

研究・事業名

下肢陽圧負荷心エコーによる早期CTRCD検出

研究・事業実施期間

2021年(令和3年) 8月1日～ 2024年(令和6年) 3月31日

交付決定額

2,500,000円

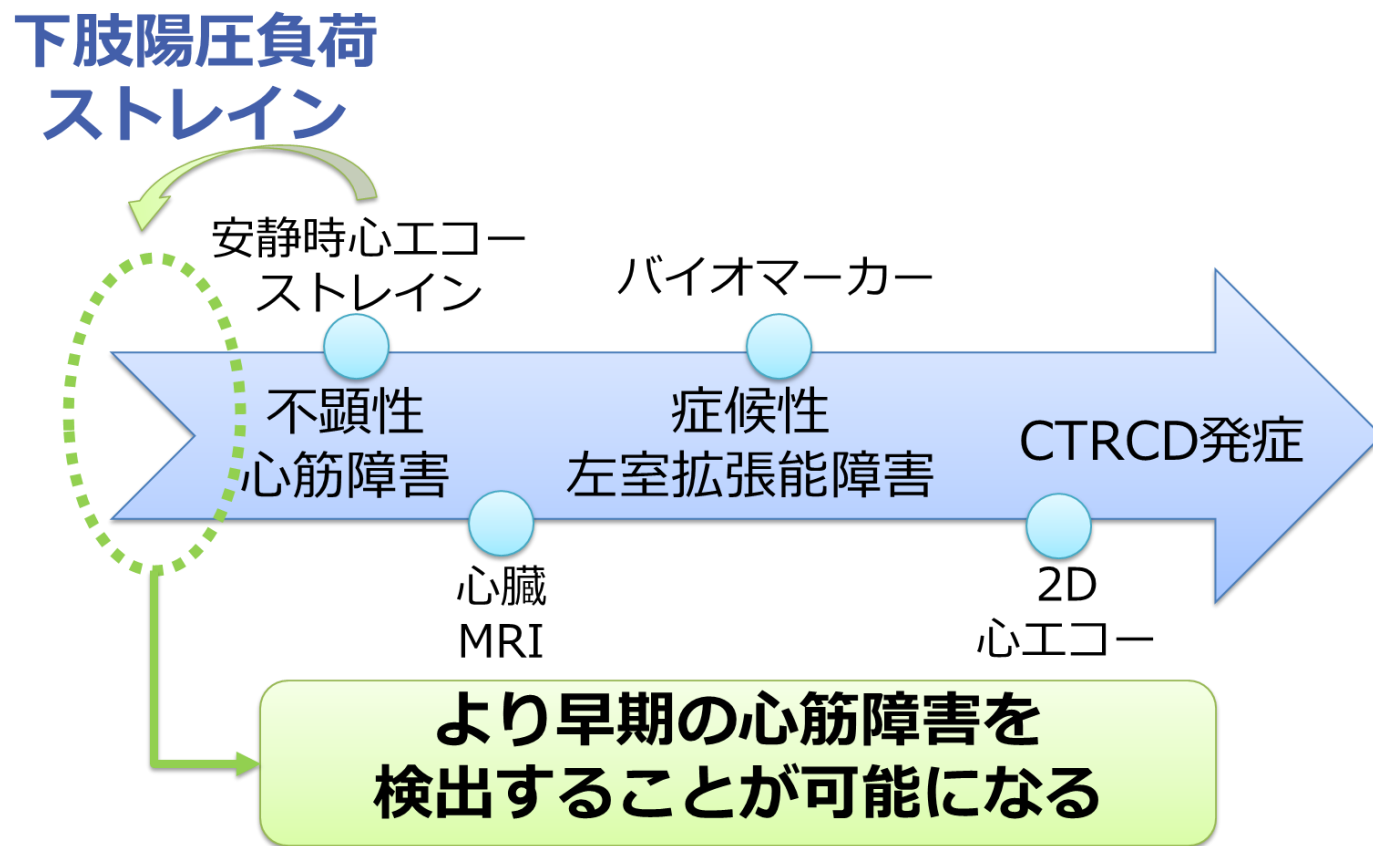
(企業・法人名) 神戸市立医療センター中央市民病院

臨床検査技術部 鳥居 裕太

1. 研究・事業の概要（イメージ図）

〈概要〉

がん治療が進歩する一方，がん治療関連心筋障害（CTRCD）による治療の妨げが問題となっている下肢陽圧負荷心エコーを用いて，早期CTRCDの検出に有用な新規知見を得ることを目的とする．



