

抗癌剤, 特に anthracycline 系薬剤の左心機能に対する影響について: 左室拡張機能による検討

Anthracycline cardiotoxicity evaluated by digitized M-mode echocardiography

坂巻 達夫
内山 隆久
藤林 陽三
佐藤 裕一
尾作 明雄
小川 一哉
江渕 知命
勝又 望
上松瀬勝男
梶原 長雄

Tatsuo SAKAMAKI
Takahisa UCHIYAMA
Yozo FUJIBAYASHI
Yuichi SATO
Akio OSAKU
Kazuya OGAWA
Tomonori EBUCHI
Nozomu KATSUMATA
Katsuo KANMATSUSE
Nagao KAJIWARA

Summary

Ten patients with malignant diseases whose mean age was 20.0 ± 13.2 years received anthracycline derivatives therapy and were evaluated for their left ventricular systolic and diastolic functions by computer-assisted digitized M-mode echocardiography.

Fractional shortening (%FS), a parameter of systolic function, was measured. The first derivative of left ventricular dimension change (peak LV dD/dt), posterior wall thinning (peak LVPW thinning rate) and interventricular septum thinning (peak IVS thinning rate) were used as indices of diastolic function. Blood pressure (BP) was measured noninvasively at the end of the echocardiographic examination and hemoglobin concentration (Hb) was measured on the same day. These examinations were performed immediately before administration of anthracycline and one week and one month after the last administration. Statistical analyses were performed using the Student's t-test.

The mean BP, HR, LVDD, LVDs, LVPW and IVS remained unchanged following the drug administration. %FS did not change significantly; $36.8 \pm 6.3\%$, before the administration, $35.3 \pm 6.5\%$, one week after the administration, and $36.5 \pm 5.1\%$, one month after the administration. Peak LVdD/dt and the peak LVPW thinning rate decreased appreciably from 4.46 ± 1.10 to 3.76 ± 1.08 , and from 7.99 ± 1.55 to 6.41 ± 1.04 , respectively, one week after the administration. The peak IVS thinning rate decreased from 3.54 ± 0.81 to 2.99 ± 0.79 after one week ($p < 0.1$). All of these values returned to the control levels in one month after the drug administration.

We concluded that the indices of left ventricular diastolic function were more sensitive for detect-

日本大学医学部附属駿河台病院 循環器科
東京都千代田区神田駿河台 1-8-13 (〒101)

Department of Cardiology, Surugadai Nihon University Hospital, Kanda-Surugadai 1-8-13, Chiyodaku, Tokyo 101

Received for publication August 10, 1990; accepted March 20, 1991 (Ref. No. 37-PS190)

ing cardiac impairment than those of systolic function during the course of anthracycline therapy.

Key words

Anthracycline
cardiography

Cardiotoxicity

Left ventricular diastolic function

Digitized M-mode echo-

はじめに

Anthracycline 系薬剤は強力な抗腫瘍効果のために、血液系悪性疾患や固形悪性腫瘍に広く使用されてきた。現在、悪性疾患に対する化学療法は、多剤併用により延命効果が認められるようになり、その結果、長期間にわたって薬剤を使用する症例が増加し、抗腫瘍剤による副作用を考える必要性が生じている。Anthracycline 系薬剤では心筋毒性が注目されている。この心筋障害は一過性に終る急性毒性と、投与量に相関して出現する心不全を特徴とした慢性蓄積性毒性とに分けられている^{1,2)}。Bristow ら³⁾によれば、anthracycline 系薬剤の心毒性のうち、急性期の変化は心筋障害が進行していく過程を表わしており、慢性毒性は心筋障害が完成してしまった結果を表わしている。つまり、急性期における心臓の変化と慢性期の変化の病態は一連のものであり、切り離しては考えられない。したがって慢性毒性を考えるうえで、急性期の心臓の変化を把握することは重要である。

今回、我々は非侵襲的検査方法として心エコー図法を用い、左心室の収縮機能と拡張機能を指標に、どちらがより鋭敏に anthracycline 系薬剤投与後の急性期の経時的変化をとらえ得るかについて検討した。

対 象

Anthracycline 系薬剤を用いた化学療法を施行中の血液系悪性疾患および肉腫患者 10 名(男性 5 名,女性 5 名,平均年齢 20.0±13.2 歳)を対象とした。これらの患者では、既往歴、理学的所見、血液、および尿検査、胸部 XP、心電図および心エ

