悪性リンパ腫の治療に関する研究

第　2　編

Adriamycin の心毒性に関する研究

—悪性リンパ腫症例を中心に—

岡山大学医学部第2内科（主任：木村郁郎教授）

上　岡　　博

（昭和60年2月15日受稿）

Key words : Adriamycin
Cardiotoxicity
Myocardial scintigram

緒　　言

Adriamycin（ADM）は，daunorubicinの14番のCにOH基が結合してできるanthracycline系の薬剤であり，乳癌，軟部組織肉腫，神経芽細胞腫などの固型腫瘍，悪性リンパ腫，急性白血病などの造血器腫瘍に対して，広範な抗腫瘍スペクトルが確認されている．副作用としては，白血球減少，脱毛，口内炎，上部消化器症状，薬剤が血管外に漏出した時に起こる局所の壊死などが報告されているが，投与量を制限する最大の毒性は，蓄積毒性としての心筋障害（ADM心筋症）である[1,2,3]．初期の報告では，ADMの総投与量が550 mg/m^{2}を越えると，心毒性の頻度が急激に増すことより，総投与量を550 mg/m^{2}未満に制限することが推奨されていたが[4]，その後550 mg/m^{2}未満の量でも心筋障害が起こり得ること，あるいは1000 mg/m^{2}以上の投与を受けても，心筋障害が発現しない症例が存在することが報告され[5]，心毒性を早期に予知する方法の確立が望まれている．

悪性リンパ腫に対する化学療法は，現在ではCHOP療法（cyclophosphamide: CPA, ADM, vincristine: VCR, prednisolone: PDN）[6]などADMを含む併用療法が主体となっており[7]，当科では，CHOPの変形であるADM，VCR，ifosfamide: IFO, PDNの4剤併用療法（AVIP）の有効性を報告してきた[8]が，ADMの有効性が確認されているにもかかわらず，心毒性に対する配慮から，ADMの投与を中止せざるをえない症例もあり，ADM心毒性の予知方法の必要性を痛感してきた．

今回著者は，まず1980年までに，すでにADMの投与が終了した症例を対象に，心筋シンチグラムおよび非観血的心機能検査を行い，これら検査所見とADM心筋障害との関連性についてretrospectiveな解析を加えた．続いてこの成績を基盤に，ADM心筋症の早期発見によるADMの安全な投与法の確立を目的として，心筋シンチグラムを中心に，各種の非観血的心機能検査法を試み，それらの相互関係についてprospectiveな検討を加えたので，その成績を報告する．

対象および方法

対象は岡山大学第2内科にて，ADMを含む化学療法を施行した46症例である．

retrospective studyは，1978年より1980年までの17症例を対象とした（表1）．男性13例，女性4例で，年令は26才から70才，中央値45才である．組織型は，ホジキン病5例，非ホジキンリンパ腫11例（LSG分類[9]ではdiffuse small cell type:D. small 1例，diffuse medium-sized cell type:D. medium 4例，diffuse mixed cell type:D. mixed 1例，diffuse large cell

type: D. large 4例, lymphoblastic type 1例), 肝癌1例である.

prospective study は, 1981年より1983年までの29症例を対象とした(表2). 男性18例, 女性11例で, 年令は21才から75才, 中央値54才である. 組織型は, ホジキン病5例, 非ホジキンリンパ腫22例 (follicular medium-sized cell type: F. medium 1例, D. small 1例, D. medium 12例, D. mixed 1例, D. large 6例, pleomorphic type 1例), 肝癌1例, 上咽頭癌1例である.

表1 対象症例I —retrospective study—

No. of patients	17
Sex (male/female)	13/4
Median age (range)	45 (26−70)
Histology	
Hodgkin's disease	5
Non-Hodgkin's lymphoma	11
D. small	1
D. medium	4
D. mixed	1
D. large	4
lymphoblastic	1
Hepatoma	1
Previous chemotherapy	13
Previous radiotherapy	3 (2)*

( )*: patients received mediastinal irradiation

表2 対象症例II —prospective study—

No. of patients	29
Sex (male/female)	18/11
Median age (range)	54 (21−75)
Histology	
Hodgkin's disease	5
Non-Hodgkin's lymphoma	22
F. medium	1
D. small	1
D. medium	12
D. mixed	1
D. large	6
pleomorphic	1
Hepatoma	1
Epipharyngeal cancer	1
Previous chemotherapy	12
Previous radiotherapy	6 (2)*

( )*: Patients received mediastinal irradiation

既往歴に心筋梗塞などの器質的心疾患, あるいはコントロール不良の高血圧症を有する症例は含まれていない. retrospective studyの3例および prospective study の6例の計9例は, 以前に放射線治療を受けていたが, それぞれの2例, 計4例は, 縦隔を含む領域に放射線治療を受けていた. また retrospective study の17例中13例, および prospective study の29例中12例, 計25例には, 前治療として ADMを含まない化学療法が行われていたが, その中では, 当科で悪性リンパ腫に対して行っている bleomycin (あるいは peplomycin), VCR, CPA, PDN の4剤併用療法 (BCOP あるいは PCOP[10]) が12例と最も多く, その他 COP 療法 (CPA, VCR, PDN), VEMP 療法[12] (VCR, CPA, 6-mercaptopurine, PDN)などが行われていた.

ADM は生食20ml に溶解し, 点滴の側管よりゆっくり静注し, ホジキン病および非ホジキンリンパ腫27例では, VCR, IFO, PDN と併用し(AVIP), 非ホジキンリンパ腫6例では, VCR, CPA, PDN と併用し (CHOP), 上咽頭癌では, VCR, IFO と, 肝癌では, 1例では 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) と, 他の1例では 5-fluorouracil (5-Fu) と併用した.

