

拡張型心筋症の治療後における心臓交感神経活性と心機能の改善予測：ドブタミン負荷心プールシンチグラフィを用いた検討

## Prediction of Cardiac Sympathetic Nerve Activity and Cardiac Functional Outcome After Treatment in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Examination Using Dobutamine Gated Blood Pool Scintigraphy

笠間 周  
外山 卓二  
星崎 洋<sup>\*1</sup>  
大島 茂<sup>\*1</sup>  
谷口 興一<sup>\*1</sup>  
岩崎 勉  
鈴木 忠  
永井 良三<sup>\*2</sup>

Shu KASAMA, MD  
Takuji TOYAMA, MD  
Hiroshi HOSHIZAKI, MD<sup>\*1</sup>  
Shigeru OSHIMA, MD<sup>\*1</sup>  
Koichi TANIGUCHI, MD, FJCC<sup>\*1</sup>  
Tsutomu IWASAKI, MD  
Tadashi SUZUKI, MD  
Ryozo NAGAI, MD, FJCC<sup>\*2</sup>

### Abstract

**Objectives.** This study evaluated whether dobutamine gated blood pool scintigraphy can predict improvement of cardiac sympathetic nerve activity and cardiac function.

**Methods.** Sixteen patients (10 men and 6 women, mean age  $59 \pm 13$  years) with dilated cardiomyopathy underwent dobutamine gated blood pool scintigraphy to measure left ventricular ejection fraction (LVEF) using tracer at 0, 5, 10 and 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  before treatment. Patients were divided into good responders (LVEF increase  $\geq 15\%$ ) (GR Group) and poor responders (LVEF increase  $< 15\%$ ) (PR Group) after treatment with  $\beta$ -blocker or amiodarone with a background treatment of digitalis, diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitor. I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging to evaluate cardiac sympathetic nerve activity and echocardiography were performed before and at one year after treatment. MIBG imaging was obtained 4 hours after tracer injection, and the heart/mediastinum count ratio (H/M ratio) calculated from the anterior planar image and the total defect score (TDS) from the single photon emission computed tomography image. LVEF and left ventricular endo-diastolic dimension (LVDD) were measured by echocardiography and New York Heart Association (NYHA) functional class was evaluated.

**Results.** The GR Group showed TDS decreased from  $28 \pm 6$  to  $17 \pm 1$  ( $p < 0.05$ ), H/M ratio increased from  $1.79 \pm 0.26$  to  $2.07 \pm 0.32$  ( $p < 0.05$ ), LVEF increased from  $29 \pm 8\%$  to  $48 \pm 10\%$  ( $p < 0.01$ ), and LVDD decreased from  $65 \pm 4$  mm to  $58 \pm 5$  mm ( $p < 0.05$ ). In contrast, the PR Group showed no significant changes in TDS, H/M ratio, LVEF and LVDD. NYHA functional class improved in both groups. The improvement was better in the GR Group than in the PR Group.

**Conclusions.** Dobutamine gated blood pool scintigraphy is useful to predict the improvement of the cardiac sympathetic nerve activity and cardiac function, and symptoms after treatment in patients with dilated cardiomyopathy.

J Cardiol 2000; 36(1): 29 - 35

群馬大学医学部 第二内科：〒371-0034 群馬県前橋市昭和町3-39-15；<sup>\*1</sup>群馬県立循環器病センター 循環器内科，群馬；<sup>\*2</sup>(現) 東京大学大学院医学系研究科 循環器内科，東京

The Second Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Gunma; <sup>\*1</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Gunma; <sup>\*2</sup>(present) Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo

**Address for reprints:** KASAMA S, MD, The Second Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Showa-machi 3-39-15, Maebashi, Gunma 371-0034

Manuscript received September 17, 1999; revised March 9, 2000; accepted March 10, 2000

**Key Words**

Radionuclide imaging ( $^{123}\text{I}$ -MIBG)  
Beta-adrenergic receptor blockers

