

世界で加速する難治性心室頻拍に対する放射線治療



株木 重人*¹
Kabuki Shigeto



國枝 悦夫*²
Kunieda Etsuo

1 はじめに

国内における3大疾患は、がん、心疾患、脳血管疾患で、それぞれ様々な治療法が確立されている。その中でも放射線治療は近年の科学の技術の発展と共に急速に進化してきた。放射線治療はがんに対する治療が主で、X線治療、電子線治療、陽子線治療、重粒子線治療、中性子捕捉療法等がありそれぞれの放射線の物理的特性を活かした治療を行っている。また、正常組織を守り腫瘍のみへの照射を実現するために、多方向から放射線をがんに限局させ線量集中性を向上させる強度変調放射線治療（IMRT：Intensity Modulated Radiation Therapy）や、回転しながら照射する強度変調回転照射法（VMAT：Volumetric

Modulated Arc Therapy）技術が開発され治療成績が向上している（図1）。

このような精度向上に伴い、近年、定位手術的照射（SRS：Stereotactic Radiosurgery）や体幹部定位放射線治療（SBRT：Stereotactic Body Radiation Therapy）といった高精度放射線治療が施行されるようになってきた。この治療は通常の放射線治療よりも数倍～10倍程度も高い線量を短時間で照射する手法で、特にサイズが小さい腫瘍に対して効果的な治療である。SBRTは、肺や肝臓等の体幹部に対して高線量、高精度の放射線治療を行い、患者に対する負担を軽減しつつ高い治療効果を発揮する。

2 難治性心室頻拍

放射線治療は主にごん治療に用いられ技術革新が進んできた。その一方で、この発展した技術の応用として、心疾患の1つである難治性心室頻拍（VT：Ventricular Tachycardia）に対して放射線によるVT抑制効果の報告がなされるようになってきた。

いわゆるVTは心筋が電気信号を正常に伝達できなくなり、心拍数が1分間に120回を超える非常に速いペースで心室が収縮することで、血液の流れが不安定になる不整脈である。このVTが恐ろしい点は致死的であり発作と同時に亡くなるリスクがあることである。VTが生じる原因の1つは心筋梗塞と^{はんこん}考えられている。梗塞によって心筋が壊死し^{はんこん}瘢痕組織が形成されると、心筋内に異常な電氣的な回路が

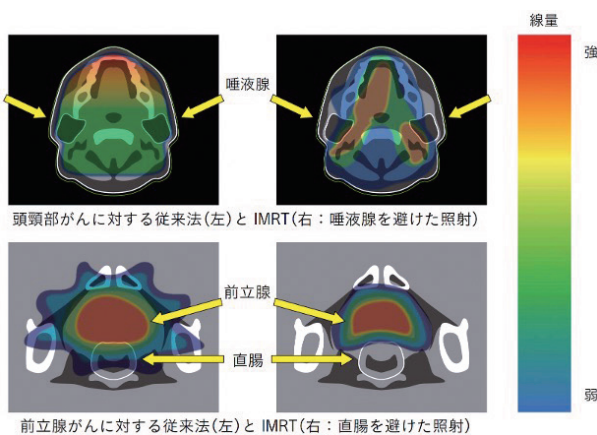


図1 従来法とIMRTの違い

（公財）がん研究振興財団、デジタルパンフレット：「知っておきたい放射線治療」から抜粋

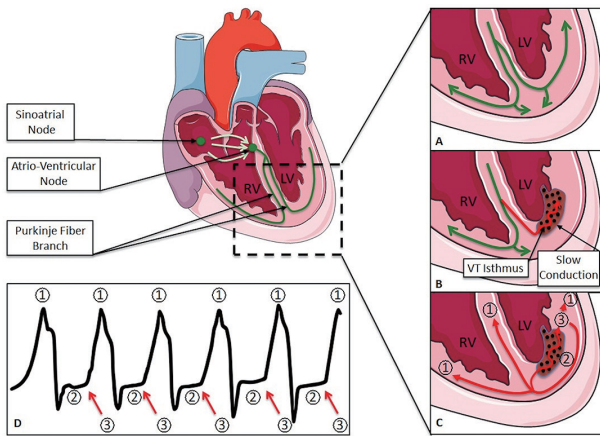


図2 VTの発生原理

瘢痕組織内の電気伝導が異常になり心筋内で電気伝導が周回しVTが発生する¹⁾ A:正常な電気伝導, B:心筋梗塞後の遅い伝導, C:リエントリー回路の形成, D:心室頻拍の心電図:①脱分極時の信号, ②遅延した信号, ③出口からの信号

