

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ－③－25
	成分名 (一般名)	ドブタミン塩酸塩 Dobutamine Hydrochloride
	販売名	ドブトレックス®注射液 100mg ドブトレックス®キット点滴静注用 200mg ドブトレックス®キット点滴静注用 600mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを5µg/kg/min から開始して、3分毎に10、20、30、40 µg/kg/min まで病態評価が確認できるまで増量するものである。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 年間 3,000 人 <推定方法> 日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査の報告書^{1,2)}ならびに日本エコー図学会の調査³⁾から、日本におけるドブタミン負荷心エコーの実施件数は年間約 3,000 件であると推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 [<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない [<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし]</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>(ただし、公知申請に該当する場合のみ)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>運動負荷試験が困難な患者（高齢者、下肢疾患のある例、動脈瘤、左脚ブロック症例、ペースメーカー植込み症例など）において薬物負荷試験が可能であり、この方法により左室の収縮予備能、弁の機能評価、心筋虚血の検出を行い、心臓への血行再建術の必要性や治療方法を決定し、致命的なイベント回避することができる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>

<p>性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>国内では、循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010年改訂版)²⁰⁾あるいは冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン²¹⁾において、心筋の viability (生存能) の判定にドブタミン負荷心エコー図法を用いることは、最も高い評価の Class I (その検査法が有用かつ有効であるというデータおよび/または一般的合意がある場合) と評価されている。また、川崎病患者に対するドブタミンによる負荷心エコー図法も Class I に評価されている²⁰⁾。海外では、心臓 MRI (cardiovascular magnetic resonance) 検査における標準プロトコールの薬物負荷試験では、ドブタミン (最大量 40 μg/kg/min まで) が推奨されている。このようにすでに国内外のガイドラインに記載され、数多くの報告からその有用性が判明している。</p> <p>高齢化が急速に進んでいる日本においては、心臓以外の障害で十分な運動負荷を実施できない患者が多く、薬剤により定量的な負荷を与えることによる心機能評価は、虚血性心疾患の性状を把握でき、その後の治療方針あるいは治療効果の評価、さらには予後を推定する上で重要である。</p>
<p>備考</p>	<p>循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010年改訂版)²⁰⁾ (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010yoshida.h.pdf) に記載。</p> <p>弁膜症、虚血性心疾患に対する応用について記載。</p> <p>循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007-2008 年度合同研究班報告) 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン²¹⁾ (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf) に心エコー図法 (負荷心エコー図法として記載)</p> <p>運動負荷が実施できない患者に対する負荷法として記載。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	DOBUTAMINE INJECTION など多数
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	承認なし
		備考	添付文書には記載されていないが、Medicare の“Cardiac Stress Testing”の項目で保険償還対象になっていることを確認した ⁴⁾ 。
	英国	販売名 (企業名)	Dobutamine Concentrate 250mg/20ml (Hameln Pharmaceuticals Ltd) ⁵⁾
		効能・効果	ドブタミンストレス心エコー図法 (成人のみ) ブタミン注射液は、通常、日常的に運動が満足にできない患者において、運動負荷に代わるものとして心臓ストレス試験に用いる。ドブタミンを使用するには、すでに運動負荷ストレス試験を行っている施設であり、この目的のためにドブタミン使用時に必要とされる通常の機器ならびに予防装置もすべて必要である。
		用法・用量	心ストレス試験 (成人のみ) 心臓ストレス試験において、運動負荷に代わるものとして用いられ推奨用量は 5~20 μ g/kg/min であり、各々の用量は 8 分間点滴静注する。常時、心電図モニタリングによる監視を行い、心電図の 0.2 mV 以上の ST 部の上昇または下降、重度の胸痛、収縮期血圧 > 220mmHg、血行動態に影響を与える心室性または上室性不整脈の出現、副作用の発現などを検査の終点とした。
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Dobutamin-hameln 5mg/ml Infusionslösung (Hameln pharma plus gmbh) ⁶⁾
効能・効果		患者が一定期間の運動ができない場合、あるいは、運動負荷試験では有用な情報が得られない場合、ドブタミンは心筋虚血の検出なら	

			びに心エコー試験（ドブタミン負荷試験）の範囲内における生存心筋の検出のためにも用いられる。	
	用法・用量		心ストレス負荷試験では、ドブタミン点滴静注によって実施される。 一般に用いられる用量スキームは 5 μ g/kg/min からスタートし、エンドポイントに到達するまで3分毎に 10、20、30、40 μ g/kg/min に増量する。エンドポイントに到達しない場合、心拍数が上昇するまで硫酸アトロピン 0.5~2 mg を1分間隔で 0.25~0.5 mg ずつ分けて投与する。あるいは、ドブタミンの点滴速度が 50 μ g/kg/min に増やすこともある。	
	備考			
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		不明
		用法・用量		不明
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		承認なし
		用法・用量		承認なし
		備考		添付文書には記載されていないが、Medicare の“Cardiac Stress Testing”の項目で保険償還対象になっていることを確認した ⁶⁾ 。
	豪国	販売名（企業名）		DOBUTREX (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd)
		効能・効果		承認なし
		用法・用量		承認なし
		備考		Medicare において“dobutamine stress echocardiogram”は保険償還の対象になっている。
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
		米国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・			

該当国の標準的使用内容を記載する。）		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		

		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1. 文献の検索方法

米国国立衛生研究所(National Institute of Health: NIH)の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を利用して以下のように実施した。

当初は検索用語を「dobutamine, stress echocardiography」(ただし、症例報告は除外)としたが、検索結果が数千件であった。検索用語を「ドブタミン負荷心エコー& meta-analysis & guideline & Review」で検索した結果、