Cardiomyopathies, dilated  
Amiodarone

**はじめに**

Waagsteinら<sup>1)</sup>が難治性心不全を有する拡張型心筋症患者における遮断薬療法の有用性を報告して以来、遮断薬療法は同疾患の治療法として確立されてきた<sup>2,5)</sup>。また最近、同疾患の治療法としてアミオダロン療法も注目されている<sup>6)</sup>。遮断薬療法およびアミオダロン療法は、その奏功機序がまだ不明な点多く<sup>7)</sup>、さらにすべての症例に効果的であるわけではない。逆に心不全を悪化させることもある。このため投与開始前に機能回復予測ができるかどうかが重要な問題である。ドブタミンには、心拍数の増加、血圧の上昇、心筋収縮力の増強の作用があり<sup>8)</sup>、ドブタミン負荷心プールシンチグラフィを用いることで、低心機能症例の予備能力をみるのが可能であると考えられている<sup>9,10)</sup>。

また $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine(MIBG)はノルエピネフリンの類似化合物で、その動態は心臓交感神経活性を反映するといわれ<sup>11,13)</sup>、本製剤による心筋シンチグラフィは各種心疾患に対して臨床応用されている<sup>14,16)</sup>。拡張型心筋症においても、心不全の動態を反映し、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィ所見の取り込みの低下<sup>17,19)</sup>、および遮断薬療法の効果予測における有用性<sup>20,24)</sup>が報告されている。

本研究では、拡張型心筋症例において、治療前のドブタミン負荷心プールシンチグラフィで評価した心機能予備能が、治療後の心臓交感神経活性および心機能の改善予測に有用か否かを検討した。

**対象と方法****1. 対象**

対象は拡張型心筋症の16例(男性10例、女性6例、平均年齢 $59 \pm 13$ 歳)である。拡張型心筋症の診断は、病歴、理学所見、胸部X線写真、心エコー図検査、心臓カテーテル検査および生検によりなされた。また他の二次性心筋疾患は除外した。心エコー図法における左室駆出率が40%以下の症例を対象とした。

**2. 方法****1) ドブタミン負荷心プールシンチグラフィ**

遮断薬またはアミオダロン併用療法開始前に、0, 5, 10, 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のドブタミン負荷を施行し、その際の左室駆出率を測定した。方法は初めにピロリン酸を静注し、20分後に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (740 MBq)を静注し、安静時の5, 10, 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 負荷5分後に、心電図同期法により300心拍の計測を行った。アンガー型ガンマカメラZLC 7500(Siemens製)を用いてデータを収集した。ドブタミン負荷により5, 10または15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のいずれかで、左室駆出率が15%以上の改善を認めた8例を反応良好群とし、左室駆出率の改善が15%未満であった8例を反応不良群とした。反応良好群において、血圧の変動は安静時の $114 \pm 13/68 \pm 5$  mmHgに対して5, 10, 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 負荷時では、それぞれ $130 \pm 16/74 \pm 11$ ,  $136 \pm 17/74 \pm 13$ ,  $135 \pm 15/73 \pm 13$  mmHgと有意差は認められなかったが、心拍数は、安静時の $73 \pm 11/\text{min}$ に対してそれぞれ $80 \pm 16$ ,  $92 \pm 21$ ( $p < 0.05$ ),  $114 \pm 17/\text{min}$ ( $p < 0.05$ )と有意差が認められた。また、反応不良群においても同様に血圧の変動は、それぞれ $110 \pm 23/66 \pm 9$ ,  $110 \pm 16/63 \pm 7$ ,  $115 \pm 25/65 \pm 12$ ,  $124 \pm 29/70 \pm 16$  mmHgと有意差は認められなかったが、心拍数は、それぞれ $71 \pm 12$ ,  $75 \pm 14$ ,  $89 \pm 14$ ( $p < 0.05$ ),  $97 \pm 18/\text{min}$ ( $p < 0.05$ )と有意差が認められた。しかし、2群間の血圧、心拍数の変動においては有意差は認められなかった。

**2) 遮断薬療法およびアミオダロン療法**

ジギタリス製剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬の治療により心不全が安定したところで、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィと心エコー図検査を施行した。その後、遮断薬またはアミオダロンの併用療法を開始した。遮断薬療法は7例に、アミオダロン療法は9例に施行した。遮断薬療法はメトプロロール投与を2.5ないし5 mg/dayから開始し、維持量20-40 mg/dayまで増量した。アミオダロン療法は100 mgを維持量として開始した。今回の検討では心不全の悪化による併用療法の中止例はなかった。

