

末期慢性心不全患者に対する外来 点滴治療

Infusion Therapy at Outpatient Clinic in Chronic End-Stage Heart Failure

西 清人
佐藤 幸人
宮本 忠司
谷口 良司
松岡 龍彦
桑原 康秀
磯田 圭
山根啓一郎
畠中 勉*
藤長 敬子*
藤原 久義
鷹津 良樹

Kiyoto NISHI, MD
Yukihito SATO, MD, FJCC
Tadashi MIYAMOTO, MD
Ryoji TANIGUCHI, MD
Tatsuhiko MATSUOKA, MD
Yasuhide KUWABARA, MD
Kei ISODA, MD
Keiichirou YAMANE, MD
Tsutomu HATAKENAKA
Keiko FUJINAGA
Hisayoshi FUJIWARA, MD, FJCC
Yoshiki TAKATSU, MD

Abstract

Objectives. To determine whether drug infusions at ambulatory clinic in patients with end stage congestive heart failure are safe and reduce the period of hospitalization.

Methods. Between May 2000 and November 2006, 21 ambulatory patients with end stage congestive heart failure were treated with infusions of the natriuretic peptide, carperitide (6 patients, 43 infusions of mean $0.033 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for mean 3.7 hr), the phosphodiesterase inhibitor, olprinone (19 patients, 75 infusions of mean $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for mean 3.8 hr), or the catecholamines, dopamine or dobutamine (5 patients, 89 infusions of mean $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for mean 3.2 hr).

Results. Systolic and diastolic blood pressure was lower after infusion of carperitide, whereas catecholamines increased systolic blood pressure and heart rate (all differences from baseline $p < 0.0001$). Olprinone changed neither blood pressure nor heart rate. No adverse effect was observed, including arrhythmias or change in blood pressure requiring cessation of drug infusion. Mean urinary output per infusion was 979 ml for carperitide, 720 ml for olprinone, and 594 ml for catecholamines. There was no correlation between mean urinary output and dose of furosemide administered during intermittent infusion therapy. There was a close correlation between pre-infusion blood pressure and urinary output (systolic: $p < 0.05$; diastolic: $p < 0.0001$). Infusion therapy reduced the length of hospitalization ($p < 0.05$) in 7 patients from April 2005.

Conclusions. Ambulatory, low-dose infusion therapy may not decrease the mortality of patients in end-stage congestive heart failure, but was safe and might represent an acceptable end-of-life therapeutic option.

J Cardiol 2007 May; 49(5): 251–258

Key Words

■ Heart failure ■ Natriuretic peptides, brain ■ Phosphodiesterase inhibitor
■ Drug therapy (catecholamine)

兵庫県立尼崎病院 循環器内科: 〒660-0828 兵庫県尼崎市東大物町1-1-1

Division of Cardiology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Hyogo

Address for correspondence: SATO Y, MD, FJCC, Division of Cardiology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Higashidaimotsu-cho 1-1-1, Amagasaki, Hyogo 660-0828; E-mail: cardioys@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Manuscript received January 31, 2007; revised February 27, 2007; accepted March 2, 2007

はじめに

慢性心不全は心筋梗塞などの虚血性心疾患や心筋疾患、弁疾患、先天性心疾患などのすべての器質的心疾患の終末的な病態である。末期には運動耐容能の低下を伴うため患者の生活の質(quality of life)は著しく低下し、全身状態の悪化から低栄養状態、感染症などを合併し入退院を繰り返す原因ともなる。また、致死的不整脈による突然死の頻度も高く、生命予後は極めて悪い。β遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性が示された今日でも、入退院を繰り返す慢性心不全患者の予後は悪性新生物の予後にも匹敵するといわれ、重症心不全患者では1回当たりの直接医療費は最高300万円近くに及ぶことがあり、社会的支出も莫大な金額となる。さらに、今後の高齢化社会においては有病率の増加が予想される¹⁾。

一方、がん患者ではターミナルケアの概念が社会的にも進んでいるのに対して、末期慢性心不全患者では、それに相当する領域がなかったのであるが、American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)2005慢性心不全ガイドライン改訂版では、終末期医療の概念が追加された²⁾。今後、この領域を検討することは社会的にも急務である。当院では入退院を繰り返す末期慢性心不全患者に対する外来での短時間点滴療法システムの2000年より検討中であり、試行錯誤の段階ではあるが、以下に現在までの成績を示し、今後検討すべき事柄について考察する。



