

## Doxorubicin 心筋症における心臓交感神経障害

## Myocardial Sympathetic Dysinnervation in Doxorubicin Cardiomyopathy

高野 一\*  
 小沢 秀行  
 小林 勲  
 浜岡 里美  
 中島 淳子  
 中村 享道  
 佐藤 健司  
 木村 英昭  
 内藤 昭貴  
 尾畑 純栄  
 小泉 潔\*<sup>2</sup>  
 田村 康二

Hajime TAKANO, MD\*<sup>1</sup>  
 Hideyuki OZAWA, MD  
 Isao KOBAYASHI, MD  
 Satomi HAMAOKA, MD  
 Junko NAKAJIMA, MD  
 Takamichi NAKAMURA, MD  
 Kenji SATO, MD  
 Hideaki KIMURA, MD  
 Akitaka NAITO, MD  
 Sumie OBATA, MD  
 Kiyoshi KOIZUMI, MD\*<sup>2</sup>  
 Koji TAMURA, MD, FJCC

### Abstract

Single photon emission computed tomography (SPECT) using I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) was evaluated for the detection of doxorubicin (DXR) cardiomyopathy in seven patients with malignant lymphoma receiving DXR doses ranging from 70 to 530 mg (DXR group), and 20 normal subjects without hypertension, diabetes mellitus or electrocardiographic abnormalities (control group). The ratio of the heart to mediastinal counts (H/M) and the washout rate (WR) in MIBG SPECT images were compared between the two groups. Correlation of total doses of DXR with H/M and the relationship of H/M to WR were investigated. The H/M of the DXR group was lower than that of the control group ( $3.00 \pm 0.97$  vs  $4.90 \pm 1.08$ ,  $p < 0.001$ ). The WR of the DXR group was higher than that of the control group ( $30.9 \pm 10.5\%$  vs  $16.5 \pm 9.1\%$ ,  $p < 0.001$ ). Total DXR doses were inversely correlated with H/M ( $r = -0.86$ ), H/M correlated inversely with the WR ( $r = -0.83$ ) only in the DXR group. Pathological findings of one patient, who died of DXR cardiomyopathy, showed atrophic and fibrotic nerve fibers in the apical inferior segment of the left ventricle where MIBG uptake was reduced markedly.

DXR cardiomyopathy can be detected with MIBG SPECT as cardiac sympathetic nervous dysinnervation. The pathological findings correspond to the MIBG SPECT findings.

### Key Words

cardiomyopathy, autonomic nervous system (cardiac), drug administration (doxorubicin), radionuclide imaging (MIBG)

### はじめに

Doxorubicin (DXR) は重要な抗癌剤の一つで、血液悪

性疾患から乳癌まで広い範囲の疾患で使用されている。度重なる DXR の投与により慢性の心毒性が出現し、その心毒性のために心筋障害が引き起こされて心

山梨医科大学 第二内科, \*<sup>2</sup>放射線科: 〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110; \*(現)甲府城南病院 循環器科: 〒400 山梨県甲府市上町 753-1

The Second Department of Internal Medicine and \*<sup>2</sup>Department of Radiology, Yamanashi Medical College, Yamanashi; \*(present) Division of Cardiology, Kofu-jonan Hospital, Yamanashi

Address for reprints: TAKANO H, MD, Division of Cardiology, Kofu-jonan Hospital, Kamimachi 753-1, Kofu, Yamanashi 400

Manuscript received February 6, 1995; revised October 26, 1995; accepted December 4, 1995

不全へ進展することが知られ、その心不全発生頻度は DXR 投与量が 400 mg/m<sup>2</sup> で 3.5%, 550 mg/m<sup>2</sup> で 7.0%, 700 mg/m<sup>2</sup> で 18.0% とされている<sup>1)</sup>。したがって DXR 投与を制限させる心毒性を評価することが重要であり、その心毒性の評価には心内膜生検や radionuclide アンジオグラフィが用いられてきた<sup>2,3)</sup>。

