低減が可能となっている。しかし、ブースト照射や内胸リンパ節領域への照射が必要な高リスク患者に対しては依然として心臓線量に留意する必要がある。さらにこれらの患者にはしばしば化学療法も併用されるため、化学療法の種類や基礎疾患などの他のリスク要因を考慮することも重要である。

その一方で、近年では照射省略や乳房部分照射が許容されるような低リスク患者の存在にも注目が集まっており、乳がんの術後照射が与えるリスクベネフィットは患者によって異なる。今後は正確な情報を伝えた上で、患者とのShared Decision Makingに基づいた個別化治療が一層求められるようになるだろう。

### 参考文献

- 1) 国立がんセンター. “がん種別統計情報 乳房”. がん情報サービス. 2022/10/5  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/cancer/14\\_breast.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html)
- 2) Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al (2013) Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 368:987-998.
- 3) Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, et al (2015) Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol* 93:845-853.
- 4) Smith BD, Bellon JR, Freedman G, et al Radiation Therapy for the Whole Breast: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*
- 5) Bostany G, Chen Y, Francisco L, et al (2024) Cardiac Dysfunction Among Breast Cancer Survivors: Role of Cardiotoxic Therapy and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Oncol* JCO.23.01779.
- 6) Bachir B, Anouti S, Abi Jaoude J, et al (2022) Evaluation of Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy and Trastuzumab. *Int J Radiat Oncol* 113:135-142.
- 7) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2022年版. 金原出版. p25-28.
- 8) Wright JL, Amini A, Bergom C, Milgrom SA (2023) Summary of Cardiac Computed Tomographic Imaging in Cardio-Oncology: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Pract Radiat Oncol* 13:488-495.

## 食道癌の放射線治療と心臓

●東北大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学 神宮啓一

放射線治療技術の向上と化学療法の発展に伴って、放射線化学療法による治療成績の向上が見られ、長期生存例が増加してきている。従来は放射線に耐性があると考えられてきた心臓の晩期障害の報告が、これまでの執筆者からもあるように相次いでいる。食道癌においても大変注目されている晩期有害事象である。当施設が中心となって行った早期食道癌の放射線治療成績に関する調査報告でも心臓に関連する死亡が6.3%、Ishikura et al.も5.1%に心臓関連死を報告している<sup>(1-2)</sup>。放射線心臓障害で最も高頻度に認めるものは心膜炎であるが、今回は心筋障害を中心に述べる。

病理学的には心臓前面に平均56Gy照射された剖検例の調査では50%に心筋の線維化を認め<sup>(3)</sup>、この心筋線維化の発生機序は径0.2mm以下の冠微小血管内皮細胞の損傷とNF- $\kappa$ B活性化による炎症細胞遊走や泡沫細胞形成による微小循環障害によるものと考えられている<sup>(4)</sup>。当分野の梅澤らはI123-BMIPPを用いて照射野に一致する心筋の脂肪酸代謝低下を40Gyの部位で42.9%、60 Gyで67.9%に認めたと報告した<sup>(5)</sup>。心筋細胞は平常時にはエネルギー源を、60%を脂肪酸から、30%をグルコースから、10%をラクトースから得ているが、心筋が障害を受けると、このエネルギー源の比率が異なってくることが知られており、ある一定の虚血がおこると脂肪酸代謝が低下し、エネルギー効率のよりよいグルコース代謝が活発化するとされており、心筋の放射線による微小循環障害が起り、心筋のエネルギー源が脂肪酸から糖代謝に切り替わった状態を描出したものと考えられ、さらに虚血が進むあるいは線維化を起こすとグルコース代謝も低下し、心筋の運動障害がおきてくると考えられる。線量依存性に代謝障害が見られることから心筋への被曝線量体積を極力減らす工夫が必要であり、腫瘍周囲組織の被曝を極力抑えることができる強度変調放射線治療や陽子線治療が普及することで放射線心筋障害は大幅に低減するかもしれない<sup>(6)</sup>。

しかし、放射線心臓障害全般について、アジア人は欧米人と比べ有意に発生しにくい。これは筆者らが行ったSEERデータベースの解析でも明らかである(投稿中)。その理由として、放射線心臓障害には照射時の年齢や動脈硬化の状態、食生活などが大きく関与している可能性があると考えている。これは他の報告と一致し、治療後の生活習慣改善により心臓障害を大幅に抑えることが可能かもしれない。これまで禁煙

