

## 《症例報告》

## アドリアマイシン心筋症における Ga-67 心筋シンチグラフィの有用性

|         |         |          |        |
|---------|---------|----------|--------|
| 両角 隆一*  | 石田 良雄*  | 谷 明博*    | 乾 誠*   |
| 田内 潤*   | 星田 四郎*  | 上松 正朗*   | 尾崎 仁*  |
| 佐藤 洋*   | 堀 正二*   | 北畠 顕*    | 鎌田 武信* |
| 近藤 博史** | 小塚 隆弘** | 木村 和文*** |        |

**要旨** アドリアマイシン心筋症の一例に対し、心筋傷害の検出に有用な核医学的イメージング法の検討を行った。Tl-201 心筋シンチ、I-123 MIBG シンチ、Tc-99m PYP シンチを実施したところ、心筋傷害を示唆する有意な所見が観察されなかった。しかし、Ga-67 シンチにて心臓部位に陽性集積像を認め、また臨床症状が著しく改善した後の再検査では、Ga-67 の陽性集積像は明らかな改善を示した。以上、アドリアマイシンによる心筋傷害の検出と経過観察に Ga-67 シンチが有用であった一例を経験した。

### I. はじめに

抗腫瘍剤として広く使用されているアドリアマイシン (ADM) は、容量依存性の心筋毒性があり、大量投与によって心不全を誘発する危険性がある。しかし、その心筋傷害の非侵襲的検出は難しいのが現状である。今回われわれは、乳癌の術後、再発病変に対する ADM の大量投与によって生じたと思われる二次性の拡張型心筋症例を経験し、心筋傷害の検出に有用な核医学的心筋イメージングを検討した。Tl-201, Tc-99m pyrophosphate (PYP), I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG), Gallium-67 (Ga-67) の各シンチグラフィを適用した結果、このなかで Ga-67 シンチグラフィが最も有用であったので報告する。

### II. 症 例

**N.K. 49 歳 女性**

**【主 訴】** 呼吸困難

**【現病歴】** 昭和 57 年 6 月 15 日、左乳癌切除術を施行し、術後 FT207 600 mg を 44 週間投与される。昭和 62 年 10 月、左前胸壁転移が出現したため、コバルト照射 (60 Gy)、ノルバデックス投与 (20 mg) を受ける。昭和 63 年 2 月、左鎖骨上窩リンパ節転移が出現し、同部郭清術および ADM 50 mg 静注を受ける。昭和 63 年 3 月、左上腕骨転移が出現し、コバルト照射 45 Gy および ADM 50 mg 静注を受ける。以後、昭和 63 年 9 月までに ADM 計 300 mg (230 mg/m<sup>2</sup>) の静脈内投与を受けた。昭和 63 年 11 月頃より、咳、喘鳴、易疲労感出現し、当科受診、胸部 X 線にて心拡大、心エコーにて著しい心機能低下 (EF 30%) を認めたため、当科入院 (一回目) となった。入院後、利尿剤、強心剤等の投与にて比較的順調に改善し、翌平成元年 1 月 15 日一度退院、自宅療養を続けていたが、2 月初めより呼吸困難感が強くなり、2 月 18 日起坐呼吸状態になったため、当

\* 大阪大学医学部第一内科

\*\* 大阪大学医学部附属病院中央放射線部

\*\*\* 大阪大学医学部バイオメディカル教育センター

受付: 2 年 1 月 8 日

最終稿受付: 2 年 3 月 5 日

別刷請求先: 大阪市福島区福島 1-1-50 (☎ 553)

大阪大学医学部附属病院第一内科心研

両 角 隆 一

科再入院(二回目)となった。

【家族歴】 父—高血圧, 糖尿病

【既往歴】 特記すべきことなし。

【入院時現症】 身長 154 cm, 体重 42 kg, 血圧 106/86 mmHg, 心拍数 110/min 整, リンパ節触知せず, 頸部静脈軽度拡張, 心濁音界拡大, 心雑音聴取せず, 異常心音(III音)聴取, 肺野ラ音聴取せず, 肝腫大(剣状突起下5横指, 弾性硬), 両側前頸骨部浮腫あり, 神経学的異常認めず

