

《原 著》

抗癌剤療法例における ^{123}I -MIBG 心シンチグラフィ

小野 恵* 高橋 恒男*

要旨 抗癌剤投与患者の心毒性について ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージングを用いて検討した。症例は抗癌剤多剤併用療法を受けた 7~67 歳まで (平均年齢 49.6 歳, 男性 11 例, 女性 8 例) の合計 19 症例で, 初期像および後期像 (planar, SPECT 像) から relative regional uptake (RRU), wash out ratio (W/O) を求め, さらに前壁, 側壁, 下壁, 中隔の 4 つの区域に分けて検討した。アドリアマイシン総量と W/O との相関はなかったが, 各薬剤の総投与量が多いほど W/O が高値を示す傾向にあり, 特に下, 側壁に著明であった。また下壁領域の RRU の低下は特徴的であり, ^{18}F -FDG PET イメージングにてこの領域の心筋糖代謝の低下が確認され, 抗癌剤心毒性の影響が考えられた。 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの所見とは一致せず, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D 心プールシンチグラフィにて測定された左室駆出率も正常であり, 抗癌剤心毒性の早期検出に ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージングの有用性が示唆された。

(核医学 31: 451-458, 1994)

I. はじめに

アドリアマイシン (ADM) をはじめとする抗癌剤心毒性のモニターとして, 心エコー, RI 心プールシンチグラフィによる左室駆出率測定が一般的¹⁻³⁾である。しかし, 心機能が低下する以前にある程度の心筋障害が認められ, 細胞障害が critical level に達すると心機能は急速に破綻する¹⁾ことから, 現在施行されているこれらの検査では心筋障害の早期検出の点で問題となると思われる。また ADM 総量に依存しているといわれる慢性の心筋障害^{3,4)}も, その発現は一定でなく, 現在ほとんどが多剤併用療法であることから, ADM 以外の薬剤の影響も無視できないものがある⁵⁻⁸⁾。そこで今回 subcritical level の心筋障害にて発現する交感神経活性の異常⁹⁻¹¹⁾を ^{123}I -MIBG の心筋集積により把握し, 抗癌剤心毒性について検討

を行った。さらに異常所見例については ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D 心プールシンチグラフィおよび ^{18}F -FDG PET 心筋イメージの検討を加えた。

II. 対象と方法

1. 対 象

抗癌剤療法を受けた 7 歳から 67 歳 (平均 49.6 歳, 男性 11 例, 女性 8 例) までの合計 19 例で, 多くは ADM を含む多剤併用療法が施行された患者である。投与された薬剤は, ADM, CPA, VCR, VDS, 5-Fu, VP16, MTX, ACNU, DTIC であり, 投与方法は VCR, VDS が one shoot 静注, 他は点滴静注法であった。ADM については 5 分から 30 分の緩徐な静注法を用いており, 持続インフュージョンを施行した例はなかった。症例の内訳は悪性リンパ腫 12 例, 骨肉腫 2 例, 慢性リンパ性白血病, 神経芽細胞腫, 乳癌, 悪性黒色腫, 肝細胞癌が各 1 例である。心不全症状を呈する症例はなく, 心電図異常は 1 例に見られたが検査施行時には改善を見ている。検査時期については治療中, 後にかかわらなかったが, 化学療法後 3 週間以上の期間をあけて施行した。

* 岩手医科大学放射線医学講座

受付: 5 年 12 月 10 日

最終稿受付: 6 年 2 月 24 日

別刷請求先: 盛岡市内丸 19-1 (☎ 020)

岩手医科大学放射線医学講座

小 野 恵

2. 方 法

1) ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージング

^{123}I -MIBG 111 MBq 静注直後および 4 時間後 planar, SPECT 像を撮像した。得られた SPECT での心筋カウント全体から wash out ratio, W/O (%) を、さらに前、側、下壁、中隔の 4 区域に大別した relative regional uptake, RRU (%), W/O を算出した。

2) ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ

^{201}Tl 74 MBq を安静時に静注し SPECT を撮像した。遅延像の撮像は施行しなかった。

3) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D 心プールシンチグラフィ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D 740 MBq を肘静脈より急速静注し、マルチゲート法にて modified LAO (40~45°) 像より LVEF を求めた。

