

《原 著》

アドリアマイシン心筋障害における ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋 SPECT の臨床的有用性

新津 望* 山崎 純一* 五十嵐正樹* 梅田 正法*
森下 健*

要旨 アドリアマイシン (ADR) を投与した造血器悪性腫瘍患者 29 例に対し, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 静注 20 分後と 4 時間後に心筋 SPECT を撮像した. 得られた MIBG 心筋 SPECT 所見を ADR 総投与量や心エコー図から算出した左心機能 (EF), 左室壁運動などと比較検討した. ADR 総投与量は平均 329.3 mg/m^2 ($150 \sim 550 \text{ mg/m}^2$) であった. 1) ADR 投与を受け MIBG 心筋 SPECT で異常が認められた症例 (75%) では, 心機能が維持されているにもかかわらず washout rate (WR) が高値を示し, 交感神経障害の存在が示唆された. 2) ADR 総投与量と MIBG の WR との間に有意な ($p < 0.001$) 相関関係が認められたことから, WR は EF より心筋の交感神経障害の早期の指標となると考えられた. 3) ADR 心筋障害の発生機序の一因として, 交感神経障害の関与が示唆された. 以上より, MIBG は ADR の投与量および投与方法選択の一助となる検査法と考えられた.

(核医学 31: 1051-1057, 1994)

I. はじめに

近年造血器悪性腫瘍の化学療法は進歩し, 長期生存率がみられるようになってきた. そのためアドリアマイシン (ADR) による心筋障害の早期診断は, 延命という観点からも考慮されるべきものである. 一方, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) はノルエピネフリン (NE) 類似のトレーサであり, NE と同様に交感神経末端の貯留小胞に集積することにより交感神経系のイメージングが可能とされている^{1,2)}. 1992 年 Wakasugi ら³⁾ はラットを用いた実験で, MIBG 心筋シンチグラフィは ADR の用量依存性に発現する心筋障害を交感神経活性異常として捉え, その早期診断に有

用であることを示した. 今回われわれは, 造血器悪性腫瘍患者を対象に ADR の総投与量と MIBG 心筋 SPECT 所見を比較するとともに, これらと左心機能, 左室壁運動, 不整脈発現などの関係について検討した.

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は, 造血器悪性腫瘍患者 29 例 [非ホジキンリンパ腫 (NHL) 18 例, 多発性骨髄腫 (MM) 11 例, 平均年齢 48 歳] で, MIBG 心筋 SPECT 撮像回数は延べ 31 回であった. NHL および MM の化学療法は, Table 1 に示すごとく, NHL に対する ADR 投与は 3 週間に一度, MM でのそれは 4 週間に一度行った. また, ADR 総投与量は $150 \sim 550 \text{ mg/m}^2$ で平均 329.3 mg/m^2 (NHL 群平均 273.8 mg/m^2 , MM 群平均 410 mg/m^2) である. 健常人 15 例に対し MIBG 心筋 SPECT を施行し, これを対照とした.

* 東邦大学医学部内科学第一講座

受付: 6 年 5 月 12 日

最終稿受付: 6 年 6 月 24 日

別刷請求先: 大田区大森西 6-11-1 (☎ 143)

東邦大学医学部附属大森病院第一内科

新 津 望

Table 1 Chemotherapeutic regimen of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma

< Non-Hodgkin's Lymphoma >

COP-BLAM Regimen	
Cyclophosphamide 400mg/m ² DIV	↓
Vincristine 1mg/m ² IV	↓
Prednisolone 40mg/m ² PO	→
Bleomycin 10mg/body IV	↓
Adriamycin 50mg/m ² IV	↓
Procarbazine 100mg/m ² PO	→
Next cycle	
1 10 14 22 Days	

COP-BLAM III Regimen	
CYCLE	1 2 3 4 5 6
WEEK	1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34
PORTION	A B A B A B A B A B A B
Portion A Day	1 2 3 4 5
Vincristine 1mg/m ² DIV 24hrs	→ → → → →
Bleomycin 7.5mg/body DIV 24hrs	→ → → → →
Cyclophosphamide 350mg/m ² DIV 24hrs	↓
Adriamycin 50mg/m ² DIV or IV	↓
Prednisolone 40mg/m ² PO or IV	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Procarbazine 100mg/m ² PO	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Portion B Day	22
Vincristine 1mg/m ² DIV 24hrs	↓
Cyclophosphamide 350mg/m ² DIV 24hrs	↓
Adriamycin 50mg/m ² DIV or IV	↓
Prednisolone 40mg/m ² PO or IV	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Procarbazine 100mg/m ² PO	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