1) Sent on: Sun Aug 9 20:52:20 2015

検索式: ("echocardiography, stress"[MeSH Terms] OR ("echocardiography"[All Fields] AND "stress"[All Fields]) OR "stress echocardiography"[All Fields] OR ("dobutamine"[All Fields] AND "stress"[All Fields] AND "echocardiography"[All Fields]) OR "dobutamine stress echocardiography"[All Fields]) AND (("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]) OR ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND (("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) OR ("heart diseases"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "heart diseases"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "heart disease"[All Fields]))

結果: 1281 文献

さらに、ドブタミンをメインに再検索した。検索用語を「ドブタミン&負荷心エコー」(「ドブタミン負荷心エコー」を薬物名と検査名とを区分)とし、「虚血性心疾患 ischemic cardiac disease or ischemic heart disease」を追加して検索した結果、

2) Sent on: Sun Aug 9 20:46:11 2015

検索式: (("dobutamine"[MeSH Terms] OR "dobutamine"[All Fields]) AND ("echocardiography, stress"[MeSH Terms] OR ("echocardiography"[All Fields] AND "stress"[All Fields]) OR "stress echocardiography"[All Fields] OR ("stress"[All Fields] AND "echocardiography"[All Fields]))) AND (("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]) OR

("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND (("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) OR ("heart diseases"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "heart diseases"[All Fields]) OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "heart disease"[All Fields]))

結果：394 文献

医学中央雑誌 Web を利用して以下のように実施した。

検索用語：「ドブタミン、負荷心エコー」

検索式： ((Dobutamine/TH or ドブタミン/AL) and 負荷心エコー/AL) and ((FT=Y OR FTF=Y) PT=原著論文,解説,総説,図説,Q&A,講義 ((SH=毒性・副作用,診断的利用,診断,画像診断,X 線診断,放射性核種診断,超音波診断,化学的誘発,有害作用) OR (診断/TI or 副作用/TI)))

結果：62 文献

国内外を問わず、各種の心循環器疾患を診断するためにドブタミン負荷による心エコー検査がすでに実施されているのが現状である。上記のように文献検索を実施したが、無作為化比較試験あるいは薬物動態試験等に係る公表文献などを見付けることがほとんど出来なかった。ドブタミン負荷心エコー図検査は1980年代から報告されていることから比較的古い文献（1990年代以降のもの）に絞り、主にメタ・アナリシス、ガイドラインあるいは総説を抽出・採用することにした。

<海外における臨床試験等>

上記の文献検索結果から 1 報のみランダム化試験が抽出できた。

1) ランダム化試験

文献番号	7
公表文献	The Egyptian Heart Journal 2015; 67: 107-113
表題	Accelerated dobutamine stress testing: Feasibility and safety in patients with moderate aortic stenosis
著者名	Mohamed Shehata

概要 中等度大動脈弁狭窄患者にドブタミン負荷心エコー図法 dobutamine stress echocardiography (DSE)を実施した。中等度大動脈弁狭窄の適格者 (n = 100 例) は、Group A 群と Group B 群に無作為に割り付けられた。

Group A : 50 症例

ドブタミンの高用量 (40µg/kg/min) に固定し点滴静注した。点滴時間は 10 分である。

Group B: 50 症例

ドブタミンは 5µg/kg/min からスタートし、10、20、30 と増量し、最大投与量 40µg/kg/min まで点滴静注した。目標心拍数に到達しない場合はアトロピン 0.25~0.5 mg を 1 分間隔で投与した。なお、各投与量は 3 分毎に増量した。

Table 1. 背景因子の比較

	群 A(No. = 50)	群 B(No. = 50)	P value
年齢	63.4 ± 9.4	61.18 ± 10.2	>0.05
男性	30 (60)	32 (64)	>0.05
糖尿病	27 (54)	25 (50)	>0.05
高血圧	29 (58)	30 (60)	>0.05
異脂肪血症	18 (36)	16 (32)	>0.05
喫煙	14 (28)	12 (24)	>0.05
CAD の家族歴	7 (14)	8 (16)	>0.05

いずれの背景因子において両群に差が無かった。

両群の検査による中等度大動脈弁狭窄患者の診断結果はほぼ同じであった。

安全性の検討

従来 DSE プロトコールの Group B 群では、43 症例の患者(86%)に冠動脈虚血による陽性が見られ、7 症例の患者(14%)が陰性であった。新規の DSE プロトコールの Group A 群では、44 症例の患者(88%)が陽性、6 症例の患者(12%)が陰性であった。

安全性は Table 2. にまとめた。Group B 群の患者では、心室性期外収縮、心房性期外収縮、非持続性心室性頻拍、低血圧、頭痛および重度低血圧などが Group A 群に比べて有意に(P< 0.05)高い発現率を示した。なお、検査中あるいは検査直後の両群において持続性心室頻拍、心室細動、失神または死亡に至るもの症例は認められなかった。

Table 2. 有害事象の発現

Adverse outcomes		Group A (No. = 50)	Group B (No. = 50)	P value
不整脈	心室性期外収縮	4 (8)	15 (30)	<0.05
	心房性期外収縮	4 (8)	10 (20)	<0.05
	心房細動	0 (0)	3 (6)	>0.05
	非持続性単形性心室頻拍	0 (0)	5 (10)	<0.05
	持続性心室頻拍	0 (0)	0 (0)	–
	上室性頻脈	0 (0)	2 (4)	>0.05
	心室細動	0 (0)	0 (0)	–
	徐脈	1 (2)	4 (8)	>0.05
血圧	高血圧	2 (4)	5 (10)	>0.05
	軽度の低血圧	3 (6)	7 (14)	>0.05
	高度の低血圧	1 (2)	6 (12)	<0.05
一般	胸痛	5 (10)	9 (18)	>0.05
	悪心	4 (8)	12 (24)	<0.05
	頭痛	1 (2)	6 (12)	<0.05