コー図検査上、虚血性心疾患、糖尿病または高血圧症の合併は認められなかった。なお、使用した anthracycline 系薬剤は doxorubicin, daunorubicin, aclarubicin, mitoxantrone で、併用薬は、vincristine, enocitabine, cytarabine, cyclophosphamide, L-asparaginase, 6-mercaptopurine, predonisolone で、組合せは種々であった (Table 1)。

方 法

Aloka 製 SSD860 および Hewlett-Packard 製 77020A 超音波断層装置で 3.5 あるいは 5.0 MHz のトランスデューサーを用い、仰臥位あるいは左側臥位にて、被験者の胸骨左縁第 3-4 肋間より左室長軸断層心エコー図を観察しながら、左室径計測位置の M-mode 心エコー図を紙送り速度 100 mm/秒 で記録した。記録された M-mode 心エコー図は、Kontron 製 Cardio 80 コンピューターにより、拡張期および収縮期の左室内径 (LVDd, LVDs)、拡張期の左室後壁 (LVPW)、心室中隔 (IVS) を計測した。収縮期の指標としては、左室内径短縮率 (fractional shortening, %FS) を用いた。拡張期の指標として、左室内径、左室後壁壁厚および心室中隔壁厚の拡張期の変化を一次微分し、その最大値をそれぞれ最大左室内径変化速度 (peak LV dD/dt)、最大左室後壁壁厚変化速度 (peak LVPW thinning rate)、最大心室中隔壁厚変化速度 (peak IVS thinning rate) として用いた (Fig. 1)。各々の指標は 5 心拍の平均値として算出した。脈拍数 (R-R 間隔: msec) は記録した M-mode 心エコー図から測定した。心エコー図記録終了時に臥位でマンシエット法により非観血的に血圧を測定し、血中ヘモグロビン濃度は

Table 1. Patients' summary and dosage of anthracycline

Case	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Acute dose (mg/m ²)	Cumulative dose (mg/m ²)
1. S. O.	5	M	ALL	ACR 48	DNR 171 ACR 48
2. R. S.	11	F	ALL	DXR 28	DNR 84 DXR 140
3. R. S.	11	F	ALL	DXR 28	DNR 84 DXR 168
4. T. K.	16	M	AML	DXR 80	DXR 160
5. T. S.	13	F	Malig. lymph.	DXR 75	DXR 150
6. K. S.	36	M	AML	DNR 120	DNR 360
7. K. S.	36	M	AML	ACR 84	DNR 360 MIT 1.2 ACR 84
8. M. A.	55	F	ALL	DXR 24	DXR 371
9. Y. H.	21	F	APML	ACR 13	DNR 1,328
10. H. N.	9	M	APML	DXR 26	DXR 496
11. H. N.	9	M	APML	DXR 104	DXR 600
12. E. O.	22	F	APML	MIT 4	DNR 535 ACR 98 MIT 18
13. E. O.	22	F	APML	MIT 4	DNR 535 ACR 98 MIT 26
14. S. H.	16	M	Ewing	DXR 60	DXR 150
15. S. H.	16	M	Ewing	DXR 60	DXR 210

ALL=acute lymphocytic leukemia; AML=acute myelocytic leukemia; APML=acute promyelocytic leukemia; Malig. lymph.=malignant lymphoma; Ewing=Ewing sarcoma; DNR=daunorubicin; DXR=doxorubicin; ACR=aclarubicin; MIT=mitoxantrone.

心エコー図検査当日に採血したものをを用いた。

以上の一連の記録は、化学療法開始直前、anthracycline 系薬剤投与終了後1週間、1ヵ月後に行なわれた。また、以前に化学療法が行なわれている場合は、2ヵ月以上経た症例を対象とした。今回は、10人の患者に延べ15回の記録を同様に行なった。

値は平均値±標準偏差で表わし、統計処理は Student's t-test で行ない、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

平均血圧、血中ヘモグロビン濃度、脈拍数は、anthracycline 系薬剤投与前、投与後1週間、および1ヵ月のいずれの時点でも有意の変化を認めなかった。LVDd, LVDs ならびに LVPW, IVS も、薬剤投与前、投与後1週間、1ヵ月で有意の差はなかった (Table 2)。収縮期の指標である %FS は投与前、投与後1週間、1ヵ月で、それぞれ 36.8 ± 6.3 , 35.3 ± 6.5 , $36.5 \pm 5.1\%$ と観察期間中有意の変化はなかった。また拡張機能の指標の

