

β 遮断薬抵抗性慢性心不全急性増悪症例に対する PDE III 阻害薬と低容量ドブタミンの併用療法の有効性についての検討

Acute Efficacy of Combined PDE III-Inhibitor and Low-Dose Dobutamine Therapy in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure Receiving Beta-blocker

渡邊 裕太¹ 梶本 克也^{1,*} 萩原 誠久² 川名 正敏¹ 笠貫 宏²

Hirota WATANABE, MD¹, Katsuya KAJIMOTO, MD^{1,*}, Nobuhisa HAGIWARA, MD², Masatoshi KAWANA, MD, FJCC¹, Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC²

¹ 東京女子医科大学附属青山病院循環器内科, ² 東京女子医科大学循環器内科

要 約

目的 慢性心不全に対する β 遮断薬療法は欧米のいくつかの大規模臨床試験により慢性心不全症例の症状および予後を改善することが明らかにされている。しかし、 β 遮断薬導入後の慢性心不全急性増悪症例に対する治療戦略は十分確立されていない。このため、今回我々は β 遮断薬内服後の慢性心不全急性増悪に対して、入院時よりスワングンツカテーテルを用いて血行動態を評価しながら、ドブタミン (dobutamine: DOB) 単剤および DOB とホスホジエステラーゼ III 阻害薬 (Phosphodiesterase III inhibitor: PDE III 阻害薬) の併用療法の急性期血行動態に対する有効性を評価した。

方法 β 遮断薬導入後慢性期 (3 ヶ月以降) の慢性心不全急性増悪症例 (平均左室駆出率 = $21 \pm 6\%$, New York Heart Association IV) に対してスワングンツカテーテル挿入して DOB 単剤をまず投薬してその急性期血行動態を評価した連続 18 例を対象とした。DOB 投与後心不全の改善を認めない場合は、DOB + PDE III 阻害薬の併用療法を行い、DOB 単剤、DOB + PDE III 阻害薬の併用療法の急性期血行動態に対する有効性を評価した。

結果 β 遮断薬抵抗性慢性心不全症例に対して、DOB 単剤で改善したのは 18 例中 4 例 (22%) のみであった。残りの 14 例 (78%) に対して低容量 DOB + PDE III 阻害薬の併用療法を行い、14 例中 10 例 (71%) にて血行動態の有意な改善 (肺動脈楔入圧 < 16 mmHg) を認めた。さらに、低容量 DOB + ミルリノンと低容量 DOB + オルプリノンの血行動態に対する変化を比較したが、この 2 剤にて肺動脈楔入圧と心係数に対する変化に有意な相違は認めなかった。

結語 β 遮断薬慢性投与後の慢性心不全の急性増悪症例 (NYHA IV) に対する低容量 DOB + PDE III 阻害薬併用療法の有効性が極めて高いことが示唆された。

<Keywords> Heart failure, treatment
Hemodynamics
Betaadrenergic receptor agonists

Phosphodiesterase inhibitors
Cardiomyopathies, dilated

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 148–154

はじめに

慢性心不全に対する β 遮断薬療法は欧米の大規模臨床試験により慢性心不全症例の症状および予後を改善することが明らかにされてきている¹⁻³⁾。しかし、Packerらはカルベジロール投薬後約6 ヶ月で14%の患者に心事故による入院を認めていると報告しており⁴⁾、また本邦においても β 遮断薬導

入後慢性期に心不全急性増悪で再入院する症例は少なくとも5%存在すると報告されている⁵⁾。さらに、我々の施設においても慢性心不全症例の18%の症例がカルベジロールの導入不可能または経過中に中止していることを報告している⁶⁾。最近、 β 遮断薬導入後慢性期の心不全増悪に対する治療としてミルリノンとドブタミンを使用した場合の血行動態に及ぼす効果が検討され、ドブタミンよりも β 受容体を介さないホスホジエステラーゼ III 阻害薬 (Phosphodiesterase III inhibitor: PDE III 阻害薬) の方が1回心拍出量を上昇させ、さらに肺動脈楔入圧を下げると報告されている⁷⁾。また、