3) 心エコー図検査

心エコー図検査を併用療法開始前と1年後に施行し、左室拡張末期径および左室駆出率を算出した。左室駆出率はTeichholz法を用いて計測した。

4) <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィの撮像およびデータ処理

心エコー図法と同様に、併用療法開始前と1年後に施行し、安静空腹時に<sup>123</sup>I-MIBG(111 MBq)を静注し、240分後にplanar像とsingle photon emission computed tomography(SPECT)像を撮像した。planar像は左室心筋全体と上縦隔に関心領域(regions of interest)を設定し、1pixel当たりのカウントを求め、心縦隔比を求めた(Fig. 1)。またSPECT像を20分割し、4段階欠損スコア(0: 正常, 1: 軽度集積低下, 2: 中等度集積低下, 3: 欠損)を用いて評価し、欠損スコアの総和を総欠損スコアとして算出した(Fig. 2)。Planar像とSPECT像ともに3検出型シンチレーションカメラ PRISM 3000(Picker製)を用いてデータを収集した。

5) New York Heart Association心機能分類

心症状を併用療法前と1年後にNew York Heart Association(NYHA)心機能分類を用いて評価した。

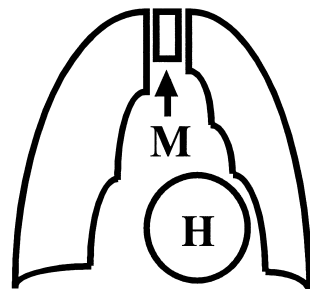


Fig. 1 Regions of interest in the heart and mediastinum on the anterior view of the planar image  
H = heart; M = mediastinum.

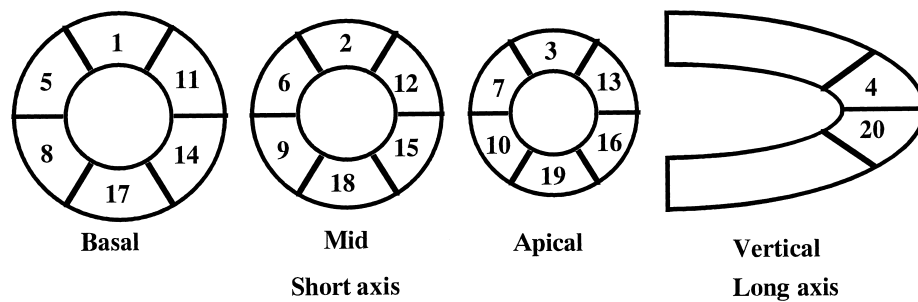


Fig. 2 Diagram of segmentation schema used for regional iodine-123 metaiodobenzylguanidine uptake

結 果

1. <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ所見の比較: 総欠損スコアと心縦隔比

反応良好群では、総欠損スコアは併用療法前の $28 \pm 6$ が1年後に $17 \pm 12$ へと有意に低下し( $p < 0.05$ ), 心縦隔比も $1.79 \pm 0.26$ から $2.07 \pm 0.32$ へと有意に改善した( $p < 0.05$ )。これに対し反応不良群では、総欠損スコアは $34 \pm 15$ から $37 \pm 16$ へと、また心縦隔比も $1.58 \pm 0.28$ から $1.50 \pm 0.30$ へと、両者とも有意な改善は得られなかった(Fig. 3)。

2. 心エコー図所見の比較

反応良好群では、左室駆出率は併用療法前の $29 \pm 8\%$ が1年後に $48 \pm 10\%$ へと有意に改善し( $p < 0.01$ ), 左室拡張末期径も $65 \pm 4$ から $58 \pm 5$ mmへと有意に縮小した( $p < 0.05$ )。これに対し反応不良群では、左室駆出率は $28 \pm 10\%$ から $30 \pm 15\%$ へと、また左室拡張末期径も $68 \pm 8$ から $65 \pm 9$ mmへと両者とも有意な改善は得られなかった(Fig. 4)。

3. 心症状の比較

NYHA心機能分類は、反応良好群では $3.0 \pm 0.0$ から $1.5 \pm 0.5$ へと有意に改善した( $p < 0.0001$ )。反応不良群でも $2.8 \pm 0.4$ から $2.4 \pm 0.5$ へと有意に改善した( $p < 0.05$ )。改善度は反応良好群が反応不良群に比べてより良好であった(Fig. 5)。

