

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 ( 共通 )

## 科学研究費助成事業

## 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 1 1 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08579

研究課題名(和文) 薬剤性心筋症早期診断を目指した非侵襲的心筋組織性状評価法の有用性の検討

研究課題名(英文) Noninvasive biomarkers for early detection of chemotherapy-related cardiac dysfunction

研究代表者

中森 史朗(Nakamori, Shiro)

三重大学・医学系研究科・講師

研究者番号：10632359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000 円

研究成果の概要(和文)：大型実験動物を用いて、化学療法群にはドキソルビン(1.5-2.0 mg/kg)を3週毎に計4回静脈内投与を行い、治療前、アンスラサイクリン1回投与後、2回投与後、3回投与後、4回投与後の計5回にわたり心臓MRI撮像を施行した。未発症群と比較すると、薬剤性心筋症発症群では第6週および9週目で心筋組織性状指標の上昇を認め、第12週目では統計学的な有意差を認めた。しかし、個体間での信号強度のばらつき、経時測定データの重なりを認め、反復測定分散分析では両群間の経時的変化に差異は認められなかった。これらのバイオマーカーを臨床応用するためには、より精度の高い評価法が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在のガイドラインでは、心エコーによる左室機能評価ががん治療関連心筋障害のモニタリングとして推奨されている。本研究では、MRIによる心筋組織性状評価に着目し、新たな早期診断マーカーとしての検証を行ったが、心エコーによる左室機能評価より有用である可能性は示唆されるものの、統計学的に有意差はみられなかった。これらのバイオマーカーを臨床応用するためには、より精度の高い評価法、および技術開発が必要である。

研究成果の概要(英文)：Large animal models (swine) underwent serial CMR scans, including cine, tissue characterization via T1 and T2 mapping, late gadolinium enhancement, and same-day doxorubicin injection (1.5-2.0mg/kg, 4-cycle) every 3 weeks. Three age/weight-matched (to latest scan) swine served as the control. After 12 weeks, explanted hearts were used for assessing the frequency of doxorubicin-induced cardiac lesions. Native T1, extracellular volume (ECV), and T2 at 12 weeks were significantly higher in swine with cardiotoxicity than those without cardiotoxicity. The temporal trends in native T1, ECV, and T2 in swine with cardiotoxicity showed similar and statistically significant increases, while there were no differences in their temporal changes between the two groups. Serial CMR imaging alone has a limited ability to detect histologic cardiotoxicity.

研究分野：循環器内科

キーワード：薬剤性心筋障害 心筋組織性状 早期診断 画像診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

乳がん術後補助化学療法の進歩は、劇的な乳がん再発率、死亡率の減少をもたらした。一方で、多くの生存患者において、抗がん剤による心毒性が懸念されている。とりわけ発見・治療の遅れが予後悪化に関連するため、心筋傷害を早期に発見し直ちに治療導入することが重要である。現在のガイドラインでは、心エコーによる左室機能評価が心筋傷害のモニタリングとして推奨されている。しかし、左室収縮能低下は、心筋傷害に対しての代償機能が損なわれて初めて出現するため、より早期に診断できる代替マーカーが必要である。非侵襲的画像診断による心筋組織性状指標は、より早期に心筋傷害を診断できるバイオマーカーとして期待される。そこで、潜在性薬剤性心筋症の機序を解明し、早期心筋傷害に対する新たな心臓 MRI バイオマーカーの有用性を心エコー、血漿・血清学的バイオマーカーと比較検討することとした。

## 2. 研究の目的

本研究では、動物モデルを用いて潜在性薬剤性心筋症に対する病理組織学的解明と心臓 MRI バイオマーカーの有用性の検証、およびアンスラサイクリンを含めたがん化学療法を受ける乳がん患者における心機能、形態、心筋組織性状評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