* 東京女子医科大学附属青山病院循環器内科
107-0061 東京都港区北青山 2-7-13
E-mail: kkajimoto@gmail.com
2007年12月17日受付, 2008年3月6日改訂, 2008年3月10日受理

LIDO Studyでは、 β 遮断薬抵抗性慢性心不全急性増悪症例に対して β 遮断薬内服下でのPDE III阻害薬による急性期血行動態への有効性が高いことが示唆されている⁸⁾。さらに、OPTIME-CHF Studyでは β 遮断薬抵抗性慢性心不全急性増悪症例に対して、心不全急性増悪で入院後に β 遮断薬を中止しないことと β 遮断薬内服継続中にはPDE III阻害薬が有効な薬剤であることが示唆されている⁹⁾。このように、 β 遮断薬導入後の慢性心不全急性増悪に対する治療としてドブタミンよりも β 受容体を介さないPDE III阻害薬の有効性が優れているという報告があり、我々の施設においても重症心不全におけるドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法の有効性を報告している^{10,11)}。しかし、このような β 遮断薬投与後の慢性心不全急性増悪症例に対する治療戦略についてはこれまでに報告がない。このため、今回我々は β 遮断薬内服後の慢性心不全急性増悪症例に対して、スワングンツカテーテルにより血行動態を評価しながら、ドブタミン単剤およびドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法の急性期血行動態に対する効果を検討したため報告する。

対象と方法

対象は、 β 遮断薬導入後慢性期(3ヵ月以降)にNew York Heart Association (NYHA) IVの慢性心不全急性増悪で2002年4月から2004年4月の期間に入院した重症心不全の症例(平均左室駆出率[left ventricular ejection fraction: LVEF] = $21.0 \pm 5.6\%$)に対してスワングンツカテーテル挿入後にまずドブタミンを投薬してその急性期効果を評価できた連続18例である。ドブタミン投与後に心不全の改善を認めない場合は低容量ドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法を行い、ドブタミン単剤および低容量ドブタミン+PDE III阻害薬の併用療法の急性期血行動態に対する効果を検討した。なお、ドブタミン単剤の投薬量については、 β 遮断薬投薬後の慢性心不全急性増悪症例に対するドブタミンの急性効果はドブタミン $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上にしても血行動態に対する急性効果はあまり期待できないことが報告されているため^{12,13)}、本研究ではドブタミン単剤の投薬量は $3\text{--}5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に設定した。また、ドブタミン+PDE III阻害薬の併用療法でのドブタミンの投薬量は、PDE III阻害薬を導入して徐々に増量時に血行動態を確認しながらできる限り減量していき、ドブタミンの最低投薬量になるように調節した。

薬物療法の急性期有効性の効果判定として、投薬後48

時間以内に肺動脈楔入圧が 16 mmHg 未満かつ患者の自覚症状がNYHA IVからIII以下へ改善を認めた場合に有効と定義した¹⁴⁾。また、入院時に急性冠動脈症候群、急性・慢性腎不全、および心原性ショックによる心不全と判断された症例は除外した。なお、本研究の対象症例に対しては人格権を尊重しかつ入院時にその検査および治療内容について詳細に説明をした後に同意を取得した。

測定値はすべて平均 \pm 標準偏差で示し、統計は群間の比較にはStudent's T検定を、割合には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結果

1. 患者背景

全症例の患者背景をTable 1に示す。全症例において、すでに β 遮断薬が導入されたNYHA IVの慢性心不全急性増悪であった。性別は男性13例、女性5例であり、平均年齢は55歳、全症例において心臓エコー検査でLVEF30%以下の低左室収縮機能低下を認めた。基礎心疾患は、拡張型心筋症12例、虚血性心疾患4例、弁膜症疾患2例であった。また、入院時の心臓超音波検査ではLVEF = $21 \pm 6\%$ 、Left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) = $69 \pm 10 \text{ mm}$ であった。また、入院時スワングンツカテーテル検査所見をTable 2に示す。