や血圧コントロール、運動習慣<sup>(7-9)</sup>がリスクを低減することが報告されている。また、Taylor et al.は30年前に比べて心臓関連死が激減していると述べている<sup>(7)</sup>。これは放射線治療機器の発展と共に喫煙率の低下や健康志向の社会風潮が影響しているものと思われる。

これまでに心筋障害も含めて放射線心臓障害全般について総説を記載しているのでそちらも参照いただくと幸いである<sup>(10)</sup>。

まとめとして、放射線心筋障害は微小血管の内皮細胞障害によると考えられる。長期予後が見込まれる症例では、心臓への照射線量と照射体積を減少させる努力を行うべきである。しかし、その他の背景の要因も大きく関わることから、前述のリスクを持っている症例が多い食道癌においては、治療後の生活を改善させることが重要かもしれない。

### 参考文献

- 1) 山田章吾, 他: 食道表在癌に対する標準放射線治療. 日放腫会誌2000;12: 169-176.
- 2) Ishikura S, et al: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol. 2003; 21: 2697-2702.
- 3) Gladstone DJ, et al. Radiation-induced cardiomyopathy as a function of radiation beam gating to the cardiac cycle. Phys Med Biol. 49: 1475-1484, 2004
- 4) Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. J Am Coll Cardiol. 55 (12):1237-1239, 2010
- 5) Umezawa R, et al. Evaluation of radiation-induced myocardial damage using iodine-123  $\beta$ -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy. J Radiat Res.54 (5):880-889, 2013.
- 6) Lin SH, Merrell KW, Shen J, Verma V, Correa AM, Wang L, Thall PF, Bhooshan N, James SE, Haddock MG, Suntharalingam M, Mehta MP, Liao Z, Cox JD, Komaki R, Mehran RJ, Chuong MD, Hallemeier CL. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for

- esophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2017 Jun;123 (3):376-381.
- 7) Taylor C, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 35 (15): 1641-1649, 2017.
- 8) Kim DY, et al. Cardiovascular outcome of breast cancer patients with concomitant radiotherapy and chemotherapy: A 10-year multicenter cohort study. *J Cardiol.* 2019 Feb 28 Epub ahead of print
- 9) Chang JS, et al. Risk of cardiac disease after adjuvant radiation therapy among breast cancer survivors. *Breast.* 43:48-54, 2019.
- 10) Jingu K, Umezawa R, Fukui K. Radiation-induced heart disease after treatment for esophageal cancer. *Esophagus* 14(3):215-220, 2017.

## 肺癌の放射線治療と心臓

近年の薬物療法の進歩は、肺癌の8割を占める非小細胞肺癌のみならず、従来は予後不良とされてきた小細胞肺癌においても治療成績を飛躍的に向上させた。長期生存が期待できるようになったことで、放射線治療後の晩期有害事象、特に心毒性に対する注目が高まっている。本稿では、切除不能III期肺癌の放射線治療と心臓について概説する。

### ●切除不能III期肺癌における化学放射線療法

2018年、PACIFIC試験は切除不能III期非小細胞肺癌に対する同時化学放射線療法後の抗PD-L1抗体Durvalumab地固め療法が全生存期間を延長することを示し、肺癌診療を大きく変革した<sup>(1)</sup>。あれから6年、今年の米国臨床腫瘍学会では限局型小細胞肺癌に対する化学放射線療法後のDurvalumab地固め療法をプラセボと比較したADRIATIC試験の中間解析が報告され、Durvalumabは有意にOSを改善することが示された<sup>(2)</sup>。また、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能III期非小細胞肺癌においては、化学放射線療法後のOsimertinibの地固め療法が無増悪生存期間を改善することが報告された(LAURA試験)<sup>(3)</sup>。肺癌診療は新たな変革の時期を迎え、IV期肺癌において脚光を浴びた免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬は、切除不能III期肺癌においても重要な位置づけとなった。PACIFIC、ADRIATIC、LAURAの3試験とも最多の有害事象は肺毒性で、地固め療法の中絶に至る最大の理由となっており、放射線治療においては肺毒性の低減が課題である。一方で、Durvalumabでは心筋炎、