神経線維はその正常機能を維持するために RNA に富んでいるが、DXR はその RNA や DNA の産生を抑制することで抗癌作用を示す。このことから、DXR 投与により心臓交感神経も障害されやすいことが推測される。Wakasugi らはラットの DXR 心筋症の心臓交感神経障害を <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) により診断できることを報告している<sup>4,5)</sup>。それによると、ラットの DXR 心筋症モデルでの DXR による心筋障害の検出は、radionuclide アンジオグラムから求められる左室駆出率変化としてよりも MIBG によってより早期に心臓交感神経障害として求められ、その心臓交感神経障害の程度は DXR 投与量に相関するという。

そこでわれわれは、実際にヒトにおける DXR 心筋症においても MIBG により心臓交感神経障害の面から異常を検出できるか、もし心臓交感神経障害が存在するならば、その障害は正常者と比較しどの程度なのかを検討した。

## 対象と方法

Table 1 に示すように、虚血性心疾患、心臓弁膜症、高血圧症および糖尿病を持たない悪性リンパ腫患者 7 例を DXR 群とした。平均年齢は 49±18 歳、男 3 例、女 4 例であった。DXR の投与量は 70–530 mg であった。いずれの症例も、剖検(1 症例)または臨床所見上、悪性リンパ腫の心臓への直接浸潤は証明されなかった。さらに定期健診で高血圧症、糖尿病、弁膜症および虚血性心疾患を指摘されず、インフォームドコンセントが得られた健康なボランティア 20 例を DXR 群の対照群とした。対照群の平均年齢は 55±11 歳、男 12 例、女 8 例であった。DXR 群において悪性リンパ腫に対して DXR が投与されてから 2 週間後に MIBG シンチグラムと安静時心電図を実施した。さらに数日後 dipyrindamole 負荷 Tl シンチグラムで心筋虚血の有無を、心エコー図で左室壁運動異常の有無を評価した。

MIBG シンチグラフィ実施 48 時間前より投薬はすべて中止した。MIBG (第一アイソトープ製, DRL) を

111 MBq 静注し、15 分後と 4 時間後に single photon emission computed tomography (SPECT) を実施し、早期像と後期像を得た。SPECT は回転型ガンマカメラに低エネルギーコリメーターを装着し、左前斜位 30° から右前斜位 60° までの 180° とし、1 方向ごとに 40 秒、36 ステップ、180° 回転で実施した。データ収集に用いた設定エネルギーレベルとウインドー幅は 150 Kev±20% とした。収集マトリックスは 64×64 とし、吸収補正は行わず、Butter Worth Filter で前処置を行ったあと ramp filter で再構築を行った。

MIBG SPECT 画像の心基部短軸画像において、前壁、中隔、下壁、側壁に pixel の関心領域 (region of interest: ROI) を設定し、その総 ROI カウント数を 36 pixel で除し、1 pixel 当たりのカウント数 (H) を求めた。さらに心基部上部に縦隔を設定し、1 pixel 当たりのカウント数を求め (M)、H を M で除したものを心縦隔比 (H/M) とした。その心縦隔比を DXR 群と対照群とで比較し、DXR 群ではさらに DXR 投与量 (mg/m<sup>2</sup>) との相関を検討し、また DXR 増量後のこの比の変化も検討した (Fig. 1)。

早期像と後期像において心臓に設定された 4 ヶ所の ROI から平均の洗い出し率 (washout rate) を求め正常者と比較するとともに、心縦隔比との相関を検討した。2 群間における心縦隔比と洗い出し率の比較検討は非対称性 t 検定を用いた。

