

腫瘍最前線レポート - 第 65 回

～筆者から一言～

今回は、犬におけるドキソルビシンの心毒性についてです。ドキソルビシンは、獣医腫瘍領域では頻繁に用いられる薬ですが、毒性が強く、血管外漏出時の組織障害や心毒性はヒトや犬において広く知られています。犬では、通常投与量の総量が 240 mg/m² を超えると心毒性発生率が高まると言われていますが、ドキソルビシンの心毒性に関する文献は少なく、未知な部分も多いです。また、ドキソルビシン投与前の心エコーに関しても意見が分かれるところですが、特にハイリスクの犬種に関しては、筆者は費用面で問題がない限り、心エコーをドキソルビシン投与前と投与 5 回目に行うようにしています。

犬のリンパ腫による前向きクロスオーバー比較試験のパイロット研究：ジフェンヒドラミン筋肉投与はドキソルビシン投与による急性不整脈に影響を与えない

Front Vet Sci. 2020 Jul 17;7:368. doi: 10.3389/fvets.2020.00368. eCollection 2020.

Intramuscular Diphenhydramine Does Not Affect Acute Doxorubicin Infusion-Related Arrhythmia Number or Severity in a Prospective Crossover Study in Canine Lymphoma: A Pilot Study

Jennifer Lindley Willcox, Catherine Belanger, Jenna Hart Burton, Lydia Yu, Yu Ueda, Lance C Visser, Katherine Skorupski, Joshua A Stern

背景：ドキソルビシン(DOX)は犬の高グレードリンパ腫に対して最も効果のある抗癌剤の一つである。用量依存性の慢性心障害に加え、DOXは投与中に急性心不整脈を引き起こすことも知られている。ジフェンヒドラミン前投与は、DOX誘導性の不整脈を防ぐため一般的に行われているが、これはヒスタミン放出が不整脈の原因であると考えられているからだ。

仮説・目的：この研究の目的は、犬の高グレードリンパ腫症例を用い、ドキソルビシン投与に関連した心不整脈の発生頻度と重症度を調べることと、ドキソルビシン投与中および投与後において、ジフェンヒドラミン前投与が不整脈発生の頻度と重症度に与える影響を評価することである。

症例：細胞診および組織学的により高グレードリンパ腫と診断された、飼い犬 22 例が研究にリクルートされ、うち 19 例が治験に参加し、9 例が治験を完了した。

方法：症例は心エコーが行われた際に同時計測された心電図によりスクリーニングを受けた上で、このランダム化前向きクロスオーバー研究に加わった。グループ A は DOX 投与 1 回目にジフェンヒドラミン前投与を行わず、DOX 投与 2 回目に前投与を行なった。グループ B は DOX 投与 1 回目にジフェンヒドラミン前投与を行い、DOX 投与 2 回目に前投与を行わなかった。いずれの場合にも、DOX 投与 1 時間前から投与 3 時間後までホルター心電図検査を行なった。

結果：19 例が治験に参加し、9 例（グループ A が 5 例、グループ B が 4 例）が治験を完了した。ジフェンヒドラミン前投与の有無による、心室期外収縮の回数（VPC、 $P = 0.34$ ）、VPC の時間ごとの変化（ $P = 0.25$ ）、心房期外収縮の回数（APC、 $P = 0.5$ ）、APC の時間ごとの変化（ $P = 0.06$ ）、および心房不整脈重症度スコア（ $P > 0.99$ ）に統計学的な差は認められなかった。

結論および臨床的意義：

今回の研究によると、ドキソルビシン投与前に厳密な心臓の評価を行なった症例に関しては、DOX 投与による著しい心不整脈は認められなかった。さらに、今回行なったスクリーニングを行なった症例に関しては、ジフェンヒドラミンはドキソルビシン投与による不整脈発生の頻度や悪化に影響を及ぼさないことを示唆する。

Background: Doxorubicin (DOX) is one of the most effective chemotherapeutics for canine high-grade lymphoma. In addition to dose-dependent chronic cardiotoxicity, DOX can trigger acute cardiac arrhythmias during drug infusion. Diphenhydramine