動物モデルを使用し、化学療法群にはドキソルビシン(2mg/kg)を3週毎に計4回投与する。心臓 MRI は、治療前、毎回投与後の計5回撮像する。1) 化学療法による病理組織学的所見と MRI バイオマーカーの経時的推移、2) MRI バイオマーカーと病理組織学的所見の関連、3) MRI バイオマーカー(投与前と経時的変化量)と薬剤性心筋症の関連を評価する。アンスラサイクリンを含めたがん化学療法を受ける乳がん患者においては、計2-3回の非造影 MRI 撮像を行い、上記バイオマーカーの経時的変化を観察・評価する。

## 4. 研究成果

(1) 動物モデルにおいて、アンスラサイクリン投与に伴い、病理組織学的所見(心筋細胞内空胞化、心筋浮腫、筋原線維脱落による細胞外腔増加、びまん性線維化)が左室収縮能低下に先行することが確認され、潜在性薬剤性心筋傷害を良好に反映するアンスラサイクリン薬剤性心筋症モデル作製に成功した。

しかし、当大学アイソトープ実験施設 MRI 装置の故障のため、実験継続困難となり、米国ハーバード大学との共同研究計画に変更

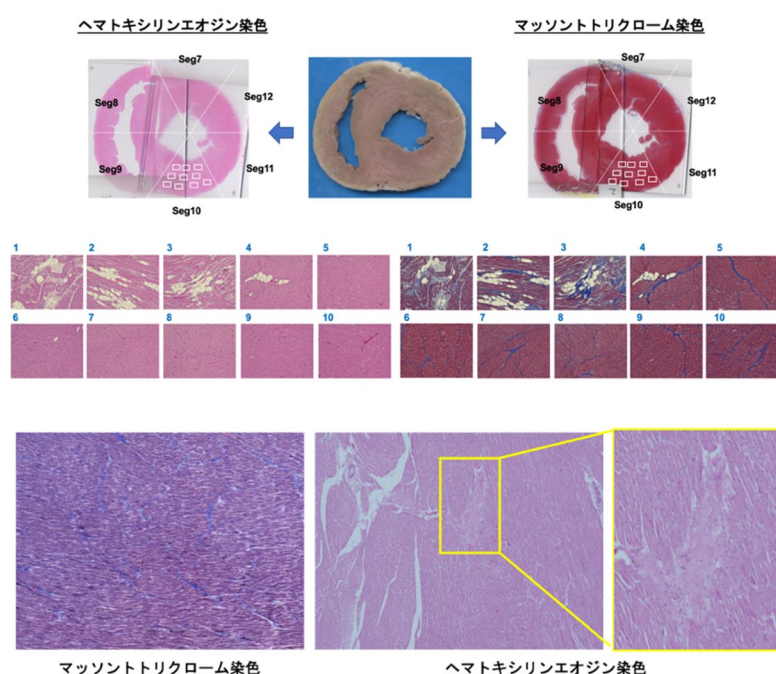


図1. 左室機能、形態変化前に心筋細胞内空胞化、心筋浮腫、筋原線維脱落による細胞外腔増加、びまん性線維化が認められる。

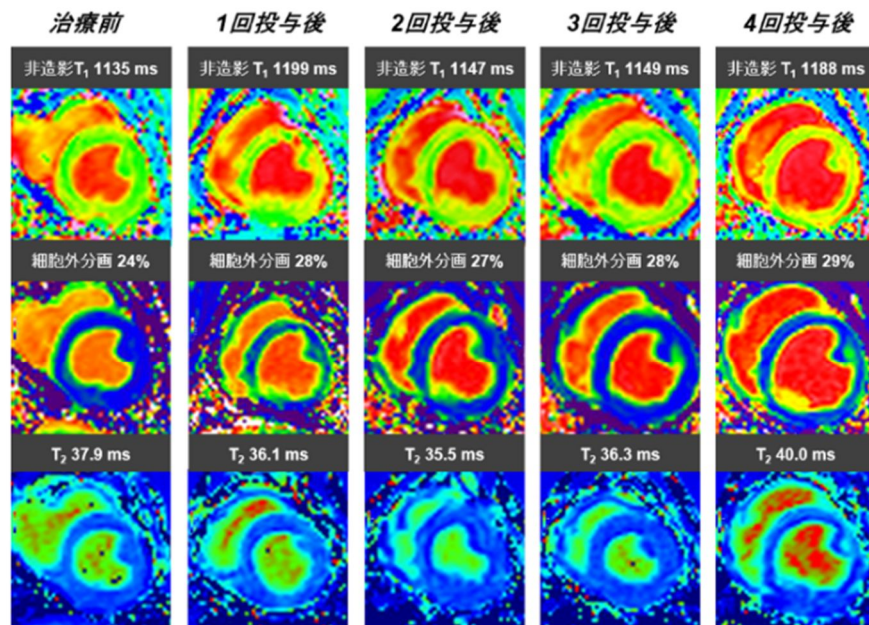


図2. 心臓MRIによる心筋組織性状指標の経時的変化  
病理組織的变化を反映して、非造影T1、細胞外分画、T2値の上昇が認められる。

した。共同研究では、大型動物を用いた薬剤性心筋症モデルにて MRI 心筋組織性状評価法の早期診断に対する有効性および再現性を検証した。化学療法群にはドキソルビシン (1.5-2.0 mg/kg) を3週毎に計4回静脈内投与を行い、治療前、アンスラサイクリン1回投与後、2回投与後、3回投与後、4回投与後の計5回にわたり心臓 MRI 撮像を施行した。未発症群と比較すると、薬剤性心筋症発症群では第6週および9週目で心筋組織性状指標の上昇を認め、第12週目では統計学的な有意差を認めた。しかし、個体間での信号強度のばらつき、経時測定データの重なりを認め、反復測定分散分析では両群間の経時的変化に差異は認められなかった。