【入院時検査所見】 ①尿: 異常なし, ②血液検査 (Table 1): 白血球増多を認めず, CRP 陰性, 血沈正常であり炎症所見は認められなかった。血

Table 1 Laboratory data on admission

|  |
|--|
| WBC 5,800/mm <sup>3</sup> , RBC 338 万/mm <sup>3</sup> , Hb 12.9 g/dl<br>Ht 36.9%, Na 126 mEq, K 3.5 mEq, Cl 94 mEq,<br>BUN 35 g/dl, TP 6.4 g/dl, GPT 20 U, GOT 34 U,<br>T.Bil. 0.3 mg/dl, Ca 3.7 mEq/L, Amylase 61 U/L,<br>CPK 42 U/L, LDH 292 U/L, Crn 1.2, CRP (—),<br>RF (—), ASO (—), FBS 103 mg/dl, BSR 14/32 mm<br>(1 hr/2 hr) |
|--|

液化学では, BUN が軽度の上昇を認めた以外は特記すべき異常は認められなかった。肝機能正常, 腎機能正常で, その他特記すべき異常はなかった。③胸部 X 線, 心電図 (Fig. 1): 胸部 X 線 (図左) では, CTR が 69% で著明な心拡大を認め, 肺野はうっ血像を呈した。安静時心電図 (図右) では, 左軸偏位と V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> で R 波の poor progression, V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub> で T 波の平低化および心室性期外収縮を認めた。④超音波心エコー図 (Fig. 2): M モード心エコー図から, 左室拡張末期径が 49 mm, 収縮末期径が 44 mm で収縮末期径の増大があり, 左室駆出率 (EF) は 22% で強い心収縮機能低下が認められた。断層心エコー図による壁運動評価では, 局在性の asynergy はなかったが, 左室全体が generalized hypokinesis を示した。その他弁膜の器質的異常は観察されなかった。⑥右心カテーテル検査 (S-G Catheter) (Table 2): 心拍出量の低下 (2.69 l/min), 肺動脈楔入圧の上昇 (18 mmHg) が認められた。

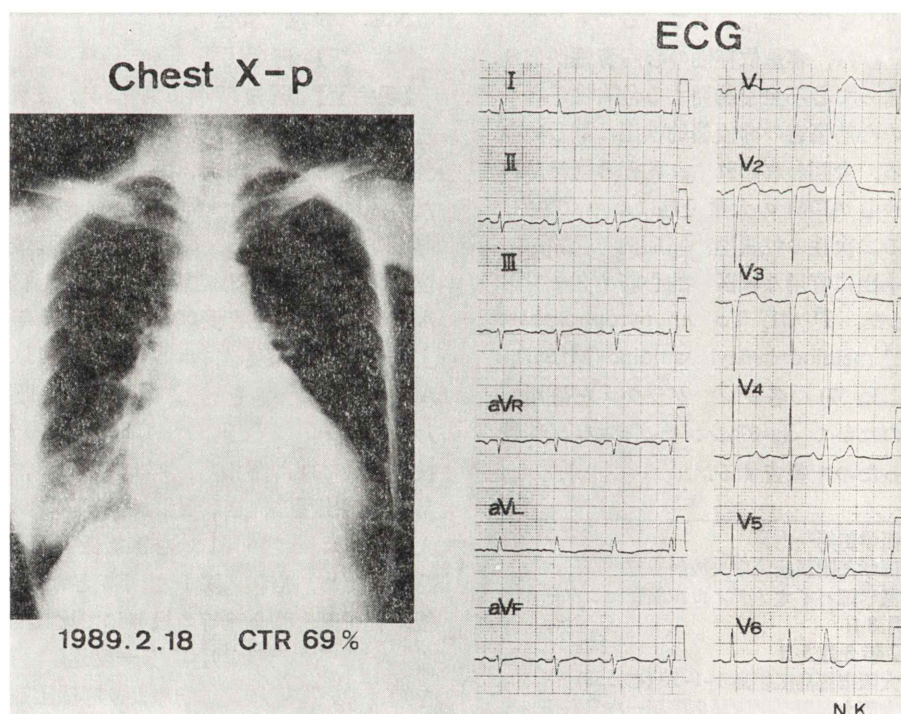


Fig. 1 Chest X-ray and Electrocardiogram on admission.