Fig. 1 Patients underwent cardiac monitoring for the duration of the infusion

対象と方法

2000年5月-2006年11月に慢性心不全の治療ガイドラインに沿って治療しても、慢性心不全の悪化による入退院を繰り返し、入院が精神的、時間的、経済的に苦痛になってきた患者を対象とした。同意取得は入院中に行い、家族、本人両者からの承諾を得た。薬剤はヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(カルペリチド)、ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase: PDE)阻害薬(オルプリノン)、カテコラミンの中から収縮期血圧を考慮してドパミンまたはドブタミンを選択し、低用量で使用した。体重増加、臓器うっ血症状に応じて利尿薬であるフロセミドを側管投与した。点滴中は医療スタッフが心電図モニター、血圧モニターを用いて重篤な不整脈・過度の血圧の変動などが常にか常に監視した(Fig. 1)。安静時間が苦痛にならないように、外来での点滴は1回4時間前後とし、点滴中の飲水(200ml程度まで)と軽食も許可した。外来点滴通院の回数、間隔は臓器うっ血症状の有無により外来主治医が判断した。通常、週1回で行い、週2回の点滴でも自覚症状、臓器うっ血症状の改善がなく、症状の悪化がみられた場合は入院治療に変更した。統計処理はStatView Windows版を用いた。

Table 1 Patient characteristics

Number of patients	21
Male/female	12/9
Diagnosis	
Dilated cardiomyopathy	11
Ischemic heart disease	5
Hypertensive heart disease	1
Valvular heart disease	4
Age (yr)	70.9±10.3
Left ventricular ejection fraction (%)	38.8±18.3
a) Period of hospitalization before infusion (days)	80.7±68.1
b) Observation month before infusion (months)	25.1±21.7
a/b (days/month)	5.0±4.0
Brain natriuretic peptide (pg/ml)	763±803
Angiotensin converting enzyme inhibitor or	
angiotensin receptor blocker (%)	71
Beta-blocker (%)	19

Continuous values are mean±SD.

Table 2 Effect of the intermittent infusion

Variable	Carperitide 6 patients	Olprinone 19 patients	Dopamine or dobutamine 5 patients
Total infusions	43	75	89
Mean duration (hr)	3.7±0.6	3.8±0.5	3.2±1.3
Mean dose (μg/kg/min)	0.033±0.009	0.11±0.05	3.3±0.5
Furosemide (mg)	30±18	56±12	36±14
Body weight (kg)			
Pre-infusion	60.6±11.2	53.0±8.4	52.8±10.1
Post-infusion	59.7±11.0*	52.2±8.2*	52.2±9.8*
Systolic blood pressure (mmHg)			
Pre-infusion	116.3±18.3	113.7±18.4	104.8±10.1
Post-infusion	99.9±14.5*	114.6±18.2	115.3±14.3*
Diastolic blood pressure (mmHg)			
Pre-infusion	62.6±12.8	62.7±15.6	54.7±9.2
Post-infusion	52.7±9.9*	60.9±16.3	54.7±11.1
Heart rate (beats/min)			
Pre-infusion	70.4±13.9	73.5±18.9	68.1±13.5
Post-infusion	69.2±11.5	75.2±16.3	74.9±14.0*
O ₂ saturation (%)			
Pre-infusion	96.1±4.4	96.8±2.2	94.5±6.7
Post-infusion	95.8±4.0	96.8±2.3	94.2±7.7
Urinary output (ml)	979±733	720±414	594±371

Continuous values are mean±SD. * $p<0.0001$ vs pre-infusion.

Systolic and diastolic blood pressure was lower after infusion of carperitide, whereas catecholamines increased systolic blood pressure and heart rate (all differences from baseline $p<0.0001$). Olprinone changed neither blood pressure nor heart rate.