## 結 果

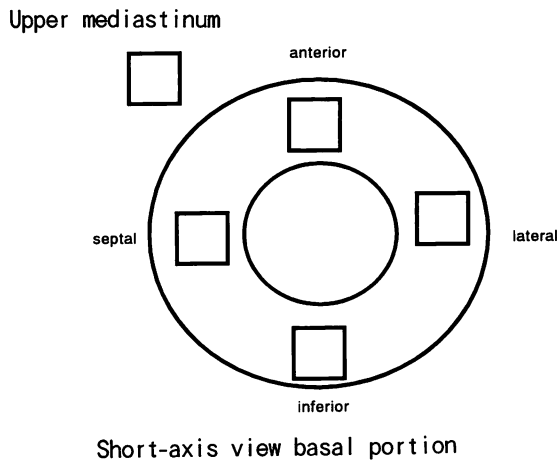
DXR 群では、dipyridamole 負荷 Tl シンチグラムにおける欠損像および再分布像は認められなかった。安静時心電図では、DXR が最大投与された症例 1 で完全右脚ブロックを認めたのみであった。心エコー図上、左室駆出率は全例 50% 以上 (平均 63%) で左室壁運動低下は認められなかった。MIBG SPECT 後期像での集積低下部が 7 例中 5 例で検出された (Table 1)。その 5 例とも心尖部を中心に MIBG の集積は低下していた。

Fig. 2 で示すように心縦隔比は、対照群で 4.90±1.08、DXR 群で 3.00±0.97 で、DXR 群で有意に低下していた ( $p<0.001$ )。さらに両群の洗い出し率の比較では、DXR 群で有意に高値を示した (30.9±10.5% vs 16.5±9.1%,  $p<0.001$ ; Fig. 3)。DXR 群では DXR 投与量 (mg/m<sup>2</sup>) と心縦隔比とは逆相関を示した ( $r=-0.86$ ,  $p<0.01$ ; Fig. 4)。また DXR 増量後に 2 度目の MIBG を

**Table 1** Patient characteristics

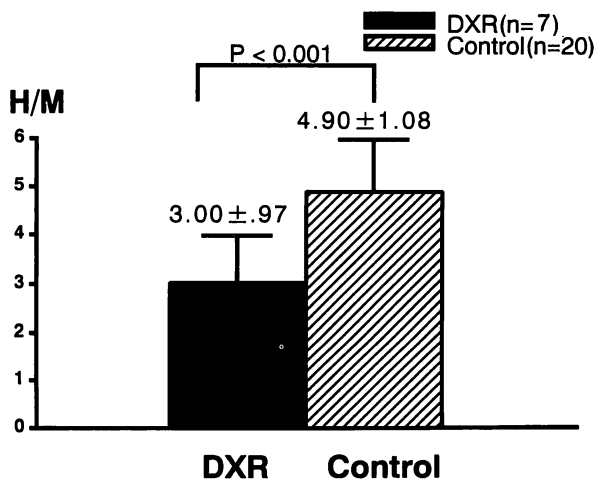
Patient No.	Age (yr)	Gender	DXR dose (mg/m <sup>2</sup> )	ECG	EF by echo (%)	Reduced MIBG
1	52	Female	401.0	CRBBB	52	Apical inferior and anterior
2	29	Female	47.9	Normal	68	Absent
3	72	Female	98.6	Normal	58	Apical inferior
4	70	Male	186.7	Normal	62	Apical lateral
5	32	Male	46.7	Normal	70	Apical inferior
6	64	Male	219.0	Normal	63	Apical inferior
7	22	Female	46.1	Normal	68	Absent

DXR=doxorubicin; ECG=electrocardiography; EF=ejection fraction; echo=echocardiography; MIBG=I-123 metaiodobenzylguanidine; CRBBB=complete right bundle branch block.