変数はすべて件数 (%割合) として表す。P > 0.05 = 有意ではない. P < 0.05 = 有意

以上のことから、中等度大動脈弁狭窄患者に対する DSE は、ドブタミン処置期間が短く、有害事象が少ない Group A の方法が適切であることが示唆された。

(コメント)

本文献から、ドブタミンの高用量 (40 μ g/kg/min) の持続点滴投与法が、従来のドブタミンの累積投与法と共に活用できることが示唆されたと共に、特定の患者を対象としているが、ドブタミンを漸増せずに最初から高用量 (40 μ g/kg/min) の持続点滴静注を行っても比較的安全であることが示唆された。

<日本における臨床試験等※>

なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<海外における総説、メタ・アナリシス等>

1) レビュー

文献番号	8
公表文献	J Am Coll Cardiol 1997; 30: 595 – 606
表題	Methodology, Feasibility, Safety and Diagnostic Accuracy of Dobutamine Stress Echocardiography
著者名	MARCEL L. GELEIJNSE, PAOLO M. FIORETTI, JOS R. T. C. ROELANDT
概要	<p>高血圧および胸痛の自覚症状を有する患者における冠動脈疾患を検出するために、各種の非侵襲的検査が提案されたが、3つの検査法の相対的パフォーマンスを評価した。</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>対象患者： 101 症例 検査法： ① 運動負荷の 99mTc-MIBI(methoxy-isobutyl-isonitrile)による myocardial single photon emission computed tomography ② Dipyridamole 負荷の stress echocardiography ③ Dobutamine 負荷の stress echocardiography</p></div> <p>患者全員は正常な心室機能を有していたが、57 症例は左心室肥大が認められた。なお、全員 ACE 阻害薬を服用していた。</p> <p><u>Dobutamine stress echocardiography</u></p> <p>ドブタミン 5µg/kg/min から開始し、目標心拍数[85% x (220-age)]に達するまで3分間毎に 10µg/kg/min ずつ増量し、最大 40µg/kg/min まで点滴静注した。</p> <p>冠動脈疾患を診断するための3検査法の相対的パフォーマンスを Table 2. に示す。</p> <p>運動負荷による検査法の感度、特異性、精度、陽性および陰性の的中率は、それぞれ 98%、36%、71%、67%および 94%である。ジピリダモール負荷心エコーでは、61%、91%、74%、90%および 64%である。ドブタミン負荷心エコーでは 88%、80%、84%、85%および 83%であった。</p>

Table 2. Relative Performance of the Three Tests for the Diagnosis of CAD

	Dip	Dob	MIBI	p Values		
				Dip vs. Dob	Dip vs. MIBI	Dob vs. MIBI
Sensitivity	61	88	98	0.006	< 0.0006	0.12
Specificity	91	80	36	0.78	< 0.0006	< 0.0006
Accuracy	74	84	71	0.48	1.26	0.12
Negative predictive value	64	83	94	0.18	0.06	1.62
Positive predictive value	90	85	67	2.82	0.036	0.06

Dip = dipyridamole; Dob = dobutamine; MIBI = myocardial perfusion scintigraphy.

Differences were regarded as significant when $p < 0.05$, after Bonferroni's correction for multiple testing.

副作用について

ドブタミンあるいはジピリダモール負荷心エコー図検査の実施中に発現した狭心症ならびに ST 波形の低下について集計した結果、**Table 5.**にまとめた。

負荷心エコー図法における狭心症および ST 波形低下の発現は、動脈疾患を有する患者で有意であった。したがって、狭心症および ST 波形の低下は、陽性負荷心エコー図法において出現する可能性が高かった。

Table 5. Patients Developing Angina, Diagnostic ST-segment Depression or Both, During Dipyridamole and Dobutamine Stress Echocardiography

	CAD	NCA
Angina during Dip	25 (18+)	16 (3+)
ST during Dip	24 (20+)	11 (2+)
Both	17 (14+)	7 (2+)
Angina during Dob	18 (16+)	11 (4+)
ST during Dob	28 (26+)	10 (4+)
Both	12 (11+)	5 (3+)

Dip = dipyridamole; Dob = dobutamine; NCA = normal coronary arteries.

Numbers between brackets refer to patients developing wall motion abnormalities during each test.

いずれの検査においても、検査中に副作用は発現しなかった。薬物の漸増時に発現した副作用は、ジピリダモール負荷時で 5 例（5%）、ドブタミン負荷時に 7 例（7%）認められた。56%の患者が冠動脈疾患と診断された。

（結論）

高血圧患者に対するストレス心エコーによる検査が、冠動脈疾患を診断するには十分な診断精度を有することが示唆された。結果として、ドブタミンがジピリダモールより優れていることが示唆された。

2) コホート研究

文献番号	9
公表文献	International Journal of Cardiology 2014; 176: 1190-1191
表題	The medium term prognostic value of dobutamine stress echocardiogram in patients with high risk scores of coronary artery disease according to NICE Clinical Guideline 95
著者名	Boyang Liu, Johanna Brugger, Simiao Liu, Waleed Arshad, Arvinder S. Kurbaan, Han B. Xiao

イギリスでは、一般的に冠動脈疾患 Coronary artery disease(CAD)が死亡あるいは胸痛の原因であると言われている。CAD の中期的な予測法について検討した。