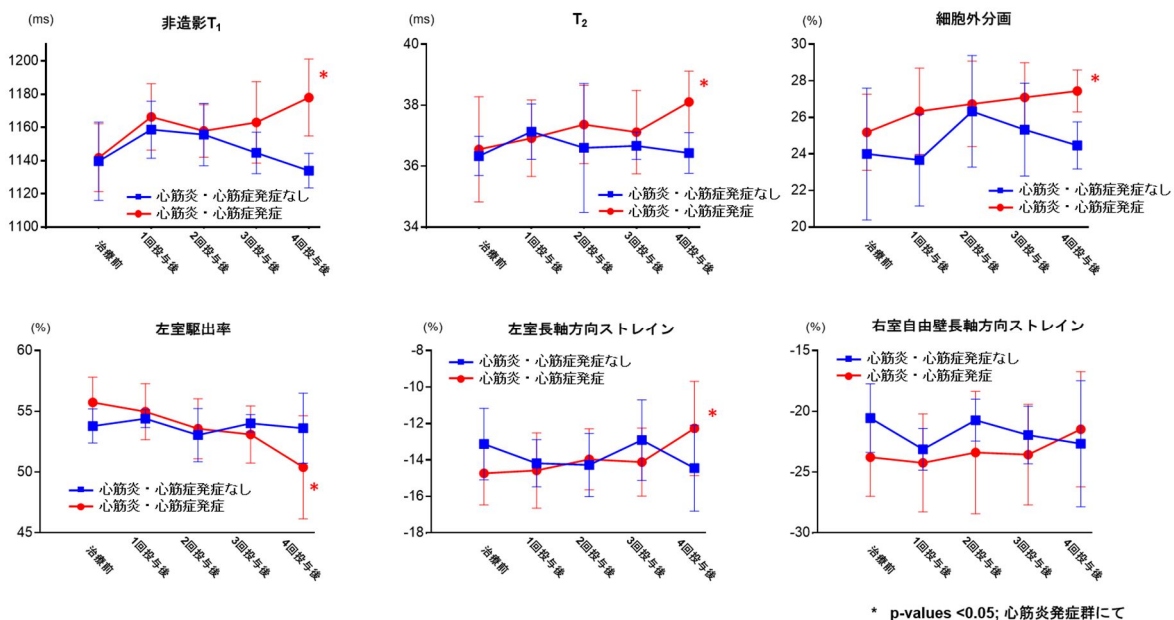


図3. MRIパラメーター、左室駆出率、ストレインの経時的変化

\* p-values <0.05; 心筋炎発症群にて

これらのバイオマーカーを臨床応用するためには、より精度の高い評価法が必要であると考えられた。また、血清学的バイオマーカー、心筋ストレイン解析においても、発症群と未発症群の反復測定データに大きなばらつき、重複を認め、両群間で有意差はみられなかった。

(2) 信頼区間を使用して算出し、アンスラサイクリンを含めたがん化学療法を受ける



乳がん患者120名を目標としていたが、症例登録に難航、がん治療関連心筋障害発症症例が想定よりも少ないこともあり、統計学的検討はできていない。現時点では明らかな早期診断バイオマーカーとしての有用性は確認できていない。