2. 研究・事業の内容

〈研究・事業の目的および意義〉

がんの罹患患者数は年々増加しており、今後も増加することが予測されている。担がん患者は日常臨床において様々な化学療法が用いられ、予後の改善が示されている。一方、がん治療に伴う心筋障害が近年報告され、重要な問題となっている。化学療法に用いられる薬剤には心毒性は、がん治療関連心筋障害（CTRCD：cancer therapeutics-related cardiac dysfunction）と呼ばれ、治療の妨げになる。そのため、がん患者における心不全を早期診断することは喫緊の課題と考える。

下肢にフットポンプを装着し静脈還流を増加させること（下肢陽圧負荷）による心腔内の血行動態変化が、軽症心不全患者の予後予測に有用であることを報告している。しかし、担がん患者における下肢陽圧負荷を用いた早期がん関連心筋傷害検出の有用性については未だ不明確である。そこで本研究は、化学療法を行う担がん患者における下肢陽圧負荷心エコー図法を用いた早期がん関連心筋傷害(Early-CTRCD)検出法の検討を目的とする。

2. 研究・事業の内容

〈研究・事業の方法および手段〉

- ・対象

化学療法(アントラサイクリン系)を行う担がん患者で

同意が得られた患者100例

性別・入院外来は問わない。

※除外基準

1. 本研究に対し同意が得られない場合
2. 下肢陽圧負荷による合併症の発生が疑われる場合
3. 体型などにより下肢陽圧機器の装着が不可能な場合

2. 研究・事業の内容

〈研究・事業の方法および手段〉

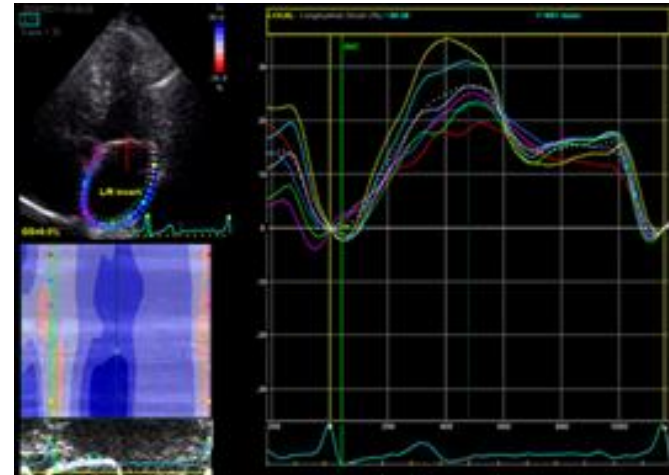
・方法

通常の心エコー検査に加えて下肢陽圧負荷心エコーを施行し，各心筋のストレインを解析する．臨床背景，血液データ，以下のイベント発症を収集する． ※主要エンドポイント：CTRCD発症

副次エンドポイント：心血管死，全死亡(がん死を含む)