実施期間：2010年9月～2012年8月

急性胸痛を有するハイリスク患者 504 例から 60%以上の CAD ハイリスク患者 164 例を抽出した。この 164 例に対してドブタミン負荷心エコー図 dobutamine stress echocardiography(DSE)検査を実施した。38 例の患者が陽性反応を示し、さらに血管造影法を実施した。この内、11 例は画像減衰、心臓以外の疾患で 2 例の死亡があった。残り 25 例の中で 17 例が CAD であることが確認された。なお、ハイリスク患者の中で 117 症例は、DSE 陰性であった。

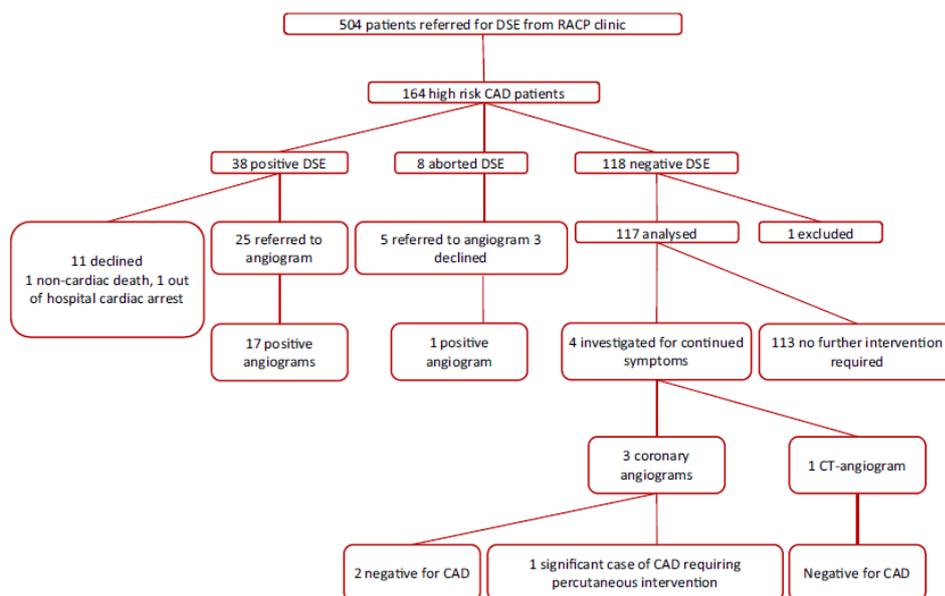


Fig. 1. Outcomes of high risk CAD patients referred for DSE.

DSE は CAD の急性胸痛を示すハイリスク患者に対して信頼性の高い診断法であることから、NICE Clinical Guideline 95 に記載されている DSE 法が適切な検査法であることを再認識させた。

3) コホート研究

文献番号	10
公表文献	J Am Coll Cardiol 1997;29:1234-40
表題	Evolution of Dobutamine Echocardiography Protocols and Indications: Safety and Side Effects in 3,011 Studies Over 5 Years
著者名	MARIA-ANNA SECKNUS, THOMAS H. MARWICK

概要 5年にわたるドブタミン負荷心エコー図法の安全性ならびに副作用を検討した。

実施施設数: 1施設

実施期間: 1991年7月~1995年12月

症例数: 2,871症例

多くは以前に心筋梗塞 (n = 476)、冠動脈バイパスグラフト手術 (n = 417)、冠動脈形成手術 (n = 241)を含む冠動脈疾患の患者である。または、βブロッカー (n = 585)、ACE阻害薬 (n = 636)あるいは利尿薬 (n = 981)を服用中である。検査数は3,011件のドブタミン負荷心エコー図法を実施した。

ドブタミン負荷に対する応答

ドブタミン負荷は5μg/kg/minより開始し、3分ごとに10、20、30μg/kg/minと増量し、最高40μg/kg/minまでとした。

ドブタミン負荷への血液動態反応を Table 1.に示す。ドブタミンのピーク投与量は、負荷期間の14±4~15±3分において漸増され、34.1μg/kg/minから38.5μg/kg/minに増量された。この検査から虚血の証拠を示した。

Table 2. 3,011件でのドブタミン負荷心エコー法(1991~1995年)

	1991~1993 (n = 869)	1994 (n = 903)	1995 (n = 1,239)	P value
Peak dobutamine 用量(μg/kg/min)	34 ± 9	37 ± 7	39 ± 7	0.0001
ストレス時間(分)	14 ± 4	15 ± 3	15 ± 3	0.0001
虚血の判定	158 (18%)	139 (15%)	247 (20%)	0.03

Data presented are mean value ± SD or number (%) of patients.

ドブタミンのピーク用量と検査反応との関係を Fig.2に示す。ドブタミンの40μg/kg/minのピーク用量において最も高い検査感度が認められた。虚血を認めなかった925症例では、40μg/kg/minの用量でも目標心拍数以下であったので、220症例に対してドブタミンを50μg/kg/minに増量し、アトロピンを投与すると、98症例(45%)が目標心拍数に達した。

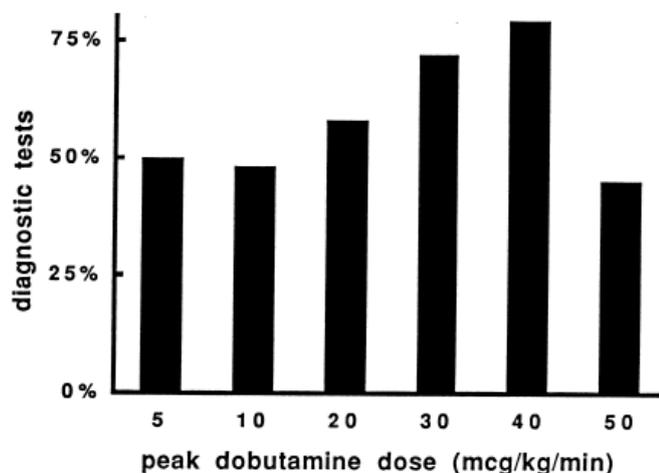


Figure 2. Relation between diagnostic test responses and peak dobutamine dose.