2. ドブタミン単剤の急性期血行動態に対する効果

連続18症例に対してドブタミン単剤投薬(平均 $4.01 \pm 0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)をしたところ、肺動脈楔入圧は $28 \pm 6 \text{ mmHg}$ から $21 \pm 6 \text{ mmHg}$ へ、心係数は $1.56 \pm 0.38 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ から $1.97 \pm 0.32 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ へ改善を認めた(Fig. 1A, Table 2)。この18例中、ドブタミン単剤投薬にて48時間以内に肺動脈楔入圧が 16 mmHg 未満で自覚症状がNYHA-III度以下へ改善を認めた症例は4例であった(Fig. 3)。さらに、ドブタミン単剤が有効性を示した4症例と無効症例の14症例の入院時背景を比較検討したが、いずれも統計学的有意差を認めなかった。

3. PDE III阻害薬と少量ドブタミンの併用療法の急性期血行動態に対する効果

ドブタミン単剤投薬後48時間以内に有効性を認めなかった14例においてPDE III阻害薬の併用療法を速やかに導入した。PDE III阻害薬はミルリノンとオルプリノンがそれぞれ7症例ずつ投薬された。これら14症例においてはドブタミ

Table 1 Clinical Characteristics at baseline.

No.	Age	Gender	Underlying Heart Disease	NYHA	LVDd, mm	LVEF, %	LVFS, %	BNP, pg/mL	β -blocker	ARB/ACE
1	36	M	I-DCM	4	86	20	8	1,100	+	+
2	31	M	I-DCM	4	60	28	13	377	+	+
3	35	M	OMI	4	70	15	6	330	+	+
4	42	M	I-DCM	4	70	16	5	690	+	-
5	43	M	I-DCM	4	80	25	10	756	+	+
6	28	F	D-HCM	4	60	15	7	1,890	+	+
7	34	F	I-DCM	4	64	20	8	880	+	+
8	67	M	D-HCM	4	82	21	12	220	+	+
9	70	F	I-DCM	4	63	15	11	949	+	+
10	52	M	OMI	4	64	25	16	719	+	-
11	70	M	OMI	4	61	29	18	513	+	+
12	82	M	OMI	4	68	26	14	1,995	+	+
13	78	F	VCM (post DVR)	4	82	10	7	3,140	+	+
14	58	M	I-DCM	4	80	20	9	1,156	+	-
15	67	M	I-DCM	4	87	19	16	5,271	+	+
16	84	F	VCM	4	56	30	18	2,090	+	+
17	53	M	I-DCM	4	57	23	15	1,530	+	-
18	67	M	I-DCM	4	60	26	16	1,340	+	+
Mean \pm SEM	55 \pm 18				69 \pm 10	21 \pm 6	11 \pm 4	1,385 \pm 1,224		

NYHA: New York Heart Association, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVFS=left ventricular fractional shortening, BNP=brain natriuretic peptide, ARB=angiotensin II receptor, ACE=angiotensin-converting enzyme, M: male, F: female, I-DCM: Idiopathic dilated cardiomyopathy, OMI: old myocardial infarction, D-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, VCM: valvular cardiomyopathy.

Table 2 Hemodynamic effects of dobutamine and the combined therapy of dobutamine and PDE III inhibitors.