< Multiple Myeloma >

VCAP Regimen	
	day 1 2 3 4
Vincristine 1mg/body IV	↓
Adriamycin 25mg/m ² IV	↓
Cyclophosphamide 100mg/m ² PO	↓ ↓ ↓ ↓
Prednisolone 60mg/m ² PO	↓ ↓ ↓ ↓
Repeat at 28 days	

2. 方 法

MIBG 心筋 SPECT 検査 3 日前よりヨード液を投与し、検査は肘静脈より ¹²³I-MIBG を 111 MBq (3 mCi) 静注し、MIBG 心筋 SPECT 像を 20 分後と 4 時間後に汎用コリメータを装着した PRISM-3000 (PICKER) にて撮像した。初期像と 4 時間後の遅延像から bull's eye 法に基づき、左室全周の洗い出し率 (WR) を算出した。さらに健常者 15 例より得られたデータから極座標マップを作成し、MIBG の心筋への取り込みの平均 ± 2 標準偏差を正常範囲とし、ADR 投与症例の取り込み低下領域 (extent score) と欠損の重症度 (severity score)

を算出した。また、ほぼ同時期に心エコー図を施行し、左室壁運動と左心機能 (ejection fraction; EF, % fractional shortening; %FS) を算出し、MIBG 心筋 SPECT から得られた所見と比較検討した。一部の症例では 24 時間ホルター心電図を施行し、不整脈の有無について検討した。

III. 結 果

1. 健常群の MIBG 像の検討

健常人 15 例の相対的な % uptake を検討したが、初期像では、前壁 78.2 ± 6.9% (平均 ± 2SD)、側壁 85.9 ± 6.7%、中隔 74.5 ± 7.8%、下壁 77.4 ± 7.1% と中隔でやや取り込みの低下を認めた。また、遅延像では前壁 79.0 ± 6.83%、側壁 85.4 ± 6.42%、中隔 73.4 ± 5.87%、下壁 76.5 ± 8.17% と中隔と下壁でやや取り込みの低下を認めた。

2. MIBG 初期像および遅延像の検討

MIBG 初期像で取り込みの低下または欠損を認めた症例は 18 例 (62.1%) であり、領域別出現頻度は下後壁 11 例、中隔 2 例、下壁～心尖部 2 例、後側壁 2 例、側壁 1 例であった。同様に MIBG 遅延像で検討したが、取り込みの低下または欠損を認めた症例は 21 例 (75%) であり、領域別出現頻度は下後壁 13 例、中隔 3 例、下壁～心尖部 2 例、後側壁 2 例、側壁 1 例であった。初期像と遅延像の比較では、いずれの症例も欠損は前者で軽度であった。

3. 健常群、ADR 投与群および疾患別の WR の比較

健常者群の WR は 19.4 ± 1.5% であったのに比し、ADR 投与群では WR 31.0 ± 15.4% と有意に高値を示した (Fig. 1)。また、NHL 群の WR 24.4 ± 11.5% に比し、MM 群では WR 41.7 ± 15.2% と有意に高値を示した (Fig. 2)。

4. ADR 総投与量および心機能の比較

ADR 総投与量と EF (r = -0.111) ならびに %FS (r = -0.0531) との間には有意な相関関係は認められなかった。

5. ADR 総投与量と MIBG 所見との比較

ADR 投与量と Extent score および Severity score

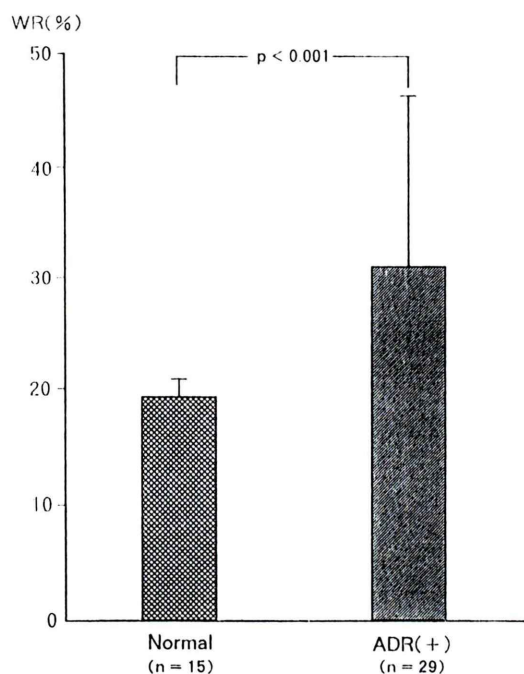


Fig. 1 Comparison of washout rate between normal group and adriamycin administration group.

