

小児期慢性心不全における心交感神経機能に関する検討: Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィを用いて

Assessment of Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Children With Chronic Heart Failure Using Quantitative Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging

唐澤 賢祐
鮎 沢 衛
能登 信孝
住友 直方
岡田 知雄
原田 研介

Kensuke KARASAWA, MD
Mamoru AYUSAWA, MD
Nobutaka NOTO, MD
Naokata SUMITOMO, MD, FJCC
Tomoo OKADA, MD
Kensuke HARADA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Cardiac sympathetic nerve activity in children with chronic heart failure was examined by quantitative iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial imaging in 33 patients aged 7.5 ± 6.1 years (range 0 - 18 years), including 8 with cardiomyopathy, 15 with congenital heart disease, 3 with anthracycline cardiotoxicity, 3 with myocarditis, 3 with primary pulmonary hypertension and 1 with Pompe's disease.

Methods. Anterior planar images were obtained 15 min and 3 hr after the injection of iodine-123 MIBG. The cardiac iodine-123 MIBG uptake was assessed as the heart to upper mediastinum uptake activity ratio of the delayed image (H/M) and the cardiac percentage washout rate (%WR).

Results. The severity of chronic heart failure was class (no medication) in 8 patients, class (no symptom with medication) in 9, class (symptom even with medication) in 10 and class (late cardiac death) in 6. H/M was 2.33 ± 0.22 in chronic heart failure class, 2.50 ± 0.34 in class, 1.95 ± 0.61 in class, and 1.39 ± 0.29 in class ($p < 0.05$). %WR was $24.8 \pm 12.8\%$ in chronic heart failure class, $23.3 \pm 10.2\%$ in class, $49.2 \pm 24.5\%$ in class, and $66.3 \pm 26.5\%$ in class ($p < 0.05$). The low H/M and high %WR were proportionate to the severity of chronic heart failure.

Conclusions. Cardiac iodine-123 MIBG showed cardiac adrenergic neuronal dysfunction in children with severe chronic heart failure. Quantitative iodine-123 MIBG myocardial imaging is clinically useful as a predictor of therapeutic outcome and mortality in children with chronic heart failure.

J Cardiol 2000; 36(6): 387 - 395

Key Words

Heart failure Pediatric cardiology Radionuclide imaging (^{123}I -MIBG)
Autonomic nervous system

はじめに

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG)は、ノルエピネフリンの生理的アナログであり¹⁾、 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィは、非侵襲的に心交感神経機能を客

観的に評価する方法である^{2,3)}。成人例では重症心不全の予後指標になると報告されている^{4,5)}。小児期慢性心不全の特徴は、多岐にわたる疾患群が原因になることである。とくに、心筋症を代表とする左心不全の疾患とともに、先天性心疾患による右心不全を主体と

日本大学医学部 小児科: 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: KARASAWA K, MD, Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Ohyaguchi Kamimachi 30-1, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610

Manuscript received April 10, 2000; revised August 8 and September 8, 2000; accepted September 11, 2000

する疾患が多く含まれることである。よって種々の疾患群に対する心不全の重症度を一定の基準で定量的に評価することは、予後評価および治療効果判定に有益である。

今回、 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィによる心交感神経機能評価が、小児慢性心不全の重症度評価に有用であるかを、種々の心機能障害症例によって検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は心機能障害をきたす心疾患を認めた33例(男性16例,女性17例)である。年齢範囲は0-18歳,平均年齢は 7.5 ± 6.1 歳である。疾患の内訳は,先天性心疾患15例,心筋症8例(拡張型7例,肥大型1例),心筋炎既往3例,アドリアマイシン心筋障害3例,原発性肺高血圧症3例,Pompe病1例である。心不全の重症度を検討するうえで,New York Heart Association(NYHA)心機能分類を参考にして,臨床経過からの重症度評価を以下のように分類した。度:経過観察の8例,度:内科的心不全治療が必要であると判断され治療によって無症状の9例,度:内科的心不全治療が必要であると判断され治療によっても有症状の10例,度:心不全の悪化または重篤な心事故発生による遠隔期死亡6例である。