考 察

遮断薬療法またはアミオダロン療法が慢性心不全、とくに拡張型心筋症の自覚症状と心機能を改善することについては多くの報告がなされているが、その

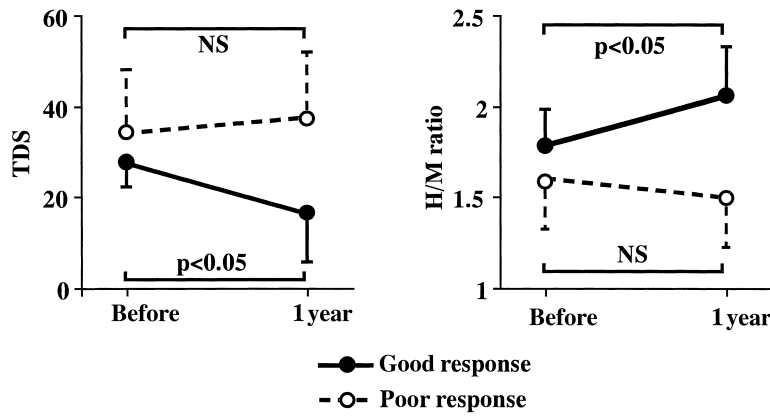


Fig. 3 Line graph shows total defect score and heart/mediastinum count ratio on the delayed image for the 2 groups  
Data are mean  $\pm$  SD.  
TDS = total defect score ; H/M ratio = heart/mediastinum count ratio.

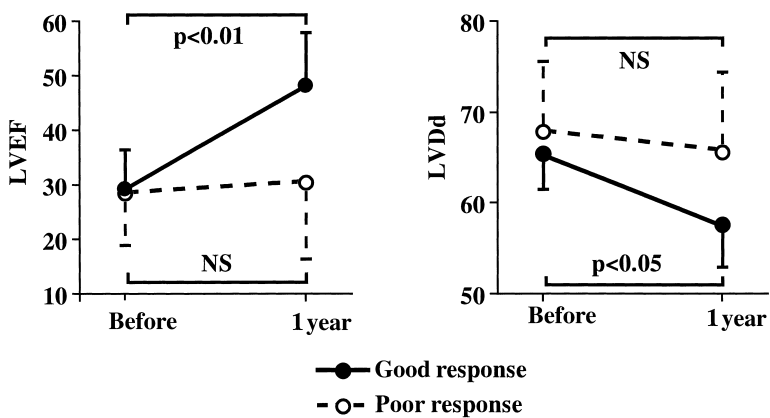


Fig. 4 Line graph shows left ventricular ejection fraction and left ventricular end-diastolic dimension for the 2 groups  
Data are mean  $\pm$  SD.  
LVEF = left ventricular ejection fraction; LVDd = left ventricular end-diastolic dimension.

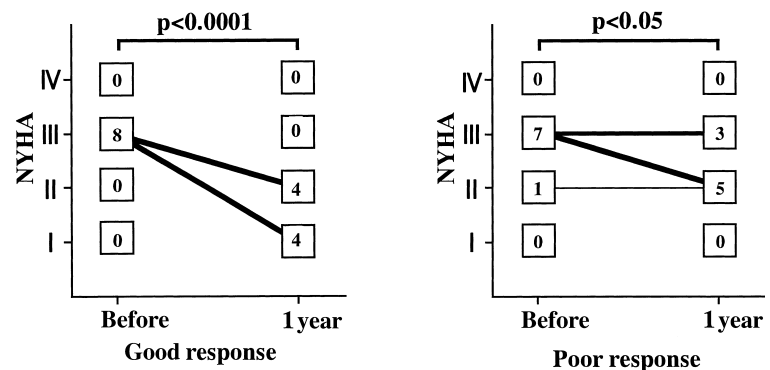


Fig. 5 Flow chart of New York Heart Association functional classification during treatment for the 2 groups  
NYHA = New York Heart Association.