重篤な副作用

重篤な副作用（例えば、死亡、心筋梗塞、持続性心室頻拍）は、5年に渡って3,011例の中で9例(0.3%)発現した。この内訳として、5例が持続性心室頻拍、1例が心筋梗塞、3例が心筋梗塞の疑いであったが、心室細動も死亡例も発現しなかった。

以上のことから、今回、重症例を含む患者を対象にしたドブタミン負荷心エコー図検査では重篤な副作用が殆ど認められなかった。

4) コホート研究

文献番号	11
公表文献	J Am Coll Cardiol 2010; 56(15) :1225-1234
表題	Prognostic Value of High-Dose Dobutamine Stress Magnetic Resonance Imaging in 1,493 Consecutive Patients. Assessment of Myocardial Wall Motion and Perfusion
著者名	Grigorios Korosoglou, Yacine Elhmidi, Henning Steen, Dieter Schellberg, Nina Riedle, Johannes Ahrens, Stephanie Lehrke, Constanze Merten, Dirk Lossnitzer, Jannis Radeleff, Christian Zugck, Evangelos Giannitsis and Hugo A. Katus
概要	<p>(目的)</p> <p>本研究は、大規模患者コホートを対象として、高用量ドブタミン負荷 (DS) 心臓磁気共鳴画像検査 (MRI) による壁運動ならびに灌流の評価の予後予測能について検討する。</p> <p>(背景)</p>

DS-MRI を用いると、心筋灌流ならびに壁運動の解析を統合して、冠動脈疾患 (CAD) を診断するための単一の検査とすることができる可能性がある。

(方法)

磁気共鳴スキャナを用いて、標準的なプロトコールにより、CAD が疑われるかまたは判明している 1,493 例の連続患者に対して DS-MRI を行った。ベースライン時および負荷時に壁運動ならびに灌流の評価を行い、心臓死と非致死性心筋梗塞を含むハードイベント、および MR スキャンの 90 日後以降に実施された「後期」血行再建術などの転帰データを 2±1 年間の追跡調査期間にわたって収集した。

(結果)

14 件の心臓死と 39 件の非致死性梗塞を含む 53 件のハードイベントが追跡調査期間中に発生し、85 例に対し「後期」血行再建術を施行した。多変量回帰分析を用いると、負荷時の壁運動または灌流の異常所見は、ハードイベントと後期血行再建術の双方に対して独立予後予測能が最も高く、臨床パラメータおよびベースライン時の磁気共鳴パラメータの予測能を明らかに上回っていた (壁運動：ハードイベントについての補正ハザード比 [HR] は 5.9 [95%信頼区間 (CI) 2.5~13.6] であり後期血行再建術についての補正 HR は 3.1 [95%CI 1.7~5.6]、灌流：ハードイベントについての補正 HR は 5.4 [95%CI 2.3~12.9] であり後期血行再建術についての補正 HR は 6.2 [95%CI 3.3~11.3]、すべてについて $p < 0.001$)。

(結論)

DS-MRI によって、心臓死および心筋梗塞のリスクの高い患者を、検査所見が正常で将来の心イベントの発生リスクが極めて低い患者と区別して、正確に特定することができる。

特に安全性では、心筋梗塞または致命的合併症は、検査中には全く起こらなかった。DS-MRI 検査を中止させるような重篤な副作用としては、15 例

(1.0%) の患者にみられ、それらは、持続性心室頻拍(n=3)、心室細動(n=2)、重度低血圧(n=4)および重症の高血圧(n=6)であった。致命的な不整脈あるいは重篤な低血圧を示した大半の患者では、安静時の左心室機能がひどく障害を受けていた。

5) コホート研究

文献番号	12
公表文献	JACC 2005; 45(8): 1235-42
表題	Safety of Dobutamine Stress Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography
著者名	Jeane M. Tsutsui, Abdou Elhendy, Feng Xie, Edward L. O’Leary, Anna C. McGrain, Thomas R. Porter
概要	<p>近年、myocardial contrast echocardiography は、リアルタイムに心筋コントラストエコーが検出可能になった。従来のドブタミン負荷心エコー (conventional dobutamine stress echocardiography, conventional DSE) およびドブタミン負荷リアルタイムコントラスト心エコー (dobutamine stress real-time contrast echocardiography, RCTE) における安全性について検討した。</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間: 2000年1月～2004年1月(4年間) ・対象患者: 2498症例 (冠動脈疾患を既に有するあるいは疑いのある患者) ・診断方法: RCTE法 ; 1,486症例 DSE法 ; 1,012症例 </div> <p>(ドブタミン負荷心エコー図法)</p> <p>ドブタミン 5 µg/kg/min から開始し、目標心拍数[85% x (220-age)]に達するまで3～5分間毎に10µg/kg/min ずつ増量し、最大50µg/kg/min まで点滴静注した。なお、目標心拍数に達しない場合、アトロピン0.5 mg を静注する(最大2.0mg)。</p> <p><u>Table 3.</u>の副作用の発現状況から、従来のドブタミン負荷心エコー図法による1,012症例の安全性を抽出し、<u>Table 4.</u>にまとめた。</p> <p>不整脈関連の心室性期外収縮(25.5%)が最も多く、次に胸痛(16.9%)ならびに低血圧(12.5%)などであった。DOB 負荷による心筋コントラストエコー法は、安全で、かつ既知あるいは疑わしい冠動脈疾患の患者を診断するのに適切な方法であると結論付けている。なお、検査実施中に心筋梗塞あるいは死亡は発現しなかった。</p> <p>(結論)</p> <p>既知ならびに疑わしい冠動脈疾患の患者を診断する場合、ドブタミン負荷 RTCE は安全かつ技術的評価も高くことが示唆された。</p>