2. 方法

方法は,絶食安静時に ^{123}I -MIBGを投与した15分後,3時間後に正面planar像(早期像,遅延像)を撮像した。 ^{123}I -MIBGの投与量は,体重10kg未満は37MBq,10kg以上30kg未満は74MBq,30kg以上は111MBqを目安とした。撮像は低エネルギー,汎用コリメーターを装着したガンマカメラ(日立ガンマビューRC-135DT)を用い,仰臥位正面のplanar像を5分間,256×256マトリクスで行った。

^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標として,早期像,遅延像における心/上縦隔関心領域内の1pixel当たり平均カウント比(heart to mediastinum uptake activity ratio: H/M),および早期像と遅延像から下記の式により洗い出し率(percentage washout rate: %WR)を求めた。

洗い出し率 = $\{(\text{早期像心筋カウント} - \text{早期像上縦隔カウン}$

$\text{ト}) - (\text{遅延像心筋カウント} - \text{遅延像上縦隔カウント}) / (\text{早期像心筋カウント} - \text{早期像上縦隔カウント})$

3. 統計学的解析

数値の結果は平均±標準偏差で表示した。連続した数値の平均値の差は一元分散分析法で行った。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 心不全の重症度と ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標の比較

Figs. 1, 2に心不全の重症度と ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標の比較を示した。心不全の重症度とH/Mの比較は,早期像で 度 2.35 ± 0.31 , 度 2.45 ± 0.35 , 度 1.95 ± 0.32 , 度 1.91 ± 0.39 であり($p < 0.05$),遅延像で 度 2.33 ± 0.22 , 度 2.50 ± 0.34 , 度 1.95 ± 0.61 , 度 1.39 ± 0.29 であり,心不全の重症度と関連して有意な低下を認めた($p < 0.05$)。%WRは,心不全の重症度で 度 $24.8 \pm 12.8\%$, 度 $23.3 \pm 10.2\%$, 度 $49.2 \pm 24.5\%$, 度 $66.3 \pm 26.5\%$ で,心不全の重症化に伴い上昇した($p < 0.05$)。

2. 心拡大と ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標の比較

33例中29例について,同時期に施行した胸部X線における心胸郭比と ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標を比較した(Figs. 3, 4)。H/Mに関しては,早期像で $r = 0.212$, $p = 0.271$ と明らかな相関は得られなかったが,遅延像で $y = -3.1x + 3.9$, $r = 0.523$, $p = 0.004$ と相関が認められた。%WRは $y = 132.7x - 37.7$, $r = 0.486$, $p = 0.008$ と相関が認められた。

3. 胸部X線上 心胸郭比0.6以下の症例に関する検討
胸部X線上,心胸郭比0.6以下の19症例における ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標について検討を行った。心不全の重症度は,度6例,度5例,度6例,度2例であった。心不全の重症度とH/Mの比較は,早期像で 度 2.34 ± 0.31 , 度 2.49 ± 0.32 , 度 2.10 ± 0.26 , 度 1.77 ± 0.30 であり($p < 0.05$),遅延像で 度 2.36 ± 0.25 , 度 2.42 ± 0.33 , 度 2.15 ± 0.62 , 度 1.55 ± 0.30 であった($p = 0.12$)。また,%WRは 度 $23.2 \pm 14.0\%$, 度 $30.0 \pm$