機序についてはいまだ不明な点が多い<sup>2,7)</sup>。

遮断薬療法の特徴として現在以下の点が挙げられる。1)徐拍化に伴う心筋酸素消費量の減少により、エネルギー効率や心筋虚血を改善し、左室拡張性を改善する。2)心筋受容体数を増加 (up-regulation) させ、カテコールアミン感受性を改善する。3)レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制によって、心臓に対する後負荷と前負荷を軽減する。4)カテコールアミンの心筋毒性の遮断、とくに  $Ca^{2+}$  の過負荷を軽

減する。5)抗不整脈作用。6)カテコールアミンによる構造蛋白の傷害(心筋細胞接着因子の傷害)を改善する<sup>25-28)</sup>。

またアミオダロンについては、その多彩な電気生理学的・薬理学的作用により多剤抵抗性の致死性不整脈の治療に使用されているが、加えて本薬剤は、非競合的およびアドレナリン受容体遮断作用を示し<sup>29)</sup>、さらには甲状腺ホルモン代謝にも影響を与え<sup>30)</sup>、心筋保護効果があることが知られている。そのため最近、

慢性心不全の治療に用いられつつある。

今後の問題として、遮断薬またはアミオダロン療法が臨床上どのような拡張型心筋症例に有効であるかが挙げられる。近年、拡張型心筋症に対する遮断薬療法の効果予測に、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィの有用性が報告されている<sup>20-24</sup>。遮断薬療法前の $^{123}\text{I}$ -MIBG後期像において、心縦隔比が1.7以上で有効、1.7未満で無効との報告<sup>24</sup>や、洗い出し率が亢進していると遮断薬療法により悪化をきたす危険性があるとの報告<sup>20</sup>がある。しかしながら、実際の臨床経験において、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィでは遮断薬療法の効果予測が難しい症例が多いのが実状である。また、ドブタミン負荷心プールシンチグラフィを用いて治療の効果予測を行った報告はいまだない。そこで本研究では、拡張型心筋症例に対し、治療前にドブタミン負荷心プールシンチグラフィにより心機能予備能を評価し、治療後の心臓交感神経活性と心機能の改善予測が可能かを検討した。

ドブタミンは変時作用(chronotropic effect)が小さく、相対的に変力作用(inotropic effect)の強いカテコールアミンであり、他のカテコールアミンに比べて、不整脈原性(arrhythmogenicity)も弱いとされている<sup>8,31-37</sup>。

したがって、ドブタミンは心筋酸素需要の増大に応じた冠血流の増加を引き起こすと考えられ、ドブタミン負荷心プールシンチグラフィは心機能予備能をみる事が可能と考えられている<sup>9,10</sup>。

本研究のドブタミン負荷心プールシンチグラフィを用いた拡張型心筋症例の心臓交感神経活性と心機能の改善予測の検討において、ドブタミンによる左室駆出率の改善が15%以上の反応良好群は15%未満の反応不良群に比べて、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィで評価した心臓交感神経活性、心エコー図法で評価した心機能および心症状すべてが有意に改善した。このことから、拡張型心筋症による心不全症例において、心機能予備能がある程度保たれている症例は、遮断薬療法またはアミオダロン療法が奏功すると考えられた。

## 結 語

拡張型心筋症の患者において、ドブタミン負荷心プールシンチグラフィは、治療による心臓交感神経活性、心機能および症状の改善予測に有効と考えられた。

## 要 約

目 的: ドブタミン負荷心プールシンチグラフィにより、拡張型心筋症の心臓交感神経活性と心機能の改善予測が可能かを検討した。

方 法: 拡張型心筋症の16例(男性10例, 女性6例, 平均年齢 $59 \pm 13$ 歳)を対象とした。治療開始前に、安静時および5, 10, 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のドブタミン負荷を施行し、左室駆出率を測定した。ドブタミン負荷により左室駆出率 $\geq 15\%$ の改善の8例(反応良好群)と、左室駆出率 $< 15\%$ の改善の8例(反応不良群)に分類した。その後、ジギタリス製剤, 利尿薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬をベースに、遮断薬, またはアミオダロンの併用療法を開始した。治療前と1年後に、I- $^{123}\text{I}$  metaiodobenzylguanidine(MIBG)心筋シンチグラフィを施行した。MIBG planar 4時間後像により心縦隔比を測定し、またSPECT像を20分割し、4段階欠損スコアを用い、総欠損スコアを算出した。また心エコー図法により左室駆出率と左室拡張末期径を計測した。さらに心症状をNYHA心機能分類により評価した。