4) 糖負荷 ^{18}F -FDG PET イメージング

トレラン G 75 g を内服後、Headtome-VI を用いて心臓部を中心に transmission scan を行った。 ^{18}F -FDG 合成後ただちに 111~148 MBq を静注し 60 分後 emission scan を行い、スライス厚 13 mm にて 7 スライスの心筋イメージを得た。これらの体軸断層像を基に心臓短軸、長軸断層像、および Bull's eye 表示を作成した。

3. Drug intensity score

ADM など単剤に限定した副作用の検討では量の表示 (mg/m^2) のみで患者間の比較が容易にできる。しかし、多剤併用療法では使用薬剤やその量は患者により大きく異なり、心毒性に対する種々の多剤併用療法の相加的な強さの違いを定量的に表現する必要がある。Hrynium W.¹²⁾ は Relative drug intensity (DIS) を提唱しているが、われわれはこの方法を参考に下記に示す Drug intensity score を設定し、各薬剤がどれだけ相加されたかを簡便に表した。

$\text{DIS} = \text{A (薬剤) の実際総投与量 (mg/m}^2\text{) / A の一回最大投与量 (mg/m}^2\text{) + B の実際総投与量 / B の一回最大投与量 + C + D} \dots\dots$

これに基づき疾患の異なる患者間での比較を行った。

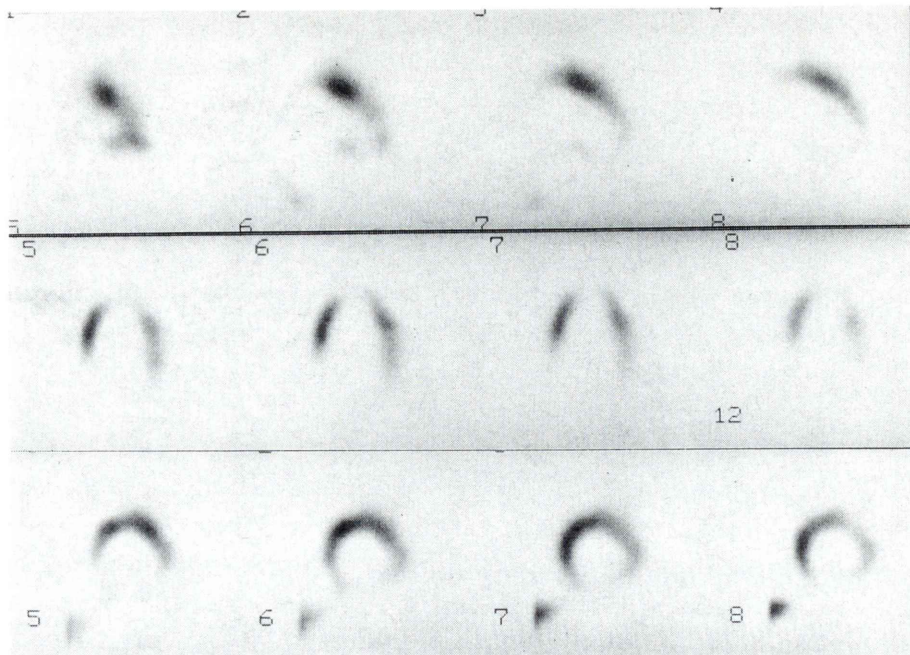
III. 症 例

42 歳女性、乳癌術後 9 か月にわたり抗癌剤多剤併用療法として ADM 615.5 mg/m^2 , CPA 4428.5 mg/m^2 , 5-Fu 1263.9 mg/m^2 (DIS 32.92) が投与された。心不全症状、心電図異常は認められなかった。 ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージでの early image では心尖部から後、下壁の uptake の低下がみられ (Fig. 1A), delayed image では全体的な wash out の亢進 (21.2%) を認めた (Fig. 1B)。 ^{18}F -FDG PET イメージ (Fig. 2A) では下壁および前壁の一部に糖代謝低下部位を認め、Bull's eye 像 (Fig. 2B) にても明瞭であった。 ^{201}Tl 心筋像では異常所見はなく、ほぼ同時期の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D 心プールシンチグラフィにて測定された LVEF は 57% と正常範囲内であった。これらより、灌流障害によらない心筋障害すなわち抗癌剤心毒性の影響が示唆され、しかも早期の所見と考えられた。