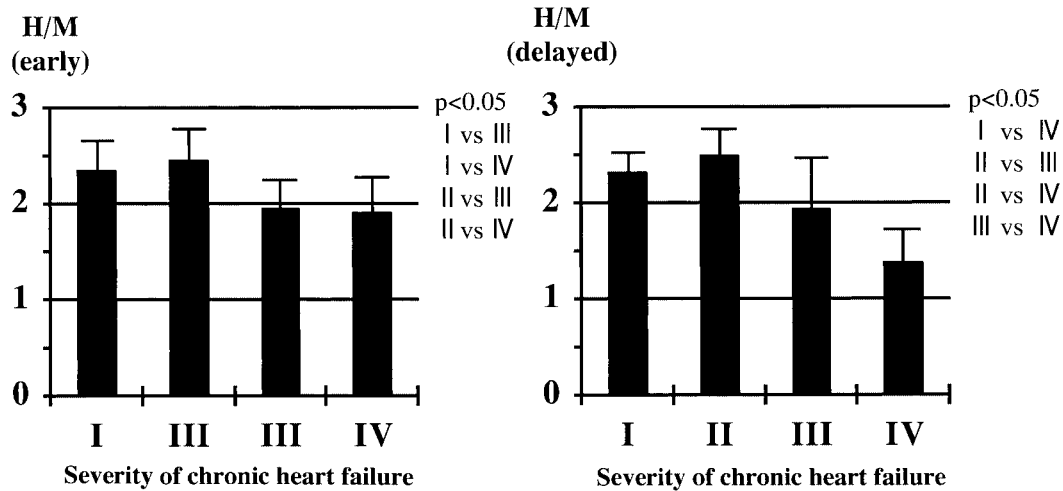


Fig. 1 Comparison of heart to mediastinum uptake activity ratio (H/M) to distinguish severity of chronic heart failure

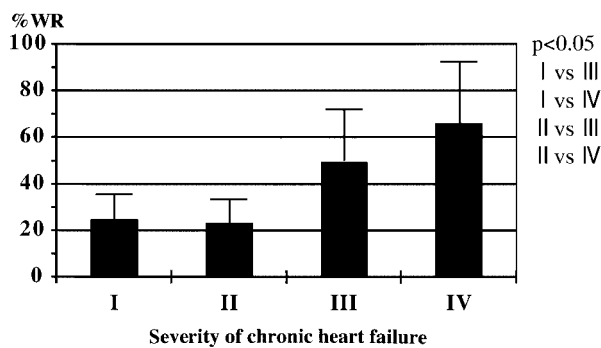


Fig. 2 Comparison of percentage washout rate to distinguish severity of chronic heart failure
%WR = percentage washout rate.

8.6% , 度 $46.7 \pm 9.9\%$, 度 $51.8 \pm 5.4\%$ であった ($p < 0.01$) . 心不全の重症度と¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標は一致した傾向を認めた . 心胸郭比と¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標の比較に関しては , 早期像のH/Mは $r = 0.156$, 遅延像のH/Mは $r = 0.298$, また , %WRは $r = 0.340$ であり , 明らかな相関は得られなかった .

4 . 心事故発生例に関する¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標の検討

¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィー施行後の臨床経過で , 心不全または不整脈による重篤な心事故は9例に認められた . 症例の内訳は , 心不全の重症度分類で度が3例 , 度が6例であった . 重篤な心事故発生に

関する¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標のカットオフ値を設定するために , 重篤な心事故発生9例(心事故群)と , 心不全症状を認めない重症度分類度と度の合計17例(+群)を比較検討した . 早期像のH/Mで心事故群 1.92 ± 0.37 , +群 2.41 ± 0.33 であり ($p < 0.01$) , 遅延像のH/Mで心事故群 1.59 ± 0.57 , +群 2.42 ± 0.30 であった ($p < 0.01$) . また , %WRは心事故群 $59.7 \pm 24.1\%$, +群 $24.0 \pm 11.2\%$ であった ($p < 0.01$) . Fig. 5に示すように早期像のH/Mでは2群間でカットオフ値を設定することはできなかったが , 遅延像のH/Mでは1.8 , %WRでは48%で , 心事故群と+群が区別された .

5 . 症例呈示

症例1は , 1カ月の女児で , 筋性部心室中隔欠損 , 肺高血圧による重症心不全を認めた . ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標は , 早期像のH/M = 1.88 , 遅延像のH/M = 1.14 , %WR = 87.2% であり , 高度の心交感神経機能障害を認めた (Fig. 6) . この症例は重症心不全から腎不全をきたし心不全死した .