premedication is commonly used, as histamine release is a proposed mechanism for DOX-associated arrhythmogenesis. **Hypothesis/Objectives:** The study objectives were to evaluate the incidence and severity of DOX infusion-related cardiac arrhythmias in dogs with high-grade lymphoma and evaluate the effect of diphenhydramine premedication on arrhythmia frequency and severity during and after DOX infusion. **Animals:** Twenty-two client-owned dogs with cytologically/histopathologically confirmed high-grade lymphoma were recruited, of which 19 were enrolled and 9 completed the study. **Methods:** Dogs were screened by echocardiogram and concurrent electrocardiogram for this randomized prospective crossover study. Group A received no premedication for DOX #1 and was premedicated with diphenhydramine for DOX #2; Group B received diphenhydramine with DOX #1 and no premedication for DOX #2. For both visits, Holter monitor data were collected for 1 h pre-DOX and 3 h post-DOX administration. **Results:** Nineteen dogs were enrolled and 9 dogs [Group A (5), Group B (4)] completed the protocol. There was no statistical difference between the DOX alone and DOX + diphenhydramine when evaluating the total number of ventricular premature complexes (VPCs, $P = 0.34$), change in VPCs/hour ($P = 0.25$), total number of atrial premature complexes (APCs, $P = 0.5$), change in APCs/hour ($P = 0.06$), or ventricular arrhythmia severity score ($P > 0.99$). **Conclusions and clinical importance:** This study demonstrates that in these dogs with rigorous pretreatment cardiovascular screening, DOX infusion did not induce significant arrhythmias. Furthermore, these data suggest that, with this screening approach, diphenhydramine may not alter the arrhythmia number or severity in canine DOX recipients. **Keywords:** Adriamycin; Benadryl; cardiac; chemotherapy; histamine.

ドキソルビシンの投与を行なった犬の臨床的心障害の発生率とリスクファクター
J Vet Intern Med. 2019 Mar;33(2):783-791.doi: 10.1111/jvim.15414. Epub 2019 Jan 29.

Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin

Briana E Hallman, Marlene L Hauck, Laurel E Williams, Paul R Hess, Steven E Suter

背景：ドキソルビシン（DOX）は犬で蓄積性の心障害を起こすことが知られているが、DOXの投与を行なっている犬における臨床徴候が認められる心障害の発症率は明らかではない。

仮説および目的：この研究の目的は、以下のことを調べることである。DOXの投与時間が心障害発生に影響を及ぼすかを検討すること、またDOXの投与中および投与後における臨床徴候が認められる心障害の発生率と心障害のリスクファクターを調べることである。

症例：癌治療を目的として、DOXを少なくとも1回投与した犬494例

方法：2006年から2015年にかけてDOXの治療を行なった症例の回顧的研究

結果：494例のうち、20例（4.0%）が心障害の症状を示した。DOXの投与時間は心障害発生に影響を及ぼさなかったが、全投与量がより多い症例、体重が重い症例、DOX 5回投与後に左室短径収縮率が減少した症例、心室期外収縮の発生が心障害による臨床徴候の発生と有意に関連した。拡張型心筋症のリスクが高い犬種では発生率が15.4%であった一方、リスクが低い犬種での発生率は3.0%であった。

結論と臨床的意義：DOXの投与時間は心障害による臨床徴候発生に影響を及ぼさなかったが、期外収縮や左室短径収縮率の減少が認められた場合には、心障害の臨床徴候発生を疑うべきである。全体的にみると、DOXによる心障害発生率は低いが、ボクサーなどの拡張型心筋症のリスクが高い犬種では発生率が高く注意が必要である。

Background: Doxorubicin (DOX) can cause cumulative cardiotoxicity in dogs, but the incidence of clinical cardiotoxicity in dogs receiving DOX has not been determined.

Hypothesis/objectives: To determine if the duration of DOX infusion influences the incidence of cardiotoxicity, to characterize the incidence of clinical cardiotoxicity in dogs during or after DOX chemotherapy, and to identify any risk factors associated with cardiotoxicity.

Animals: Four-hundred ninety-four dogs that received at least 1 dose of DOX for the treatment of cancer.

Methods: Retrospective study of dogs that received DOX from 2006 to 2015.

Results: Of 494 dogs, 20 (4.0%) developed clinical cardiotoxicity. The duration of DOX infusion was not significantly associated with clinical cardiotoxicity, whereas a higher cumulative dose of DOX, higher body weight, decreases in fractional shortening after 5 doses of DOX, and development of ventricular premature contractions were significantly associated with clinical cardiotoxicity. High-risk breeds for developing dilated cardiomyopathy had an incidence of 15.4%, whereas low-risk breeds had an incidence of 3.0%.

Conclusions and clinical importance: Although the duration of DOX infusion did not influence the incidence of cardiotoxicity, premature contractions and decreases in fractional shortening should raise concern for the development of clinical cardiotoxicity. Overall, the incidence of clinical DOX-induced cardiotoxicity is low, but Boxers and other breeds at high risk for dilated cardiomyopathy may be at an increased risk.