Hemodynamic Parameters	Baseline (n = 18)	Dobutamine (n = 18)	Dobutamine + PDE III inhibitor	
			Dobutamine + Milrinone (n = 7)	Dobutamine + Oiprinone (n = 7)
HR, bpm	88 \pm 13	85 \pm 12	87 \pm 10	81 \pm 9
S-BP, mmHg	103 \pm 21	101 \pm 16	94 \pm 11	99 \pm 14
D-BP, mmHg	69 \pm 11	66 \pm 10	61 \pm 9	65 \pm 11
RAP, mmHg	14 \pm 7	11 \pm 5	7 \pm 3*	6 \pm 1*
S-PA, mmHg	52 \pm 10	45 \pm 9	33 \pm 9*	36 \pm 4*
D-PA, mmHg	28 \pm 5	22 \pm 7	17 \pm 8*	16 \pm 3*
PCWP, mmHg	28 \pm 6	21 \pm 6	15 \pm 3*	14 \pm 2*
Cardiac Index, ℓ /min/m ²	1.56 \pm 0.38	1.97 \pm 0.32*	2.30 \pm 0.25*	2.27 \pm 0.38*

Mean \pm SEM, *p < 0.05 versus baseline.

HR: heart rate, S-BP: systemic blood pressure, D-BP: diastolic blood pressure, RAP: right atrial pressure, S-PA: systolic pulmonary artery pressure, D-PA: diastolic pulmonary artery pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, bpm: beat per minute.

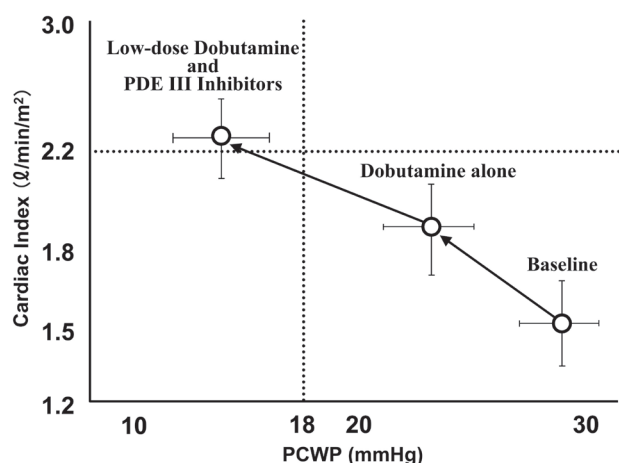


Fig. 1A Peak drug effects.

Cardiac index plotted as a function of PCWP before and after administration of dobutamine and a combined therapy of low-dose dobutamine and PDEIII inhibitors.

PCWP: pulmonary capillary wedge pressure.

ン単剤にて肺動脈楔入圧は 29 ± 5 mmHgから 23 ± 4 mmHgへ、心係数は 1.55 ± 0.32 l/min/m²から 1.95 ± 0.32 l/min/m²と十分な血行動態の改善を認めなかった。しかし、ミルリノン (平均 0.16 ± 0.07 μg/kg/min) またはオルプリノン (平均 0.08 ± 0.04 μg/kg/min) を併用したところ、肺動脈楔入圧はそれぞれ 15 ± 3 mmHg, 14 ± 2 mmHgへ、心係数はそれぞれ 2.30 ± 0.25 l/min/m, 2.27 ± 0.38 l/min/m²へと著明な改善を認めた (Fig. 2A, Table 2)。また、併用療法時のドブタミンの投薬量は平均 1.98 ± 0.42 μg/kg/minであった。ドブタミン単剤により心係数は $+30.4 \pm 26.9\%$ 、肺動脈楔入圧は $-28.1 \pm 16.3\%$ の改善を認め、ドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法では心係数は $+52.4 \pm 27.4\%$ 、肺動脈楔入圧は $-48.8 \pm 9.9\%$ の改善を認めた。ドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法は、ドブタミン単剤に比較して有意に心係数および肺動脈楔入圧の改善を認めた (Fig. 1B)。最終的に低容量ドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法を開始して48時間以内に有効性を認めたのは10症例 (71%) であり、残りの4症例はmechanical supportを必要とした (Fig. 3)。

4. ミルリノンとオルプリノンの急性期血行動態への効果の相違について

本研究では、7例がミルリノン、7例がオルプリノンを投薬した。ミルリノンと低容量ドブタミンの併用療法における心係数の上昇は $+61.6 \pm 29.0\%$ 、肺動脈楔入圧の低下は $-46.6 \pm 10.1\%$ となり、オルプリノンと低容量ドブタミンの併用療法に