結 果

1. 外来点滴前後のバイタルサインの変動

21症例 (Table 1) から同意を得、合計207回外来点滴を行った (Table 2)。使用した薬剤はカルペリチド、オルプリノン、ドパミンまたはドブタミンであり、いずれも比較的低用量で使用した。薬剤間の群間比較、統計処理は重複例が含まれるため行っていない。カルペリチド群、オルプリノン群、カテコラミン群のいずれも平均3.2–3.8時間の点滴、フロセミドは平均30–56mg併用で、尿量は点滴中平均594–979mlが得られ、体重は点滴終了時にはいずれの薬剤群でも点滴開始時よりも有意に減少した (3群とも $p<0.0001$)。カルペリチド群では有意に収縮期血圧 ($p<0.0001$)、拡張期血圧 ($p<0.0001$) が低下したが、オルプリノン群では点滴前後で血圧、心拍数に有意な変化は認められな

かった。ドパミン群、ドブタミン群では収縮期血圧 ($p<0.0001$) と心拍数 ($p<0.0001$) が有意に増加した。いずれの投与群でも、不整脈の増加、過度の血圧変動による気分不良は発現せず、中断例もなかった。

2. 点滴中に得られた尿量と利尿薬、バイタルサインの関係

点滴中に得られた尿量は併用したフロセミドとの間に相関関係はなく ($p=0.36$)、点滴前収縮期血圧 ($p<0.05$)、拡張期血圧 ($p<0.0001$) と有意に相関した。

3. 短期効果と長期予後

2005年3月までは外来点滴治療はシステムとして十分に稼動しておらず、脱落例が多いために正確な短期成績の評価は不可能であった。システム化された2005年4月以降の7症例の詳細を Table 3 に示し、統

Table 3 Patients treated from 2005

Case		Before therapy				After therapy			
		Observation month	Mean period of hospitalization (days/month)	Mean number of hospitalizations (No/month)	Mean cost (thousand yen/month)	Observation month	Mean period of hospitalization (days/month)	Mean number of hospitalizations (No/month)	Mean cost (thousand yen/month)
1	62 yr, male VHD	6	7.0	0.50	234.3	13	0	0	25.0
2	78 yr, male IHD	12	7.0	0.50	329.6	3	0.6	0.33	122.8
3	77 yr, male VHD	7	10.7	0.42	305.4	8	5.6	0.12	99.0
4	80 yr, female VHD	41	3.3	0.34	73.6	7	6.4	0.85	193.4
5	58 yr, male DCM	11	8.2	0.54	138.6	10	5.2	0.50	141.3
6	70 yr, male DCM	35	7.0	0.17	—	72	0.8	0.04	—
7	82 yr, male IHD	79	3.0	0.08	525.0	18	0.4	0.05	45.9

VHD=valvular heart disease; IHD =ischemic heart disease; DCM=dilated cardiomyopathy.

計処理した成績を Fig. 2 に示す。外来点滴導入前後で月当たりの平均心不全入院日数は有意に改善した (6.6 ± 2.6 vs 2.7 ± 2.8 日/月, $p < 0.05$, 7例)。月当たりの心不全入院回数は、外来点滴導入前後で 0.36 ± 0.17 vs 0.27 ± 0.31 回/月と約 25% 減少したが、有意ではなかった(7例)。外来、入院合計の医療保険点数を 2005 年度以降の新規導入例に限定して計算した(6例)。月当たりの外来、入院合計平均保険点数は外来点滴導入前後で $26,778 \pm 15,932$ vs $10,461 \pm 6,225$ 点/月と約 60% 減少したが、有意ではなかった。

2006 年 11 月までに 21 症例中 10 例が死亡し、内訳は心不全死 6 例、突然死 3 例、悪性腫瘍による死亡 1 例であった。

考 察

末期の慢性心不全患者に対する外来点滴治療は 1990 年代より散見されるが³⁾、いずれも試験的なものであり、電子カルテやパスを用いてシステム化して継続するような検討は現在まで我々の知る限り行われていない。その大きな理由は以下のように 3 つあると思われる。1) 末期患者を対象とした場合、患者、家族の

疾患に対するとらえ方が一様でなく、人生観、価値観も異なるため、学問的見地からだけでこのようなシステムは論じられない。2) カテコラミンなどの点滴強心薬には心筋障害を生じる懸念があり、かえって予後を悪化させる可能性が指摘されている。3) 従来、理解しやすい客観的な治療指標がなかったことなどがある。以下に本システムが何を目標として、どのような検討課題が必要か個々の項目について考察する。