症例2は , 10歳の女児で , 心室頻拍を伴う拡張型心筋症による心不全を認めた . 初診時¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標は , 早期像のH/M = 2.30 , 遅延像のH/M = 2.31 , %WR = 32.5% であり , 6ヵ月後の再評価では , 早期像のH/M = 1.98 , 遅延像のH/M = 1.76 , %WR = 48.0% であり , 心交感神経機能障害の悪化を認めた (Fig. 7) . この症例は外出時に

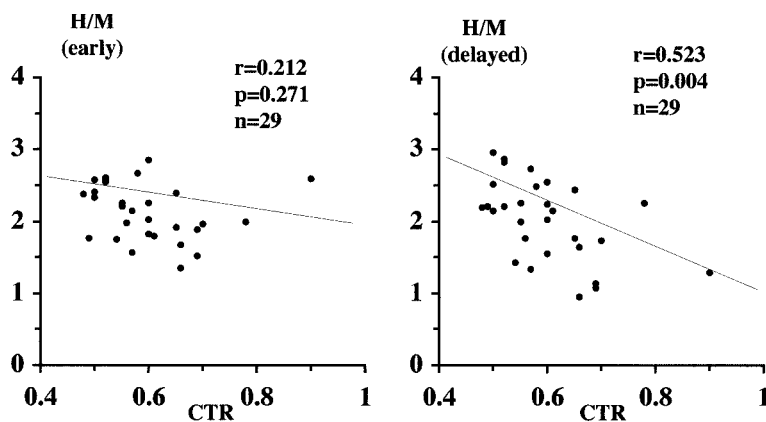


Fig. 3 Correlation between heart to mediastinum uptake activity ratio and cardiothoracic ratio
CTR = cardiothoracic ratio. Other abbreviation as in Fig. 1.

不整脈によると考えられる突然死をきたした。

症例3は、4カ月の男児で、心室中隔欠損、肺高血圧、心不全のため、3カ月時に心内修復術を行った。術前後の¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの定量的指標は、術前が早期像のH/M = 1.91、遅延像のH/M = 1.76、%WR = 25.0%であり、術後の再評価では、早期像のH/M = 2.60、遅延像のH/M = 2.38、%WR = 30.5%であり、臨床経過と一致して心交感神経機能障害の改善する所見を認めた(Fig. 8)。

考 案

小児期心不全の特徴は、疾患および病態が多岐にわたる点である。小児期発症が特徴的である先天性心奇形や代謝性疾患から成人期にみられる虚血性心疾患、心筋症の若年発症例まで、それぞれ個々の病態に応じた心不全が認められる。さらに年齢、体格によって病態が異なることもある。すべての心不全例において共通する点としては重症化、慢性化によって種々の代償機構が認められることである。この代償機構において交感神経系の役割は大きく、その関与の程度を評価することは心不全の重症度評価に役立つ⁶⁾。小児例に関する¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーの検討は、拡張型心筋症、川崎病⁷⁾、完全大血管転換のJatene術後評価⁸⁾などに限られる。よって、今回検討した¹²³I-MIBGによる心不全評価は、多岐にわたる小児期慢性心不全例に有用な診断法になることが期待される。

また、今回の検討ではNYHA心機能分類を参考にして、治療を含めた臨床経過からの重症度評価を行った。不全心の臨床的重症度分類としてNYHA分類が小児で適さない点として、年少例では健常例において

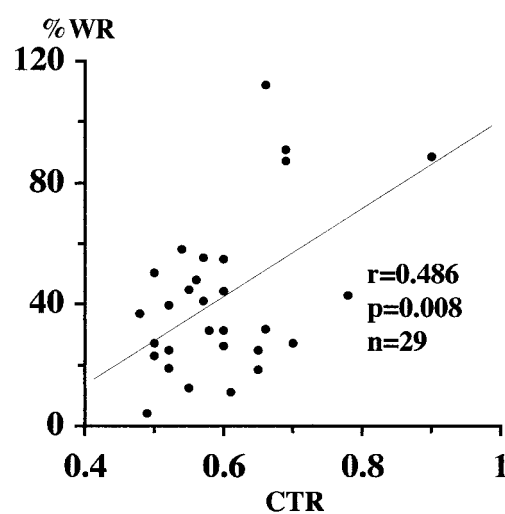


Fig. 4 Correlation between percentage washout rate and cardiothoracic ratio
Abbreviation as in Figs. 2, 3.