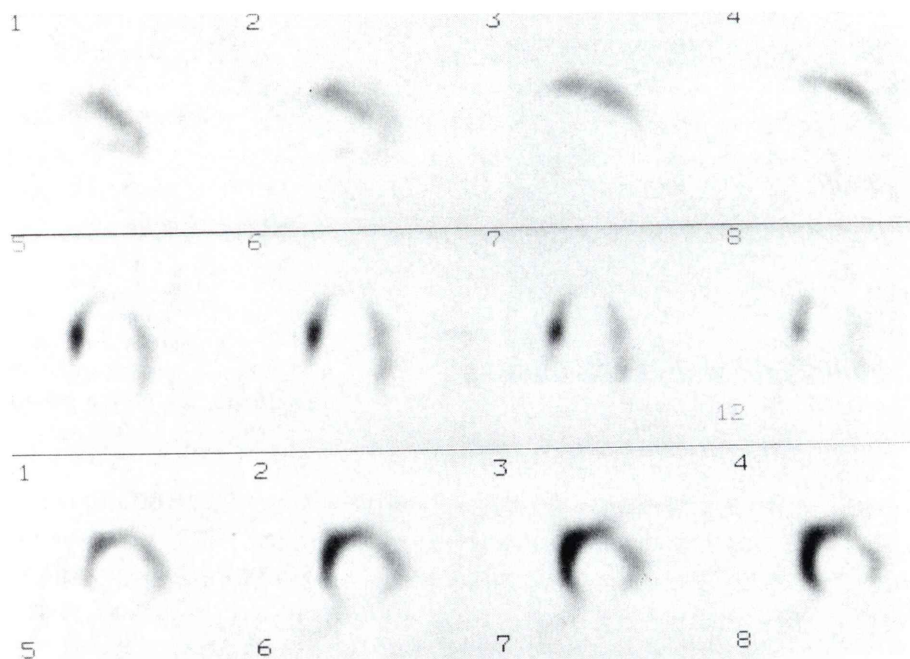
IV. 結 果

抗癌剤と ^{123}I -MIBG 心筋 W/O (%) との関連を検討した結果、ADM 総投与量と W/O の相関は見られなかったが、DIS が高いほどすなわち各薬剤が相加された回数が多いほど、W/O が亢進する傾向にあった (Fig. 3)。この W/O が 10% 未満を対象群としての I 群、10% 以上を II 群として大別し、検討を加えた。区域ごとの RRU は、I 群で側、下壁領域での低下を認めたが、II 群でより顕著であった (Fig. 4)。また II 群にて、W/O の全体的な亢進を認めたが、特に側、下壁領域で高値を呈した (Fig. 5)。

次に ^{123}I -MIBG イメージにて異常所見を示したうちの 6 例について、さらに ^{123}I -MIBG イメージの再検、 ^{201}Tl 心プールシンチグラフィによる LVEF の計測、糖負荷 ^{18}F -FDG PET による心筋糖代謝の検討を行った (Fig. 6)。 ^{123}I -MIBG の心領域への取り込みが全くなかった 2 例 (case 1, 2) のうち 1 例 (case 1) は 2 か月後の再検でも変化なかった。しかし、他の 1 例 (case 2) は 3 か月休薬後取り込みを認め、同様に 3 か月の休薬にもか