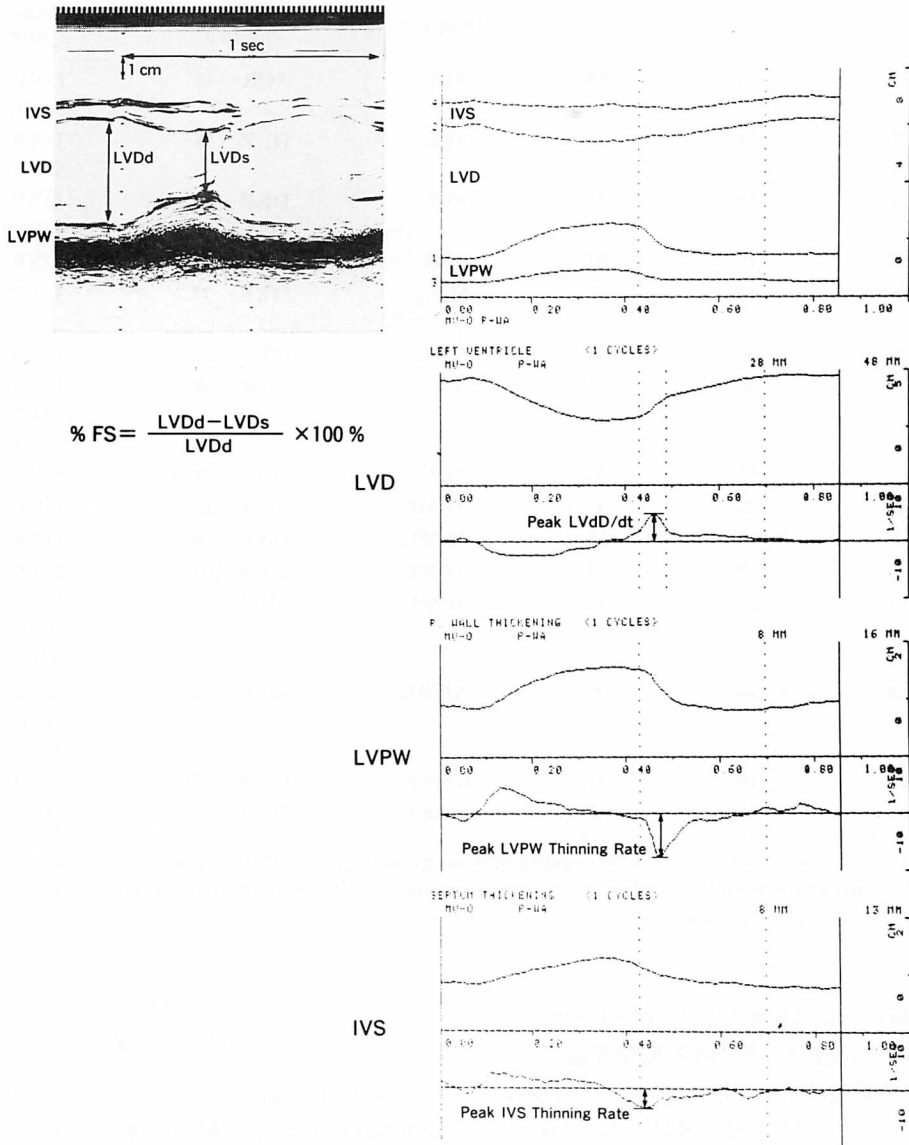


Fig. 1. Schema of the digitized M-mode echocardiogram of the left ventricle and computer analysis of these indices in systole and diastole.

LVDd=left ventricular end-diastolic dimension; LVDs=left ventricular end-systolic dimension; LVPW=end-diastolic left ventricular posterior wall thickness; IVS=end-diastolic interventricular septum thickness; %FS=% fractional shortening; LV dD/dt=rate of left ventricular dimension change during diastole.

Table 2. Hemodynamics and hematologic change due to anthracycline administration

	Pre	Post-1W	Post-1M
Hb (g/dl)	10.4±1.9	9.5±1.5	9.8±1.7
m-BP (mmHg)	84.8±9.2	81.5±8.8	80.6±7.6
HR (R-R, msec)	726±92	773±97	734±148

Hb=hemoglobin concentration; m-BP=mean blood pressure; HR=heart rate; Pre=value prior to administration of anthracycline; Post-1W=value one week after administration of anthracycline; Post-1M=value one month after administration of anthracycline.