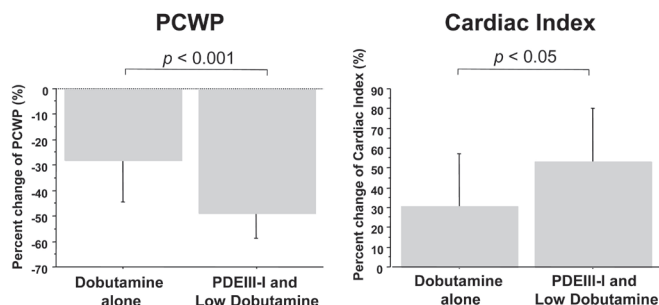


Fig. 1B Comparison between Dobutamine alone and Combination therapy of PDE III inhibitors addition to Low-dose Dobutamine on PCWP and Cardiac Index.

PCWP: pulmonary capillary wedge pressure.

おける心係数の上昇は $+43.0 \pm 25.5\%$ 、肺動脈楔入圧の低下は $-51.0 \pm 10.1\%$ であった。各薬剤による効果の有意な差は認めなかった (Fig. 2A, 2B)。

考 察

本研究は、拡張型心筋症に対してβ遮断薬投薬後の慢性心不全急性増悪 (NYHA IV) 症例に対して、スワンガンツカテーテルを用いて血行動態を評価しながらドブタミン単剤または低容量ドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法の急性期血行動態に対する効果を評価した前向き臨床研究である。この研究では、β遮断薬投薬後の重度慢性心不全急性増悪症例に対して低容量ドブタミンとPDE III阻害薬の併用療法の急性期血行動態に対する有効性は高いことが示された。さらに、PDE III阻害薬とドブタミンの併用療法時のドブタミンの投薬量は、低容量にて十分効果が期待できる可能性があることも示唆された。

1. β遮断薬導入後の慢性心不全急性増悪症例に対するドブタミン単独療法

β遮断薬導入後の慢性心不全急性増悪に対する薬物療法としてミルリノンまたはドブタミンを投薬した場合に血行動態におよぼす効果について、ドブタミンよりもβ受容体を介さないPDE III阻害薬の方が1回心拍出量を上昇させ、さらに肺動脈楔入圧を下げるため有効性が優れていると報告されている⁷⁾。また、LIDO Studyではβ遮断薬投薬症例と未投

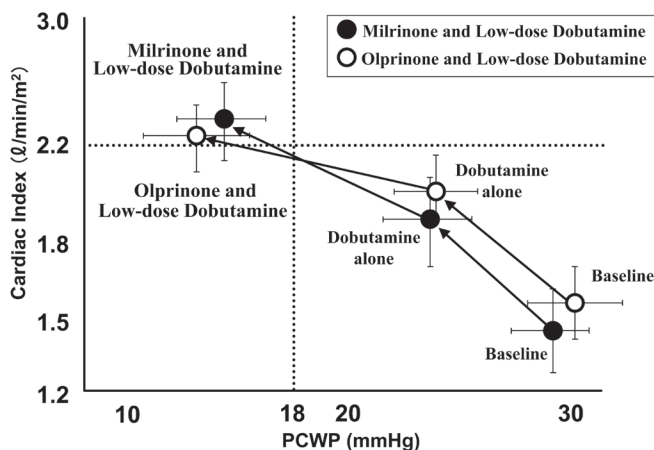


Fig. 2A Peak drug effects. Cardiac index plotted as a function of PCWP before and after administration of dobutamine and a combined therapy of low-dose dobutamine and PDEIII inhibitors (Milrinone versus Olprinone). PCWP: pulmonary capillary wedge pressure.