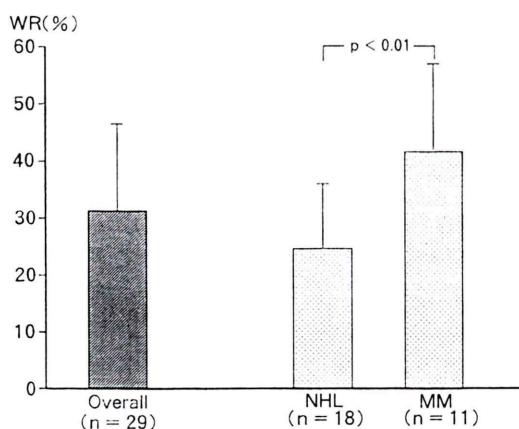


Fig. 2 Comparison of washout rate in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma.

との間にそれぞれ $r=0.378$ ($p<0.05$), $r=0.379$ ($p<0.05$) と弱い相関関係が認められた (Fig. 3, 4). また ADR 総投与量と WR との間に $r=0.74$ ($p<0.001$) と有意な相関関係が得られた (Fig. 5).

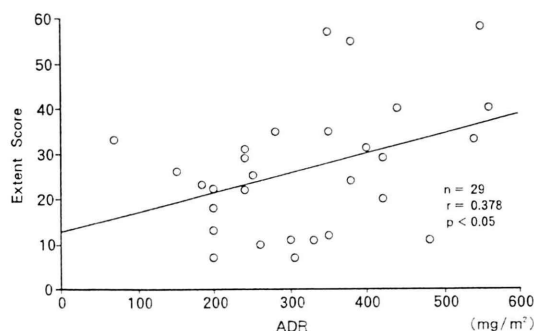


Fig. 3 Relationship between extent score and total dose of adriamycin.

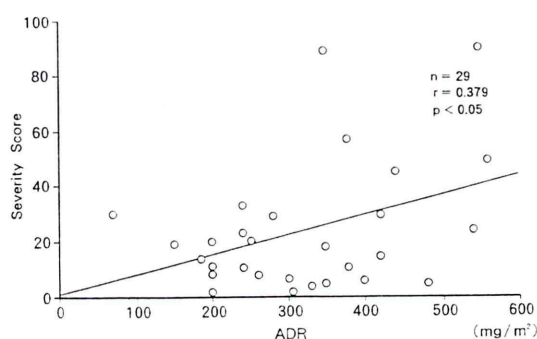


Fig. 4 Relationship between severity score and total dose of adriamycin.

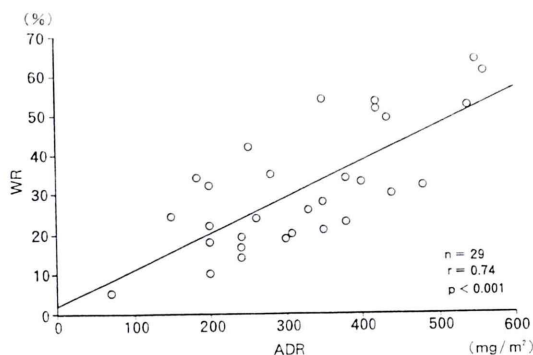


Fig. 5 Relationship between washout rate and total dose of adriamycin.