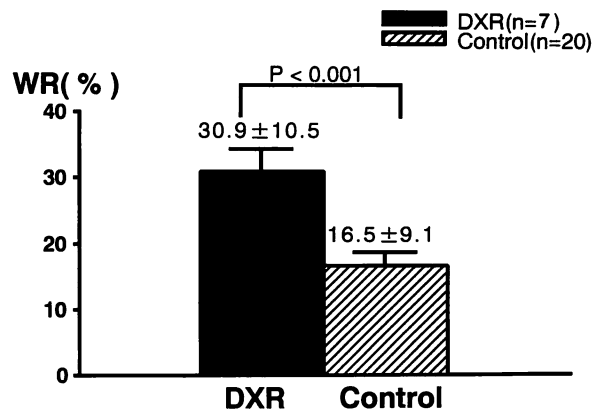


**Fig. 1** Method of image analysis

Four regions of interest (ROIs) consisting of 9 pixels were placed in the septal, anterior, lateral and inferior segments on the short-axis view of the basal portion. Using mean count per pixel in heart and mediastinum, the ratio of heart/mediastinum (H/M) was calculated. The same ROIs in both early and delayed images were used to detect the heart washout rate (WR).



**Fig. 2** Comparison of the ratio of heart/mediastinum  
H/M of the DXR group was less than that of the control group ( $p < 0.001$ ).  
Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.



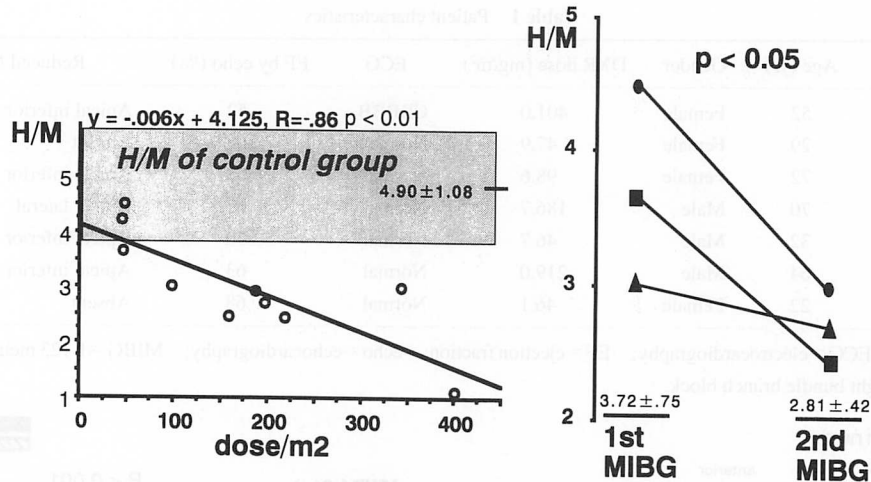
**Fig. 3** Comparison of washout rate

WR of the DXR group was greater than that of the control group ( $p < 0.001$ ).  
Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

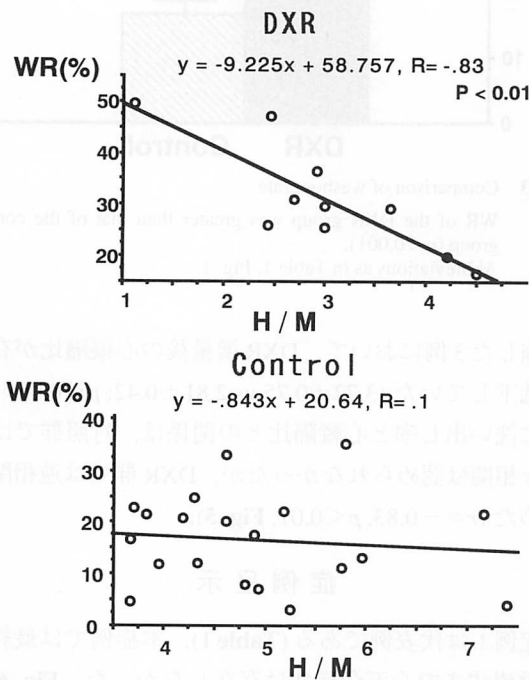
実施した3例において、DXR増量後の心縦隔比が有意に低下していた ( $3.72 \pm 0.75$  vs  $2.81 \pm 0.42$ ;  $p < 0.05$ ). さらに洗い出し率と心縦隔比との関係は、対照群では有意な相関は認められなかったが、DXR群では逆相関を認めた ( $r = -0.83$ ,  $p < 0.01$ , Fig. 5).