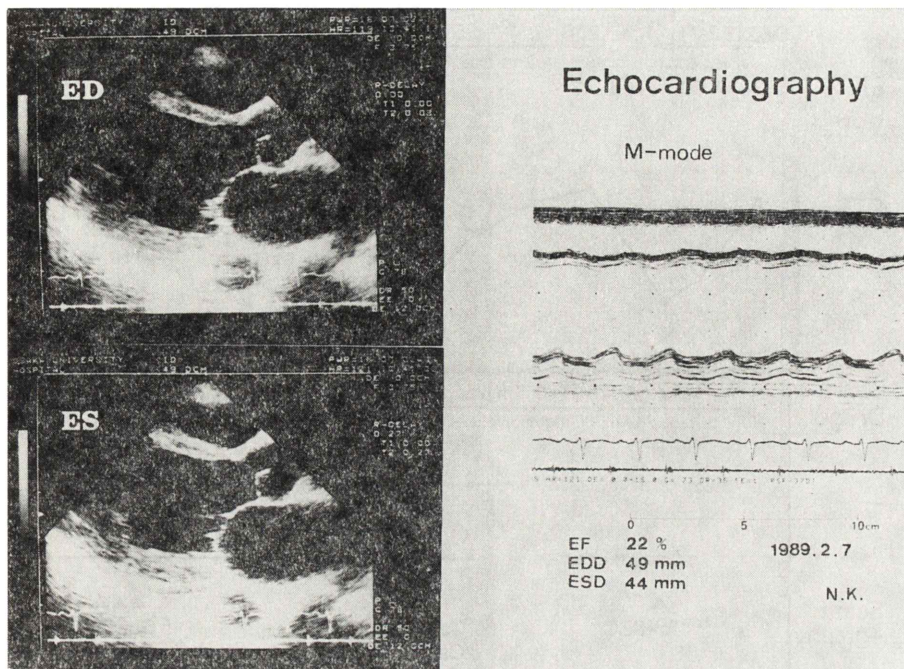


Fig. 2 Echocardiogram on admission. Two-dimensional echocardiogram (left) from parasternal long-axis view: end-diastolic (upper) and end-systolic (lower), and M-mode echocardiogram (right). LV ejection fraction markedly decreased (22%) and generalized hypokinesis of LV wall motion was observed.

Table 2 Hemodynamics measured by a S-G catheter

C.O.: 2.69 l/min, C.I.: 2.07 l/min/m<sup>2</sup>,  
PCWP: 18 mmHg, PAP: 24/17 (21) mmHg,  
RVP: 24/2 (13) mmHg, Mean RAP: 4 mmHg

#### 【入院後経過】 (Fig. 3)

このように、再入院時には、一回目の入院時よりもさらに高度な心機能低下が認められた。入院後、安静および強心剤、利尿薬などの継続投与を行った。その結果心不全症状の若干の改善は得られたものの、日常生活に対応できる程度ではなかったため、約2か月後より metoprolol による  $\beta$ -blocker 療法を開始した。その結果、徐々に心不全症状が軽減し、CTR の低下、左室駆出率の上昇が得られ、十分日常生活に対応できる程度まで運動耐容能が改善した。

以上の臨床所見および経過より、本症例は、ADM 使用後約2か月で重度の心不全症状が出現

し、他の器質的心疾患の合併や、感染性心筋炎を示唆する所見が認められなかったことから、ADM 投与によって生じた二次性の拡張型心筋症と診断された。また、本症例は、昭和57年の手術後に多剤併用の化学療法を受け、昭和62年には左前胸壁転移に対しコバルト照射を受けており、これらの ADM 心筋症発症の危険因子<sup>1)</sup>が重なり、発症したと推定された。