ADM 心筋症をモニターする方法としては, ^{99m}Tc-pyrophosphate (Tc-PYP)による心筋シンチグラムをはじめとして, 心電図四肢誘導の QRS voltage, QTc, 心機図による systolic time interval (STI), 心臓超音波検査による ejection fraction (EF) の計測, 血清 GOT, CPK, LDH など心筋由来の酵素の測定を行った. 心筋シンチグラムは, Tc-PYP を 20mCi 静注し, 3時間後にガンマカメラを用いて多方向より撮影し, Perkey らの集積度分類[13]に準じて, 視覚的に心筋領域に異常集積を認めたものを陽性

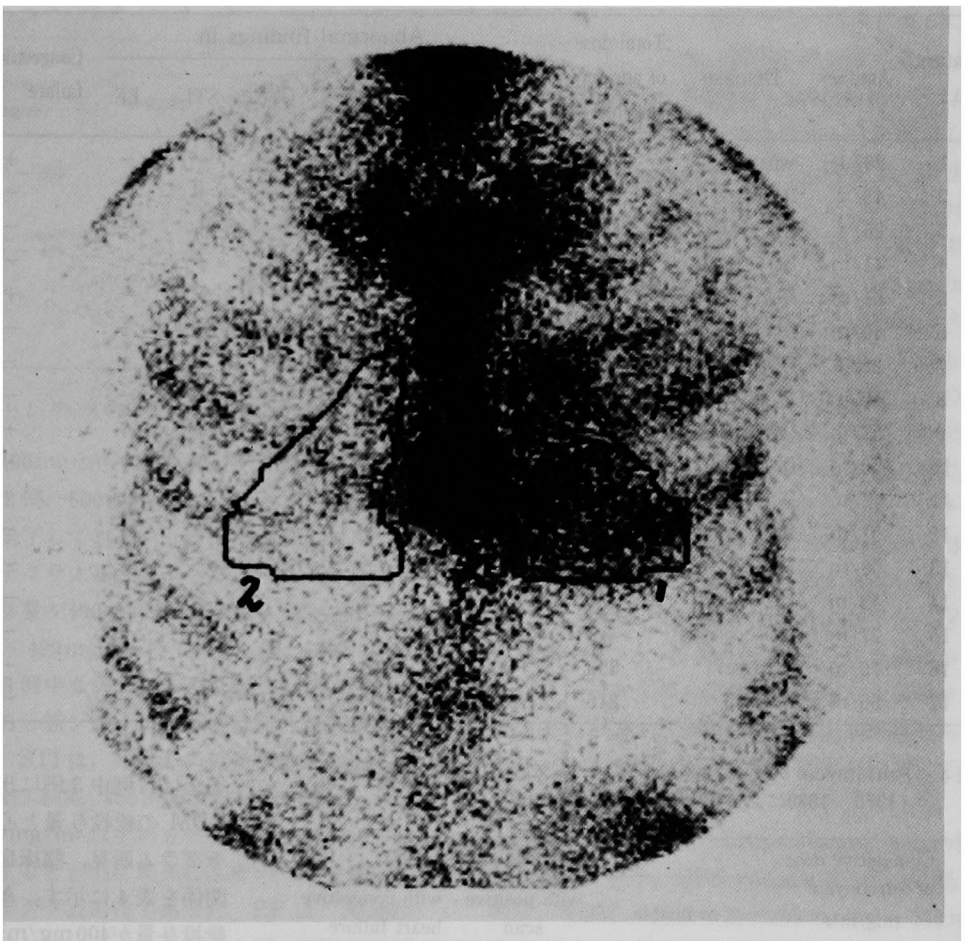

図1　心筋シンチグラムにおける関心領域の設定

とした．また1981年以後の症例に対しては，図1のごとく，心筋領域（M）と反対側対照領域（C）に関心領域を設定し，Tc-PYP の集積比（M/C 比）を計測し，1.10以上を陽性と判定した．QRS voltage は，四肢誘導の QRS voltage の総和が11%以上低下した場合を有意とし，QTc は QT 間隔を心拍数で補正し，0.43以上に延長した場合を有意とした．STI は Weissler らの方法[14]に従い，心電図，心音図，頸動脈波の同時記録により，前駆出時間と左室駆出時間の比を求め，0.44以上に延長した場合を有意とした．EF は，Gottdiner らの方法[15]に準じて，左室の拡張終期径 D と収縮終期径S を求め，$EF=\{(D^3-S^3)/D^3\}\times100$にて算出し，60%未満に低下した場合を有意とした．心電図は ADM投与開始前より，原則として100 mg/m^2 ごとに定期的にチェックした．

心電図以外の検査は，retrospective study では ADM の投与終了後に行った．prospective study においては，70才以上の高令者では，ADM の総投与量が 300 mg/m^2 に達した時点，それ以下の年令では，ADM の総投与量が400 mg/m^2 に達した時点，500 mg/m^2 に達した時点，および心電図で異常出現時ないし臨床症状出現時に計34回の検査を行った．そして心筋シンチグラムにて陽性所見を得た時点，あるいは ADM の総投与量が500 mg/m^2 に達した時点でADM の投与を終了した．

表3 Retrospective study の総括

Patient no.	Age/Sex	Disease	Total dose of adriamycin (mg/m²)	Abnormal findings in					Congestive heart failure
				myocardial scan	QRS voltage	QTc	STI	EF	
1	29/f	hepatoma	705	+	−	−	−	−	+
2	43/f	D. large	633	+	+	−	+	−	−
3	26/f	HD	619	−	−	−	+	−	−
4	41/m	HD	581	+	+	−	+	−	−
5	61/m	HD	545	+	+	−	−	−	+
6	40/m	D. medium	540	−	−	−	+	+	−
7	28/f	HD	523	−	−	+	−	+	−
8	45/m	D. large	510	−	−	+	+	−	−
9	57/m	D. medium	493	+	+	−	+	+	+
10	50/m	D. medium	489	+	−	+	+	+	−
11	46/m	D. medium	470	+	+	−	−	+	−
12	51/m	D. mixed	456	+	−	−	+	+	−
13	68/m	D. large	452	−	−	−	−	+	−
14	43/m	HD	427	−	−	−	−	−	−
15	27/m	lymphoblastic	410	−	−	−	−	−	−
16	70/m	D. large	393	−	−	−	−	+	−
17	65/m	D. small	216	−	−	+	+	−	−