Table 3. Adverse Effects Observed in RTCE and in Conventional DSE

Variables	RTCE With Optison (n = 963)	RTCE With Definity (n = 523)	DSE (n = 1,012)
Arrhythmias			
Premature ventricular complexes	219 (22.7%)	129 (24.7%)	258 (25.5%)
Premature supraventricular complexes	52 (5.4%)	19 (3.6%)	48 (4.7%)
Supraventricular tachycardia	16 (1.7%)	5 (1.0%)	19 (1.9%)
Rate-dependent branch block	6 (0.6%)	3 (0.6%)	8 (0.8%)
Atrial fibrillation/flutter	20 (2.1%)	8 (1.5%)	15 (1.5%)
Nonsustained ventricular tachycardia	14 (1.4%)	6 (1.1%)	8 (0.8%)
Sustained ventricular tachycardia	5 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Sustained arrhythmias*	41 (4.2%)	21 (4.0%)	37 (3.6%)
Chest pain in abnormal tests	62/346 (17.9%)	19/144 (13.2%)	26/153 (16.9%)
Chest pain in normal tests	15/617 (2.4%)	9/379 (2.3%)	17/859 (2.0%)
Hypotension	115 (11.7%)	74 (14.1%)	127 (12.5%)
Hypertension	15 (1.5%)	12 (2.3%)	15 (1.5%)
Dyspnea	17 (1.8%)	8 (1.5%)	27 (2.6%)

Data are number (%) of patients. *Sustained arrhythmias included supraventricular tachycardia, atrial fibrillation/flutter, and sustained ventricular tachycardia.

Abbreviations as in Table 1.

Table 4. Adverse Effects Observed in Conventional DSE

Variables	DSE (n = 1,012)
Arrhythmias 不整脈	
Premature ventricular complexes 心室性期外収縮	258 (25.5%)
Premature supraventricular complexes 上室性期外収縮	48 (4.7%)
Supraventricular tachycardia 上室性頻拍症	19 (1.9%)
Rate-dependent branch block 心拍数依存性脚ブロック	8 (0.8%)
Atrial fibrillation/flutter 心房細動/心房粗動	15 (1.5%)
Nonsustained ventricular tachycardia 非持続性心室頻拍	8 (0.8%)
Sustained ventricular tachycardia 持続性心室頻拍	3 (0.2%)
Sustained arrhythmias* 持続性不整脈	37 (3.6%)
Chest pain in abnormal tests 異常が診られた検査における胸痛	26/153 (16.9%)
Chest pain in normal tests 異常が診られなかった検査における胸痛	17/859 (2.0%)
Hypotension 低血圧	127 (12.5%)
Hypertension 高血圧	15 (1.5%)
Dyspnea 呼吸困難	27 (2.6%)

Data are number (%) of patients. *Sustained arrhythmias included supraventricular tachycardia, atrial fibrillation/flutter, and sustained ventricular tachycardia.

<国内における総説、メタ・アナリシス等>

1) コホート研究

文献番号	13
公表文献	J Cardiol 2001 ; 38 (2) : 73-80
表題	Complications of Stress Echocardiography
著者名	Yutaka HIRANO, Tadahiko YAMAMOTO, Hisakazu UEHARA, Hajime NAKAMURA, Mayila WUFUER, Satoru YAMADA, Hiroshi IKAWA and Kinji ISHIKAWA
概要	<p>負荷心エコー図法は虚血性心疾患の診断に有用であり、広く行われているが、日本における負荷心エコー図法施行時の合併症や副作用の報告はまだ少ない。今回は、負荷心エコー図法（ドブタミン負荷、運動負荷ならびにジピリダモール負荷）施行に伴う合併症や副作用の頻度について検討した。</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><ul style="list-style-type: none">・実施時期 : 1990年11月～2000年4月・症例数 : 1,866 症例 虚血性心疾患およびその疑いの患者・除外基準 : 不安定狭心症, 心不全, 心筋症, 発症 2 週間以内の急性心筋梗塞</div> <p>負荷心エコー図法施行前に被検者に検査の方法、有用性、副作用について説明し、承諾を得た後に施行した。なお、心電図の胸部誘導は超音波探触子のビーム投入部位と重複するときは1肋間下に移動させた。血圧、心電図、断層心エコー図は1分ごとに記録した。</p> <p>ドブタミン負荷心エコー図法</p> <p>ドブタミン負荷は5μg/kg/minより開始し、3分ごとに10、20、30μg/kg/minと増量し、最高40μg/kg/minまでとした。</p> <p>ドブタミン増量中止の理由は、</p> <ol style="list-style-type: none">1) 収縮期血圧で220 mmHg以上の上昇2) 負荷前の収縮期血圧より20 mmHg以上の低下3) 85%目標心拍数の達成4) 心室期外収縮の頻発5) 心電図上J点から80 msecで0.2 mV以上のST低下6) 壁運動異常の出現7) 狭心痛の出現 <p>とした。</p> <p>狭心痛、心電図変化あるいは壁運動異常が出現した症例にはプロプラノロール0.25～1.0mgを1分間かけて静注した。その後も狭心痛、心電図変化、壁運動異常が持続する症例にはニトログリセリンの舌下もしくは口腔内スプレーを行った。</p>