### 症例呈示

症例1は代表例である (Table 1). 本症例では最終の化学療法まで心不全症状は存在しなかった。Fig. 6に最終化学療法終了2週間後のMIBGとTIシンチグラムを示した。TIシンチグラムでは左室の拡張は認めるものの、集積低下領域は認められなかった。しかしMIBGシンチグラムでは、心室中隔を除き全体にMIBG集積低下が認められ、とくに下壁心尖部で著明であった。最終化学療法終了1ヵ月後より、軽労作によっても呼吸困難が出現するようになった。このとき肺動脈楔入圧の上昇 (平均 22 mmHg) が認められ、低心拍出量状態 ( $2.1$  l/min/m<sup>2</sup>) であった。冠動脈造影では有意な狭



**Fig. 4** Relationship of heart/mediastinum with dose of doxorubicin  
 In the DXR group, H/M was inversely correlated with doses of DXR ( $r = -0.86$ ). Moreover, H/M was further decreased in three patients after increased doses of DXR.  
 Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.



**Fig. 5** Relationship between heart/mediastinum and washout rate  
 WR was inversely correlated with H/M ( $r = -0.83$ ) in the DXR group but not in the control group.  
 Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

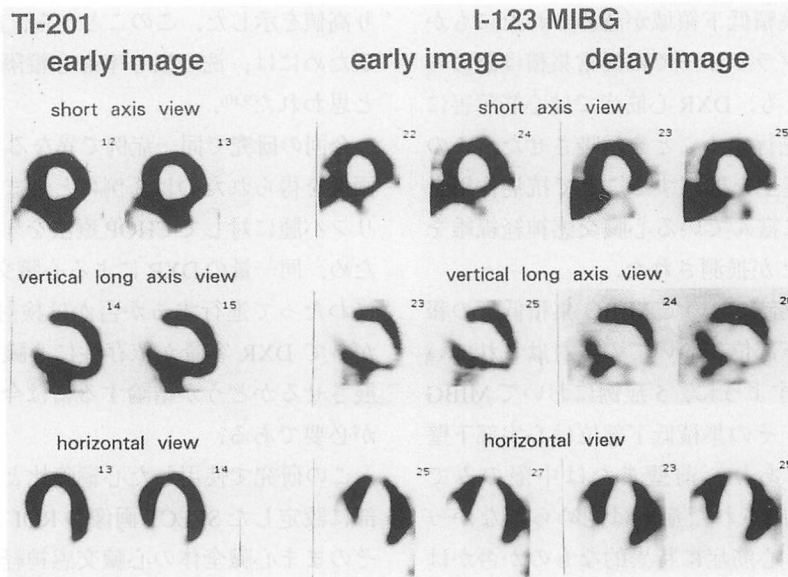
窄は認められず、左室造影では左室の著明な拡大とび慢性壁運動低下を認め、左室駆出率は28%、左室拡張末期容積係数は122 ml/m<sup>2</sup>であった。