6. 左室壁運動と MIBG 所見の比較

EF は、ADR を投与した全例で $73.2 \pm 5.8\%$ と正常であったが、4 例に局所壁運動異常がみられ、

Table 2 MIBG findings in 4 cases shown hypokinesia by UCT

Case No.	UCT			MIBG
	ADR (mg/m ²)	EF (%)	Wall motion	
1	560	80	posterior wall hypokinesia	inferior-posterior
2	250	67	apical-anterior wall hypokinesia	lateral
3	240	74	inferior-lateral wall hypokinesia	posterior
4	350	81	inferior-posterior wall hypokinesia	inferior-posterior

Table 3 MIBG findings in 5 cases shown arrhythmia on ECG

Case No.	ADR (mg/m ²)	ECG	MIBG
5	550	non-sustained ventricular tachycardia	postero-lateral
6	350	supraventricular premature beat	normal study
7	285	paroxysmal atrial fibrillation	defect of LV wall
8	350	paroxysmal atrial fibrillation	posterior
9	300	premature ventricular contraction	normal study

うち 2 例は MIBG の欠損部位と一致していた (Table 2).

7. 左心機能と WR との比較

WR と EF ($r = -0.0496$) および %FS ($r = -0.041$) との間には有意な相関関係は認められなかった.

8. 不整脈と MIBG 所見の比較

5 例で不整脈の出現が確認され、うち 3 例に MIBG 欠損像を認めた (Table 3).

9. TI 心筋 SPECT 所見

MIBG 施行 1 週間前後に安静時 TI 心筋 SPECT を 7 例に行ったが、欠損像を認めた症例はみられなかった.

IV. 症例呈示

症例 5: 64 歳, 女性. 1988 年より多発性骨髄腫の診断により, VCAP 療法にて治療. ADR 総投与量は 550 mg/m² で, 心エコー図にて EF は 77% と正常であり, 左室壁運動異常も認められなかった. 24 時間ホルター心電図にて 2 段脈 (単源性) および非持続性心室頻拍を認め, これに伴い動悸が出現した. このため mexiletine 300 mg/day を投与したところ, 徐脈によるふらつきが見られ中止した. その 10 日後心電図モニターで心室頻

拍が見られた. MIBG 像では下後壁から中隔にかけて欠損像を認め, WR は 64% と亢進していた (Fig. 6).

V. 考 察

MIBG は NE と同様の機序で交感神経末端に取り込まれるとされている. つまり, neuronal uptake-1 と能動輸送を介して交感神経末端の NE 貯留小胞内に取り込まれ, exocytosis により放出される機序が考えられている^{1,2,4,5}. このため, 虚血性心疾患, 肥大型心筋症, 拡張型心筋症などで MIBG 心筋シンチグラフィが行われ, それらの病態に交感神経障害の関与が示唆されている^{6,7}. 一方, 造血器悪性腫瘍, 特に悪性リンパ腫では近年高い寛解率と約 70% の長期生存率を得ている. これは, ADR を含む強力な多剤併用療法によるところが大きく, 第三世代の治療によるところが多い^{8,9}. しかし, そのため治療関連死も少なくなく, 副作用の早期検出が重要な課題となってきた. ADR による心毒性もその一つであるが, 未だ発症機序は明確ではなく, 内因性のヒスタミン, アラキドン酸代謝物, 血小板活性化因子, カルシウムなどが ADR により放出され心筋が障害されるという説¹⁰ や, スーパーオキシドなど