断層心エコー図法

断層心エコー図法は第3-4肋間胸骨左縁から長軸像、短軸像、心尖部から四腔断面像、二腔断面像を描出した。壁運動の評価はデジタル画像解析装置を使用した。

なお、重篤な副作用は、急性心筋梗塞、持続性心室頻拍、ショック、死亡および入院を必要とする副作用とし、それ以外を軽度な副作用とした。

(結果)

症例総数は1,866例である。その内訳はドブタミン負荷897例、運動負荷722例、ジピリダモール負荷247例であった。患者背景を **Table 1** に示す。

Table 1 Patient characteristics

	Dobutamine (n=897)	Exercise (n=722)	Dipyridamole (n=247)	p value
Male : female	655 : 242	592 : 130	190 : 57	<0.01
Age (yr, mean±SD)	61.7±10.2	60.2±10.2	59.9±10.2	<0.01
In hospital : out hospital	524 : 373	301 : 421	178 : 69	<0.01
History of MI	473	359	89	<0.01
Drug therapy				
Beta-blockers	457	289	61	<0.01
Calcium antagonists	368	286	41	<0.01
Nitrates	490	233	58	<0.01
ACE inhibitors	232	207	26	<0.01
Antiplatelet drugs	662	467	69	<0.01
Warfarin	229	137	22	<0.01

MI=myocardial infarction ; ACE=angiotensin converting enzyme.

- ・ドブタミン負荷では40μg/kg/minまで到達したのは355例(39.6%)。
- ・ドブタミン負荷のうち硫酸アトロピンを併用したのは36例(4.0%)。
- ・中止理由で最も多いものは、ドブタミン負荷においては壁運動異常の出現が147例(16.4%)。
- ・心拍数は、ドブタミン負荷では負荷前61.9±11.1 beats/min から最大負荷時115.1±30.8 beats/minへ上昇した(p<0.01)。
- ・収縮期血圧は、ドブタミン負荷では負荷前126.4±22.8 mmHg から最大負荷時168.1±31.1 mmHgへ上昇した(p<0.01)。
- ・拡張期血圧は、ドブタミン負荷では負荷前68.3±30.3 mmHg から最大負荷時67.6±16.6 mmHgと有意な変化はなかった。

1,866例中1例に重篤な副作用がみられた。59歳の男性で、狭心痛を主訴に入院し、入院後は内服加療のため症状は消失していた。ところがジピリダモール負荷のために内服薬を中止した検査当日の朝に、トイレ歩行で5分の狭心症発作が再発した。

Table 3 に不整脈の頻度を示す。ドブタミン負荷では、心室期外収縮が306例(34.1%)が最も多く、二連性の心室期外収縮が23例(2.6%)、非持続性心室頻拍が7例(0.8%)でみられた。上室期外収縮は196例(21.9%)でみられた。

各負荷時の主観的な症状としては、ドブタミン負荷では頭痛は 50 例 (5.6%)、呼吸困難 32 例 (3.6%)、倦怠感 26 例 (2.9%)、嘔気 8 例 (0.9%)、悪寒 8 例 (0.9%) などがみられた。

Table 3 Arrhythmias induced during dobutamine, exercise and dipyridamole echocardiography

	Dobutamine (n=897)	Exercise (n=722)	Dipyridamole (n=247)	p value
VPC	306(34.1)	104(14.4)	29(11.7)	<0.01
Couplet	23(2.6)	5(0.7)	1(0.4)	<0.01
Nonsustained VT	7(0.8)	2(0.3)	1(0.4)	
SVPC	196(21.9)	97(13.4)	22(8.9)	<0.01
PSVT	7(0.8)	0	0	<0.05
Sinus bradycardia (heart rate ≤40 bpm)	6(0.7)	0	0	<0.05
PAF	2(0.2)	1(0.1)	1(0.4)	

(): %.

SVPC=supraventricular premature conduction; PAF=paroxysmal atrial fibrillation. Other abbreviations as in Table 2.

1,866 例の負荷心エコー図法の副作用について検討した結果、ジピリダモール負荷の 1 例 (0.05%) で急性心筋梗塞の発症があった。その他通常の処置以外の処置を必要とした症例を 7 例 (心室頻拍 1 例、上室頻拍 2 例、高度徐脈 3 例、気管支喘息 1 例) 経験した。

軽度な副作用として最も多かったのは、ドブタミン負荷と運動負荷では心室期外収縮、ジピリダモール負荷では頭痛であった。

以上より、負荷心エコー図法は重篤な合併症の少ない安全な検査法であったが、軽度の副作用は多かった。

(結論)

負荷心エコー図法は重篤な合併症は少なく、安全に施行可能な検査法であるが、軽度な副作用の頻度は高く、施行時には注意が必要である。

2) 総説

文献番号	14
公表文献	アールティ 2010; 46: 15 - 22
表題	心臓超音波検査の有用性 -心機能評価と負荷心エコーを中心に-
著者名	宮内 元樹
概要	<p>負荷心エコー</p> <p>負荷法には大きく分けて運動負荷と薬物負荷があり、運動負荷にはトレッドミル負荷あるいはエルゴメーター負荷がある。運動ができない症例では、ドブタミンやジピリダモール、アデノシンを用いた薬物負荷が用いられる。運動負荷法は生理的であるため、受け入れやすいが、運動負荷が困難な症例では施行できない。また、運動負荷法は体動や呼吸の影響を受け</p>