本症例は最終の化学療法6ヵ月後に心不全のため死亡した。その組織所見をFig. 7に示した。Fig. 7-Aは

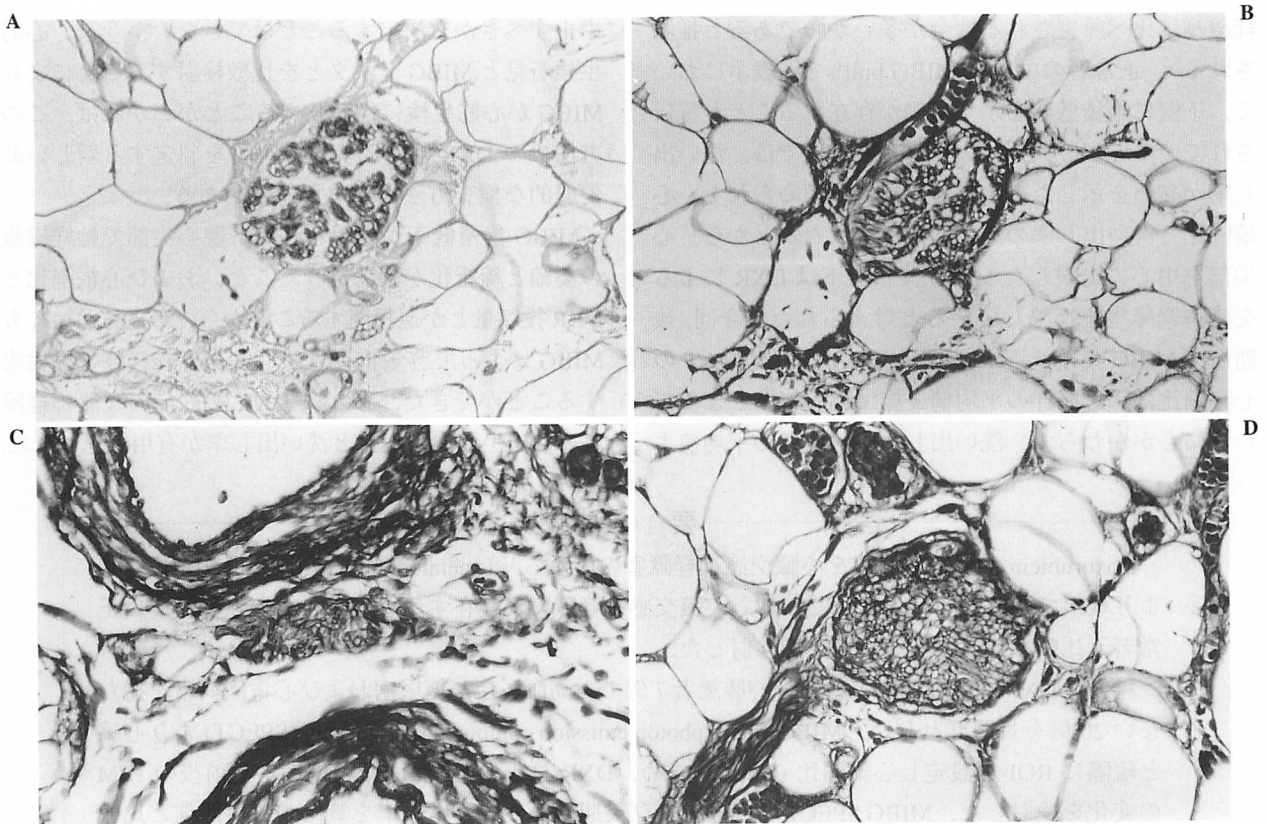
MIBGシンチグラムで交感神経障害が認められた下壁心尖部のS-100染色像であるが、神経線維の萎縮が認められ、同部位のAzan染色では神経線維の線維化も認められた(Fig. 7-B)。さらに下壁心尖部には血管周囲を中心に著明な線維化が認められた(Fig. 7-C)。MIBG集積が正常に保たれていると思われる中隔基部では、神経線維の萎縮も線維化も認められなかった(Fig. 7-D)。