#### 【核医学的検討】

今回われわれは、以上の経過を示した本症例において、ADM による心筋傷害を検出するのに有用な核医学的心筋イメージング法を検討するため、 $\beta$ -blocker 療法開始後2か月で病態が比較的安定した時点 (EF 23%) で、Tl-201 心筋シンチ、Tc-99m PVP シンチ、I-123 MIBG シンチ、そして Ga-67 シンチを施行した。さらに、5か月後の心機能改善が得られた時点 (EF 30%) に、再び Tl-201 心筋シンチおよび Ga-67 シンチを施行した。

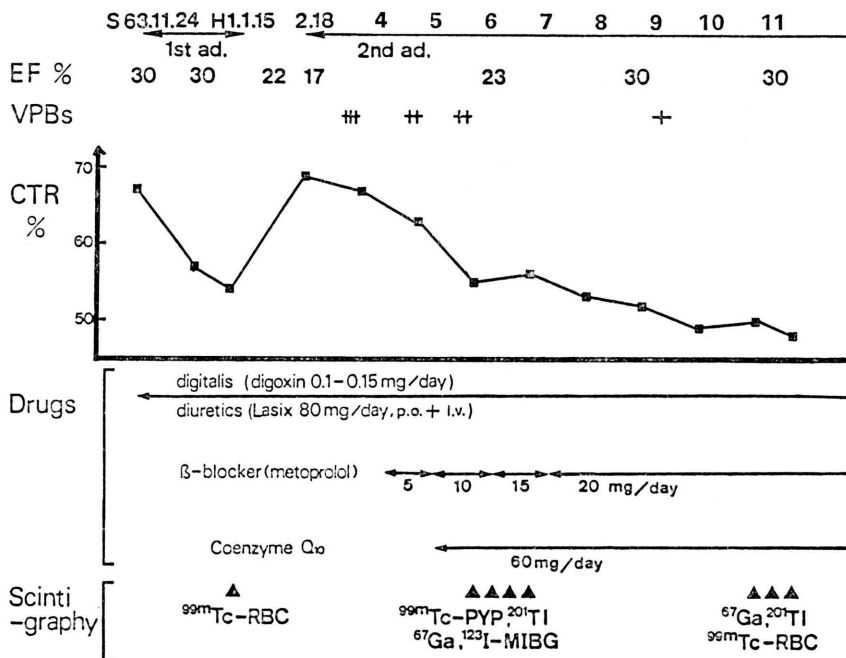


Fig. 3 Clinical course. Severe LV decompensation was observed on the second admission (Feb. 18, 1989): increased cardiothoracic ratio (CTR, 69%), decreased LV ejection fraction (EF, 22%). After  $\beta$ -blockade therapy, LV function gradually improved. Six months after the therapy, CTR and LV EF improved to 52% and 30%, respectively.

①安静時 TI-201 心筋 SPECT 像 (Fig. 4, 上): 一回目の検査 (H 1.6) において心筋に局所的欠損像は観察されず、正常像を示した。また、約5か月後の二回目の検査でも同様の所見が得られた。

②Tc-99m PYP シンチ (Fig. 5): Tc-99m PYP 1.11 GBq (30 mCi) 投与後3時間目に撮像した。planar 像 (図左) で、心臓部に著明な集積が認められたが、SPECT 像で詳しく検討すると、短軸断層像 (図右) で示したように、かかる集積像は心プールの像が主体であり、明らかな心筋部位への集積は同定し得なかった。すなわち、心筋傷害を示唆する所見は得られなかった。

③I-123 MIBG 心筋 SPECT 像 (Fig. 4, 下): I-123 MIBG 111 MBq (3 mCi) 投与直後および4時間後の撮像像にて、両像ともに前壁に比し下壁領域で集積が低下していたものの、明らかな局所的欠損像を示さなかった。しかし、4時間での