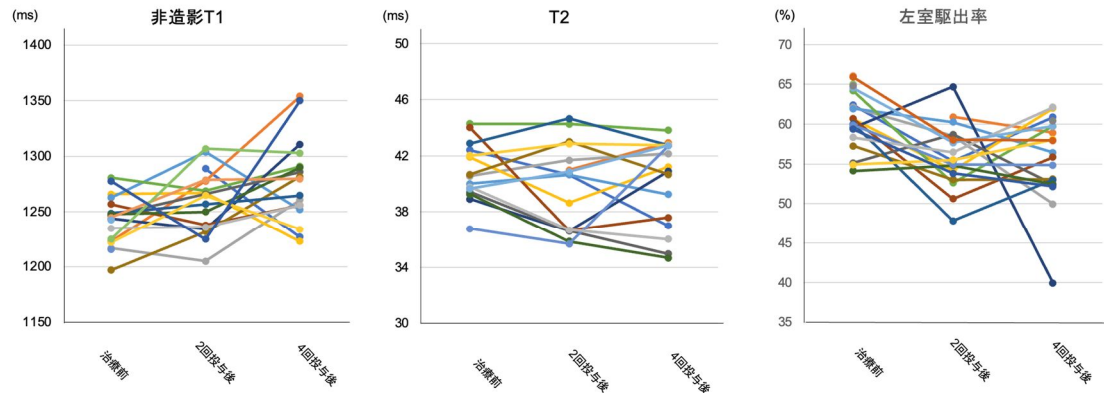


図4. MRIパラメーターの経時的推移

引き続き、症例登録を促進しつつ、中等度以上の心筋傷害や心筋炎が疑われる症例については画像診断に加えて心臓カテーテル検査・心筋生検を施行し、これらのデータとの比較検討を予定している。一方で、個々の症例では、これらの心筋組織性状評価指標が心筋障害の早期発見 (Sato, Nakamori. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020)、鑑別診断 (Ida, Nakamori. *ESC Heart Failure*. 2022; Yamaguchi, Nakamori. *EHJ Cardiovasc Imaging*. 2022)、治療効果モニタリング (Ida, Nakamori. *Eur Heart J*. 2021; Hirota, Nakamori. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022)に有用であることを世界に先駆けて症例報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ishiura Junko, Nakamori Shiro, Ishida Masaki, Imanaka-Yoshida Kyoko, Hiroe Michiaki, Moriwaki Keishi, Sugiura Emiyo, Fujimoto Naoki, Takafuji Masafumi, Ichikawa Yasutaka, Kitagawa Kakuya, Sakuma Hajime, Dohi Kaoru | 4. 巻<br>15              |
| 2. 論文標題<br>Serial native T1 assessment for LV functional recovery in recent-onset DCM   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>JACC: Cardiovascular Imaging  | 6. 最初と最後の頁<br>369 ~ 372 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcmg.2021.08.008  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ida Mizuki, Nakamori Shiro, Ishida Masaki, Dohi Kaoru  | 4. 巻<br>42                |
| 2. 論文標題<br>Management of immune checkpoint inhibitor myocarditis: a serial cardiovascular magnetic resonance T2 mapping approach | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>European Heart Journal   | 6. 最初と最後の頁<br>2869 ~ 2869 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/eurheartj/ehab319  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Ida Mizuki, Nakamori Shiro, Yamamoto Shinya, Watanabe Seimi, Imanaka Yoshida Kyoko, Ishida Masaki, Sakuma Hajime, Yamanaka Keiichi, Dohi Kaoru | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Subtle but smouldering myocardial injury after immune checkpoint inhibitor treatment accompanied by amyloid deposits                          | 5. 発行年<br>2022年 |
| 3. 雑誌名<br>ESC Heart Failure  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ehf2.13915   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-       |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Nakamori Shiro, Dohi Kaoru  | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Myocardial tissue imaging with cardiovascular magnetic resonance | 5. 発行年<br>2022年 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jjcc.2022.02.006                      | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                      | 国際共著<br>-       |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Toru, Nakamori Shiro, Watanabe Susumu, Nishikawa Kohei, Inoue Takahiro, Imanaka-Yoshida Kyoko, Ishida Masaki, Sakuma Hajime, Ito Masaaki, Dohi Kaoru | 4. 巻<br>13        |