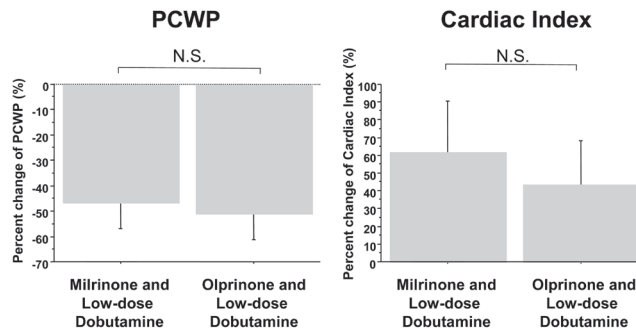


Fig. 2B Effects of Milrinone and Olprinone addition to Low-dose Dobutamine on PCWP and Cardiac Index. PCWP: pulmonary capillary wedge pressure.

薬症例におけるレボシメندانとドブタミンの投薬後の血行動態を比較検討し、 β 遮断薬投薬症例に対する血行動態の効果はドブタミン投薬と比べてレボシメندانの方が心拍出量と肺動脈楔入圧を有意な改善を示すことが報告されている¹⁵⁾。さらに、ドブタミン単剤の投薬量については β 遮断薬慢性投薬された慢性心不全症例に対するドブタミンの急性血行動態に対する有効性はドブタミンを $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上に増量してもその効果は期待できないことが報告されているため^{12,13)}、本研究におけるドブタミン単剤投薬時の投薬量は $3\text{--}5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と設定した。本研究では β 遮断薬導入後の慢性心不全急性増悪症例に対して平均 $4.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のドブタミン単剤にてその有効性を評価したが、有意な血圧の低下、腎機能の増悪および心室性不整脈の出現および増悪はほとんど認めなかったが、ドブタミン単剤投薬後48時間以内に急性期血行動態および自覚症状に対して有効性を示したのは18症例中4症例のみであった。この結果はこれまでの報告⁷⁾とほぼ同等な結果であり、 β 遮断薬導入後の慢性心不全急性増悪症例に対するドブタミン単剤では効果不十分であることが示されたことになると考えるが、本研究におけるドブタミン単剤での平均投薬量が $4.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と少ないことから、ドブタミン単剤の有効性および限界についてはさらなる検討が必要である。

2. PDE III 阻害薬と低容量ドブタミンの併用療法の有効性

β 遮断薬導入後の慢性心不全の急性増悪症例に対して、低容量ドブタミンにPDE III 阻害薬を併用することにより肺動脈楔入圧を有意に低下させ慢性心不全急性増悪の血行動態および自覚症状の改善に対して有効であった。PDE III 阻害薬の作用機序は、 β 受容体を介さずに細胞内cAMP濃度を上昇させ Ca^{2+} イオンを動員することにより強心作用と血管拡張作用を併せ持つことが特徴であるが、本研究のような重症心不全症例では細胞内cAMP濃度も枯渇している可能性があるためPDE III 阻害薬のみでの心筋および血管平滑筋への効果は十分ではない可能性があると考えられている。しかし、PDE III 阻害薬にわずかな β 刺激薬を併用することにより心筋および血管平滑筋細胞内のcAMP濃度は有意に上昇して心不全の病態に影響を与える可能性が示唆されている¹⁶⁻¹⁸⁾。Jhaveriらは、動物実験で肺細小動脈に対するカテコラミン製剤とミルリノン併用し効果の比較検討をみた研究において、ミルリノンと少量の β 1刺激薬の併用が強心作用のみでなく血管拡張作用に対しても相乗的な効果が期待できること報告しており²⁰⁾、PDE III 阻害薬と併用時のドブタミンの投薬量については、単剤で投薬する場合よりかなり低容量でも十分な効果が期待できることが示唆された。しかし、この併用療法における各薬剤の至適投薬量を検討するためにはさらなる臨床研究が必要と考える。