Osimertinibでは不整脈や心不全、血栓症が数%で報告されており、心毒性に関しても留意する必要がある。

### ●RTOG 0617の副次解析

肺癌における化学放射線療法後の心毒性に関する報告は、乳癌やリンパ腫と比べると、数は多くない。最初の大規模な報告は、おそらく2010年の米国SEERによるI-IV期非小細胞肺癌の検討(n=34,209)であろう<sup>(4)</sup>。この検討では、化学放射線療法は心障害(虚血性心疾患、伝導障害、心機能障害、心不全)のリスクを上昇させることが示されている。

RTOG 0617は、切除不能III期非小細胞肺癌の化学放射線療法において、胸部放射線治療60 Gyと74 Gy、そして化学療法へのCetuximab追加の有無を同時に検証する2×2要因デザインランダム化比較試験である<sup>(5)</sup>。60 Gy群の5年OSが32.1%、74 Gy群で23%と高線量群で予後不良、という主たる解析の結果は広く知られているが、RTOG 0617では心肺のsubstructure毎の線量体積指標データが詳細に収集されており、これにより心臓線量に関連した副次解析が行われている。強度変調放射線治療はGrade 3以上の肺臓炎を低減するだけでなく、心臓線量(V<sub>20Gy</sub>、V<sub>40Gy</sub>、V<sub>60Gy</sub>)も低減でき、その中でも心臓V<sub>40Gy</sub>はOSに関連することが示されている<sup>(6)</sup>。また、心房D<sub>45%</sub>、平均肺線量、心膜MOH<sub>55%</sub>、心室MOH<sub>5%</sub>(MOH<sub>X%</sub>はmean dose to the hottest X% volumeの略)を用いたOS予測モデルも構築されている<sup>(7)</sup>。さらに、

●京都大学医学部附属病院 放射線治療科 岸 徳子

機械学習を用いた検討では左房V<sub>60Gy</sub> < 25.6%、肺-CTVとPTVの重複体積 < 1.1%、心膜D<sub>30%</sub> < 18.9 Gy、右房V<sub>55Gy</sub> < 19.5%においてOSが良好であることが示唆されている<sup>8)</sup>。

米国では、2016年にコンソーシアム主導で心臓の線量制約に関する教育を開始した。局所進行非小細胞肺癌の患者における線量体積指標データを収集したところ、教育開始以前と比べて開始後で平均心臓線量が有意に低減したことが報告されている<sup>9)</sup>。日常臨床の放射線治療計画において、限られたリソースで心臓substructureのコントロールを実践することは困難ではあるが、心臓線量の低減を意識するだけでもより洗練した治療計画の作成につながるだろう。

### ●新規放射線治療技術への期待

線量分布だけでなく、治療体位の再現性を保つための固定具の作成、呼吸性移動対策、そして施設内の画像誘導放射線治療プロトコルの策定とその遵守度は肺癌化学放射線療法の治療成績に直結しうる。4D-CTを用いて心臓の日間変動量を検討した報告によると、3D-CRTを用いた場合は心臓体積で3.4–12.6%。平均心臓線量で0.1–3.0 Gy、V<sub>40Gy</sub>で0.0–4.2%の変動が見られるという<sup>10)</sup>。前述の線量体積指標を考慮すると、この変動量の臨床的影響は小さくないといえる。近年の研究では、画像誘導後の心臓方向のresidual setup errorはOSと有意に関連していることが報告されている<sup>11)</sup>。特に、心基部における計画線量と積算線量の差は生存成績に影響を与え、差が16.2 Gy以上を超えると急峻に心障害のリスクが上昇することが示唆されている<sup>12)</sup>。

RTOG 0617で高線量群が予後不良であった理由については諸説あるが、放射線治療が肺癌局所領域制御の向上に貢献するためには、治療期間を延長することなく、心臓をはじめとするリスク臓器線量を十分に低減したうえで、腫瘍線量を増加することがやはり必要条件であろう。強度変調粒子線治療や適応放射線治療、Knowledge-based planningを用いた放射線治療計画など新規技術の導入によって、成績改善の余地がまだ残されている領域であるといえる。今後の肺癌診療における放射線治療の変革が期待される場所である。

### ●治療前スクリーニングと京都大学病院における取り組み

当院では、肺癌化学放射線療法前には心電図検査や胸部単純レントゲン検査を原則として行い、症例に応じて心エコー検査などを追加している。しかし、JACC Scientific Expert Panelの推奨するスクリーニングやESC/EHA/ESTRO/IC-OSによ