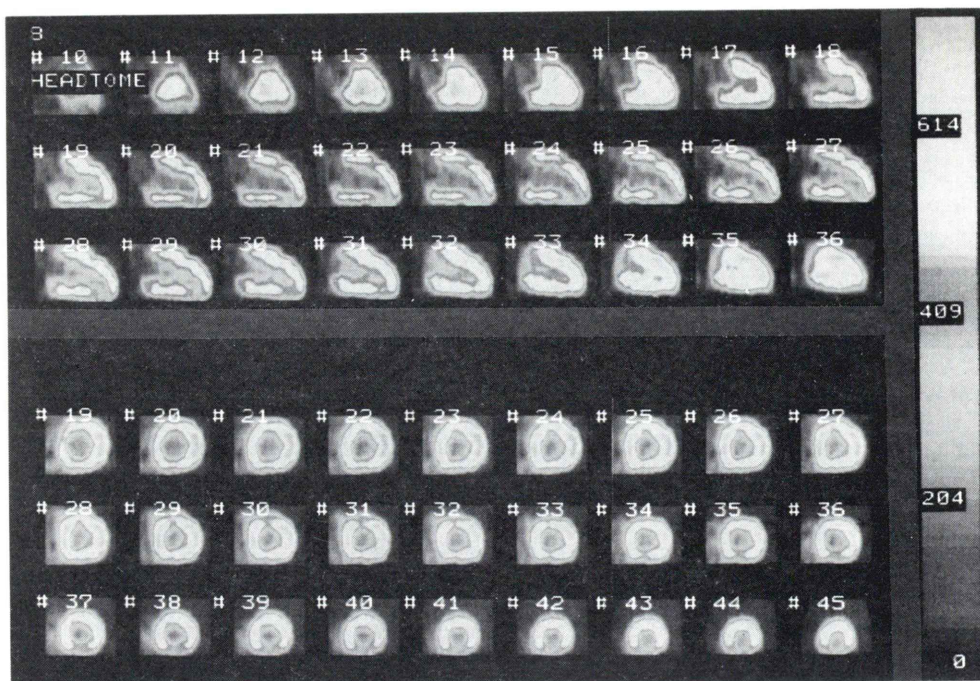


A

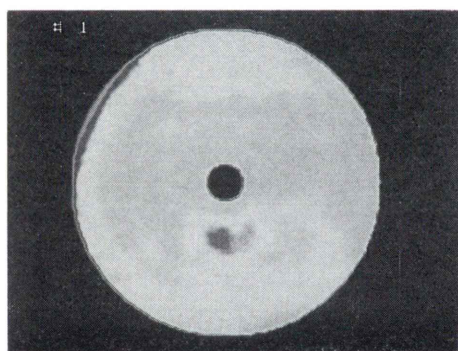


B

Fig. 1 ^{123}I -MIBG image in a case of breast cancer.
 A) Early image showed decreasing uptake at the inferior to lateral segment.
 B) Rapid wash out of ^{123}I -MIBG was demonstrated on delayed image.



A



B

Fig. 2 A) ^{18}F -FDG PET image showed the defect of inferior and a part of anterior segments.

B) Bull's eye display of ^{18}F -FDG-PET markedly demonstrate the defect of inferior segment.

かわらず W/O が亢進した 1 例 (case 3) もあり、これらの 2 症例では DIS にて 12.4 ポイントの相違を認めた。したがって、前者では可逆性の心筋障害が、後者では慢性の心毒性の発現の可能性が示唆された。また、治療薬剤量が増加するにつれ、すなわち DIS が高くなるに従い W/O の亢進が進んだ例 (case 6) もあった。 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィでは、2 例に下、側壁領域に取り込みの低下

が見られたが、 ^{123}I -MIBG イメージよりも限局した範囲であった。心プールシンチグラフィにより計測された LVEF は全例正常範囲内であった。 ^{18}F -FDG PET イメージングは 3 例に施行されたが、全例に再構築された長軸像、および Bull's eye 表示にて下壁領域を主とする糖代謝低下部位を認めた。この部位は ^{123}I -MIBG の取り込み低下部位にほぼ一致し、非常に特徴的であった。

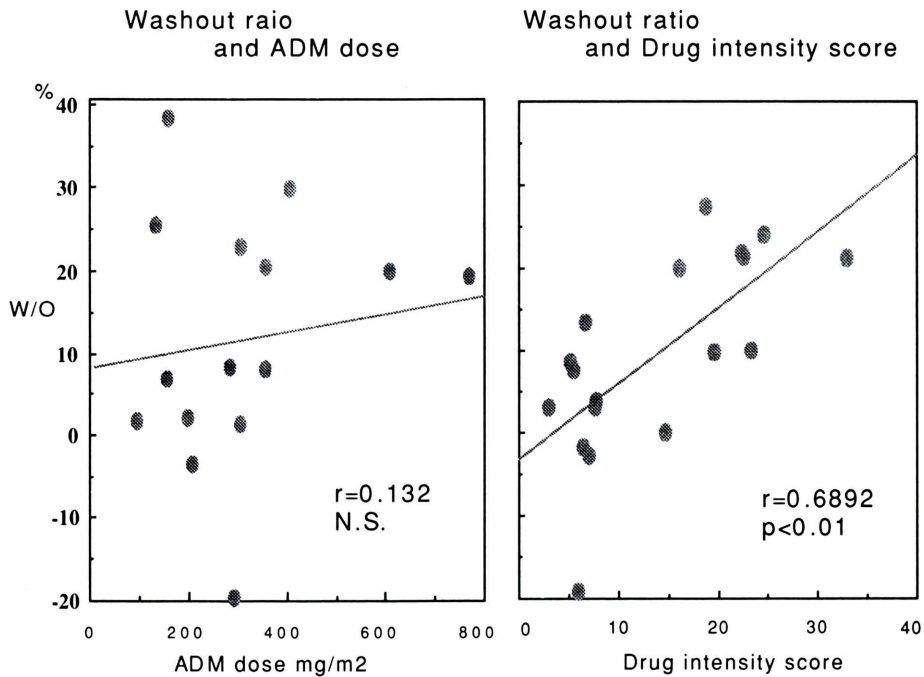


Fig. 3 Correlation between wash out ratio and ADM dose (mg/m^2), Drug intensity score.