結 果: 反応良好群では総欠損スコアは $28 \pm 6$ から $17 \pm 12$ へ低下し( $p < 0.05$ )、心縦隔比も $1.79 \pm 0.26$ から $2.07 \pm 0.32$ へ改善した( $p < 0.05$ )が、反応不良群では総欠損スコアは $34 \pm 15$ から $37 \pm 16$ へ、心縦隔比は $1.58 \pm 0.28$ から $1.50 \pm 0.30$ へと有意差はなかった。また反応良好群で左室駆出率は $29 \pm 8\%$ から $48 \pm 10\%$ へ改善し( $p < 0.01$ )、左室拡張末期径も $65 \pm 4$ から $58 \pm 5$ mmへ縮小した( $p < 0.05$ )が、反応不良群では左室駆出率は $28 \pm 10\%$ から $30 \pm 15\%$ へ、左室拡張末期径も $68 \pm 8$ から $65 \pm 9$ mmへと、ともに有意差はなかった。NYHA心機能分類は、反応良好群では $3.0 \pm 0.0$ から $1.5 \pm 0.5$ へ改善し( $p < 0.0001$ )、反応不良群でも $2.8 \pm 0.4$ から $2.4 \pm 0.5$ へ改善した。

( $p < 0.05$ )が, 改善度は反応良好群が反応不良群に比べてより良好であった。

結論: 拡張型心筋症において, ドブタミン負荷心プールシンチグラフィは, 治療による心臓交感神経活性, 心機能および症状の改善予測に有効と考えられた。

*J Cardiol* 2000; 36(1): 29 - 35

## 文献

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; **37**: 1022 - 1036
- 2) Alderman J, Grossman W: Are  $\beta$ -adrenergic-blocking drugs useful in the treatment of dilated cardiomyopathy? *Circulation* 1985; **71**: 854 - 857
- 3) Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, Bartholomew M: A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 471 - 475
- 4) Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A: Long-term  $\beta$ -blockade in dilated cardiomyopathy: Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; **80**: 551 - 563
- 5) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy: Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; **342**: 1441 - 1446
- 6) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; **344**: 493 - 498
- 7) 北風政史, 苅田真子, 佐藤秀幸: ブロッカーと心不全. 呼吸と循環 1996; **44**: 781 - 786
- 8) Tuttle RR, Mills J: Dobutamine: Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975; **36**: 185 - 196
- 9) Kubota Y, Sugihara H, Nakagawa T, Katahira T, Shiga K, Kawata K, Nakamura T, Furukawa K, Asayama J, Katsume H, Nakagawa M: The evaluation of viability in infarcted myocardium using gated blood pool scintigraphy during combined infusion of isosorbide dinitrate and dobutamine infusion. *Kaku Igaku* 1990; **27**: 165 - 172
- 10) Matsuo H, Watanabe S, Nishida Y, Matsubara T, Kano M, Tanihata S, Matsuno Y, Oda H, Kotoo Y, Oohashi H: Identification of asynergic but viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease by gated blood pool scintigraphy during isosorbide dinitrate and low-dose dobutamine infusion: Comparison with thallium-201 scintigraphy with reinjection. *Ann Nucl Med* 1994; **8**: 283 - 293
- 11) Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [ $^{123}\text{I}$ ]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; **21**: 349 - 353
- 12) Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, Otto CA, Swanson DP, Beierwaltes WH: Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; **22**: 22 - 31
- 13) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH: Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; **22**: 129 - 132
- 14) Kurata C, Wakabayashi Y, Shouda S, Okayama K, Yamamoto T, Ishikawa A, Suzuki K, Ishizuka T, Sakamoto S, Tawarahara K: Enhanced cardiac clearance of iodine-123-MIBG in chronic renal failure. *J Nucl Med* 1995; **36**: 2037 - 2043
- 15) McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, Kulkarni P, Sills MN, Kremers M, Buja LM, Durant-Reville M, Parkey RW, Willerson JT: Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 236 - 242
- 16) Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K: Quantitative analysis of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; **119**: 1329 - 1337
- 17) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schluter M: Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 1252 - 1258
- 18) Glowinski JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Langunas-Solar MC, Woodward WR: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* 1989; **30**: 1182 - 1191
- 19) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moyse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanec D, Castaigne A, Syrota A: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; **33**: 471 - 477
- 20) Tawarahara K, Sugiyama T, Nakano T, Matou F, Kurata C, Wakabayashi Y, Shouda S, Mikami T: Usefulness of  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy for prediction of effect of  $\beta$ -blocker therapy in dilated cardiomyopathy. *Kaku Igaku* 1998; **35**: 413 - 420
- 21) Wakita T, Numata Y, Ogata Y, Harada E, Mizumasa Y: The relationship between the improvement of cardiac function and the myocardial uptake of I-123 metaiodobenzylguanidine in patients with dilated cardiomyopathy treated by beta-blocker. *J Cardiol* 1995; **26**: 177 - 183 (in Jpn with Eng abstr)
- 22) Fukuoka S, Hayashida K, Hirose Y, Shimotsu Y, Ishida Y, Kakuchi H, Eto T: Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging to predict the effectiveness of  $\beta$ -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1997; **24**: 523 - 529