るガイドラインに準じた評価を全例ルーチンで施行できていないのが現状である。当院がんセンターではCardio-Oncologyユニットが立ち上げられ、循環器内科、腫瘍内科、血液内科、免疫膠原病内科、薬剤部、放射線治療科が合同で月1回のカンファレンスを開催している。毎回のカンファレンスでは症例の検討だけでなく各科のミニレクチャーを行い、診療科間の相互理解を深めるのに役立っている。当科は2023年3月にユニットに参画したばかりでまだ日が浅いが、放射線治療医側から積極的に循環器内科医へアプローチし、放射線治療に関する知識を共有するとともに、治療前の心機能評価や心血管イベント発症したケースの情報を共有できる環境づくりが何よりも重要だと感じている。

末筆ながら、伊藤先生、岡嶋先生をはじめ広報委員会の先生方に本稿執筆の機会を与えて頂きましたことを心より御礼申し上げます。

### 引用文献

- 1) N Engl J Med. 2018;379(24):2342-2350.
- 2) J Clin Oncol. 2024 Jun 05;42(Suppl 17); A-LBA5.
- 3) N Engl J Med. 2024;391(7):585-597.
- 4) Ann Oncol. 2010;21(9):1825-1833.
- 5) J Clin Oncol. 2020;38(7):706-714.
- 6) J Clin Oncol. 2017;35(1):56-62.
- 7) Clin Cancer Res. 2020;26(17):4643-4650.
- 8) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;117(5):1270-1286.
- 9) Pract Radiat Oncol. 2022;12(5):e376-e381.
- 10) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(3):683-690.
- 11) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102(2):434-442.
- 12) Radiother Oncol. 2020;152:177-182.

## 心臓原発悪性腫瘍の戦略的集学的治療 見えてきた病態と剖検所見を少しだけ

●日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 放射線治療科 岡田 徹

### 1 はじめに

悪性リンパ腫を除いた心臓原発悪性腫瘍の発生頻度は1億人に34人と非常に低い<sup>(1)</sup>。全米より患者が紹介されるMayo Clinicでさえ年間1例で<sup>(2)</sup>、本邦では年間に約40例が学会報告されている<sup>(3)</sup>。組織型は肉腫であり、最も多いものが血管肉腫である。予後は極めて悪く、手術不能症例では1か月未満、手術をしても1年の生存と報告されている<sup>(4)</sup>。

本疾患は他の腫瘍と大きく異なり、局所・遠隔を含めた腫瘍制御の前に、原発腫瘍による循環動態不全の改善が必要になってくる。循環動態、局所制御、生存というこの3つが密接に関連しているといえるが、人工心肺の元で大手術を施行しても、生存に結びつく局所制御が得られる可能性は残念ながら低いとされ、さらに疾患の稀少性のため有効な治療法が示されていない。循環器内科医や心臓外科医から見ても、日常診療で扱っていない種類の疾患であり、仮に手術をしても高率に再発する疾患である。一方腫瘍専門医から見ても、組織型が肉腫であり化学療法や通常放射線治療では十分な効果を得られないことが多く、さらに心機能という生命に直結する重要な機能が関わるため、できれば避けて通りたい疾患である。言い換えれば、心臓原発悪性腫瘍は心臓病学と腫瘍学の間に生まれた「忌み嫌われる鬼子」である。

このような状況の超難治性がんである心臓原発悪性腫瘍に対して、名古屋大学医学部附属病院では、①原発腫瘍そのものによる心腔内血流閉塞死亡を回避するため、②化学療法を導入するため、循環動態の安定を最優先に確保するという明確な方針の元、心臓外科、循環器内科、腫瘍内科、放射線科からなる集学的治療チームが介入し、手術、放射線治療、化学療法を戦略的に組み合わせた集学的治療を行っている。

### 2 現在の文献報告

文献上、心臓悪性腫瘍が最初に報告されたのは1934年の剖検結果である<sup>(5)</sup>。以来90年間、3桁の症例数の報告はいずれもカルテを遡って結果を調べたのみのdatabase解析である。ピッツバーグ大学の747症例の解析(2004年から2016年)では、手術単独群の90日死亡率は29.4%、1年生存率は45.3%であり、手術群では手術不施行群よりも有意に生存期間が延長していた<sup>(6)</sup>。ペンシルバニア州立大学の617症例の解析では、生存期間中央値は手術単独群で9か月、手術+後治療群で18か月と、