MIBG washout rate は 65% で、一般に報告されている値よりも亢進していた。

④Ga-67 シンチ (Fig. 6): Ga-67 111 MBq (3 mCi) 投与後72時間後に撮像した。左図に示した第一回目の検査で、心臓部に陽性集積像が認められ、肺野に比べ明らかなコントラストを示した (図中矢印)。しかし、右図に示す約5か月後の二回目の検査では、Ga-67 の集積はほとんど認められず明らかに改善を示した。

以上の各イメージングのなかで、心筋傷害を示唆する所見は、Ga-67 シンチでのみ得ることができた。

### III. 考 察

現在、心筋傷害を核医学的に画像化する方法として、心筋血流分布異常および心筋線維化病変を陰性像として描出する TI-201, 急性の心筋壊死巣

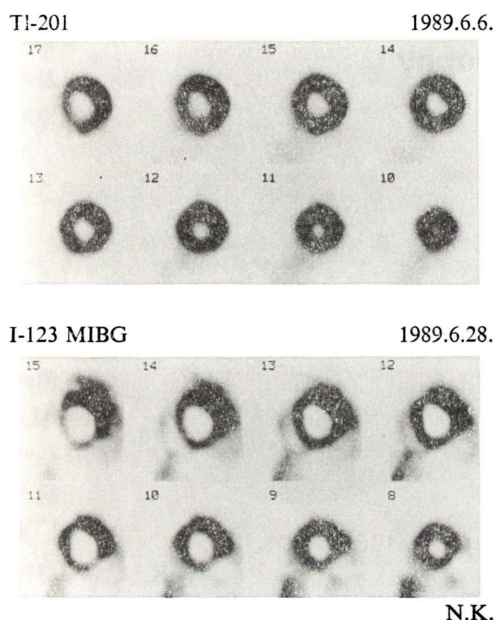


Fig. 4 Tl-201 myocardial short-axis tomograms (upper panel) and I-123 MIBG myocardial short-axis tomograms (lower panel). No distribution abnormality was demonstrated in both tomograms.

に集積し陽性像を示す Tc-99m PYP, 心筋 norepinephrine store に集積し denervation の領域を陰性像として描出する I-123 MIBG, そして腫瘍部および白血球浸潤部位にも集積し陽性像を示す Ga-67 の各シンチグラフィが利用可能である. 本症例は, ADM による二次性の心筋症と考えられ, また心不全症状が強く, EF も 22% と著しい低下を示した例であり, 心筋傷害が高度であることが推定された. 今回われわれは, 本症の心筋傷害の検出に上記のどの核医学的検査が適当であるかを検討した. その結果, Tl-201 像では, 欠損像が観察されず局在性の心筋線維化病巣は発見されなかった. Tc-99m PYP 像では心筋部への陽性集積像は明らかではなかった. I-123 MIBG 像でも, 明らかな欠損像は観察されず, 局所的な denervation の存在は認めなかった. しかし, I-123 MIBG の心筋集積は非常に速やかに washout されることがわかった. これは, 心不全症例では心筋 NE 動態異常を反映して washout の亢進があるという最近の報告に一致していたが, 心筋傷害と直接的に関係するものではないと考えられた. 一方, Ga-67 シ