表4 Adriamycin の総投与量と心筋シンチグラム，臨床症状の関係（1978—1980における retrospective study）

Cumulative dose of adriamycin (mg/m²)	No. of patients		
	evaluable	with positive scan	with congestive heart failure
～ 399	2	0	0
400 ～ 499	7	4	1
500 ～	8	4	2

成 績

1．retrospective study

1980年までに ADM の投与を終了し，retrospective study の対象となった17症例について，adriamycin の総投与量，心機能検査，うっ血性心不全の発生状況などを表3に総括する．ADM の総投与量は216 mg/m² ～705 mg/m²，中央値493 mg/m² であり，臨床的なうっ血性心不全は17例中3例に出現した．ADM の総投与量と心筋シンチグラム所見，臨床症状との関係を表4に示す．ADM の総投与量が400 mg/m² 未満の2症例では，心筋シンチグラム陽性例も，呼吸困難，浮腫などのうっ血性心不全症状出現例も認められなかった．一方，400 mg/m² ～499 mg/m² 投与された7例中4例，500 mg/m² 以上投与された8例中4例の計8例が心筋シンチグラム陽性であり，そのうち3例がうっ血性心不全症状を呈した．2例はジギタリス剤などによってコントロールし得たが，705 mg/m² の投与を受けた肝癌の1例は，うっ血性心不全により死亡した．

同様に ADM の総投与量と QRS voltage，QTc，STI，EF，心筋シンチグラムの関係を表5に示す．QRS voltage は，ADM の総投与量が400 mg/m² 未満の2症例では変化を認めなかっ

表5　Adriamycin の総投与量と QRS voltage, QTc, STI, EF 心筋シンチグラムの関係（1978—1980における retrospective study）

Cumulative dose of adriamycin (mg/m²)	No. of patients				
	evaluable	with low QRS voltage	with abnormal QTc	with abnormal STI	with abnormal EF
～ 399	2	0	1(0)	1(0)	1(0)
400 ～ 499	7	2(2)	1(1)	4(3)	6(4)
500 ～	8	3(3)	2(1)	6(3)	2(0)

( ) : No. of patients with positive myocardial scan

たが，400mg/m²～499mg/m²の投与を受けた7例中2例，500mg/m²以上投与された8例中3例で低下しており，しかも低下例はすべて心筋シンチグラム陽性であった．QTc は，ADM の総投与量が400mg/m²未満の2例中1例，400mg/m²～499mg/m²の7例中1例，500mg/m²以上の8例中2例の計4例で延長していたが，そのうち心筋シンチグラム陽性例は2例のみであった．STI は，ADM の総投与量が400mg/m²未満の1例，400mg/m²～499mg/m²の4例，500mg/m²以上の6例と ADMの総投与量が増加するとともに延長し，そのうち6例が心筋シンチグラム陽性であった．EF は，ADMの総投与量が400mg/m²未満の1例，400mg/m²～499mg/m²の6例，500mg/m²以上の2例で低下していたが，そのうち心筋シンチグラム陽性例は4例にすぎず，ADM の総投与量，心筋シンチグラムとはあまり相関しなかった．

うっ血性心不全を起こした3例についてみると(表3)，心筋シンチグラムはいずれも陽性であったが，QRS voltage は2例で，STI, EF はそれぞれ1例で異常値を呈したにすぎず，QTc はいずれも正常値であった．

以上の成績より，心筋シンチグラム所見が，ADM 心筋症によるうっ血性心不全の発症を予知する検査法として，最も信頼できると考えられたので，心筋シンチグラムが陽性になった時点をADM 中止の時期と定め，29症例に対して，prospective に計34回の検査を行い，以下の成績を得た．

2．prospective study

ADM の総投与量と心筋シンチグラムの関係を表6に示す．ADM の総投与量が 300mg/m²～349mg/m² では，3回の検査のうち，2回が心筋シンチグラム陽性で，陽性率は67%であった．一方350mg/m²～399mg/m² の陽性率29%，400mg/m²～449mg/m² の陽性率58%，450mg/m² 以上の陽性率58%はいずれも，300mg/m²～349mg/m² の陽性率よりも低く，ADM の総投与量と心筋シンチグラムの陽性率との間には相関が認められなかった．しかし心筋シンチグラムと年令の関係をみると，300mg/m²～349mg/m² の投与量で心筋シンチグラムが陽性になったのは，いずれも70才以上の高令者に行った場合であり，400mg/m² 未満の投与量において心筋シンチグラムが陽性になった4回のうち3回までが70才以上の症例に対する検査であり，心筋シンチグラムの陽性率に年令が関与していることが示唆された．

ADM の総投与量とQRS voltage，年令の関係を表7に示す．QRS voltage 11%以上の低下例は，ADM の総投与量が300mg/m²～349mg/m² では，3回の検査のうち2回，350mg/m²～399mg/m² では7回中2回，400mg/m²～449mg/m² では12回中6回，450mg/m² 以上では12回中8回に認められた．QRS voltage も心筋シンチグラムの場合と同様に，300mg/m²～349mg/m² の低下例が多く，ADM の総投与量との関係ははっきりしなかった．そこで QRS voltage 低下例の年令をみると，350mg/m² 未満の投与量において QRS voltage が低下するのは，70才以上の高令者であり，350mg/m² 以上の投与量では，投与量と並行して，QRS voltageの低下例も増加する傾向があり，QRS voltageに年令が影響すると考えられた．次に QRS voltage の低下率と心筋シンチグラムの関係をみると(図2)，QRS voltage の低下率が10%以下の場合には，15回の検査のうち3回のみが心筋シンチグラム陽性であるのに対し，11%から20%