1. 外来点滴の正当性

従来、慢性心不全の領域にターミナルケアという概念はあまりないが、入退院を繰り返す患者と、その家族が精神的にも体力的にも徐々に疲弊していくのを目の当たりにして、入院治療の一部を外来でできないかと考えたことが発端である。起座呼吸が生じている患者は入院の絶対適応であるが、内服薬のみでは徐々に臓器うっ血症状を生じて再入院となる外来患者に、外来点滴を併用した。

個人の人生観、価値観が異なるため、末期心不全患者全員が対象にならないが、入退院が苦痛になり精神的、経済的、時間的に疲弊した患者と家族にこのよう

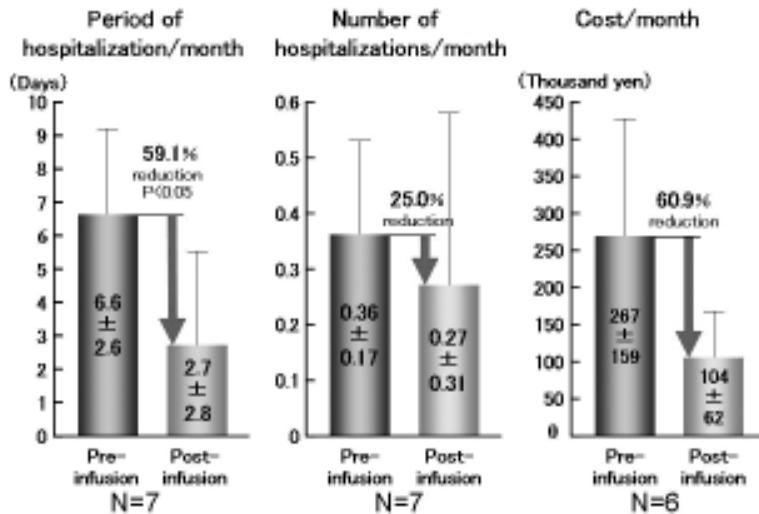


Fig. 2 Effect of the intermittent infusion on the number and period of hospitalizations and cost

In seven cases from April 2005, infusion therapy lowered the mean period of hospitalization (6.6 ± 2.6 vs 2.7 ± 2.8 days/month, $p < 0.05$).

なシステムを説明した場合、入退院を少しでも回避できるなら進んで参加したいという意見は多い。当院では本システムへの参加も中止も個人の意思を尊重している。Table 1の患者背景からもわかるようにほとんどの患者は高齢者で脳性ナトリウム利尿ペプチド値も高く、血圧低下や徐脈のために β 遮断薬は中断したか投与できなかった症例であった。また、21例中10例が最終的に死亡しており、極めて状態の悪い母集団であった。しかし今後、高齢化社会を迎え、医療費削減、入院回数の制限、在宅医療の推奨という社会的見地¹⁾からも末期患者に対する外来点滴のニーズは常にあると思われる。システムとして定着した2005年度からの症例では月当たりの平均心不全入院日数は有意に減少しており、平均心不全入院回数、平均保険点数も減少傾向を示している。このため、今後も継続して検討する正当性はあると考えている。月当たりの平均入院回数と平均保険点数が点滴導入前後で有意差がなかった原因としては、観察期間が長いため、症例によっては病態の自然悪化があったためと考えられた。

2. システムの構築

当初より外来看護師とともに点滴治療を行う構想でスタートしたが、2005年度になるまでは外来点滴有効例(入院回数の減少が期待できる症例)と思われても点滴が継続できなかったため、入院となる症例が続出した。外来点滴脱落例が続出した主な原因は、1)バイタルサインがモニターできる外来点滴専用の場所の確

保が困難であったこと、2)外来点滴を念頭においた外来担当医を決めてなかったので治療方針、入院基準に一貫性がなかったこと(週2回の点滴になると、外来主治医以外の曜日に患者が来院することもある)、3)点滴の予約システムがなく、診察の当日に点滴をするかしないかを決めていたことである。2005年度からは、専用のベッドを設け、外来点滴の担当医も決め、電子カルテで「外来心不全点滴予約枠」を作り、あらかじめ予約をとるようにしたところ、適応症例は全例継続することが可能となり、入院日数が有意に減少した。末期心不全患者ではカヘキシーをきたして車椅子で来院することも多く、家族の理解は絶対必要であると考えている。さらに全例、突然死の可能性も説明済みであったが、それでも自宅での最後を強く望む患者もいたことより、開業医との病診連携の必要性も感じた。