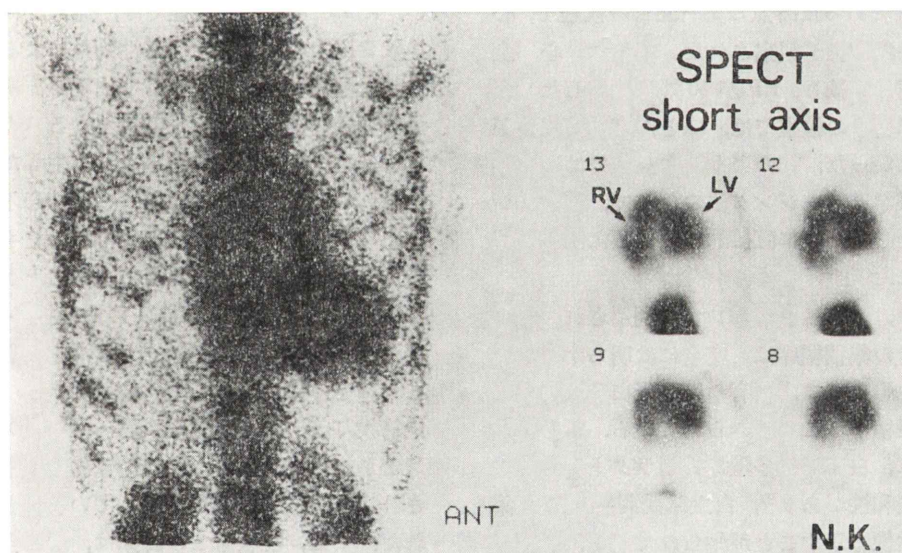


Fig. 5 Tc-99m pyrophosphate myocardial scintigrams. Although planar imaging (left) showed the diffuse accumulation in the heart, SPECT images indicated that the accumulation was due to the blood-pool effect and no accumulation was detected in the myocardium.



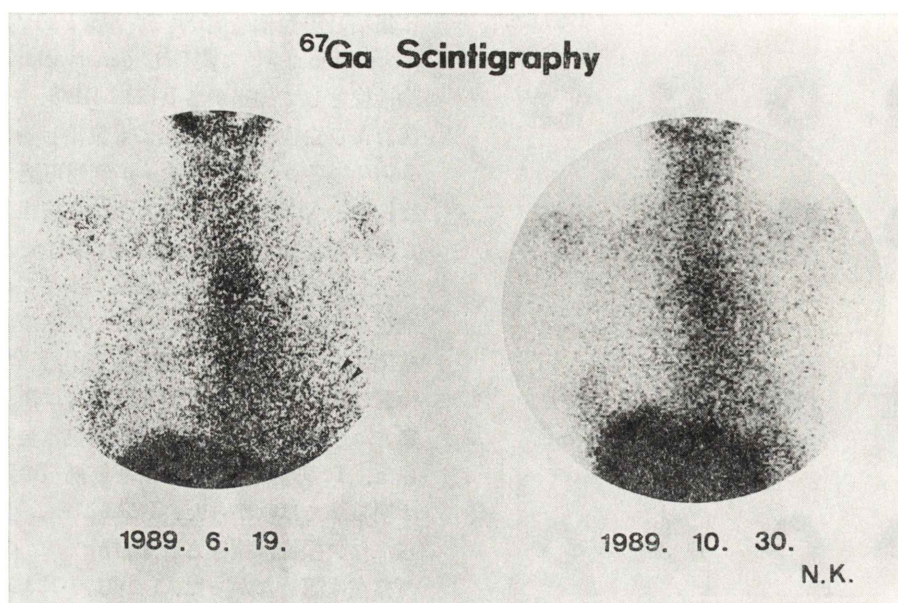


Fig. 6 Ga-67 myocardial scintigrams. Positive accumulation of Ga-67 in the heart was demonstrated in the first study, when LV function was progressively deteriorated (left). The accumulation disappeared mostly about 5 months after the first study, when LV function was mildly improved after  $\beta$ -blockade therapy (right).

ンチでは、まだ心不全状態が顕著な改善を示さず EF が 23% であった時点の第一回目の検査で、心筋への陽性集積像が観察された。そして、心不全症状が著明に軽減し、EF が 30% に改善した 5 か月後の第二回目の検査では、ほとんど心筋集積が認められなかった。このように本症例では、上記の各種核医学イメージング法のなかで、Ga-67 シンチが唯一心筋病変に直接的に関係した異常所見を提供した。

Ga-67 は、腫瘍イメージングに利用される核種である。その集積機序は、完全には明らかではないが、悪性腫瘍では、特有の結合蛋白と結合して腫瘍部に集積することが知られている。しかし、それ以外に、白血球に多量にあるラクトフェリンにも強い親和性があり<sup>2)</sup>、白血球浸潤部位にも集積し、陽性像を示すことが知られている。心疾患でも、Ga-67 シンチの有用性が報告されている<sup>3-7)</sup> が、ほとんどの例は局所に炎症細胞の浸潤を伴っている疾患である。すなわち、Ga-67 の心