Table 3. Changes in echocardiographic indices due to anthracycline administration

	Pre	Post-1W	Post-1M
LVDd (mm)	43.3 ±4.6	43.9 ±5.4	44.0 ±5.1
LVDs (mm)	27.6 ±5.1	28.5 ±5.6	27.9 ±4.7
LVPW (mm)	7.6 ±1.8	7.9 ±1.6	7.6 ±1.4
IVS (mm)	7.3 ±1.5	7.1 ±1.4	7.4 ±1.1
%FS (%)	36.8 ±6.3	35.3 ±6.5	36.5 ±5.1
Peak LVdD/dt	4.46±1.10	3.76±1.08*	4.45±1.13
Peak LVPW thinning rate	7.99±1.15	6.41±1.04#	7.97±1.22
Peak IVS thinning rate	3.54±0.81	2.99±0.79	3.45±0.83

* p<0.01 compared to pre value, # p<0.001 compared to pre value.

Abbreviations are same as in Fig. 1 & Table 2.

うち peak LV dD/dt, peak LVPW thinning rate は投与前 4.46±1.10, 7.99±1.55 であったものが投与後1週間では 3.76±1.08, 6.41±1.04 とそれぞれ有意に低下したが, 1ヵ月後になると 4.45±1.13, 7.97±1.22 とほぼ投与前の値に回復した. Peak IVS thinning rate は投与前の 3.54±0.81 が, 投与後1週間で 2.99±0.79 へと低下したが, 統計学的には低下傾向がみられるのみに留まった (p<0.1). 1ヵ月後は 3.45±0.83 と前値に復した (Table 3, Fig. 2).

考 察

心エコー図法を用いて, anthracycline 系薬剤投与後の心臓の収縮機能と拡張機能を経時的に検討した. 収縮機能は薬剤投与後1週間では正常範囲に保たれているにもかかわらず, peak IVS thinning rate 以外の拡張機能の各指標が有意に

低下し, さらに, 1ヵ月後では, 低下していた拡張機能が投与前の値へ回復することを認めた. すなわち拡張機能からみた場合には, anthracycline 系薬剤投与後の急性変化は, 可逆的であることが示された. 一般的に anthracycline 系薬剤の急性期の変化は, 一過性に不整脈が出現するが, 心機能にはほとんど影響しないと言われてきた³⁾. しかし, 核医学を用いた研究によると, 60 mg/m² の doxorubicin の大量投与では, 投与後24時間で左室駆出率は一過性に低下し, 72-96時間後には正常に回復したとの報告がある⁴⁾. 今回の結果と合わせて考えると, 拡張機能は収縮期の指標より長い期間にわたって低下している可能性が示唆され, 心臓のポンプ機能に悪影響を及ぼしていると考えられる.