手術+後治療群で有意に生存期間が延長していた<sup>(7)</sup>。またボストン大学の442症例の解析(1973年から2015年)では、生存期間中央値は7か月、1年生存率は40.7%であり、手術と化学療法が生存率を向上させる独立した因子であった<sup>(8)</sup>。一方、French sarcoma groupの124症例の解析(1977年から2010年)では生存期間中央値は17.2か月であり、多変量解析からは化学療法が手術不施行症例で生存率の向上に関連していた<sup>(9)</sup>。

単施設の報告は、米国の3つの大病院からの2桁の症例数の文献がある。Mayo Clinic<sup>2</sup>では、1975年から2007年間に34症例が治療され、完全摘出できた症例の生存期間中央値は17か月、不完全摘出の症例では6か月であり、手術による局所制御が有意に生存に寄与していた。しかし不完全摘出では80%、完全摘出でも73%に再発が認められており、最終的には局所再発による心腔内血流閉塞により死亡していた。Cleveland Clinic<sup>4</sup>では1988年から2013年間に42症例が治療され、生存期間中央値は25か月であった。そのうち手術をはじめ化学療法や放射線治療を行った集学的治療群では生存期間中央値36.5か月であり、手術、化学療法、放射線治療の単独治療群の14.1か月を有意に上回った。Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center<sup>(10)</sup>からは、再手術症例を多く含む95症例に対して術前化学療法を用い、その後完全切除を目指して手術を施行した報告がされ、1年生存率は65%であった。

以上のように、文献上可能であれば第一選択として手術での摘出が推奨されていることがわかるが、手術のみでは長期生存は見込めない。ただし手術に組み合わせる化学療法、放射線治療の役割や優先順位は一貫性がなく明らかではない。

### 3 名古屋大学医学部附属病院の戦略的集学的治療 (図1)

このような超難治性がんである心臓原発悪性腫瘍に対して、名古屋大学医学部附属病院のstrategyは、原発腫瘍を可能な限り摘出するが不完全切除を許容し、循環動態の安定をまず確保する。これにより通常の化学療法の導入が可能となる。術後残存腫瘍に対しては後治療として放射線治療を施行する。これは他領域がんの手術における断端陽性時と同様の考え方である。当院では、遠隔転移を有する症例に

は通常X線治療を、遠隔転移のない症例には重粒子線治療を推奨している。その後、遠隔転移を有する症例は肉腫の組織型に応じてsequentialに化学療法を導入し、遠隔転移のない症例は転移が現れた時点で化学療法を行っている。本戦略的集学的治療にて28症例を治療した結果、不完全切除にも関わらず1年生存率75.6%と従来の報告よりも良好な結果が得られ、5年生存率は10.8%である<sup>(11)</sup>。生存期間中央値はまだ2年弱である。

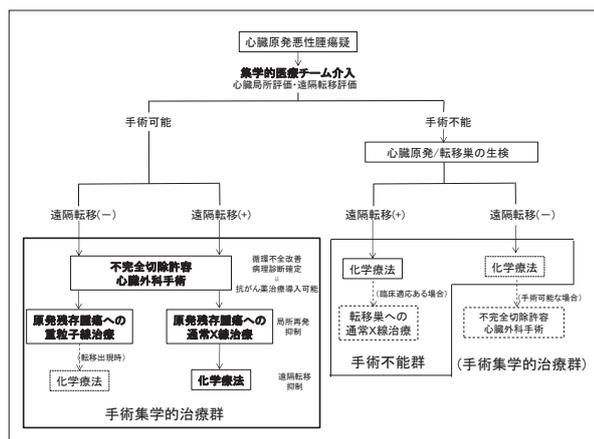


図1 名古屋大学医学部附属病院の心臓原発悪性腫瘍に対する戦略的集学的治療

#### 4 見えてきた病態と剖検結果の一部

前述したdatabase解析では手術のみの1年生存率は45.3%であり、単施設で術前化学療法を用い完全切除を目指した報告では1年生存率は65%であった<sup>(10)</sup>。当院における戦略的集学的治療では不完全切除を許容し、術後放射線治療により心腔内血流閉塞を回避することで、短期予後である1年生存率が75.6%と良好な成績となったと考える。また中期予後が改善した症例は2年以上の生存しており、5年生存した症例も現れている。