下肢陽圧負荷装置



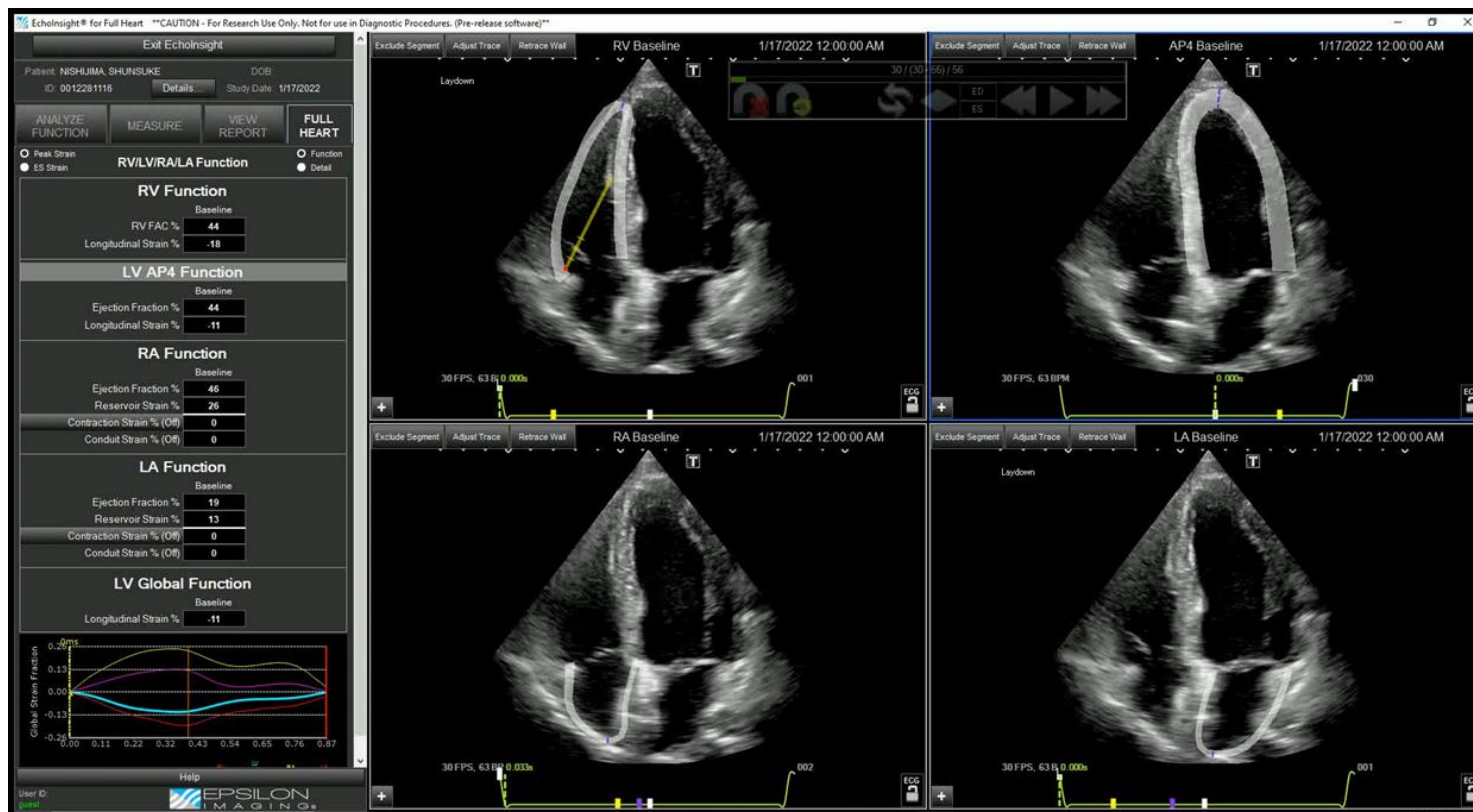
ストレイン解析

2. 研究・事業の内容

〈研究・事業の方法および手段〉

- ・ 方法(ストレイン解析)

ストレイン値の機種間差が問題となる． EchoInsight®は外部解析ソフトで機種に依存せず，ストレイン解析が可能である．



2. 研究・事業の内容

〈研究・事業の特徴(新規性, 独自性)〉

本研究の独創的な点として、未だ解明されていないCTRCDの発症予測について下肢陽圧負荷心エコーを用いる点が挙げられる。通常の運動負荷心エコー検査は、トレッドミルやエルゴメーターなど、患者にとって負担が大きい検査である。また、得られる検査結果についても患者の努力に依存することが懸念される点である。さらに、担がん患者においては化学療法による副作用などから倦怠感を来たしやすく、通常の運動負荷心エコー検査は施行困難であると考えられる。一方、下肢陽圧負荷は患者の努力に依存することなく、再現性も高い検査法である。そのため、担がん患者においても負担なく施行可能な負荷検査と考える。

さらに、本研究の独創的な点として負荷時のストレイン値について検討することが挙げられる。通常の運動負荷心エコー検査は心拍数が増加するために、画像のフレームレートにおける問題からストレイン解析が困難とされてきた。下肢陽圧負荷は心拍数を増加させることなく、心臓の血行動態のみを変化させることができるため、ストレイン解析においても影響がないと考えるが、負荷強度が通常の運動負荷心エコー検査に比べて弱いこと、通常の運動負荷心エコー検査と同様の結果解釈にはならない点など独自の検査法であることに留意する必要がある。