左室拡張機能に影響を与える外的因子としては, 血圧, 脈拍数, 年齢, 心筋の肥厚, 右室, 心

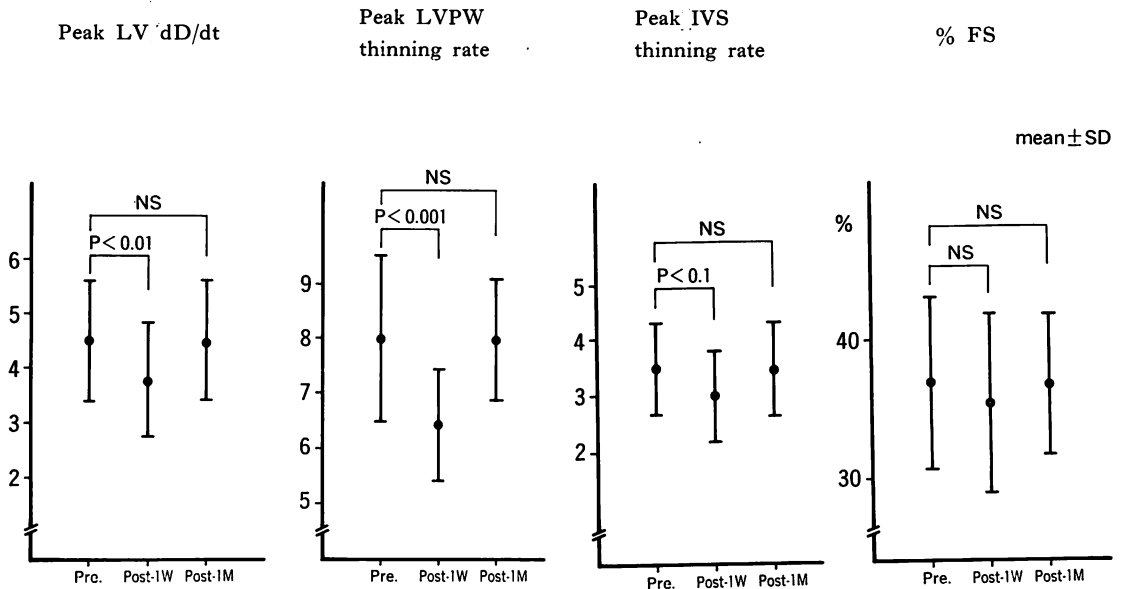


Fig. 2. Changes in systolic and diastolic indices due to administration of anthracycline. Abbreviations are the same as in Fig. 1 & Table 2.

外膜, 冠循環, 血液粘性など⁵⁾がある。 血圧, 脈拍数, 心筋の肥厚など, 臨床的に計測可能な因子については経過中は変化はなかったので, 本研究でみられた拡張機能の変化は, anthracycline 系薬剤が直接に心筋へ影響を与えた結果であると考えられる。

Anthracycline 系薬剤の心毒性の原因は, 1) 核酸の合成障害⁶⁾, 2) 細胞内 Ca^{2+} 濃度増加^{7,8)}, 3) ミトコンドリアの ATP 合成障害^{9,10)}, 4) free radical の生成¹¹⁾, 5) 心血管系に対する作動物質の放出¹²⁾, が考えられている。 1) はもともと anthracycline 系薬剤の本来の作用である。 2) については, slow Ca^{2+} channel を介するものや Na^+-Ca^{2+} 交換反応により, 細胞内 Ca^{2+} 過剰流入による心筋細胞障害の結果, さらに細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇すると細胞内で phospholipase や protease が活性化され, 最終的には過酸化脂質が産成され, 心筋細胞膜系の障害が起こる。 3) については anthracycline 系薬剤のようなキノン環を持つ薬剤は, ミトコンドリア内に存在し電子

伝達系に關与している coenzyme Q_{10} と構造上類似していることから, anthracycline 系薬剤の投与により競合的に coenzyme Q_{10} およびその関連酵素系が阻害される。 Coenzyme Q_{10} を投与することにより, anthracycline 系薬剤による心毒性が軽減したという報告もみられる^{13,14)}。 4) の free radical の産成による心筋障害は, 近年注目されるところである。 Anthracycline 系薬剤の持っているキノン環が, 細胞内で酵素的に還元されセミキノン型になり, さらに自動酸化されて super oxide anion (free radical) が産成される。 Free radical は, 細胞膜の不飽和脂肪酸に作用して過酸化反応を起こし, 膜を構成するリン脂質が分解され細胞膜系の障害が起こる。 Free radical に対する心筋自身の防御機構も酵素学的に弱いことが示唆されている¹⁵⁾。

Anthracycline 系薬剤による心毒性を予防しようとして, 1) 薬剤の投与方法の改良と, 心毒性を減少し, 心筋保護をする薬剤との併用, 2) 心毒性の少ない anthracycline 系薬剤の開発, 3) 心毒性

の早期発見のための各種心機能評価方法の検討について、多くの研究が行なわれてきた。1) については、anthracycline 系薬剤の血中濃度を急激に上げないように持続静注法が開発され¹⁶⁾、心筋保護の目的には、 α -トコフェロール^{17,18)}、Ca 拮抗剤¹⁹⁾、coenzyme Q₁₀ の併用療法^{13,14)} が行なわれている。2) については、アミノ配糖体をアルキル基に変換することにより心毒性を減少させることが分かり、mitoxantrone が開発された。しかし、既往に doxorubicin の治療を受けた患者に mitoxantrone を使用して心不全による死亡例が報告されたり²⁰⁾、mitoxantrone の心毒性に関する報告もあり²¹⁾、いまだ臨床的に満足の得られる結果に至っていない。3) については、心機図による STI^{22,23)}、心エコー図による左室収縮機能の検討^{24,25)}、運動負荷を含め核医学による心機能の評価^{26,27)}、心臓カテーテル法による観血的な心機能評価²⁸⁾、右心室の心内膜生検による病理的検索²⁹⁾などが行なわれてきた。