表6 Adriamycin の総投与量と心筋シンチグラムの関係（1981—1983における prospective study）

Cumulative dose of adriamycin (mg/m²)	No. of examinations	No. with positive scans (%)	Median age (range) of patients with positive scan
300 ～ 349	3	2* (67)	74.5(74－75)
350 ～ 399	7	2** (29)	54.5(37－72)
400 ～ 449	12	7 (58)	56.5(46－69)
450 ～	12	7 (58)	55.0(21－68)

* Both of those were over 70 years old
** One of those was over 70 years old

表7 Adriamycin の総投与量と QRS voltage，年令の関係（1981—1983における prospective study）

Cumulative dose of adriamycin (mg/m²)	No. of examinations	No. with low QRS voltage (%)	Median age (range) of patients with low QRS voltage
300 ～ 349	3	2 (67)	74.5(74－75)
350 ～ 399	7	2 (29)	54.5(37－72)
400 ～ 449	12	6 (50)	56.5(46－69)
450 ～	12	8 (67)	55.0(21－68)

表8 Adriamycin の総投与量と STI, EF の関係（1981—1983における prospective study）

Cumulative dose of adriamycin (mg/m²)	No. of examinations	No. of examinations with	
		abnormal STI	abnormal EF
300 ～ 349	3	1	1
350 ～ 399	7	2	2
400 ～ 449	12	2	1
450 ～	12	1	4

の低下の場合には12回中9回，21%以上低下の場合には6回すべてが心筋シンチグラム陽性であり，QRS voltage の低下率と心筋シンチグラム所見は良く相関していた．

ADM の総投与量と STI, EF の関係を表8に示す．STI, EF ともに，ADM の総投与量が400mg/m² 以上でも正常の場合が多く，ADM の総投与量とは全く相関しなかった．STI, EF と心筋シンチグラムとの関係をみると（図3），STI, EF がともに異常値を呈した4回の検査では，すべて心筋シンチグラムは陽性であり，STI, EF のいずれかが異常値を呈した6回の検査では4回が心筋シンチグラム陽性であったが，STI, EF ともに正常値であった24回の検査でもなお10回が心筋シンチグラム陽性であり，STI, EF は心筋シンチグラムに比し心筋障害に対する感度が低いと思われた．

ADM の総投与量と血清酵素の関係を表9に示す．血清酵素は15回評価し得たが，異常値を呈したのは，GOT で1回，CPK で2回，LDH で2回といずれも非常に低く，ADM の総投与量とは全く相関しなかった．

retrospective study と異なり，prospective study では，心筋シンチグラムが陽性になった時点，あるいは ADM の総投与量が 500 mg/m² に達した時点で ADM の投与を終了した所，うっ血性心不全を起こした症例はなかった．

最後に縦隔への放射線照射の影響をみるため，retrospective および prospective study の対象となった症例のうち，縦隔に放射線照射を受けた4例について検討した．うっ血性心不全を起こした症例はなかったが，ADM の総投与量が388 mg/m² のホジキン病症

表9　Adriamycin の総投与量と血清酵素の関係
(1981—1983における prospective study)

Cumulative dose of adriamycin (mg/m²)	No. of examinations			
		with elevation of		
	evaluable	GOT	CPK	LDH
300 ～ 349	1	0	0	0
350 ～ 399	2	0	1	0
400 ～ 449	7	1	1	1
450 ～	5	0	0	1

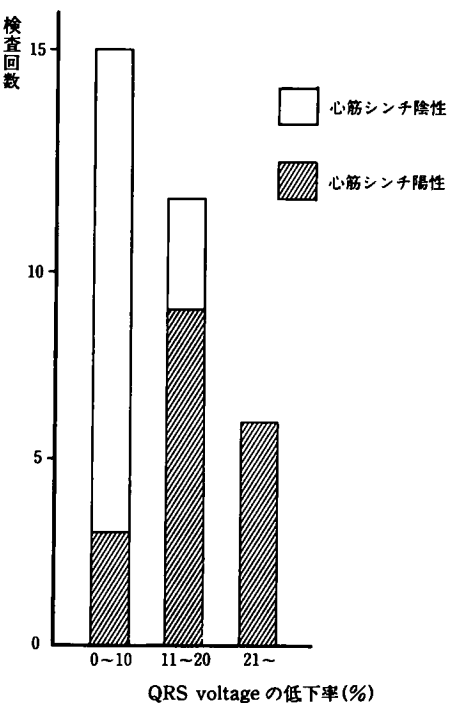

図2　QRS voltage の低下率と心筋シンチグラムの関係

例，407 mg/m² の D. mixed の症例は，いずれも ADM の総投与量が少ないにもかかわらず，心筋シンチグラム陽性であり，QRS voltage, STI, EF なども異常値を呈しており，縦隔への放射線照射が，ADM 心毒性を増強した可能性が考えられた．

考　　案

ADM による心毒性には，急性毒性と慢性毒性が報告されている[16]．急性毒性とは，ADM 投与後数時間ないし数日以内に起こる一過性の心電図変化，あるいは左心機能不全である．急性毒性によりうっ血性心不全を起こすのはpericarditis-myocarditis syndrome と言われている[17]が，稀であり，当科ではまだ経験されていない．心電図変化は，上室性期外収縮，上室性頻拍，心室性期外収縮，