形成されてしまうことがある。特に、心筋梗塞や心臓の他の病変によって形成された瘢痕組織やその周囲の異常な電気伝導をする組織を基質というが、この基質がいわゆるリエントリー回路の基盤となりVTが発生する原因となる¹⁾。リエントリー回路とは、心筋内で異常な電気信号の流れが形成されてしまう旋回パターンを指す。異常な電気信号が高頻度で旋回する状況がVTを生じさせる(図2)。

これまでVTの代表的な治療は、薬物治療、植込み型除細動器(ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator)の植込み、高周波カテーテルアブレーション(RFCA: Radiofrequency Catheter Ablation)等が行われてきた。どの手法も高い技術を必要とする完成された術式であり、VT発作の予防や、不整脈の症状に対して非常に有効である。しかしながら、VTは非常に厳しい病気であることは間違いない。RFCAは非常に有効な治療法だが、VTの基質が特定できない場合や、基質が大規模でアブレーションに適さない場合、又は現在の技術ではアクセスが困難な箇所の場合に十分な治療が難しくなる。Dinov等はRFCA後の治療成績を調べ、900日後の累積900日の間、VTが発生せずに生存していた割合が23~43%程度しかないことを報告した²⁾。まさしく難治性VTの治療の難しさを示しており、更なる治療手法の開発が期待されている。

3 心臓SBRT, 世界での臨床試験の流れ

難治性VTに対する更なる治療手法の開発が望まれる中、2012年10月、スタンフォード大学のLoo等は、世界で初めてSBRT技術を用いたX線治療を臨床例に施行した³⁾。単回25Gy, 中心の最大線量33Gyの処方では、通常の放射線治療でも脳定位照射の局所以外では行われぬような単回での高線量照射であった。治療効果は画期的であり、VTエピソードの合計が、SBRT前の2か月の月平均562エピソードから、SBRT後の2~9か月の月平均52エピソードに劇的に減少し、この治療の有望性を示すことに成功した。その後2014年にチェコのCvek等がX線SBRTによるLoo等と同様の単回25Gy, 中心線量が最大30.5GyのVT治療を実施した。心室期外収縮数が治療前後で10分の1程度に低減したことを報告し、VTへのSBRTはLoo等の結果と同等の治療効果が期待できることを示した⁴⁾。更に、2017年、ワシントン大学のCuculich等から難治性VTに対するX線SBRTを用いた前向き臨床試験の結果が報告された(ENCORE-5トライアル)⁵⁾。電気生理学に基づいた非侵襲的なターゲット設定と放射線治療を駆使して、その有効性と安全性を評価した。2015年以降の5人の患者を対象に行われた結果、難治性VTの劇的な制御に成功した(図3)。更に2019年には19人の成人患者を対象に、ENCORE-VTトライアルとしてPhase I/II試験を行い、90日間の安全性と6か月の有効性を評価した⁶⁾。その結果、治療前後のVTエピソードの中央値を比較し、治療前の119回から治療後3回に劇的な改善が見られた。安全性においては、5人の患者で無症状の心膜液貯留が確認され、2人の患者でグレード2の放射線性肺炎が発症した。これらの合併症は比較的軽度であり、放射線治療を受ける肺癌患者で一般的に見られる症状と類似したものであった。

これら臨床試験、特にワシントン大学のENCOREトライアル以降、各国での臨床試験が急速に広まっていった。Marcin等は、世界の10施設が2016~2022年にかけて実施した前向き試験結果の系統的レビュー及びメタアナリシスを行った⁷⁾。各施設の臨床試験のデータを総合し、治療効果と有害事象の発生率について統計的に解析している。報告によると計84人の患者が登録され82名が治療を受けた。