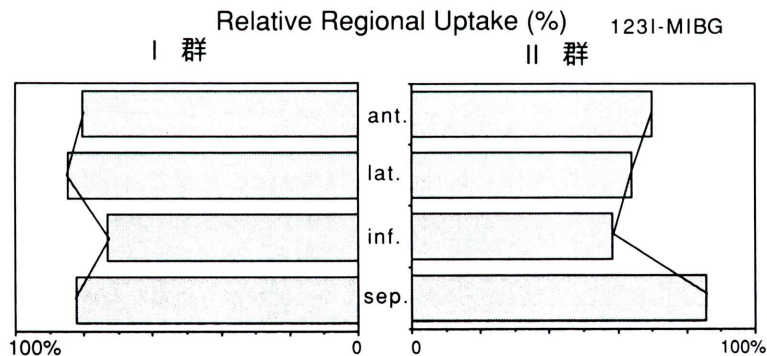


Fig. 4 Comparison of RRU (%) between control and abnormal group.

V. 考 察

抗癌剤心毒性は ADM をはじめとするアンサラサイクリン系薬剤によって惹起されることがよく知られており¹⁻⁵⁾、慢性の心筋障害の発現は量依存性^{2,4)}によるといわれる。しかし、CPA, 5-Fu, VP16 などの他の薬剤による心毒性の報告⁵⁻⁸⁾

もあり、今日の抗癌剤治療が多剤併用療法が主軸であるにもかかわらず、これらの薬剤の併用による心毒性について十分な検討がなされていないのが現状である。

近年、心筋障害より早期に発現する心交感神経活性異常の評価に、 ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージングの有用性が検討⁹⁻¹¹⁾されている。若杉ら¹³⁾

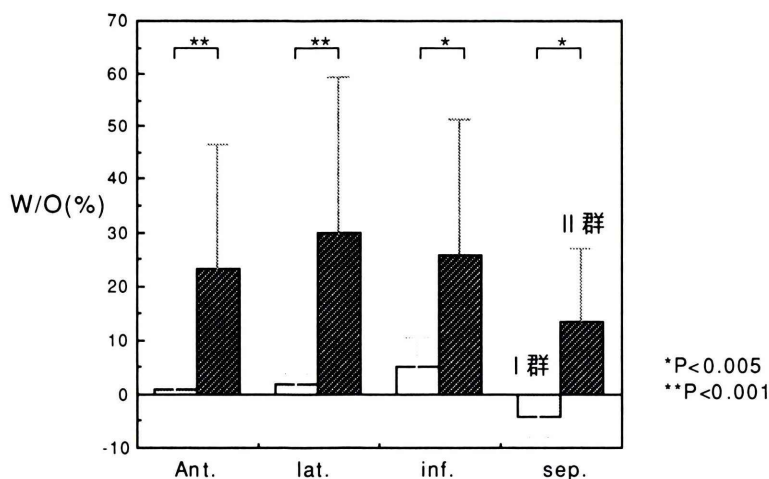


Fig. 5 Comparison of wash out ratio in 4 segments.

	123I-MIBG	DIS	201TI	LVEF	18F-FDG
CASE 1	(-) ↓ 1か月後再検 (-)	7.07	N	67%	
2	(-) ↓ 3か月後再検 (↓↓) wash out ratio 39.5%	3.73	N	56%	↓
3	(↓) ↓ 3か月後再検 (↓↓) W/O 31.4%	16.13	↓		
4	(↓) W/O 21.2%	22.28	↓	54%	↓
5	(↓) W/O 21.7%	32.92		58%	↓
6	(↓) W/O 7.7% ↓ Drug intensity score ↑ (↓↓) W/O 33.2% ↑	6.73 ↓ 17.02	N	65%	

↓ : Uptake 低下 (+)
 ↓↓ : (++)
 N : 正常
 (-) : Uptake なし

Fig. 6 Cases performed the other nuclear study.