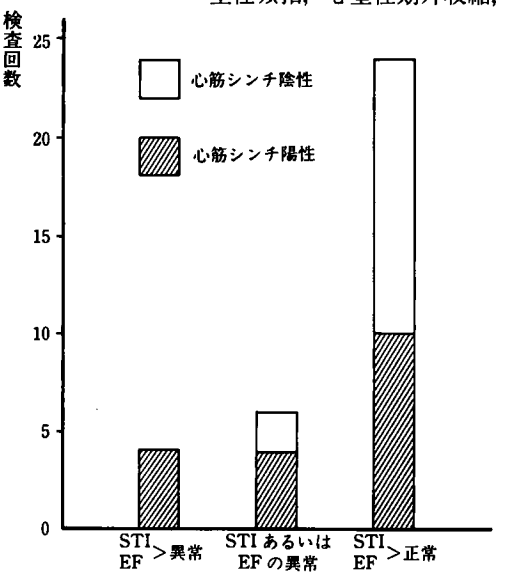

図3　STI, EF の異常と心筋シンチグラムの関係

ST-T の変化，洞性頻拍などが10%～25%の頻度で起こるが，いずれも一過性で，休薬により自然に回復し，致死的とはならないと報告されている[16,18]．一方慢性毒性は，ADM の総投与量とともに発症頻度が増加するうっ血性心不全(心筋症)であり，ADM の最終投与から6ヵ月以内に，前徴なく突然起こり，ジギタリス剤などにもほとんど反応せず，死亡率が非常に高いことが知られている[19]．すなわち Von Hoff によれば，4018例中88例(2.2%) に心筋症を合併し，63例 (72%) が死亡し[5]，Lenaz らによると3461例中59例(1.7%) に起こり，34例(58%) が死亡し[19]，Praga らは1273例中22例(1.7%)

に起こり，8例(36%)が死亡したと報告している[20]．

ADM心毒性の成因としては，ADMがDNAに損傷を与え，合成を阻害することが心筋障害を起こすという説[21]，ミトコンドリア，ゴルジ小体におけるcoenzyme Q 10依存性酵素であるNADH-oxidase, succinoxidaseの阻害によるという説[22]，心筋におけるCa濃度が上昇し，Na, K-ATPaseの阻害が起こることによる[23]など種々の説が提唱されているが，いまだ確立されたものはない．

ADM心筋症の予防として最初に行われたのは，ADMの総投与量を制限することである．すなわちMinowらは，ADMの総投与量が500 mg/m^{2}未満で心筋症を起こした症例はなく，501 mg/m^2～550mg/m^{2}では9%，551 mg/m^2～600 mg/m^{2}では20%，601mg/m^{2}以上では41%と，500mg/m^{2}を越えると心筋症の発現率が著明に増加することを示し[24]，Lefrakらは，550mg/m^{2}未満では0.27%，550mg/m^{2}以上では30%に心筋症が起こったと報告し[4]，総投与量を500 mg/m^{2}ないし550mg/m^{2}未満に制限することを勧めている．一方Von Hoffらは，総投与量が400mg/m^{2}で3%，550mg/m^{2}で7%，700mg/m^{2}で18%と，総投与量とともに心筋症の発現が増加することを示しながら，1000mg/m^{2}以上，最高5047mg/m^{2}まで投与された5例中，1例も心筋症を起こした症例はないと報告している[5]．ただ単に総投与量のみを制限することは，ADMによりさらに効果が得られる可能性を有する症例の利益を損うことになるものと思われる．著者の検討では，prospective studyでは，500 mg/m^{2}に達した時点でADMの投与を中止したため，心筋症を起こした症例は認めなかったが，retrospective studyの17症例では，493mg/m^2，545mg/m^2，705mg/m^{2}の投与をうけた3症例が心筋症を起こしており，Minow, Lefrakらの成績にもみられるように，500mg/m^{2}以上を投与することにより，心筋症発症の危険性は高くなるものと考えられる．

ADM心筋症の予知方法としては，心電図四肢誘導のQRS voltageの低下，心機図によるSTIの延長，心臓超音波検査によるEFの低下，radionuclide angiographyによるEFの低下などが報告されている．QRS voltageについては，Lefrakらが，心筋症を起こした症例ではQRS voltageが低下することを指摘し[5]，Minowらは，心筋症を起こした17例中16例において，30%以上のQRS voltageの減高を認め，QRS voltageが30%以上低下すれば，ADMの投与を中止すべきと述べ[25]，Khalilらも同様の結果を認めている[26]．著者の検討では，400mg/m^{2}以上の投与を受けた場合に，QRS voltageの低下例を多く認めたが，30%以上低下した症例は認めなかった．また心筋症を起こした3例中2例では，それぞれ28%，22%の減高を認めたが，死亡した1例は全くQRS voltageが変化せず，ADM心筋症の早期発見の目的には，必ずしも信頼できる検査法とは思われなかった．

STIに関しては，Rinehartらは，310mg/m^2～540mg/m^{2}のADMの投与を受けた9例中8例にSTIの延長を認めたのに対し，56mg/m^2～290mg/m^{2}の投与を受けた9例中1例が延長したにすぎず，STIは心筋症の早期発見に最も鋭敏であると述べている[27]．一方Minowらは，451mg/m^2～550mg/m^{2}の投与を受けた54例中，48例にSTIの延長を認めたが，心筋症を起こしたのはそのうち1例にすぎず，心筋症の予知には鋭敏すぎると報告している[24]．今回の検討では，retrospective studyでは，STIはADMの総投与量とともに延長し，心筋症を起こした3例中1例において延長していたが，prospective studyでは，500mg/m^{2}で投与を中止したためか，STIは正常の場合が多く，ADMの総投与量とも相関せず，ADM心筋症の予知におけるSTIの意義は不明であった．

EFについてみると，Ewyらは，ADMの総投与量が400mg/m^{2}未満の41例中1例のみにEFの低下が認められたのに対し，400mg/m^2～550 mg/m^{2}の投与を受けた13例中6例（46%）にEFの低下を認め，EFがADM心筋症の予知に有用と報告している[28]．今回の検討では，retrospective study, prospective studyとも，EFはADMの総投与量と相関せず，心筋症を起こした3例中1例に低下を認めたにすぎず，ADM心筋症の予知に有用とは思われなかった．