も介助が必要であり、運動能を評価することが困難であり、また、年長例では中等症の心不全が認められても運動能力の低下が認められない例が存在する。よって、成人例に比較して客観的な評価が必要とされるため、今回のような臨床的重症度分類を行った。NYHA心機能分類における身体活動の制限が小児における内科的治療の適応と考えると、今回の重症度評価とNYHA心機能分類は同程度の評価法と考えられる。

心不全による¹²³I-MIBG集積低下および洗い出しの亢進の機序としては、交感神経末端を含む心筋量の減少と、心室腔の拡大、線維化などによる心交感神経末端以外のコンポーネントの増加により、相対的かつ絶対的にノルエピネフリン貯蔵顆粒への¹²³I-MIBG取り

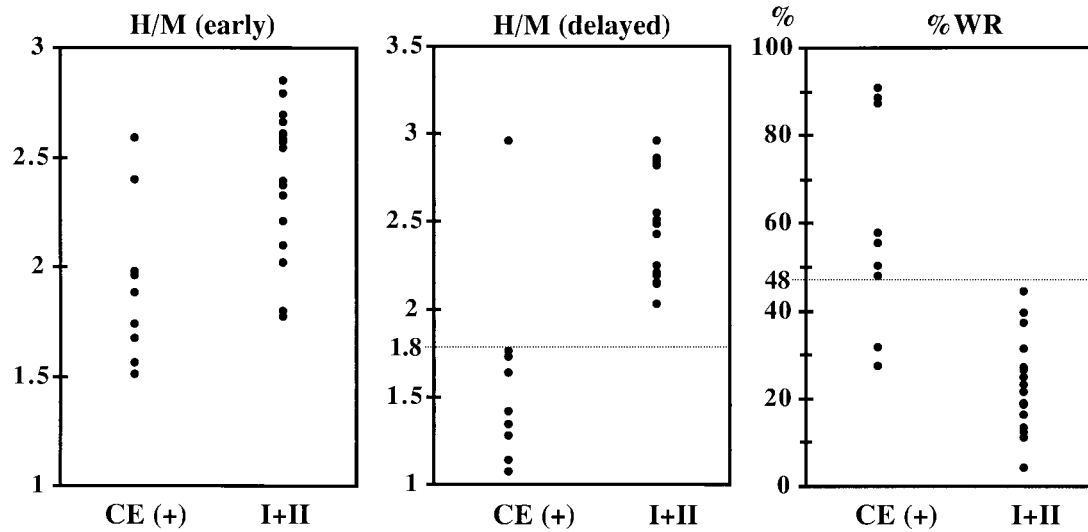


Fig. 5 Analysis of heart to mediastinum uptake activity ratio and percentage washout rate for prediction of severe cardiac events
 CE(+) Presence of severe cardiac events. + : Severity grade + of chronic heart failure.
 Abbreviations as in Figs. 1, 2.