3. 目的達成状況

〈研究・事業の達成状況〉

当初の予定では令和3年度から令和4年度にかけて本研究の対象症例の研究登録を実施する予定であったが、本研究実施において欠かすことの出来ない下肢陽圧負荷装置の提供を日東工器株式会社に依頼した。そのため、神戸中央市民病院と日東工器株式会社の共同研究として本研究を実施することとなり、両者間での共同研究締結までに非常に時間を要した。

そのため、本研究は令和4年度4月1日からの症例登録開始となったため、当初の研究実施計画より遅れが生じ、エコー画像不良や同意取得不可などの影響もあり、令和5年12月時点で登録症例数は82例で目標症例数にやや達していなかったが解析を行った。現在、研究期間は終了しているが、当院での倫理委員会で延長申請を行い、引き続き研究を継続している(2024年10月現在、104例実施済み)。

3. 目的達成状況

〈研究・事業の結果〉

本研究において観察期間中にイベント発生は7例であった。いずれも抗がん剤治療に伴う心不全であり、腫瘍循環器内科へ紹介となった。イベントあり群となし群で血液生化学検査に有意差は認めなかった。心エコー指標でも化学療法術前の安静時での心エコー指標に有意差は認めなかったが、下肢陽圧負荷時の左室および左房ストレインはイベントなし群と比較してイベントあり群で増加の割合が有意に低かった(左室ストレインの増加割合 イベントなし群 11.4% vs イベントあり群 5.3%, $p < 0.01$, 左房ストレインの増加割合 イベントなし群 13.8% vs イベントあり群 7.2%, $p < 0.01$)。本研究結果から、CTRCDの予測において下肢陽圧負荷心エコー検査時の左室および左房ストレインの有用性が示されたと考える。

4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

〈研究・事業より期待される効果〉

がん治療の進歩によりCTRCD（特に心不全）は増加の一途を辿っている。しかし、どのような要因でCTRCD発症に至っているかは明らかでない。担がん患者のCTRCD発症を予測する因子が明らかになれば、高リスクと判定された患者に対して、早期治療介入が可能となり、がん治療に専念することが可能になると考える。CTRCD発症の予測指標を解明できれば、高リスクと判定された患者群に対して、より積極的な治療介入を行うことにより、担がん患者における心血管イベントの抑制が可能になると思われる。特に近年は化学療法治療の目覚ましい発展に伴い、CTRCDへの関心が腫瘍を診る診療科以外でも高まっており、本研究の結果は担がん患者の診療に関わる多くのガイドラインにも影響を与える結果と考える。

また、神戸医療産業都市にとっても、世界に先駆けてCTRCDを早期に検出する方法を開発することができ、担がん患者を抱える多くの医療施設からの注目されることになると思う。これは神戸医療産業都市の発展にとって非常に有益である。さらには、簡易的なマッサージ機を用いる発想は神戸医療産業都市に関わる医療従事者にとっても、今後の研究アイデアに繋がる可能性もあると考える。

5. 今後の展開

〈今後の展開〉

本研究において左室・左房ストレインの有用性が示されたが、今回の対象者はアントラサイクリン系の化学療法を用いた患者に限定した研究であり、今後は他の診療科とも連携することで、アントラサイクリン系以外の化学療法によるCTRCD早期検出について検討を行う予定である。特に心筋障害が報告されているチロシンキナーゼ阻害剤・免疫チェックポイント阻害剤について検討したいと考える。

また、担がん患者におけるCTRCD早期検出のためには多くのデータ数が必要であるため、多施設共同研究に向けて共同研究の募集を行い、多施設研究へ発展させたいと考える。本研究で用いた下肢陽圧負荷機器については、ほとんどの医療施設で導入されておらず、多施設共同研究の参加に関わらず、担がん患者に関わる医療機関への導入されることで、早期CTRCD検出の有用性について多くの知見が得られることを期待される。

一方、本研究で使用するストレイン解析ソフトは外部解析ソフトであり、ストレイン解析の問題点であるストレイン値の機種間差による影響を受けないため、DICOMデータを中央集約することで、正確なストレイン値を計測することが可能である。これにより、上記に示すアントラサイクリン系以外の化学療法に用いられる薬剤についても、より早期に十分な症例数での検討が行えると確信している。