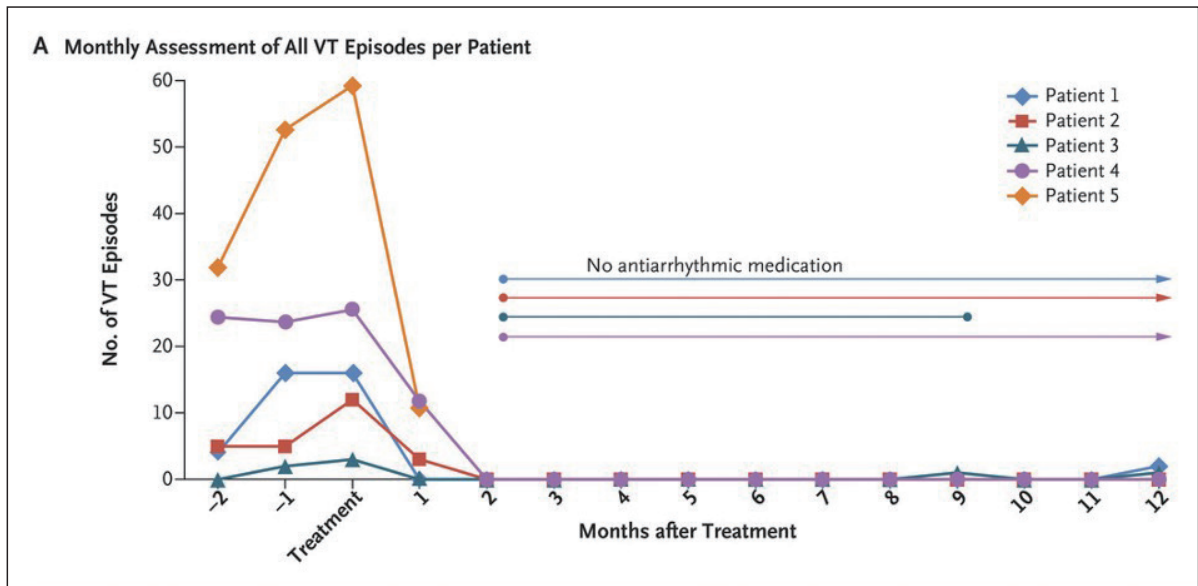


図3 ENCORE-5の結果
治療前後でVTエピソードが劇的に減少している⁵⁾

評価可能な63人の患者において、治療後のVTが95%以上減少した割合は61%、75%以上減少した割合は80%、50%以上減少した割合は90%であった。生存率は81人の患者の1年全生存率は73%、1年無再発生存率は21%であった。一方で再発が見られた患者も多く、VTの再発が完全には抑制されないことも同時に示された。また、治療関連の重度の有害事象(グレード3以上)の発生率は10%であった。90日以内の重篤な有害事象の発生率は低いものの、長期的な影響に関するデータはまだ不足していることも指摘されている。このように、主にRFCA後の再発した難治性VTに対してこのような成績が得られたことはVTで苦しむ患者に対してメリットが大きい。

一般にVT治療を行うどの施設もRFCAや放射線治療のそれぞれの経験が豊富ではあるが、その一方で、治療標的の定義等では施設間でばらつきがあり標準化が必須である。欧州では、9か国、31施設を含むSTOPSTORMというコンソーシアムを構成し、EUからおおよそ12億円の資金を得てVT放射線治療を推進している。このコンソーシアムの意義は大きく、ヨーロッパで多くの国々が情報を共有してプロトコルの標準化に努めている。また放射線治療機器メーカーであるvarianはRADIATE-VT™臨床試験を2023年から開始した。RFCA後に再発した難治性VTに対して、前向きに対しSBRTを施行する群

と再度RFCAを行う群のランダム化比較試験となっており、米国10施設、80人、世界で最大30施設380人の患者登録を予定している。この臨床試験の成績は全世界の患者にとって非常に重要なものとなることは間違いない。

4 本邦における心臓SBRT

これまでの臨床試験の処方線量はほとんどの施設で単回25Gyである。これは心筋が線維化する線量であり、RFCAでの焼灼や凍傷によるリエントリー回路の物理的遮断という現象を、放射線による線維化で狙ったものであった。その一方で、通常、放射線に起因する組織の線維化は半年程度かかるのに対し、これまでの多くの臨床試験からは照射翌日から1か月程度での早期のVT抑制効果が報告されており、当初は機序がまだ明らかにされていなかった。

本邦では東海大学医学部循環器内科のYoshioka, Aminoらが中心となって20年以上にわたって基礎から研究を推進してきた。特に2006年、ウサギ心筋梗塞モデルを使用して量子科学技術研究開発機構(QST)のHIMAC(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)施設において重粒子線15Gyを照射した実験系で、世界で初めてCx43蛋白の亢進に起因した興奮伝導の改善と活動電位持続時間の均一化に起因したVT/VF(心室細動: Ventricular Fibrillation)誘