3. どの薬剤を何時間、どのような間隔で使用するか

以前よりカテコラミン製剤には、微小心筋障害の促進の可能性、心筋酸素消費量の増加、催不整脈作用が指摘されていたが、近年、大規模試験の結果をもとに点滴カテコラミンに生存率を悪化させる可能性のあることが報告され始め^{4,5)}、急性心不全のガイドラインも改定されつつある⁶⁾。しかし、現実的には末期慢性心不全患者は数月から年単位でカヘキシーとなって血圧も徐々に低下していくのが普通で、例えば全例カルペリチドのみで年単位の点滴を続行することは不可

能であり、非現実的である。実際、Table 2のようにカルペリチド群ではカテコラミン群より血圧が高く、体重も重い。この結果は、同一患者でも年月を経て重症になれば低血圧、低体重になり、血圧の有意な低下をきたすカルペリチド投与よりも血行動態に変化のない低用量オルプリノン、または有意に血圧を上昇させるカテコラミン投与へ薬剤がシフトした結果を反映したものである。本試験で点滴中の尿量が点滴前の血圧と相関したことも併せて考えると、点滴中血圧が保てる間はカルペリチドを用い、さらに末期になって血圧が保てないようになれば低用量オルプリノンを、低用量オルプリノンでも効果がみられなくなれば低用量のカテコラミンで昇圧を計る、というのが現実的ではないかと考えている。

また、過去に報告された外来間欠投与では薬剤を固定しているだけでなく、投与間隔も固定している³⁾。しかし、症例によっては年単位の経過中に内服薬が奏功して外来点滴が不要になる期間もみられた。そのような症例に漫然と週1、2回外来点滴をすることは患者自身も望まないことが多く、投与間隔の固定も長期間では非現実的である。したがって、体重増加、臓器うっ血症状により点滴回数を調整し、体重増加、臓器うっ血症状がなければ外来点滴は一時中断した。なお、平均4時間点滴という時間については、外来で患者が不快を感じることなくモニター下で安静にできる時間で、試験的に6-8時間の外来点滴を試みたところ、患者から安静時間が長すぎると不評であった。

4. 数時間の外来点滴でbeyond hemodynamic effectは期待できるか

PDE阻害薬⁷⁾、ナトリウム利尿ペプチド⁸⁾では、現在まで生存率の改善が示されたエビデンスはない。しかし、本研究では外来点滴治療することで入院日数の減少がみられ、さらに約4時間という短時間の点滴で多くの症例では効果(体重減少と自覚症状の改善)が1週間持続した(外来受診が1週間不要であった)ことより、外来点滴することで多少なりともbeyond hemodynamic effectともいえる臓器保護効果があるのではないかと推測できた。ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドは、血行動態改善作用、利尿作用以外に、心不全の心筋リモデリングに関連するレニン、アンジオテンシン、アルドステロン系、交感神経系、エンド

セリン-1に拮抗し、心筋リモデリング抑制作用が期待されている^{9,10)}。種池ら¹¹⁾もカルペリチド3時間の外来間欠投与で数日効果のあることを症例報告し、同様の考察をしている。PDE阻害薬であるオルプリノンについては、Sanadaら¹²⁾が短時間投与ではプレコンディショニング効果を示すことを報告し、慢性心不全に対する短時間間欠投与の可能性を考察している¹³⁾。さらには、慢性心不全ではサイトカイン系が亢進しており、心筋障害を生じる可能性もあるが、一般的にPDE阻害薬には炎症系サイトカイン抑制作用がある¹⁴⁾。そこで、実際の低用量外来点滴でのサイトカイン抑制作用を今回の外来点滴中、11回についてインターロイキン(interleukin-6: IL-6)、高感度C反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)を点滴前後と1週間後で測定したところ、点滴直後には血中濃度の有意な減少はなかったが、1週間後では有意に低下していた(IL-6: 点滴前 11.4 ± 8.6 vs 点滴1週間後 4.3 ± 3.6 pg/ml, $p < 0.05$; 高感度CRP: 点滴前 0.63 ± 0.52 vs 点滴1週間後 0.34 ± 0.29 mg/ml, $p < 0.05$)¹⁵⁾。オルプリノンの4時間外来点滴に1週間後、IL-6とCRP抑制作用があるというこの現象は、4時間の点滴で1週間患者が症状的に安定するという現象に合致する。今回は用いなかったが、同じPDE阻害薬であるミルリノンについては、是恒ら¹⁶⁾が、4時間の間欠投与により脳性ナトリウム利尿ペプチド値が3日後まで低下し、6日後に前値に戻る傾向を報告している。