Bristow ら²³⁾は anthracycline 系薬剤の心毒性は心内膜心筋生検を行なわなくては判定不可能で、他の非観血的な方法では判定不十分であるとしている。心筋にみられる病理変化は、左室収縮機能低下に先立って表われる³⁾と言われているが、一方では心筋の病理変化と左室収縮機能低下とは相関せず²⁸⁾、左室機能の方が重要という論文²⁹⁾もみられる。Goldberg ら³⁰⁾は anthracycline 系薬剤の投与によって出現する左室壁運動異常は左室壁一様ではなく後壁高位に高頻度に見られるとし、同部の拡張機能の障害について検討している。今回の我々の結果でも、anthracycline 系薬剤の影響は左室拡張機能からみると、左室後壁と心室中隔では違いがみられ、左室心筋内に薬剤に対する反応性の局在性がある可能性を示唆している。さらに、心室中隔の運動異常が早期の心毒性の徴候であるという論文³¹⁾もある。もし、anthracycline 系薬剤の心毒性に左室機能上局在性が存在するならば、Bristow らが提唱するような右室心内膜生検法では、左室心毒性が必ずしも反映さ

れない可能性がある。また、心内膜生検法は観血的な検査法のために、全身状態の悪化している患者では行なえない場合も多い。

ところで、従来の研究はいずれも、心臓の収縮機能を中心にして検討されており、今回の研究で示されたように、拡張機能低下が収縮機能低下に先行するという結果からでは、病理変化との関係は不明である。近年、心機能を評価する場合、収縮機能と拡張機能とを分けて考える方が、心臓の病理を早期に把握できることが多い。例えば虚血性心疾患^{32,33)}、高血圧性心疾患³⁴⁾、糖尿病³⁵⁾などでは、収縮機能の低下に先行して拡張機能の低下が出現することが報告されている。Lee ら³⁶⁾は 12 名の患者につき核医学による左室拡張機能を doxorubicin 投与前後で検討し、薬剤の最終投与後 7 日から 43 日の間で、収縮機能に変化を認めなかったが拡張機能が低下していることを認めている。このうち 8 名で急速流入速度が低下し、4 名では逆に若干上昇していた。拡張機能の判定には計測を行なう時期が大切で、この不均一な点が問題となろう。超音波パルス・ドップラー法を用いて僧帽弁血流速度波形を記録し、薬剤投与前後を比較した研究では、投与後に拡張機能の低下を証明しているものもある³⁷⁾。我々の結果では、薬剤投与直後には拡張機能は低下したが、約 1 ヶ月後には正常に回復していたので、拡張機能はその記録時期によってかなり変動する可能性があり、拡張機能の比較は、薬剤投与後、一定の定められた期間の変化で行なう必要がある。今後は anthracycline 系薬剤の種類の差や投与量の差など、長期に及ぶ影響に関する研究が重要であると思われる。

Anthracycline 系薬剤の心毒性に対する心筋保護のための薬剤や、同系統の新しい薬剤の心臓への影響を評価するためには、簡便で、繰返し行なえ、しかも再現性の高い鋭敏な心機能評価方法を確立することが重要である。したがって、心エコー図法のように非観血的で、その指標に拡張機能を用いることは、anthracycline 系薬剤投与による急性変化を観察する上で有効であると考えられた。

総 括

1. Anthracycline 系薬剤を投与された患者で、薬剤投与前、投与1週後、1ヵ月後に心機能を検討した。左室拡張機能の指標は、1週後に低下するが、1ヵ月後には投与前値に戻り、一過性の変化を認めた。収縮機能の指標には変化はなかった。

2. 左室拡張機能についてみると、左室後壁と心室中隔の間には anthracycline 系薬剤に対する反応に差がある可能性が示唆された。

結 論

左室拡張機能の指標を用いると、収縮機能のそれよりも anthracycline 系薬剤の影響をより鋭敏に評価でき、本剤の心筋毒性を早期に検出できると考えられた。

要 約

Anthracycline 系薬剤投与後の急性期における左室心機能を収縮機能と拡張機能に分け、digitized M-mode 心エコー図法を用いて経時的に観察した。