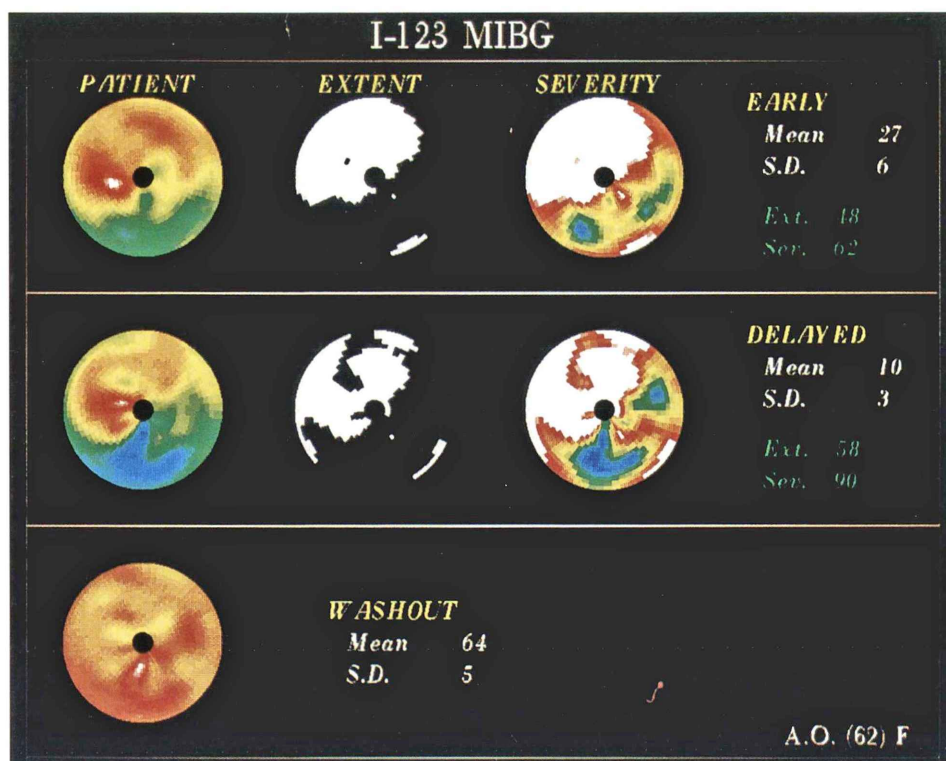


Fig. 6 ^{123}I -MIBG polar map of case 5.

のフリーラジカルによるもの^{11,12)}などが考えられている。Wakasugiら^{3,13)}は、ラットの実験により MIBG が ADR 心筋症に対し、ADR の総投与量、投与期間に依存して心交感神経系の異常を検出し、biochemical marker として有用であると報告している。今回われわれは、MIBG 心筋 SPECT を ADR を投与した造血器悪性腫瘍患者に対して臨床的応用として試み、その有用性を検討した。MIBG 遅延像において 75% の症例で取り込みの低下および欠損を認め、また健常対照群に比し、ADR 投与群では WR が有意に高値を示した。拡張型心筋症では EF と WR の間に負の相関関係があり、心不全症例では β レセプターの down regulation が起こり、NE の turnover が亢進することが一因と考えられており¹⁴⁾、ADR 投与により同様のことが起こっている可能性が示唆

された。しかし、今回の症例では心エコー図から算出した LVEF はいずれも正常範囲であり、LVEF と WR の間に相関関係は認められなかった。一方、初期像における MIBG の取り込みは 29 例中 11 例がほぼ正常であり、uptake-1 は維持されているが、ADR 投与により MIBG の洗い出しが増加している状態、つまり交感神経活性が亢進状態にあることが示唆された。臨床的には心機能が低下するほどの心筋障害は出現しておらず、経時的に観察することにより可逆的な変化を示す可能性もある。また MM 群における WR は NHL 群に比し高値が示されたが、これは前者で ADR 投与量が多かったためと思われた。Olmosら¹⁵⁾は、6 例の ADR 心筋障害(総投与量 300~600 mg/m²)に対する MIBG の有用性を報告しているが、LVEF の低下した 5 例で WR が高値を示し

たとしている。つまり今回示した総投与量では、TI 心筋 SPECT の所見からも左心機能低下を及ぼすような重篤な心筋障害は存在しないことが推察された。しかし ADR 総投与量と WR および extent score, severity score との間に正の相関が認められたことから、ADR は用量依存性に交感神経障害を惹起させている可能性が示唆された。特に ADR 総投与量が $200\sim 300\text{ mg/m}^2$ 以上になると WR が $20\sim 30\%$ に上昇するため、この投与量以上で交感神経障害が発現してきている可能性がある。また、投与中止直後 (2~10 日) に MIBG 心筋 SPECT を施行している症例がほとんどのため、今後は投与中止により心交感神経障害が正常化するのか、つまり WR が正常域に戻るのか、それとも恒久的なものか、および投与する ADR の極量などについても検討の余地があると考えられた。また、ADR 投与後不整脈が発現した症例を 5 例認め、非持続性心室性頻拍 (症例 5) および心室性期外収縮 (症例 9) を認めた症例では WR の著明な亢進と extent score, severity score で高値が示されたことから、MIBG 異常所見と不整脈発現との関連性の存在が示唆され、WR が亢進した症例では不整脈にも留意する必要があると思われる。今後造血器悪性腫瘍の治療は、骨髄移植を含め顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を併用した dose intensity を高めた治療が主流となりつつある。そのため、骨髄毒性のみならず心筋障害の早期検出により、長期生存例の 2 次性心筋障害の発現率を最小限にとどめることが必要であると考えられた。以上のことから、ADR の投与量および投与方法を決定するにあたり MIBG は有用な検査法と考えられた。