また春山らは，daunorubicin の投与を受けた急性白血病症例を対象に QTc を測定し心毒性の予知に有用と報告している[29]．今回の検討では，QTc は異常値を示す割合が低く，ADM の総投与量との相関もなく，心筋症を起こした3例中延長例は1例も認められず，心筋症の予知には不適当と思われた．

以上より，今回の検討では，QRS voltage, QTc, STI, EF とも結果が不一致のことが多く，いずれも ADM 心筋症の予知には不適当であった．この点に関しては，Henderson らが，ADM 投与中の28例を対象に，QRS voltage, STI, EF をモニターした所，22%～31%の症例が左心機能の一過性ないし持続性の異常を呈したが，さらに治療を継続し，予定どおり終了しても心不全は起こらなかったと報告し，このような検査法を用いても，心筋症の予知はできないと結論している[30]．また最近では，radionuclide angiography による EF が，左心機能をよく反映し，心毒性の予知に有効との報告もあるが[31,32]，これらの非観血的検査法は，いずれも心筋障害を直接みているのではなく，間接的に左心機能の低下をみているにすぎないため，その信頼性に乏しいと考えられる．

現在の所，最も信頼できる検査法は，心内膜生検による病理組織学的検査法である．すなわち Bristow らは，生検標本の病的変化(grade score)を検討した所，心筋症を起こさなかった例の grade score に対し，心筋症発症時の grade score は有意に高く，病理組織学的検討は，心筋症の発現と非常に良く相関することを報告している[33]．また Minow らも，心内膜生検と STI, EF, QRS voltage を比較して，心内膜生検による病理組織学的変化のみが，ADM の総投与量とともに増強し，心筋症の発現と相関すると述べている[34]．しかし心内膜生検は，特定の施設において，熟練した専門医によってのみ可能であるうえ，ある程度の侵襲を伴い，入院が必要など大きな制約があり，一般の施設で定期的に行うのは不可能と思われる．

今回著者は，Tc-PYP が壊死心筋のカルシウムと結合して，壊死心筋を陽性像として描出することより，心筋梗塞の診断に用いられる[35]ことに注目し，ADM 心筋症の予知における Tc-PYP による心筋シンチグラムの有用性を検討した．retrospective study では，400 mg/m^2 以上の投与を受けた症例にのみ心筋シンチグラム陽性例が認められ，心筋症を起こした3症例とも心筋シンチグラム陽性であった．この結果より，ADM 心筋症は心筋シンチグラム陽性例にのみ発現すると考え，prospective study では，心筋シンチグラムが陽性になった時点で ADM の投与を中止した所，心筋症の発生はなく，心筋シンチグラムは，ADM 心筋症の予知方法として非常に有用と考えられた．

今回の検討では，ADM の総投与量の中央値が453 mg/m^2 と比較的少量にもかかわらず，46例中26例(57%)が心筋シンチグラム陽性となり，心筋シンチグラムが鋭敏すぎる可能性が示唆されたため，心筋症の発現を増強させるその他の因子について検討を加えた．心筋症の発現を増強させる因子としては，コントロール不良の高血圧症，器質的心疾患による左心機能低下，高令，縦隔への放射線照射，VCR, CPAなどの抗腫瘍剤の投与が考えられるが，今回の症例には，コントロール不良の高血圧症例，器質的心疾患による左心機能低下例は含まれていないので，年令，縦隔への放射線照射，抗腫瘍剤の同時投与について検討を加えた，年令についてみるとBristow らは，70才以上の高令は，心筋症の危険因子であると報告しているが[33]，今回の検討でも，400 mg/m^2 未満の投与量で心筋シンチグラムが陽性となった症例の大多数は70才以上の高令者であることが判明し，心筋シンチグラムの陽性率に年令が関与していることが示唆された．縦隔への放射線照射の影響に関しては，Praga らは，550 mg/m^2 未満の ADM の投与量で，放射線照射を受けた217例中7例(3.2%) が心筋症を発現したのに対し，放射線照射を受けていない983例では，8例(0.8%) が心筋症を起こしたにすぎず，放射線照射により，心筋症の発現が有意に増加したと報告しているが[20]，Minow らは差がないと述べている[24]．今回の検討では，retrospective study で2例，prospective study で2例の計4例が，縦隔に放射線照射を受けていた．心筋症を発症

した症例はなかったが，ADMの総投与量が388 mg/m² および407 mg/m² の2症例が，比較的ADMの総投与量が少いにもかかわらず，心筋シンチグラム陽性となっており，放射線照射が，心筋症の発現を増強した可能性が考えられた．VCR, CPAなどの同時投与の影響については，Pragaらは VCRを前あるいは同時に投与した場合，ADM心筋症が増すと述べ[20]，Minowらは，CPAを同時投与することにより，心筋症が増加すると報告している[24]．今回の症例は，大多数に VCRおよび，CPAか IFOが同時投与されており，しかも動物実験では，IFOの方がCPAよりも心毒性が強いとの報告もあり[36]，これらの薬剤が，心筋シンチグラムの陽性率に影響を与えた可能性は否定できない．すなわち今回の検討で，ADMの総投与量が比較的少量にもかかわらず，心筋シンチグラムが陽性になった原因として，prospective study でみられるように，心筋シンチグラムが若干鋭敏すぎる可能性は否定できないが，70才以上の高令者が含まれていたこと，縦隔への放射線照射を受けた症例が含まれていたこと，VCR, CPA, IFOなどが同時投与されていたことも影響していると考えられる．さらに，心筋シンチグラムの正確な評価を困難にした最大の要因は，今回の検討が臨床的研究であるため，うっ血性心不全の出現時を最終評価の時期とできなかったことと思われる．心筋シンチグラムは，ADM心筋症の予知に用いられる多くの方法の中では，最良の方法と考えられるが，心筋シンチグラムの意義をさらに明確にするためには，心内膜生検による病理組織学的検討との対比が必要であり，今後に残された課題と思われる．