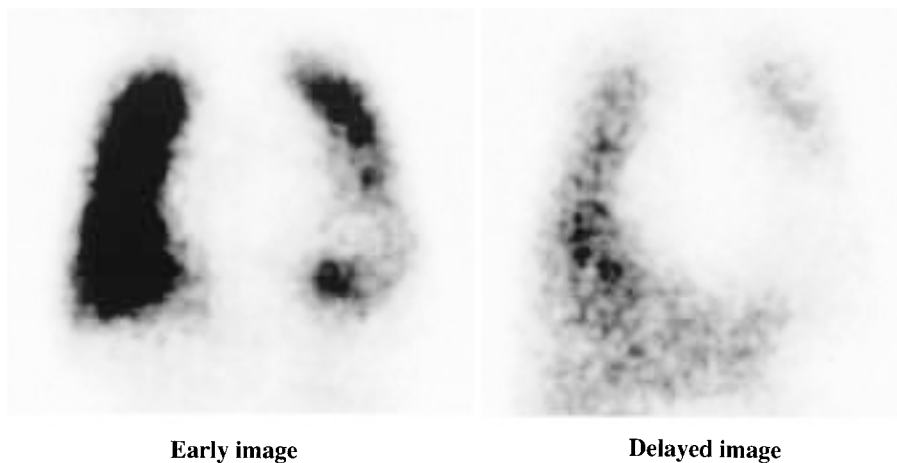
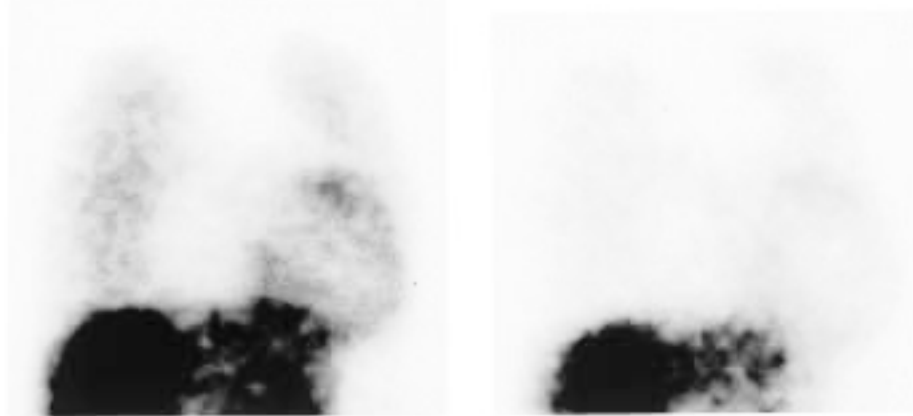


Fig. 6 Iodine-123 metaiodobenzylguanidine(MIBG)image in a 1-month-old male patient with ventricular septal defect and severe heart failure
 Iodine-123 MIBG uptake was diminished. Early H/M was 1.88, delayed H/M was 1.14 and %WR was 87.2%.
 Abbreviations as in Figs. 1, 2.

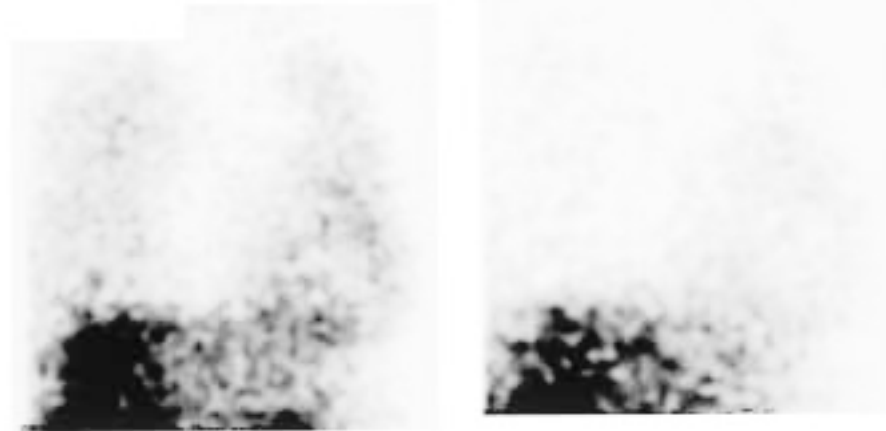
込み(uptake 1機構)の低下が考えられる。さらに貯蔵顆粒以外の取り込み(uptake 2機構)におけるクリアランスは、非常に速いため、全体の洗い出しが亢進することになると考えられる^{9,10)}。よって、遅延像の心交感神経末端においては、ノルエピネフリンの主な取り込み機序であるuptake 1機構の障害を反映すると考えられる¹¹⁾。これらの病態は心筋障害の重症化に伴う心筋リモデリングにおいて顕性化されると考えられる。