は動物実験にて ADM の心毒性について ^{125}I -MIBG イメージングによる検討を行い, ADM の総量が多いほど MIBG の集積の低下, LVEF の低下を認めたと報告した. また臨床的には, Renato A. ら¹⁴⁾ が抗癌剤療法が施行された 7 例にて, ADM 総投与量が多くなるに従い LVEF は低下し, ^{123}I -MIBG イメージ上の wash out は亢

進していたと述べている. 今回, われわれは複数の抗癌剤を投与された症例間での比較を行ったが, その際, ADM 総量のみならず心臓自体にどれだけの頻度で多数の抗癌剤が相加されたかを表す Drug intensity score (DIS) の概念の導入によりスコア化を試みた. これらによる検討では, ADM 総量と wash out ratio との相関はなかったが, DIS が高いほど, すなわち抗癌剤が相加された頻度が多くなるにつれ, 心筋よりの ^{123}I -MIBG の wash out ratio が亢進する傾向にあった. 今回の検討は, 投与方法, 期間^{15,16)}, また各薬剤の作用機序などを全く無視したが, 抗癌剤の副作用の見地から薬剤の強さを表す方法はなく, また個々の薬剤量から心毒性を評価するのが目的ではない故, このスコアで妥当と考えた. これまで正常人における ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージの検討でも下壁領域での軽度の RRU の低下が報告¹⁷⁾されているが, 今回の検討においても特に疾患群のうちの II 群 (W/O 10% 以上) においてこの下壁領域での RRU の低下が著明であった. さらに ^{18}F -FDG PET イメージにおいてこの RRU 低下部位に一致して糖代謝低下を認めたことより, 心筋の脂肪酸代謝を含め今後, 代謝面よりの検討を加える必要があろう. すなわち心筋細胞レベルの壊死や, ミトコンドリアレベルでの障害^{2,18,19)}に

よる糖代謝低下の可能性が示唆されよう。 ^{201}TI 心筋シンチグラフィによる心毒性検出への有用性の報告があるが²⁰⁾、われわれの検討では ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージ、または ^{18}F -FDG PET イメージの所見とは一致しなかった。抗癌剤心毒性は心筋細胞レベルでの障害であり、灌流障害によらない心筋障害の検出の点で ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージングの有用性が示唆された。

VI. まとめ

1. 抗癌剤多剤併用例において、総投与量が多くなるほど心臓部における ^{123}I -MIBG の取り込みの低下、W/O の亢進を認め、特に側、下壁に著明であった。

2. ^{18}F -FDG PET イメージでは下壁を主とする糖代謝低下を認め、 ^{123}I -MIBG の取り込み低下部位に一致していた。 ^{201}TI 心シンチグラフィでは心筋像に異常所見を見ないことより、灌流障害によらない異常、すなわち抗癌剤心毒性の影響が示唆された。

3. ^{123}I -MIBG 心交感神経イメージは、これまで抗癌剤投与例での心毒性のモニターと見なされている LVEF の計測より心毒性の早期発見にその有用性が期待できるといえる。

謝辞：本研究は(株)日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター (NMCC) 共同利用に採択され、研究の一部は NMCC の施設を利用して行った。日本アイソトープ協会に感謝の意を表します。

さらにご指導、ご校閲をいただいた岩手医科大学医学部放射線医学講座柳澤融教授に深く感謝申し上げます。また、症例を紹介していただきました同第三内科血液部門厨信一郎教授はじめ教室の諸先生方にも感謝申し上げます。

文 献

- 1) Ronald G, Willian B, Jonathan A, Philip S, Anthony D, Amita M, et al: Congestive heart failure and ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy—Seven year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* **82**: 1109–1118, 1987
- 2) Maurice N, Karen Y, William K, Avrum G, John

R, Benzion B, et al: Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer* **53**: 1667–1674, 1984