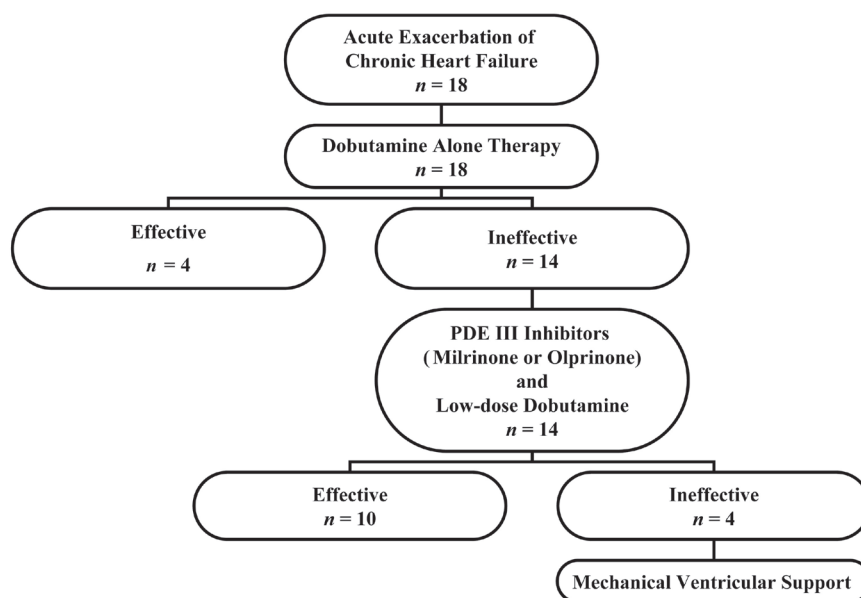


Fig. 3 Overview of acute efficacy of dobutamine alone or a combined therapy of low-dose dobutamine and PDEIII inhibitors for patients with acute exacerbation of chronic heart failure.

3. ミルリノンとオルプリノンの相違について

本邦で使用可能なPDE III 阻害薬はミルリノンとオプリノンがあり、この2剤では血管拡張作用に差異が認められるため、投薬量および適応について考慮すべきという報告がある^{20,21)}。しかし、今回の研究ではこの2剤の血行動態への効果には有意な差を認めなかった。この原因として、対象疾患の相違、PDE III 阻害薬投薬方法や投薬量の相違、治療手順の相違、さらにPDE III 阻害薬単剤とドブタミンとPDE III 阻害薬の併用療法の相違などがあるため、以前の臨床研究の所見と比較検討することは難しいと考える。このため、両薬剤の薬効評価については今後のさらなる詳細な研究が必要である。

4. PDE III 阻害薬単剤投与方法について

今回の研究では、PDE III 阻害薬単剤の急性期血行動態への効果については評価していないためその有効性については言及できないが、LIDO Studyでは β 遮断薬抵抗性慢性心不全急性増悪症例に対して β 遮断薬内服下でのPDE III 阻害薬による急性期血行動態への有効性が高いことが示唆されている⁸⁾。さらに、OPTIME-CHF Studyでは入院後に β 遮断薬の中止した群と継続した群の2群間における退院後60日間の死亡を検討し、入院後 β 遮断薬中止した群の死亡率が17.0%であったのに対し、 β 遮断薬継続群の場合は7.9%

と有意に低値であった⁹⁾。つまり、PDE III 阻害薬単剤は急性期血行動態および慢性期予後への有効性も期待できるため、入院時の収縮期血圧が低くなく、また腎機能障害を認めない β 遮断薬投与後の慢性心不全急性増悪症例に対してまずPDE III 阻害薬単剤を投薬して、その効果を確認してから低容量のドブタミンの併用療法を検討することが今後の課題であると考ええる。

5. 本研究の限界

本研究は前向き臨床研究ではないためドブタミンの導入量、最大投薬量、有効性の判断、併用薬剤の選択などはすべて個々の医師の裁量に任されていた。また、ドブタミン単剤の平均投薬量は $4.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と少ないためドブタミン単剤の急性期有効性については十分評価できなかったと考えられた。さらに、急性期の血行動態の評価のため観血的にスワンガンツカテーテルを挿入後に各薬剤の評価をしたため、症例数が限られていた。このため、ドブタミンの投薬量による効果の相違やミルリノンとオルプリノンのPDE III 阻害薬の相違による詳細な血行動態の評価をするためには、前向きでさらに多くの症例で検討する必要があると考えられる。