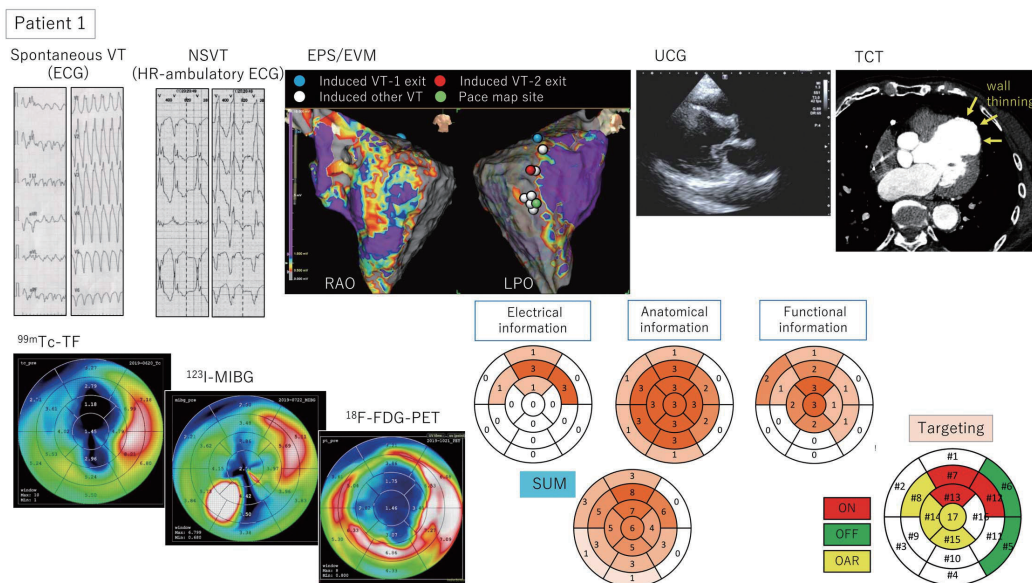


図4 ターゲットの選定

心電図、電気生理学的情報、エコー、造影CT、核医学画像の情報をAHA17segmentで統合しVT基質を同定する⁹⁾

発性が低下する現象を報告した⁸⁾。近年では前述の機序を他施設の基礎研究でも検証し、世界的にも照射直後から見られるVTの減少はCx43蛋白に由来した機序であると理解されつつある。更に、彼らは基礎実験だけでなく、これまでの基礎研究成果とこのENCOREトライアルの結果をもとに、特定臨床研究(jRCT番号:032190041)を開始し、2019年に本邦初のX線を用いたVT治療を実施した⁹⁾。治療を実施するためのVT基質を同定する条件を図4に示す。更に、世界初となる重粒子線を用いた難治性VTの治療を2023年2月、QST病院において実施した。炭素イオンを用いた照射法でX線とは異なり患部への線量集中性を活かし、心臓内の冠動脈等の微細構造を保護し、効率的に患部を照射した。

5 終わりに

SBRTは元々転移性脳腫瘍や肺癌等の治療手法として開発された高精度放射線治療である。このがん治療で培われた技術はVT治療に対しても有効であると考えられる。一方で、本治療に対する新しい技術として開発されたVT基質を同定するための手法、すなわち、電気生理学的情報、核医学画像、CT/MRI等の画像情報を統合して基質を同定するプロセスは、今後更なる検証が必要である。また処方

線量として単回25 Gy についても最適かどうかは現時点で不明である。がん治療と同様に、様々な照射線量や治療回数で試験を行う等、放射線治療そのものの最適化も今後必要となる。

SBRTによるVTの放射線治療は、従来のVTの治療手法では効果を示さなかった患者にとって有望な新しい治療になる可能性がある。一方、現状では初期段階であり、長期的な効果や安全性を検証していく必要がある。

参考文献

- 1) R. Jumeau, et al., *Front Cardiovasc Med*, **7**, 108 (2020)
- 2) B. Dinov, et al., *Circulation*, **129**(7), 728-36 (2014)
- 3) B. W. Loo, et al., *Circ Arrhythm Electrophysiol*, **8**(3), 748-50 (2015)
- 4) J. Cvek, et al., *Cureus*, **6**(7), e190 (2014)
- 5) P. S. Cuculich, et al., *N Engl J Med*, **377**(24), 2325-2336 (2017)
- 6) C. G. Robinson, et al., *Circulation*, **139**(3), 313-321 (2019)
- 7) M. Miszczyk, et al., *Heart Rhythm* (2024)
- 8) M. Amino, K. Yoshioka, et al., *Cardiovasc Res*, **72**(3), 412-21 (2006)
- 9) M. Amino, et al., *Circ Rep*, **5**(3), 69-79 (2023)

(*¹ 東海大学医学部放射線治療科, *² 総合東京病院放射線治療センター)