- 3) 黒川 洋：心プールシンチグラフィによる心機能評価法およびその臨床応用に関する研究。藤田学園医学雑誌 **6** (5): 235–269, 1987
- 4) Kapoor AS: Doxorubisin cardiotoxicity. In Kapoor AS (ed), *Cancer and the heart*, Springer-Verlag, New York, 1986, pp. 227–231
- 5) Perry MC: Effect of chemotherapy on the heart. In Kapoor AS (ed), *Cancer and the heart*, Springer-Verlag, New York, 1986, pp. 223–226
- 6) 堤 健雄, 小沢佳広, 川上 明, 藤井秀俊, 浅本 仁：シスプラチンとエトポシドの併用化学療法に伴う急性心筋梗塞症。癌と化学療法 **17** (3): 413–417, 1990
- 7) Eskilson J, Albertsson M, Merche C: Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cisplatin and 5-fluorouracil. *Radiotherapy and Oncology* **13**: 41–46, 1980
- 8) 笹生文雄, 望月正武, 石川真一郎, 小笹春樹, 吉原孝男, 斉藤 宣彦, 他：5-fluorouracil (5-Fu) の心臓毒性の発生機序。医学のあゆみ **114**: 847–848, 1980
- 9) 田中 健, 相沢忠範, 加藤和三, 中野 元, 五十嵐正樹, 上野孝志, 他： ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine (MIBG) による percutaneous coronary thrombolysis (PTCR) 例における心筋交感神経機能の評価。核医学 **25**: 1425–1429, 1988
- 10) Sisson J, Williard D, Scherman P, Mangner T, Tobes M: Metaiodobenzylguanidine as an index of adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* **28**: 1620–1624, 1987
- 11) Schomig A: Catecholamines in myocardial ischemia, Systemic and cardiac release. *Circulation* **82** (suppl II): 13–22, 1990
- 12) Hrynivk W: The important of dose intensity in outcome of chemotherapy, In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Important Advance in Oncology*, Philadelphia, Lippincott, 1988, pp. 121–143
- 13) 若杉茂俊：アドリアマイシン心不全モデルにおける交感神経活性。循環核医学研究会誌 **1**: 20–27, 1993
- 14) Renato A, Willem W, Janneke C, Cornelis A: ^{123}I -MIBG and serial radionuclide angiocardiology in Doxorubisin-related cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* **17**: 163–167, 1992
- 15) Shapira L, Gotfried M, Lishner M, Ravid M: Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. *Cancer* **65**: 870–873, 1990
- 16) Legha S, Benjamin R, Mackay B: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous infusion. *Ann Intern Med* **96**: 133–139, 1992
- 17) 志賀浩治, 杉原洋樹, 井上 孝, 藤田信男, 小川史顕, 中川達哉, 他：健康者の心筋における ^{123}I -MIBG

- の分布と動態について, 核医学 **30**: 1359-1367, 1993
- 18) Billingham M, Bristow H: Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: Predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp* **3**: 71-76, 1984
- 19) 緒方雅彦: ^{125}I -BMIPP による心筋ミトコンドリア

機能評価——アドリアマイシン心筋障害ラットを用いて——. 核医学 **26**: 69-76, 1989

- 20) 宮川正男: アドリアマイシン慢性心筋障害検出における安静時 Thallium-201 心筋シンチグラフィの臨床的有用性の検討——心プールシンチグラフィとの対比において——. 愛媛医学 **10**: 334-340, 1990

Summary

^{123}I -MIBG Scintigraphy in Cardiotoxicity Related to Antineoplastic Agents

Megumi ONO and Tsuneo TAKAHASHI

Department of Radiology, Iwate Medical University, Iwate, Japan

The purpose of this study is to determine the value of ^{123}I -MIBG scintigraphy to evaluate cardiotoxic effects of antineoplastic agents. We performed ^{123}I -MIBG scintigraphy in 19 patients with malignant neoplasms treated with multiagent chemotherapy including adriamycin. Based on the initial and delayed myocardial images (planar and SPECT), segmental myocardial uptake and wash-out ratio of MIBG were obtained. Low uptake in the myocardium and rapid wash-out from the myocardium especially in the lateral and inferior segments, were noted in patients with cardiotoxicity. Such cardiotoxic effect is dose-dependent.

This abnormal areas corresponded to decreased glucose metabolism observed by ^{18}F -FDG PET images. This was suggestive of mitochondrial dysfunction or myocardial damage. There was mismatch in the defect when compared to the result of ^{201}Tl perfusion scintigraphy, and LVEF obtained failed to demonstrate abnormalities. Therefore, ^{123}I -MIBG scintigraphy may be an useful measure in detecting cardiotoxicity related to antineoplastic agents in early stage.

Key words: ^{123}I -MIBG image, Cardiotoxicity, Antineoplastic agents.