臓部位への集積は、炎症細胞の浸潤との関与が深い。ADM による心筋症では、通常、ADM 投与後数日以内に現れる急性毒性効果によるものと、最終投与後数週から数か月で出現し、明らかな容量依存性がある慢性毒性効果によるものがある。本症例は、慢性毒性効果によって生じたものと考えられる。この場合には、うっ血性心不全が徐々に出現するが、早期には心筋浮腫とともに炎症細胞、リンパ球の浸潤が高度であることが病理学的に観察されており<sup>8)</sup>、ADM の最終投与後 11 か月後の心筋生検でも上記のような活動性病変が観察されたとの報告もある<sup>9)</sup>。本症例では、ADM の最終投与後、約 9 か月後に第一回目の Ga-67 シンチが施行されたが、明らかな陽性集積像が観察され、炎症細胞浸潤が持続していることが示唆された。また、症状もこの時期は、心不全の亜急性増悪があった直後であり、心筋機能の低下に一致していた。しかし、その 5 か月後、心機能が顕著に改善した時期で二回目に施行した結果では、陽

性集積像はほとんど消失しており、活動性の病変が終息したことを示唆する所見と考えられた。

本症例の結果より、ADM による心筋病変の観察においては、心筋線維化あるいは急性壊死、そして心筋 denervation の検出などは有効性が乏しく、むしろ心筋への炎症細胞浸潤を捉える Ga-67 シンチの利用が最も有効であると考えられた。しかし、ADM 心筋症の末期では、心筋線維化が高度になり Tl-201 欠損が観察される可能性や、また局所 denervation も随伴すると予想されるので、I-123 MIBG 欠損も観察される可能性があるであろう。Tc-99m PYP についてはその有用性を示唆する報告があるが<sup>12)</sup>、すべて planar image による検討である。今回、本症例の SPECT による検討から、planar image で観察された心臓部の集積像は、心筋よりもむしろ心プール像を反映していることが示された。したがって、本症での Tc-99m PYP の有用性については今後さらに SPECT を用いて検討される必要があると思われる。

ADM 投与後の心筋病変の早期把握とその経過を知ることは、ADM を含めた化学療法の適応決定上、非常に重要である。これまで、心臓超音波 (M モード、断層、ドップラー<sup>10)</sup>)、心内膜心筋生検、右心カテーテル検査、心プールシンチ<sup>11)</sup>等を用いた報告がなされているが、心筋傷害を非侵襲的に観察する方法に乏しい。本症例において、種々の核医学的心筋イメージング法での可能性を検討したところ、Ga-67 シンチが有用であることを認めた。Ga-67 シンチは、心筋傷害をより直接的に検出することから早期診断に貢献すると考えられ、またその非侵襲性から経過観察にも役立つと考えられる。さらに、その有用性は検討される必要があると思われる。

#### IV. まとめ

- 1) ADM 心筋症の一例において、心筋傷害の検出のために有用な核医学的方法の検討を行った。
- 2) Tl-201 心筋シンチ、I-123 MIBG シンチ、Tc-99m PYP シンチ、Ga-67 シンチを施行した結果、Ga-67 シンチにて心臓部位に陽性集積像を認