本疾患は、疾患の奇抜性で心臓局所のみが注目されがちであるが、診断時に明らかな遠隔転移を認めなくても、手術可能症例不可能症例問わず、長期フォローにてほぼ全例転移が出現していることがわかってきた。つまり心臓原発悪性腫瘍は診断時既に全身疾患である可能性が高い。病態生理的にも、肉腫は、原発が間質にあり、もともと間葉細胞の形質をもっており、上皮間葉転換が必要ないことがわかっている。さらに心臓肉腫の場合は、原発が血管内にあり、血管内進入のプロセスも必要ない。このように心臓肉腫は転移に必要なプロセスが少なく、転移しやすい病態であると推測される。中期予後改善のためには、この点を念頭において治療戦略を練るべきである。がんゲノム医療の進歩により、遺伝子異常を詳細に解析し治療につなげ、中期予後が改善されることも期待される。

また我々は治療法を検証する意味でも剖検をご遺族にお願いしている。全ての病理検討会で治療法の

妥当性を承認していただき、複数の症例が医学生のための教育症例に選ばれている。今回JASTROの意図を鑑みると、剖検による心臓所見及び考察を一部ではあるが述べなければならないと考える。重粒子線64GyRBE/16fr照射後1年以上経過した剖検病理では、照射野内冠動脈は軽度から中等度狭窄程度であった。虚血症状は生前認められていない。照射より3年以上経過した複数症例の心筋も、軽度から中等度の線維化が認められる程度で、ドキソルビシン特有の心筋障害は認められていない。線維化の分布は、心筋梗塞のように区域的ではなく照射野に一致しており、放射線性と考えられた。心エコーでも収縮能は問題なく化学療法導入も可能であった。しかしこの線維化は、拡張障害が全例に出現していることの裏付けであると考えられる。また心エコー、心電図、剖検所見から、心膜、弁輪、刺激伝道系につき述べたい知見も多いが、今回は字数の問題もあり割愛する。

名古屋大学附属病院の不完全切除を許容する方針は、通常の外科手術では考えられないことであるが、「忌み嫌われる鬼子」として90年間放置されてきた心臓原発悪性腫瘍との戦いへの鎗矢となった。それに続く心機能を維持しながらの転移との戦いは、誰も見たことも経験したこともなく、心臓病学、腫瘍学を問わず、外科学、内科学、放射線科学の柔軟かつ学際的な戦略と胆力が必要である。

- 1) Oliveira GH, Al-Kindi SG, Hoimes C, et al. Characteristics and survival of malignant cardiac tumors: a 40-year analysis of >500 patients. *Circulation* 2015; 132: 2395.
- 2) Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer* 2008; 112: 2440.
- 3) Endo A, Ohtahara A, Kinugawa T, et al. Clinical incidence of primary cardiac tumors. *J Cardiol* 1996; 28: 227.
- 4) Randhawa J, Randhawa G, Ahluwalia M, et al. Primary cardiac sarcoma: 25-year Cleveland Clinic experience. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39:593.
- 5) Barnes AR, Beaver DC, Snell AM, et al. Primary sarcoma of the heart: report of a case with electrocardiographic and pathological studies. *Am Heart J*. 1934; 9: 480.
- 6) Sultan I, Bianco V, Habberthuer A, et al. Long-term outcomes of primary cardiac malignancies: multi-institutional results from the National Cancer Database. *JACC*

- 2020; 75 2338.
- 7) Hendriksen B, Stahl K, Hollenbeak C, et al. Postoperative chemotherapy and radiation improve survival following cardiac sarcoma resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 110.
  - 8) Yin K, Luo R, Wei Y, et al. Survival outcomes in patients with primary cardiac sarcoma in the United States. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020 in press.
  - 9) Isambert N, Ray-Coquard I, Italiano A, et al. Primary cardiac sarcomas: a retrospective study of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014; 50: 128.
  - 10) Ramlawi. Surgical Treatment of Primary cardiac sarcomas: review of a single-institution Experience. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 698.
  - 11) 寺澤幸枝, 岡田徹, 下方智也, 他. 原発性心臓悪性腫瘍の形態学的評価と集学的治療戦略の検討. [会] *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2024