VI. 結 語

1) ADR 投与を受け MIBG で異常が認められた症例 (75%) では、心機能が維持されているにもかかわらず WR が高値を示し、交感神経障害の存在が示唆された。

2) WR が ADR 総投与量と相関していたことから、WR は EF より心筋の交感神経障害の早期

の指標となると考えられた。

3) ADR 心筋障害の発生機序の一因として、交感神経障害が関与していることが示唆された。

4) ADR 投与方法および投与量の決定に際し、MIBG は有用な検査になり得ることが考えられた。

文 献

- 1) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, Mangner TJ, Swasson DP, Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [^{131}I]-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 21: 349-353, 1980
- 2) Sisson JC, Shapiro B, Mayers I, Mangner TJ, Wieland DM, Glywniak JV, et al: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* 28: 1625-1636, 1987
- 3) Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N: Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 33: 208-214, 1992
- 4) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt E, et al: Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzyl guanidine. *J Nucl Med* 22: 129-132, 1981
- 5) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tanoue P, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* 27: 84-89, 1986
- 6) Manardo JP, Tuli MM, Mock BH, Weiner RE, Pride HP, Wellman HN, et al: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction on phenol application. *Circulation* 78: 1008-1019, 1988
- 7) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, et al: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 78: 1192-1199, 1988
- 8) Klimo P, Connors JM: MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 102: 596-602, 1985
- 9) 新井 望, 原 明博, 梅田正法, 白井達男: 非 Hodgkin リンパ腫に対する COP-BLAM III 療法の治療成績. *臨血* 32: 1447-1452, 1991
- 10) Olson RD, Mushlin PS: Doxorubicin cardio-

- toxicity: analysis of prevailing hypotheses. *Fed Am Soc Exp Biol* **4**: 3076–3086, 1990
- 11) Olson RD, Boerth RC, Gerber JG, Nies AS: Mechanism of adriamycin cardiotoxicity: evidence for oxidative stress. *Life Sci* **29**: 1393–1401, 1981
 - 12) Doroshow RHM: Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* **43**: 460–472, 1983
 - 13) Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M, et al: Metaiodobenzylguanidine: Evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* **34**: 1282–1286, 1993
 - 14) 山崎純一, 五十嵐正樹, 細井宏益, 森下 健, 中野元, 矢部喜正, 他: 拡張型心筋症における β ブロッカー療法の有用性—— ^{123}I -MIBG を用いての検討——. *循環核医学研究会* **2**: 66–71, 1993
 - 15) Olmos RAV, Huinink WWB, Greve JC, Hoefnagel CA: I-123 MIBG and serial radionuclide angiography in doxorubicin-related cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* **17**: 163–167, 1992

Summary

Clinical Usefulness of ^{123}I -MIBG Myocardial SPECT in Patients with Adriamycin-Induced Cardiomyopathy

Nozomi NIITSU, Junichi YAMAZAKI, Masaki IGARASHI,
Masanori UMEDA and Takeshi MORISHITA

First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

In 29 patients who had been administrated adriamycin (ADR) for the treatment of hematopoietic malignancies, myocardial SPECT was performed 20 minutes and 4 hours after an intravenous dose of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG). Findings of the myocardial SPECT were compared with the total dose of ADR, ejection fraction (EF) and left ventricular wall motion, as assessed by ultrasound echocardiography. The mean total dose of ADR was 329.3 mg/m^2 (range, $150\text{--}550 \text{ mg/m}^2$). 1) Although the cardiac function was normal, the washout rate (WR) of MIBG was high in 75% of the patients whose MIBG myocardial SPECT showed abnormality on ADR, suggesting the presence of adrenergic nerve dis-

order. 2) The total dose of ADR was significantly correlated with WR of MIBG ($p < 0.001$). Consequently, WR of MIBG may be an index which reflects adrenergic nerve disorder in the myocardium earlier than EF. 3) It was suggested that adrenergic nerve disorder was involved in pathogenesis of myocardial complications associated with ADR administration. In summary, MIBG myocardial SPECT could be a useful test for determining a dosage regimen of ADR therapy of individual patients.

Key words: Adriamycin-induced cardiomyopathy, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine, Washout rate, Ejection fraction.