多岐にわたる小児期の慢性心不全例における¹²³I-MIBG定量的指標の問題点としては、心筋の関心領域をどこにするかという点がある。単心室など心内腔の拡大した例、右心不全例や左室の低形成を伴う例では、関心領域の取り方で評価が異なることになる。今回の検討においては、心エコー図や心室造影所見から推測した体循環を維持する心室筋の¹²³I-MIBG集積部を計測した。心房が拡大した例や右胸心などのように、心

First imaging



Second imaging
after 6 months



Early image

Delayed image

Fig. 7 Iodine-123 MIBG image in a 10-year-old female patient who suffered late cardiac death due to dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia

Iodine-123 MIBG uptake was diminished at first imaging. Early H/M was 2.30, delayed H/M was 2.31 and %WR was 32.5%. After 6 months, iodine-123 MIBG uptake was markedly diminished. Early H/M was 1.98, delayed H/M was 1.76 and %WR was 48.0% .
Abbreviation as in Figs. 1, 2, 6.

室の偏位した例では十分な注意が必要である。心房が拡大した例では心房を含んで関心領域を取ると過小評価になり、また、心筋の取り込みが著しく低下した例では、周囲の肺や肝を含めると過大評価になる。よって、関心領域の設定においては、胸部X線、心エコー図、造影所見などによる解剖学的異常を含めた考慮が必要であり、関心領域の設定は、主治医が行うことで、測定値の信頼性を高めることになると考えられる。

本研究の結果から、¹²³I-MIBG 定量的指標は多くの疾患群の予後を含めた重要度を的確に評価できると考えられた。小児期心不全の特徴は、左心機能が正常の右心不全例、心筋リモデリングの進行過程で心拡大を認めない例、また、心不全症状がなくとも突然死の原

因になる重篤な不整脈合併例などが含まれている点である。これらの病態において胸部X線、心電図および心エコー図では重症度評価ができないことがある。その点、¹²³I-MIBGによる定量的指標は客観的に計測値として求めることができる。本研究においても、心胸郭比0.6以下の症例に関して検討すると、心胸郭比と¹²³I-MIBGによる定量的指標の相関は認められないが、臨床的心不全の重症度評価と¹²³I-MIBGによる定量的指標は一致した傾向が得られた。

実際の検査は短時間のplanar像で評価することができるため、体格の小さい乳児例や重症例においても十分に可能である。本研究においても、重症例や年少例ではsingle photon emission computed tomographyによる

これらの成人例で示された数値が、本研究で考察した心不全重症例の指標に近似していることから、小児心不全例における心事故発生の危険因子として遅延像の $H/M < 1.8$ 、または $\%WR \geq 48\%$ が妥当な数値と考える。近年、重症の慢性心不全に対するカルベジロールなどの遮断薬の有用性が注目されている¹⁴⁻¹⁶。今後、小児期慢性心不全に対する¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標は、成人例¹³と同様に内科的治療戦略としての遮断薬の適応および効果判定の指標になることが期待される。

限界および問題点

本研究の限界および問題点として、限られた心不全例の対象であることから、年齢別、左心不全と右心不全および先天性と後天性の分類による評価ができなかったことが挙げられる。また、心不全の形態が多岐に及ぶため、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの定量

的指標と他の客観的な心機能評価との比較検討ができなかった。血中ノルエピネフリン、ヒト心房性Na利尿ペプチド、脳性Na利尿ペプチドなどの指標との比較は、小児例の報告がないことから重要であるが、今回は検討できなかった。

結 語

小児期心不全の重症例で¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの異常所見を認め、心交感神経機能異常が示唆された。¹²³I-MIBG定量的指標は臨床的心不全の重症度と相関を認め、治療計画の決定や重篤な心事故発生の予測因子になると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導いただいた埼玉県立循環器呼吸器病センター 今井嘉門先生、ご協力いただいた日本大学板橋病院アイソトープ検査室放射線技師の方々に深謝いたします。

要 約

目 的: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine(¹²³I-MIBG)心筋シンチグラフィによる心交感神経機能評価が、小児期心不全の重症度評価に有用であるか否かを検討した。