血液系悪性疾患および肉腫患者 10 名 (男性 5 名, 女性 5 名, 平均年齢 20.0 ± 13.2 歳) を対象に、前回の薬剤投与後 2 ヶ月以上を経た症例で、投与前、投与後 1 週間、および 1 ヶ月の 3 回、左室計測位の M-mode 心エコー図を記録し、拡張機能ならびに収縮機能を検討した。収縮機能の指標として左室内径短縮率(%FS)、拡張機能の指標として左室内径(LVDd)、左室後壁壁厚(LVPW)、心室中隔壁厚(IVS)の変化を一次微分し、その最大値、最大左室内径変化速度 (peak LV dD/dt)、最大左室後壁壁厚変化速度 (peak LVPW thinning rate)、最大心室中隔壁厚変化速度 (peak IVS thinning rate) を用いた。血圧は非観血的に心エコー図記録終了時にマンシエット法で測定し、血中ヘモグロビン濃度は検査当日に採血したものを用いた。値は平均値±標準偏差で表わし、統計

処理は Student's t-test で行ない、 $p < 0.05$ を有意とした。

平均血圧、血中ヘモグロビン濃度、脈拍数、LVDd、LVDs、LVPW、IVS は薬剤投与前、投与後 1 週間、1 ヶ月で有意の変化は認めなかった。%FS は投与前、投与後 1 週間、1 ヶ月で 36.8 ± 6.3 , 35.3 ± 6.5 , $36.5 \pm 5.1\%$ と変化はみられなかった。拡張期の指標のうち peak LV dD/dt, peak LVPW thinning rate は投与前 4.46 ± 1.10 , 7.99 ± 1.55 であったものが、投与後 1 週間で 3.76 ± 1.08 , 6.41 ± 1.04 と有意に低下したが、1 ヶ月後には 4.45 ± 1.13 , 7.97 ± 1.22 と投与前の値に回復した。Peak IVS thinning rate は投与前 3.54 ± 0.81 が投与後 1 週間で 2.99 ± 0.79 へと低下したが、統計学的には低下傾向のみに留まり、1 ヶ月後には 3.45 ± 0.83 と回復した。

結論として、左室拡張機能の指標 (peak LV dD/dt, peak LVPW thinning rate) は収縮機能の指標よりも、anthracycline 系薬剤の影響をより鋭敏に反映し、本剤の心筋毒性の早期検出に有用と考えられた。

本研究の一部は平成元年度日本大学医学部萩原研究費助成金により行なわれた。

文 献

- 1) Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA: Clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* **32**: 302-314, 1973
- 2) Henderson IC, Frei E: Adriamycin cardiotoxicity. *Am Heart J* **99**: 671-674, 1980
- 3) Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR: Clinical spectrum of anthracycline antibiotics cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* **62**: 873-879, 1978
- 4) Singer JW, Narahara KA, Ritchie JL, Hamilton GW, Kennedy JW: Time- and dose-dependent change in ejection fraction determined by radio-nuclide angiography after anthracycline therapy. *Cancer Treat Rep* **62**: 945-948, 1978
- 5) Grossman W, Barry WH: Diastolic pressure volume in the diseased heart. *Fed Proc* **39**: 148-155, 1980