| 2. 論文標題<br>Monitoring of the Evolution of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis With Cardiovascular Magnetic Resonance  | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Circulation: Cardiovascular Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>1-4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/CIRCIMAGING.120.010633  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-         |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakamori Shiro, Jang Jihye, Tschabrunn Cory M., Pierce Patrick, Goddu Beth, Rodriguez Jennifer, Ngo Long H., Tung Nadine M., Manning Warren J., Nezafat Reza | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Noncontrast CMR for Detecting Early Myocardial Tissue Injury in a Swine Model of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity                                       | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>JACC: Cardiovascular Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>2085 ~ 2087 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcmg.2019.05.007   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する              |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Hirota Yumi, Nakamori Shiro, Imanaka-Yoshida Kyoko, Ishida Masaki, Mizuno Toshiro, Sakuma Hajime, Dohi Kaoru                          | 4. 巻<br>15      |
| 2. 論文標題<br>Alteration and Recovery of Myocardial Tissue in Late Cardiotoxicity: A Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Study With Histology | 5. 発行年<br>2022年 |
| 3. 雑誌名<br>Circulation: Cardiovascular Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/CIRCIMAGING.122.014311  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-       |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamaguchi Kazuma, Ida Mizuki, Nakamori Shiro, Sugimoto Ryosuke, Dohi Kaoru  | 4. 巻<br>23                |
| 2. 論文標題<br>Endomyocardial biopsy in a patient with myositis and a negative cardiovascular magnetic resonance during immune checkpoint therapies | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>European Heart Journal - Cardiovascular Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>e330 ~ e330 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/ehjci/jeac117   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中森 史朗 他   |
| 2. 発表標題<br>Role of T1 Mapping in the Diagnosis and Prognosis of Cardiomyopathies |
| 3. 学会等名<br>第85回日本循環器学会学術集会 ミート・ザ・エキスパート  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中森 史朗 他  |
| 2. 発表標題<br>Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by CMR Parametric Mapping |
| 3. 学会等名<br>第85回日本循環器学会学術集会 シンポジウム   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中森 史朗 他                         |
| 2. 発表標題<br>心不全・心筋症の個別化医療を目指した非侵襲的心筋組織性状評価法 |
| 3. 学会等名<br>第69回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム          |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中森 史朗 他                     |
| 2. 発表標題<br>心不全診療における心筋組織性状からみた個別化医療の実現 |
| 3. 学会等名<br>第25回日本心不全学会学術集会 パネルディスカッション |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|  |
|--|
| 1．発表者名<br>位田 瑞貴、中森 史朗 他                    |
| 2．発表標題<br>免疫チェックポイント阻害薬の投与後に持続する心筋傷害が呈した一例 |
| 3．学会等名<br>第4回日本腫瘍循環器学会学術集会                 |
| 4．発表年<br>2021年                             |