結　　語

ADMを含む多剤併用療法を施行した46症例を対象として，ADM心筋症の早期発見を目的に，各種の非観血的検査法を行い，下記の結果を得た．

1）ADMの投与終了時に行った retrospective study では，17例中3例にうっ血性心不全が出現した．心筋シンチグラム所見は，ADMの総投与量と相関し，心筋症発現例は全例陽性であり，ADM心筋症の予知方法として有用と思われた．

2）prospective study では，心筋シンチグラム所見，QRS voltageの低下率に年令が影響することが判明した．しかし心筋シンチグラムが陽性になった時点で ADMの投与を終了した所，うっ血性心不全を起こした症例はなく，心筋シンチグラムが陽性になった時点で，ADMの投与を中止するのが安全と思われた．QRS voltage, STI, EF, QTcなどは左心機能を評価するものと思われるが，QRS voltage以外は，心筋シンチグラム所見との相関が乏しく，ADM心筋症の予知方法としては信頼性が低いと思われた．また70才以上の高令者は，400 mg/m² 未満の投与量でも，心筋シンチグラムが陽性となり，ADM心筋症を起こす危険性が大きいと思われた．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲いただいた木村郁郎教授，ならびに終始御指導下さった大賀泰亮講師，放射線科平木祥夫助教授に深謝します．

本論文の要旨は，第20回日本癌治療学会総会，第25回日本臨床血液学会総会において，発表した．

文　　献

1. Blum, R.H. and Carter, S.K.: Adriamycin: A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann. Intern. Med.* **80**, 249—259, 1974.
2. O'Bryan, R.M., Luce, J.K., Talley, R.W., Gottlieb, J.A., Baker, L.H. and Bonadonna, G.: Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* **32**, 1—8, 1973.
3. Benjamin, R.S., Wiernik. P.H. and Bachur, N.R.: Adriamycin chemotherapy-efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer* **33**, 19—27, 1974.

4. Lefrak, E.A., Pitha, J., Rosenheim, S. and Gottlieb, J.A.: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* **32**, 302—314, 1973.
5. Von Hoff, D.D., Layard, M.W., Basa, P., Davis, H.L., Von Hoff, A.L., Rozencweig, M. and Muggia, F.M.: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* **91**, 710—717, 1979,
6. Mckelvey, E.M., Gottlieb, J.A., Wilson, H.E., Haut, A., Talley, R.W., Stephens, R., Lane, M., Gamble, J.F., Jones, S.E., Grozea, P.N., Gutterman, J., Coltman, C. and Moon, T.E.: Hydroxyl-daunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* **38**, 1484—1493, 1976.
7. Sweet, D.L. and Golomb, H.M.: The treatment of histiocytic lymphoma. *Semin. Oncol.* **7**, 302—309, 1980.
8. 木村郁郎, 大熨泰亮, 岡　瞭, 中田安成, 林　恭一, 佐藤方春, 西原龍司, 田仲俊雄, 瀬崎達雄：悪性リンパ腫再発例, 寛解導入失敗例に対する adriamycin, vincristine, ifosfamide および prednisolone 併用療法の意義. 臨床血液, **21**, 785—791, 1980.
9. 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男, 難波紘二, 菊池昌弘, 森　茂郎, 毛利　昇, 渡辺　昌, 杜本幹博, 田島和雄, 張ヶ谷健一, 桐野有爾, 高木敬三, 福永真治, 板垣哲郎, 松田幹夫：非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点—新分類の提案. 最新医学, **34**, 2049—2062, 1979.
10. 木村郁郎, 大熨泰亮, 中田安成, 岡　瞭, 平木俊吉, 占部康雄, 藤井昌史, 林　恭一, 佐藤方春, 片岡幹男, 西原龍司, 寺尾誠也, 三戸敏正, 田仲俊雄：悪性リンパ腫治療における bleomycin, vincristine, cyclophosphamide および prednisolone 4 剤併用療法：長期観察で得られた成績について. 臨床血液, **21**, 785—791, 1980.
11. Luce, J.K., Gamble, J.F., Wilson, H.E., Monto, R.W., Isaacs, B.L., Palmer, R.L., Coltman, C.A., Hewlett, J.S., Gehan, E.A. and Frei, E. III: Combined cyclophòsphamide, vincristine, and prednisone therapy of malignant lymphoma. *Cancer* **28**, 306—317, 1971.
12. 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 下山正徳, 北原武志, 坂野輝夫, 三国昌喜, 野村紘一郎, 吉村博子：悪性淋巴腫の化学療法. 総合臨床, **20**, 1556—1562, 1971.
13. Willerson, J.T., Parkey, R.W., Bonte, F.J., Meyer, S.L., Atkins, J.M. and Stokely, E.M.: Technetium stannous pyrophosphate myocardial scintigrams in patients with chest pain of varying etiology. *Circulation* **51**, 1046—1052, 1975.
14. Weissler, A.M.: Current concepts in cardiology; Systolic-time intervals. *N. Engl. J. Med.* **296**, 321—324, 1977.
15. Gottdiener, J.S.: Noninvasive assessment of cardiac dysfunction in the cancer patient. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 949—953, 1978.
16. Cortes, E.P., Lutman, G., Wanka, J., Wang, J.J., Pickren, J., Wallace, J. and Holland, J.F.: Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity: A clinicopathologic correlation. *Cancer Treat. Rep.* (*Part* 3) **6**, 215—225, 1975.
17. Bristow, M.R., Thompson P.D., Martin, R.P., Mason, J.W., Billngham, M.E. and Harrison, D.C.: Early anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Med.* **65**, 823—832, 1978.
18. Unverferth, D.V., Magorien, R.D., Leier, C.V. and Balcerzak, S.P.: Doxorubicin cardiotoxity. *Cancer Treat. Rev.* **9**, 149—164, 1982.
19. Lenaz, L. and Page J.A.: Cardiotoxity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat, Rev.* **3**, 111—120, 1976.
20. Praga, C., Beretta, G., Vigo, P.L., Lenaz, G.R., Pollini, C., Bonadonna, G., Canetta, R., Castellani,

R., Villa, E., Gallagher, G., Von Melchner, H., Hayat, M., De Wasch, G., Ribaud, P., Mattsson, W., Heinz, R., Waldner, R., Kolaric, K., Buehner, R., Ten Bokkel-Huyninck, W., Perevodchikova, N. I., Manziuk, L.A., Senn, H.J. and Mayr, A.C.: Adriamycin cardiotoxity: A survey of 1273 patients. *Cancer Treat. Rep.* **63**, 827—834, 1979.