めた。他の方法では、心筋傷害所見が検出されなかった。

3) また、臨床症状および心機能の著しい改善が得られた後の検査で、Ga-67 の集積の明らかな改善が認められ、経過観察においてもその有用性が認められた。

4) 以上の結果より、本症例において、ADM 心筋症の心筋傷害の検出および経過観察に、Ga-67 シンチが有用であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* **91**: 710, 1979
- 2) Hoffer PB, Huberty J, Khayam-Bashi H: The association of Ga-67 and lactoferrin. *J Nucl Med* **18**: 713, 1977
- 3) Wiseman J, Rouleau J, Ringo P, et al: Gallium-67 myocardial imaging for the detection of bacterial endocarditis. *Radiology* **120**: 135-138, 1976
- 4) Simpson AJ: Malignant pericarditis effusion diagnosed by combined <sup>67</sup>Ga-citrate and <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate scintigraphy. *Clin Nucl Med* **3**: 445-446, 1978
- 5) Reeves WC, Jackson GL, Flickinger FW, et al: Radionuclide imaging of experimental myocarditis. *Circulation* **63**: 640-644, 1981
- 6) Tajima T, Naito T, Dohi Y, et al: Ga-67 and Tl-201 imaging in sarcoidosis involving the myocardium. *Clin Nucl Med* **6**: 120-121, 1981
- 7) O'Connell JB, Robinson JA, Gunnar RM: Immunosuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium-67. *Circulation* **64** (4): 780-786, 1981
- 8) Kajihara H, Yokozaki H, Kadomoto Y, et al: Anthracycline induced myocardial damage an analysis of autopsy cases. *Path Res Pract* **181**: 434-441, 1986
- 9) Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al: Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* **88**: 168-175, 1978
- 10) Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al: Early detection of cardiotoxicity: Interest of doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* **118**: 92, 1989
- 11) Gottdiener JS, Mathisen DJ, Myers CH, et al: Doxorubicin cardiotoxicity: Assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* **94**: 430-435, 1981

- 12) Chacko AK, Gordon DH, Bennet JM, et al:  
Myocardial imaging with Tc-99m Pyrophosphate

in patients on adriamycin treatment for neoplasia.  
J Nucl Med 18: 680-683, 1977

### Summary

#### Gallium-67 Myocardial Imaging for the Detection of Adriamycin Cardiomyopathy

Takakazu MOROZUMI\*, Yoshio ISHIDA\*, Akihiro TANI\*, Makoto INUI\*,  
Masatsugu HORI\*, Akira KITABATAKE\*, Takenobu KAMADA\*,  
Hiroshi KONDO\*\*, Takahiro KOZUKA\*\* and Kazufumi KIMURA\*\*

*\*The First Department of Medicine, \*\*Division of Nuclear Medicine,  
Osaka University Medical School, Osaka*

To detect Adriamycin cardiomyopathy, radionuclide myocardial imagings with Tl-201, Tc-99m pyrophosphate, I-123 metaiodobenzylguanidine and Ga-67 were performed in a 49 year-old-woman receiving Adriamycin (a total dose of 230 mg/m<sup>2</sup>) for the treatment of breast cancer. This patient demonstrated symptoms of congestive heart failure 2 months after the last intravenous administration. At the period of performing the radionuclide studies, echocardiographic LV ejection fraction (EF) was 22%. Despite severe deterioration of cardiac function, Tl-201 SPECT demonstrated no defect and Tc-99m pyrophosphate (PYP) SPECT demonstrated no positive finding. I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy demonstrated no regional defect. However, I-123 MIBG washout rate during 4 hours was markedly enhanced, probably reflecting abnormalities of norepinephrine kinetics due to the progression of heart failure. Compared to

these pharmaceuticals, Ga-67 was diffusely accumulated in the heart. Then, 5 months after the first study, when LV EF improved to 30% and congestive symptoms disappeared probably owing to  $\beta$ -blockde therapy, myocardial accumulation of Ga-67 markedly reduced. It has been reported that Ga-67 accumulates in malignant tumor cells and leukocytes. Since, in Adriamycin cardiomyopathy, myocardial accumulation of leukocytes with myocardial fibrotic changes have been histologically demonstrated, the results of Ga-67 scintigraphy may reflect the accumulation of leukocytes. Thus, this case indicates that Ga-67 scintigraphy is advantageous for detecting Adriamycin cardiomyopathy and may be more useful than Tl-201 and Tc-99m PYP scintigraphies.

**Key words:** Adriamycin cardiomyopathy, Gallium-67, I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG), Thallium-201, Tc-99m pyrophosphate (PYP).