- 6) Taylor AL, Applefeld MM, Wiernik PH, Grochow LB, Mader LC, Bulkley BH: Acute anthracycline cardiotoxicity: Comparative morphologic study of three analogues. *Cancer* **53**: 1660-1666, 1984
- 7) Jaenke RS: Delayed and progressive myocardial lesions after adriamycin administration in the rabbit. *Cancer Res* **36**: 2958-2966, 1976
- 8) Olson HM, Young DM, Prieur DJ, LeRoy AF, Reagan RL: Electrolyte and morphological alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am J Pathol* **77**: 439-454, 1974
- 9) Azuma J, Sperelakis N, Hasegawa H, Tanimoto T, Vogel S, Oguma K, Awata N, Sawamura A, Harada H, Ishiyama T, Morita Y, Yamamura Y: Adriamycin cardiotoxicity: Possible pathogenic mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* **13**: 381-397, 1981
- 10) Iwamoto Y, Hansen IL, Porter TH: Inhibition of coenzyme Q₁₀-enzymes, succinoxidase and NADH-oxidase, by adriamycin and other quinones having antitumor activity. *Biochem Biophys Res Commun* **58**(3): 633-638, 1974
- 11) Jukichen RHM, van der Laarse A, Sterrenberg L, Bloys van Treslong CHF, Bast A, Noordhoek J: The involvement of an oxidative mechanism in the adriamycin induced toxicity in neonatal rat heart cell cultures. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **47**: 35-47, 1985
- 12) Mhatre R, Herman E, Huidobro A, Waravdekar VS: The possible relationship between metabolism and cardiac toxicity of daunomycin and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther* **178**: 216-222, 1971
- 13) Ohhara H, Kanaide H, Nakamura M: A protective effect of coenzyme Q₁₀ on the adriamycin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* **13**: 741-752, 1981
- 14) Uchiyama T, Fujii H, Kato Y, Hirose K, Sasaki M: Prevention of adriamycin cardiotoxicity using coenzyme Q₁₀. *Shinyaku to Rinsho* **34**: 2479-2486, 1985
- 15) Droshow JH, Locker GY, Myers CE: Enzymatic defences of the mouse heart against reactive oxygen metabolites alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* **65**: 128-135, 1980
- 16) Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* **96**: 133-139, 1982
- 17) Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC: Adriamycin: The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* **197**: 165-167, 1977
- 18) Breed JGS, Zimmerman ANE, Dormans JAMA, Pinedo HM: Failure of the antioxidant vitamin E to protect against adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbit. *Cancer Res* **40**: 2033-2038, 1980
- 19) Suzuki T, Kanda H, Kawai Y, Tominaga K, Murata K: Cardiotoxicity of anthracycline antineoplastic drugs: Clinicopathological and experimental studies. *Jpn Circ J* **43**: 1000-1008, 1979
- 20) Pratt CB, Crom DB, Wallenberg J, Sanyal SK, Miliuskas J, Sohlberg K: Fatal congestive heart failure following mitoxantrone treatment in two children previously treated with doxorubicin and cisplatin. *Cancer Treat Rep* **67**: 85-88, 1983
- 21) Unverferth DV, Unverferth BJ, Balcerzak SP, Bashore TA, Neidhart JA: Cardiac evaluation of mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* **67**: 343-350, 1983
- 22) Henderson IC, Sloss LJ, Jaffe N, Blum RH, Frei E III: Serial studies of cardiac function in patient receiving adriamycin. *Cancer Treat Rep* **62**: 923-929, 1978
- 23) Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR: Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluated by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* **88**: 168-175, 1978
- 24) Ramos A, Meyer RA, Korfhagen J, Wong KY, Kaplan S: Echocardiographic evaluation of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* **60**: 1281-1284, 1976
- 25) Bloom KR, Bini RM, Williams CM, Sonley MJ, Gribbin MA: Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* **41**: 1265-1269, 1978
- 26) Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, Schwartz PE, Berger HJ, Setara J, Surkin L, Wackers FJT, Zaret BL: Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med* **82**: 1109-1118, 1987
- 27) Alcan KE, Robeson W, Graham MC, Palestro C, Oliver FH, Benua RS: Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by stress radionuclide cineangiography in conjunction with Fourier amplitude and phase analysis. *Clin Nucl Med* **10**: 160-166, 1985
- 28) Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG,

- Virmari R, Gottdiener JS, Beck JR, Roberts WC: Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy: Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* **51**: 1167-1174, 1983
- 29) Borow KM, Henderson IC, Neuman A, Colan S, Grady S, Papish S, Goorin A: Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann Intern Med* **99**: 750-756, 1983
- 30) Goldberg SJ, Hutter JJ, Feldman L, Goldberg SM: Two sensitive echocardiographic techniques for detecting doxorubicin toxicity. *Med & Pediatr Oncol* **11**: 172-177, 1983
- 31) Billingham ME, Mason J, Bristow MR, Daniels JR: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* **62**: 865-878, 1978
- 32) Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA: Left ventricular compliance: Mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* **38**: 645-653, 1976
- 33) Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Leon MB, Epstein SE: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: Assessment with radionuclide angiography. *Circulation* **64**: 315-323, 1981
- 34) Inoue I, Massie B, Loge D, Topic N, Silverstein D, Simpson P, Tobau J: Abnormal left ventricular filling: An early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* **53**: 120-126, 1984
- 35) Danielsen R, Nordrehaug JE, Lien E, Vik-Mo H: Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long-term type I diabetes mellitus detected by digitized echocardiography. *Am J Cardiol* **60**: 143-146, 1987
- 36) Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT: Alteration in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *J Am Coll Cardiol* **9**: 184-188, 1987
- 37) Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, Pouleur H: Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* **118**: 92-98, 1989