5. 今後の非侵襲的治療指標

従来点滴心不全薬の評価はSwan-Gantzカテーテルなどの血行動態評価を用いることが多く、外来で利用できる簡便な非侵襲的指標がなかったのであるが、当院では最近の試みとして、迅速測定機器を用いてベッドサイドでリアルタイムに「心負荷の指標」である血中脳性ナトリウム利尿ペプチドを測定し、治療指標として使用可能か現在検討している^{17,18)}。さらに、今後の非観血的指標としてバイオインピーダンスがあり¹⁹⁾、心拍出量と全末梢血管抵抗をリアルタイムに測定できる。これらの非侵襲的指標を組み合わせることで、将来的にはより安全で詳細な外来点滴メニューの検討、さらには外来点滴の無効症例の早期把握、突然死の予測も可能と考えられる。

6. 外来点滴にも反応しない予後不良症例と今後の検討課題

前述のように2005年度以降の症例は全体として入院日数が有意に減少したが、全例に有効なわけではなく、個々の症例をみると外来点滴後も月当たりの平均入院日数が減少しない症例もみられた(**Table 3**の症例4)。このような治療不反応群をどのように治療するかは今後の課題であるが、かなり予後不良であることが予測されるためチームワークにより集中的な管理が必要である。

以上、入退院を繰り返す末期慢性心不全患者に対する外来での点滴治療の可能性を述べた。他の検討課題として、エビデンスとして研究するにはさらに多くの症例、または他の施設での検討により入院回数の減少、

コスト減少、生活の質の上昇などを統計的に検証しなければならない。一方、社会的にこのシステムが受け入れられるならば、院内、院外チームワークによりシステムを常に改善、標準化していく必要がある。とくに今後、高齢化社会を迎えるにあたって、高齢者では多少の認知症や筋力低下があっても、自宅では比較的日常生活動作が保たれていることもあり、在宅医療への応用も視野に入れて、外来点滴の意義を検討中である²⁰⁾。

結 論

入退院を繰り返す末期慢性心不全患者に対する外来点滴の安全性、入院日数減少効果が示され、終末期医療としての可能性が示された。

要 約

目 的: 入退院を繰り返す末期慢性心不全患者に対する外来点滴の効果を検討した。

方 法: 2000年5月-2006年11月に慢性心不全による入退院を繰り返す末期心不全患者21症例を対象に、外来で約4時間、207回外来点滴を行った[カルベリチド(6症例43回、平均0.033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)、オルプリノン(19症例75回、平均0.11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)、ドパミンまたはドブタミン(5症例89回、平均3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)]。体重増加、臓器うっ血症状に応じてフロセミド静脈投与を併用した。

結 果: カルベリチド群では有意に収縮期血圧($p < 0.0001$)、拡張期血圧($p < 0.0001$)の低下がみられたが、オルプリノン群では点滴前後で血圧、心拍数に有意な変化は認められなかった。ドパミン群、ドブタミン群では収縮期血圧($p < 0.0001$)と心拍数($p < 0.0001$)の有意な増加を認めた。いずれの群も不整脈の増加、過度の血圧変動による気分不良は認められず、中断例は1例も認められなかった。点滴中に得られた尿量と併用したフロセミドの間に相関関係はなく($p = 0.36$)、点滴前収縮期血圧($p < 0.05$)、拡張期血圧($p < 0.0001$)と有意な相関を認めた。2005年4月-2006年11月に外来点滴した症例については脱落例もなく、外来点滴導入前後で月当たりの平均心不全入院日数は有意に改善した(外来点滴導入前の入院日数/観察期間 = 6.6 ± 2.6 日/月 vs 外来点滴導入後の入院日数/観察期間 = 2.7 ± 2.8 日/月, $p < 0.05$, 7例)。有意ではないが、月当たりの心不全入院回数は、外来点滴導入前後で 0.36 ± 0.17 vs 0.27 ± 0.31 回/月と約25%減少し(7例)、月当たりの外来、入院合計平均保険点数は外来点滴導入前後で $26,778 \pm 15,932$ vs $10,461 \pm 6,225$ 点/月(6例)と約60%減少した。