方 法: 対象は、心機能障害を認めた平均年齢 7.5 ± 6.1 歳(0-18歳)の33例である。疾患の内訳は、先天性心疾患15例、心筋症8例、心筋炎既往3例、アドリアマイシン心筋障害3例、原発性肺高血圧3例、Pompe病1例である。心不全の重症度は、度(経過観察例)8例、度(無症状+心不全治療例)9例、度(有症状+心不全治療例)10例、度(遠隔期死亡例)6例である。方法は、絶食安静時に¹²³I-MIBGを投与した15分後、3時間後に撮像を行った。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの定量的指標として、正面planar像で心/上縦隔カウント比(H/M)および洗い出し率(%WR)を求めた。

結 果: 遅延像のH/Mは、重症度分類 度 2.33 ± 0.22 、度 2.50 ± 0.34 、度 1.95 ± 0.61 、度 1.39 ± 0.29 で、有意に心不全重症度と関連した($p < 0.05$)。%WRは、重症度分類 度 $24.8 \pm 12.8\%$ 、度 $23.3 \pm 10.2\%$ 、度 $49.2 \pm 24.5\%$ 、度 $66.3 \pm 26.5\%$ で、心不全の重症化に伴い増加した($p < 0.05$)。小児期心不全の重症例で¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの異常所見を認め、心交感神経機能異常が示唆された。

結 論: ¹²³I-MIBGの定量的評価は心不全の重症度と相関を認め、治療計画の決定および重篤な心事故発生の予測因子になると考えられた。

J Cardiol 2000; 36(6): 387-395

文 献

1) Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with ¹³¹I iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; 21: 349-353

2) 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

J Cardiol 2000; 36: 387-395

- 3) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; **78**: 1192 - 1199
- 4) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanche D, Castaigne A, Syrota A: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; **33**: 471 - 477
- 5) Merlet P, Benvenuti C, Moysse D, Pouillart F, Dubois-Rande JL, Duval AM, Loisanche D, Castaigne A, Syrota A: Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1999; **40**: 917 - 923
- 6) Simmons WW, Freeman MR, Grima EA, Hsia TW, Armstrong PW: Abnormalities of cardiac sympathetic function in pacing-induced heart failure as assessed by [¹²³I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994; **89**: 2843 - 2851
- 7) Ogino H, Shiraishi T, Teraguchi M, Nogi S, Kobayashi Y: Studies on myocardial imaging by ¹²³I-MIBG in patients with Kawasaki disease. *Acta Cardiol Paed Jpn* 1996; **12**: 16 - 24 (in Jpn with Eng abstr)
- 8) Kondo C, Nakazawa M, Momma K, Kusakabe K: Sympathetic denervation and reinnervation after arterial switch operation for complete transposition. *Circulation* 1998; **97**: 2414 - 2419
- 9) 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
- 10) Morozumi T, Ishida Y, Tani A, Sato H, Matsuyama T, Ozaki H, Hori M, Kitabatake A, Kamada T, Kimura K, Nakamura Y, Kozuka T: Clinical significance of I-123 MIBG myocardial scintigraphy for evaluating the severity of congestive heart failure. *Kaku Igaku* 1991; **28**: 271 - 280 (in Jpn with Eng abstr)
- 11) Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tanoue P, Shinohara S: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* 1986; **27**: 84 - 89
- 12) Nishimura T, Sugishita Y, Sasaki Y: The results of questionnaire on quantitative assessment of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in heart failure. *Kaku Igaku* 1997; **34**: 1139 - 1148 (in Jpn with Eng abstr)
- 13) 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
- 14) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1349 - 1355
- 15) Buchhorn R, Bartmus D, Siekmeyer W, Hulpke-Wette M, Schulz R, Bursch J: Beta-blocker therapy of severe congestive heart failure in infants with left to right shunts. *Am J Cardiol* 1998; **81**: 1366 - 1368
- 16) Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, Pahl E, Orsmond GS, Gilbert EM, Lemes V: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; **18**: 269 - 274