### 考 察

Doxorubicin (DXR) 群ではDXR容量依存性に心縦隔比が低下することが認められ、そのうち3例では初回のDXR治療後と比べ2回目治療後で心縦隔比が低下していた。さらに症例1では、MIBG集積低下部位に一致すると思われる下壁心尖部に神経線維の萎縮と線維化が認められた。これらの所見は、ヒトのDXR心筋症においてもラットのそれと同様にDXR容量依存性の交感神経障害をMIBGで検出できることを示していると思われた<sup>4,5)</sup>。さらにDXR群全例の心エコー図では左室駆出率は正常であり、TIシンチグラフィーも正常集積を示した。しかしMIBGシンチグラフィー後期像では、5例に集積低下が認められた。このことからヒトのDXR心筋症でもラット同様、心臓交感神経障害が左室心機能障害に先行することが推測された<sup>4,5)</sup>。TIシンチグラフィーが拡張型心筋症予後判定に有用であるという報告もあるが<sup>6)</sup>、今回の研究ではMIBGシ



**Fig. 6** TI-201 and I-123 MIBG images  
Despite the normal TI uptake, MIBG uptake is reduced in the apical inferior and anterior segments of the left ventricles.



**Fig. 7** Pathological findings  
A : S-100 stain. Nerve fibers are markedly atrophic in the inferior wall of the left ventricle, where MIBG uptake may be reduced markedly.  
B : Azan-stain. Nerve fibers are atrophic and fibrotic in the inferior wall of the left ventricle, where MIBG uptake is reduced markedly.  
C : Hematoxylin-eosin-stain. Perivascular and myocardial interstitial fibrosis are remarkable in the inferior wall.  
D : Azan-stain. Nerve fibers are normal in the septum, where MIBG uptake remains normal.  
Abbreviation as in Table 1.

シンチグラフィーでは集積低下領域が認められたにもかかわらず、TIシンチグラフィーでは異常集積は認められなかった。このことも、DXR心筋症では心筋障害に心臓交感神経障害が先行することを示唆させた。この原因としてRNAの産生を抑制することで抗癌作用を示すDXRが、RNAに富んでいる心臓交感神経線維を早期から障害することが推測された。

ラットのDXR心筋症においてMIBG集積低下の報告はあるが、集積低下部位についての検討はされていない<sup>4,5)</sup>。Table 1に示すように、5症例においてMIBG集積低下が検出され、その集積低下部位は心尖部下壁または心尖部前壁であり、前壁または中隔のみでMIBG集積低下が検出された症例は認められなかった。この現象がDXR心筋症に特異的なものか否かは今回の研究では明らかではないが、交感神経障害が心尖部に多く出現した原因の一つとして、解剖学的に心尖部の遠心性交感神経線維は、前壁部の遠心性交感神経線維に比べ障害される機会が多いからであると推測される<sup>7)</sup>。正常者の中にはMIBG bull's eye表示において、下壁に集積低下を示す症例が存在することが報告されている<sup>8)</sup>。しかしわれわれのDXR群では、洗い出し率が高値を示したことから、対照群では認められない心縦隔比と洗い出し率の逆相関が示されたことから、心尖部を中心に出現したMIBG集積低下はDXRによる交感神経障害を反映していると考えられた。今回、後期像でMIBG集積低下が認められなかった症例2,7の心縦隔比は、対照群の平均値±標準偏差にとどまっているにもかかわらず、洗い出し率は対照群の平均値よ

り高値を示した。このことから、DXR心筋症を判定するためには、洗い出し率も心縦隔比同様に有用な指標と思われた<sup>9,10)</sup>。

今回の研究で同一症例で異なるDXR投与量でMIBG画像を得られたのは3例にとどまっております、また悪性リンパ腫に対してCHOP療法を4週間ごとに繰り返すため、同一量のDXRによる心臓交感神経障害が数ヶ月にわたって進行するか否かは検討できなかった。したがってDXR容量が依存性に心臓交感神経の障害を進展させるかどうか結論するには今後のフォローアップが必要である。