結 論

β 遮断薬慢性投与後の慢性心不全急性増悪の症例に対

する治療戦略は未だ確立されていない。本研究から β 遮断薬抵抗性慢性心不全の急性増悪症例において、ドブタミン単剤で十分急性期有効性を認めなかった症例にPDE III阻害薬を併用すると肺動脈楔入圧の有意な低下を認め、急性期血行動態の改善に対して有効であることが示唆された。さらに、PDE III阻害薬とドブタミンの併用療法におけるドブタミンの投薬量は低投薬量で十分効果が期待できることも示唆された。

以上より、 β 遮断薬、ドブタミンを投薬中の難治性心不全症例にはPDE III阻害薬の併用が急性期血行動態の改善に対して有効であり、PDE III阻害薬の速やかな選択を今後検討する必要があることが示唆された。

文 献

- 1) Lechat P, Jaillon P, Fontaine ML, Chanton E, Mesenge C, Gagey S, Guillardedeau A, Dussous V, Boissel JP, Maupas J, Fernandez C, Strang N, Nemoz C, Visele N, Bounhoure JP, Grosgeat Y, Marzilli M, Pocock S, Remme WY. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
- 2) Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 3) Fagerberg B and MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- 4) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
- 5) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Yokoyama M, Matsuzaki M, Takeshita A, Origasa H, Matsui K, Hosoda S. MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-330.
- 6) Kawashiro N, Matsuda N, Endo Y, Uchida Y, Kasanuki H. Long-Term Outcome and Tolerability of Carvedilol Therapy in Japanese Patients With Chronic Heart Failure *J Cardiol* 2006; 47: 229-237.
- 7) Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001, 81: 141-149.
- 8) Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- 9) Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiu M, O'Connor CM. OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIMA-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
- 10) Watanabe H, Kajimoto K, Kawana M. Combination therapy with PDE III inhibitor for heart failure. *Nippon Rinsho* 2007; 65 Suppl 5: 134-139.
- 11) 梶本克也, 指田由紀子, 笠貫宏. 強心剤のコントラバースー急性心不全に強心剤を使うべき. 呼吸と循環 2004; 52: 897-902.
- 12) Merta M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Cas LD. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-1258.
- 13) Bollano E, Täng MS, Hjalmarsen Å, Waagstein F, Andersson B. Different responses to dobutamine in the presence of carvedilol or metoprolol in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003; 89: 621-624.
- 14) Stevenson LW. Are hemodynamic goals viable in tailoring heart failure therapy? *Circulation* 2006; 113: 1020-1033.
- 15) Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E, Tsagalou EP, Agrios N, Christodoulou K, Anastasiou-Nana MI. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1329-1332.
- 16) Gage J, Rutman H, Lucido D, LeJemtel TH. Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986; 74: 367-373.
- 17) Shipley JB, Tolman D, Hastillo A, Hess ML. Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management. *Am J Med Sci* 1996; 311: 286-291.
- 18) Polanczyk CA, Rohde LE, Dec GW, DiSalvo T. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure: improved out-comes and increased use of resources. *Arch Intern Med* 2000; 160: 325-332.
- 19) Jhaveri R, Kim S, White AR, Burkes S, Berkowitz DE, Nyhan D. Enhanced vasodilatory responses to milrinone in catecholamine-precontracted small pulmonary arteries. *Anesth Analg* 2004; 98: 1618-1622.
- 20) 加藤真帆人, 北風政史. 「 β 遮断薬時代」における強心薬. 呼吸と循環 2007; 55: 205-212.
- 21) 花田裕之, 奥村謙. 急性心不全におけるPDE III阻害剤オルプレリノンの血行動態ならびに体液性因子に対する効果. 循環器科 2006; 59: 198-205.