- 23) Kakuchi H, Sasaki T, Ishida Y, Komamura K, Miyake K: Clinical usefulness of <sup>123</sup>I meta-iodobenzylguanidine imaging in predicting the effectiveness of  $\beta$ -blockers for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy before and soon after treatment. *Heart* 1999; **81**: 148 - 152
- 24) Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, Adachi I, Narabayashi I: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to  $\beta$ -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; **133**: 353 - 358
- 25) Packer M: Pathophysiological mechanisms underlying the effects of  $\beta$ -adrenergic agonists and antagonists on functional capacity and survival in chronic heart failure. *Circulation* 1990; **82**( Suppl ): -77 - -88
- 26) Sato H, Hori M, Ozaki H, Yokoyama H, Imai K, Morikawa M, Takeda H, Inoue M, Kamada T: Exercise-induced upward shift of diastolic left ventricular pressure-volume relation in patients with dilated cardiomyopathy: Effects of  $\beta$ -adrenoceptor blockade. *Circulation* 1993; **88**: 2215 - 2223
- 27) Hori M, Sato H, Kitakaze M, Iwai K, Takeda H, Inoue M, Kamada T:  $\beta$ -adrenergic stimulation disassembles microtubules in neonatal rat cultured cardiomyocytes through intracellular  $Ca^{2+}$  overload. *Circ Res* 1994; **75**: 324 - 334
- 28) Karita M, Kurihara T, Matsuda T, Kagiya T, Otsu K, Sato H, Kuzuya T, Tada M, Takeda H: The disorganization of intracellular adherence junction molecules in cardiomyopathic hamster(BIO 14.6): Effects of  $\beta$ -adrenoceptor blockade. *Circulation* 1995; **92**( Suppl ): -528(abstr)
- 29) Venkatesh N, Padbury JF, Singh BN: Effects of amiodarone and desethylamiodarone on rabbit myocardial  $\beta$ -adrenoceptors and serum thyroid hormones: Absence of relationship to serum and myocardial drug concentrations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; **8**: 989 - 997
- 30) Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM: Amiodarone, thyroid hormones indexes, and altered thyroid function: Long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; **58**: 981 - 986
- 31) Andy JJ, Curry CL, Ali N, Mehrotra PP: Cardiovascular effects of dobutamine in severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1977; **94**: 175 - 182
- 32) Leier CV, Unverferth DV: Drugs five years later: Dobutamine. *Ann Intern Med* 1983; **99**: 490 - 496
- 33) Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT: Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976; **38**: 103 - 108
- 34) Mikulic E, Cohn JN, Franciosa JA: Comparative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drug in severe heart failure. *Circulation* 1977; **56**: 528 - 533
- 35) Vasu MA, O Keefe DD, Kapellaskis GZ, Vezeridis MP, Jacobs ML, Daggett WM, Powell WJ: Myocardial oxygen consumption: Effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine, and dobutamine. *Am J Physiol* 1978; **235**: H237 - H241
- 36) Leier CV, Unverferth DV, Kates RE: The relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. *Am J Med* 1979; **66**: 238 - 242
- 37) Kates RE, Leier CV: Dobutamine pharmacokinetics in severe heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1978; **24**: 537 - 541