結 論: 入退院を繰り返す末期慢性心不全患者に対する外来点滴の安全性、入院日数減少効果が示され、終末期医療としての可能性が示された。

J Cardiol 2007 May; 49(5): 251-258

文 献

- 1) 和泉 徹: なぜ、今、疾病負担の軽減なのか、またなぜ予防なのか. *in* 心不全を予防する(和泉 徹, 筒井裕之 監修). 中山書店, 東京, 2006; pp 2-11
- 2) 小澤竹俊: ターミナル患者への対応. *in* 心不全を予防する(和泉 徹, 筒井裕之 監修). 中山書店, 東京, 2006; pp 343-350
- 3) Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiadu M: Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in

- the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 47G-58G
- 4) O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM: Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; **138**: 78-86
 - 5) Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group: In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: An analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 57-64
 - 6) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**: 384-416
 - 7) Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M; Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators: Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **287**: 1541-1547
 - 8) Publication Committee for VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritides vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **287**: 1531-1540
 - 9) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, Sugawara A, Okumura K, Obata K, Sonoda R, Ban T, Yasue H, Imura H: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: Beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; **76**: 115-124
 - 10) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, Horie H, Ohnishi M, Kinoshita M: Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1820-1826
 - 11) 種池 学, 久米清士, 片岩秀朗, 小向賢一, 山戸昌樹, 佐々木典子, 山元博美, 廣岡慶治, 陳 若富, 川口義廣, 是恒之宏, 楠田英雄, 安村良男: カルベリチドの間歇投与が有効であった陳急性広範囲心筋梗塞の1例. *呼吸と循環* 2006; **54**: 211-215
 - 12) Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ, Asanuma H, Node K, Takashima S, Asakura M, Ogita H, Liao Y, Sakata Y, Fukushima T, Yamada J, Shinozaki Y, Kuzuya T, Mori H, Terada N, Hori M: Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: The role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase. *Circulation* 2001; **104**: 705-710
 - 13) 真田昌繭, 北風政史: 強心薬に心保護効果があるか. *呼吸と循環* 2004; **52**: 891-896
 - 14) Matsumori A, Ono K, Sato Y, Shioi T, Nose Y, Sasayama S: Differential modulation of cytokine production by drugs: Implications for therapy in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; **28**: 2491-2499
 - 15) 佐藤幸人, 鷹津良樹, 山田 亮, 谷口良司, 永井康三, 牧山 武, 松森 昭: 重症心不全患者における外来でのolprinone短時間点滴投与. *J Cardiol* 2002; **40** (Suppl I): 454 (abstr)
 - 16) 是恒之宏: 慢性心不全におけるミルリノン間欠投与方法. *in* PDE阻害薬の使い方: ミルリノンの基礎から臨床まで (児玉和久 監修). *メディカルレビュー社*, 東京, 2006; pp 96-104
 - 17) 佐藤幸人, 宮本忠司, 谷口良司, 桑原康秀, 磯田 圭, 松岡龍彦, 西 清人, 山根啓一郎, 北 徹, 鷹津良樹: 迅速測定機器PATHFASTを用いた非虚血性急性心不全治療評価の可能性について. *呼吸と循環* 2006; **54**: 777-783
 - 18) 桑原康秀, 佐藤幸人, 北 徹, 藤原久義, 鷹津良樹: ベッドサイド迅速測定機器PATHFAST. *日本臨床* 2007; **65** (Suppl 4): 460-464
 - 19) Nohria A, Mieleniczuk LM, Stevenson LW: Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 32G-40G
 - 20) 清水祐司, 西永正典: 高齢者への対応. *in* 心不全を予防する (和泉 徹, 筒井裕之 監修). *中山書店*, 東京, 2006; pp 330-335