この研究で使用した心縦隔比と洗い出し率は、心基部に設定したSPECT画像のROIより求めているので、そのまま心臓全体の心臓交感神経障害を評価することはできない。したがって今後はplanar画像より心縦隔比、洗い出し率を求める必要がある。最後に今回の研究からは、MIBGによりDXR投与を実施してよいか中止すべきかを決定することはできない。今後、心筋生検所見とMIBGデータとを比較検討することによりMIBGが心筋生検に代わりうるということがわかれば、この方法でのDXR投与の実施の可否を判定する新しい非侵襲的な検査方法となる可能性がある。

MIBG集積低下が認められた下壁心尖部で神経線維の萎縮と線維化が確認されたこと、および心縦隔比とDXR投与量とが逆相関することから、ヒトにおいてもMIBGによって容量依存性の心臓交感神経障害を検索することができた。さらにDXR心筋症の交感神経障害の判定上、心縦隔比と洗い出し率が有用と思われた。

## 要 約

Doxorubicin (DXR) 心筋症を心臓交感神経障害の面から <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) により検出できるかどうか検討し、もし心臓交感神経障害が存在するならば、その障害程度は正常者と比較してどの程度なのかを検討した。

対象はDXRを投与した悪性リンパ腫患者7例で、高血圧症、糖尿病および心電図異常を持たない20例を対照群とした。MIBG single photon emission computed tomography (SPECT) より心臓と縦隔にROIを設定し心縦隔比(H/M)を求め、DXR投与量との相関とDXR増量前後のH/Mの変化を検討した。MIBG SPECTの早期および後期像から洗い出し率を算出して対照群と比較し、H/Mとの相関も検討した。

DXR群のH/Mは、対照群に比し有意に低下していた(3.00±0.97 vs 4.90±1.08,  $p<0.001$ )。洗い出し率はDXR群で有意に高値を示した(30.9±10.5% vs 16.5±9.1%,  $p<0.001$ )。またDXR群ではDXR投与量とH/Mとは逆相関を示し( $r=-0.86$ )、DXR増量後に2度目のMIBGを実施した3例においてDXR増量後にH/Mが有意に低下していた(3.72±0.75 vs 2.81±0.42,  $p<0.05$ )。

さらに洗い出し率と H/M との関係は、対照群では有意な相関は認められなかったが、DXR 群では逆相関が得られた ( $r = -0.83$ )。DXR 心筋症による心不全で死亡した症例の病理解剖所見では、MIBG 集積低下が著明であった心尖部下壁側で神経線維の萎縮および線維化と間質の線維化が認められた。

以上より、MIBG から得られた H/M と洗い出し率は DXR 心筋症診断に有用であり、MIBG 所見と心臓交感神経の病理所見とは一致していると思われた。

*J Cardiol* 1996; 27: 49-55

## 文 献

- 1) Von Hoff DD, Layard MM, Basa P: Fatal adriamycin cardiomyopathy: Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 710-717
- 2) Torti FM, Bristow MR, Lum BI: Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: Assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986; **46**: 3722-3727
- 3) Druck N, Gulenchyn KY, Evans WK: Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer* 1984; **53**: 1667-1674
- 4) Wakasugi S, Fishman AJ, Babich JW, Aretz HT: Metaiodobenzylguanidine: Evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1993; **34**: 1282-1286
- 5) Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S: Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1992; **33**: 208-214
- 6) Takata J, Doi Y, Yonezawa Y, Akizawa M, Ozawa T: Prognostic significance of perfusion defect and its extension in dilated cardiomyopathy: Assessment with thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Cardiol* 1991; **21**: 915-922 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Shakespeare CF, Page CJ, O'Doherty MJ, Nuan TO: Regional Sympathetic innervation of the heart by means of metaiodobenzylguanidine imaging in silent ischemia. *Am Heart J* 1993; **125**: 1614-1622
- 8) Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm A: Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: In vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J* 1993; **126**: 390-398
- 9) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* 1989; **30**: 1182-1191
- 10) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schluter M: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy: A non-invasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 1252-1258