|   |
|---|
| 1．発表者名<br>中森 史朗 他   |
| 2．発表標題<br>Role of Endomyocardial Biopsy in the Era of Advanced CMR Techniques |
| 3．学会等名<br>第86回日本循環器学会学術集会 シンポジウム  |
| 4．発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1．発表者名<br>位田 瑞貴、中森 史朗 他   |
| 2．発表標題<br>6.Subtle-but-smoldering Myocardial Inflammation After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment Accompanied by Amyloid Deposits |
| 3．学会等名<br>第86回日本循環器学会学術集会   |
| 4．発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1．発表者名<br>石浦 純子、中森 史朗 他  |
| 2．発表標題<br>Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Inflammatory Dilated Cardiomyopathy |
| 3．学会等名<br>第86回日本循環器学会学術集会  |
| 4．発表年<br>2022年   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ishiura Junko, Nakamori Shiro, Imanaka-Yoshida Kyoko, Fujimoto Naoki, Sakuma Hajime, Dohi Kaoru, et al.  |
| 2. 発表標題<br>Myocardial T1 Mapping for Prediction of Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients with Recent-onset Dilated Cardiomyopathy: a Comparison with Histological Tissue Characterization |
| 3. 学会等名<br>American Heart Association 2020 Scientific Sessions (AHA) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中森 史朗 他                      |
| 2. 発表標題<br>薬剤性心筋症早期診断を目指した非侵襲的心筋組織性状評価法 |
| 3. 学会等名<br>第67回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム       |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐藤 徹、中森 史朗 他                           |
| 2. 発表標題<br>免疫チェックポイント阻害剤による急性心筋炎の一例               |
| 3. 学会等名<br>第41回心筋生検研究会 Young Investigator Award部門 |
| 4. 発表年<br>2019年                                   |

〔図書〕 計1件

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>中森 史朗  | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>総合医学社  | 5. 総ページ数<br>413 |
| 3. 書名<br>最新主要文献とガイドラインでみる 循環器内科学レビュー 2022- ' 23 薬剤性心筋症の診断と治療 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                                    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)               | 備考 |
|-----------|--|-------------------------------------|----|
| 研究<br>分担者 | 伊藤 正明<br><br>(Ito Masaaki)<br><br>(00223181)                 | 三重大学・医学系研究科・学長<br><br><br>(14101)   |    |
| 研究<br>分担者 | 土肥 薫<br><br>(Dohi Kaoru)<br><br>(50422837)                   | 三重大学・医学系研究科・教授<br><br><br>(14101)   |    |
| 研究<br>分担者 | 佐久間 肇<br><br>(Sakuma Hajime)<br><br>(60205797)               | 三重大学・医学系研究科・教授<br><br><br>(14101)   |    |
| 研究<br>分担者 | 吉田 恭子(今中恭子)<br><br>(Imanaka-Yoshida Kyoko)<br><br>(00242967) | 三重大学・医学系研究科・教授<br><br><br>(14101)   |    |
| 研究<br>分担者 | 水野 聡朗<br><br>(Mizuno Toshiro)<br><br>(60378411)              | 三重大学・医学部附属病院・准教授<br><br><br>(14101) |    |
| 研究<br>分担者 | 藤本 直紀<br><br>(Fujimoto Naoki)<br><br>(80718289)              | 三重大学・医学系研究科・講師<br><br><br>(14101)   |    |
| 研究<br>分担者 | 小川 朋子<br><br>(Ogawa Tomoko)<br><br>(90362334)                | 三重大学・医学部附属病院・教授<br><br><br>(14101)  |    |

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関                |                                      |  |  |
|---------|------------------------|--------------------------------------|--|--|
| 米国      | Harvard Medical School | Beth Israel Deaconess Medical Center |  |  |