21. Schwartz, H.S. and Kanter, P.M.: Cell interactions: Determinants of selective toxicity of adriamycin (NSC-123127) and daunorubicin (NSC-82151) *Cancer Chemother. Rep.* (*Part* 3) **6**, 107—114, 1975.
22. Iwamoto, Y., Hansen, I.L., Porter, T.H. and Folkers, K.: Inhibition of coenzyme Q_{10}-enzymes, succinoxidase and NADH-oxidase by adriamycin and other quinones having antitumor activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **58**, 633—638, 1974.
23. Olson, H.M., Young. D.M., Prieur, D.J., LeRoy, A.F. and Reagan, R.L.: Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am. J. Pathol.* **77**, 439—, 450, 1974.
24. Minow, R.A., Benjamin, R.S. and Gottlieb, J.A.: Adriamycin (NSC-123127) cardiomyopathy-An overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother. Rep.* (*Part* 3) **6**, 195—201, 1975.
25. Minow, R.A., Benjamin, R.S., Lee, E.T. and Gottlieb, J.A.: QRS voltage changes with adriamycin administration. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 931—934, 1978.
26. Ali, M.K., Soto, A., Maroongroge, D., Bekheit-Saad, S., Buzdar, A.U., Blumenschein, G.R., Hortobagyi, G.N., Tashima, C.K., Wiseman,C.L. and Shullenberger, C.C.: Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. *Cancer* **43**, 465—471, 1979.
27. Rinehart, J.J., Lewis, R.P. and Balcerzak, S.P.: Adriamycin cardiotoxicity in man. *Ann. Intern. Med.* **81**, 475—478, 1974.
28. Ewy, G.A., Jones, S.E., Friedman, M.J., Gains, J. and Cruze, D.: Noninvasive cardiac evaluation of patients receiving adriamycin. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 915—922., 1978.
29. 春山春枝, 島崎千尋, 中西 忍, 中尾 晃, 細田光蔵, 伊勢村卓司, 勝目 紘, 中川雅夫, 伊知地浜夫：急性白血病患者における daunorubicin の心毒性について—QTc 値の有用性. 医学のあゆみ, **119**, 927—929. 1981.
30. Henderson, I.C., Sloss, L.J., Jaffe, N., Blum, R.H. and Frei, E. III: Serial studies of cardiac function in patients receiving adriamycin. *Cancer Trreat. Rep.* **62**, 923—929, 1978.
31. Kennedy, J.W., Sorenson, S.G., Ritchie, J.L., Folland, E.D. and Hamilton, G.W.: Radionuclide angiography for the evaluation of anthracycline therapy. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 941—943, 1978.
32. Morgan, G.W., Mcllveen, B.M., Freedman, A. and Murray, P.C.: Radionuclide ejection fraction in doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* **65**, 629—638, 1981.
33. Bristow, M.R., Mason, J.W., Billingham, M.E. and Daniels, J.R.: Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann. Intern. Med.* **88**, 168—175, 1978.
34. Mason, J.W., Bristow, M.R., Billingham, M.E. and Daniels, J.R.: Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: Superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 857—864, 1978.
35. Perez, L.A., Hayt, D.B. and Freeman, L.M.: Localization of myocardial disorders other than infarction with ^{99m}Tc-labeled phosphate agents. *J. Nucl. Med.* **17**, 241—246, 1977.

36. Herman, E.H., Mhatre, R.M., Waravdekár, V.S. and Lee, I.P.: Comparison of the cardiovascular actions of NSC-109, 724 (ifosfamide) and cyclophosphamide. *Toxicol. Pharmacol.* **23**, 178—190, 1972.

Treatment of Advanced Malignant Lymphoma
Part 2. Adriamycin-induced Cardiotoxicity

Hiroshi UEOKA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

For the assessment of adriamycin (ADM)-induced cardio-toxicity, myocardial scintigraphy using technetium-99m pyrophosphate; electrocardiography, measuring the QRS voltage and QTc; mechanocardiography, measuring the systolic time interval (STI) and echocardiography, measuring the ejection fraction (EF) were performed in patients with malignant disease, mainly in those with malignant lymphoma.

In a retrospective study, 17 patients who had received ADM therapy underwent cardiac evaluation after completion of the therapy. Out of these patients, 3 who had been given a total dose of ADM of 493 mg/m^2, 545 mg/m^2 and 705 mg/m^2 developed congestive heart failure. Myocardial scintigrams showed the best correlation with the cumulative dose of ADM and congestive heart failure.

Based on the results from the retrospective study, a prospective study was performed in 29 patients. Cardio-toxicity was evaluated at a cumulative ADM dose of 400 mg/m^2 and 500 mg/m^2 using the same means as in the retrospective study. ADM therapy was discontinued when a cumulative ADM dose of 500 mg/m^2 was reached or a positive myocardial scintigram was observed. No patients developed congestive heart failure. Myocardial scintigrams were affected by the age of the patient. Among the QRS voltage, QTc, STI and EF, the QRS voltage correlated best with myocardial scintigrams; however, the QRS voltage seemed to be less sensitive than myocardial scintigrams for the early detection of ADM-induced cardiomyopathy.

It is concluded that discontinuation of ADM at the time of a positive myocardial scintigram is a good way to avoid ADM-induced cardiomyopathy.