やすく、画像が判定しづらいという欠点がある。薬物負荷法は運動負荷法の欠点を補い、かつ診断精度もほぼ良好である。

なお、どちらの負荷法でも負荷中は患者の状態、心電図、血圧は必ずモニターし、狭心症、著明な高血圧や低血圧、重篤な不整脈が出現した場合、ただちに中止し、適切な処置をとれる体制を整えた上で検査を実施する。また、負荷心エコー法の実施前には、十分な説明と文書同意が必要である。

1. 虚血の判定

心筋虚血の評価法としては、壁運動異常（心内膜の均等で協調的な内方運動および壁厚増加の有無）の出現をもって、虚血と判定する。以下に、虚血の判定のポイントを示す。

① 2 相性変化

安静時に壁運動異常を認める例で、低用量のドブタミンにより壁運動が改善する場合は、同部位に **viability** があることを意味し、高用量のドブタミンで再び壁運動が悪化する場合は、残存虚血と考えられる。

②hinge point の検出

壁運動が過収縮の部分と低下した部分の境界に存在する **hinge point** を検出することで、診断が容易になる。

③相対的壁運動低下

負荷により、一般的に正常心筋の収縮性は増強されるが、周囲に比べて壁運動が亢進してこない領域は、相対的壁運動低下と考え、虚血の発生を疑う。

表 1. 負荷心エコー法による心筋虚血の診断精度

負荷の種類	感度(%)	特異度(%)
負荷心筋シンチグラフィ	87	64
トレッドミル負荷心エコー	88	82
ドブタミン負荷心エコー	82	77
ジピリダモール負荷心エコー	74	94

このようにして、診断した負荷心エコー法の心筋虚血に対する精度は核医学的診断法とほぼ同等であり⁸⁾ (表 1.)、装置はより簡便で、煩雑さも少ないといった特徴がある。

3. 心筋 **viability** 評価

冠動脈疾患によって、安静時から左室壁運動の低下 (**hypokinesis**) ないし消失 (**akinesis**) がみられる場合、その心筋の **viability** (生存能) を判定することは臨床上で重要である。臨床的には大きく分けて二つの病態が心筋 **viability** に関与している。一つは気絶心筋 (**stunned myocardium**) と呼ば

れる病態で、急激な冠血流低下後、冠血流が改善したにもかかわらず、高度壁運動異常が残存する場合は時間経過を経て壁運動は改善する。もう一つは、冬眠心筋（hibernating myocardium）と呼ばれ、慢性的な高度冠動脈狭窄によって、壁運動が低下している状態であり、冠動脈狭窄を解除することによって、壁運動異常は改善する。心筋 viability を診断する方法としては、ドブタミン負荷心エコー法が主に用いられている。低用量（一般に5~10 μ g/kg/min）のドブタミン負荷心エコー法による心筋 viability の診断は極めて有効で、他の方法に比べ、陽性予測率が高いと報告されている¹¹⁾表(表3.)。心筋 viability の診断は、単に病態を知るだけでなく、冠動脈インターベンション、バイパス術の適応の決定をはじめとする治療方針の選択に有用であり、また、予後評価の上でも有用な情報をもたらす。

表3. ドブタミン負荷心エコーによる心筋 viability の診断精度

	感度 (%)	特異度 (%)
冬眠心筋	74~97	73~96
気絶心筋	86~100	73~90

(本文の引用文献)

8) 小川章夫, 増田喜一: 負荷心エコー検査の撮り方—ドブタミン負荷—心エコー 8 (2): 144-152, 2007.

11) ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. Circulation 95: 1686-1744, 1997.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

文献番号	15
公表文献	BRAUNWALD'S HEART DISEASE (9thed.) A Textbook of Cardiovascular Medicine Stress Echocardiography, pp227 - 229
著者名	Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby
概要	<p>負荷心エコー図法</p> <p>負荷心エコー図法は、安静時には認めない病態異常をストレスを加えることによって検出あるいは明瞭化する優れた方法であり、負荷前後で左室壁運動、心筋還流、圧較差、肺動脈圧、弁逆流、充満圧などを比較することで病態の評価を行う。負荷心エコー図法は、運動負荷あるいは薬物負荷によって行われる。何らかの理由により運動負荷を行うことができない場合には、薬物を用いた負荷法が行われるが、最も一般的なのはドブタミン負荷である。負荷心エコー法における心筋虚血の診断は、感度85%、特異度88%であり、タリウム心筋シンチ（感度85%、特異度81%）とほぼ同等の診断精度を有している。</p> <p>ドブタミン負荷は、心筋虚血に診断の他にも、低用量ドブタミンによる壁運動の改善を認めることより生存心筋（myocardial viability）の評価を行うこともできる。</p> <p>心筋のviabilityの評価に加えて、一般外科手術前の心機能評価にドブタミン負荷心エコー図検査も記載されている。</p>

<日本における教科書等>

1)

文献番号	16
公表文献	循環器臨床サピア 1 心エコーパーフェクトガイド p.45～52 中山書店 2009年9月発売
著者名	責任編集：筒井裕之（北海道大学）／編集協力：山田 聡（北海道大学） 総編集：永井良三（東京大学）
概要	心エコーは、心機能や血流に基づく病態把握や重症度評価さらには治療法選択のガイドにも用いられる循環器診断・治療における必須モダリティである。

ドブタミン負荷心エコー図法

ドブタミン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から開始し、目標心拍数 $[85\% \times (220-\text{age})]$ に達するまで 3~5 分間毎に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ増量し、最大 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで点滴静注する。なお、目標心拍数に達しない場合、アトロピン 0.5 mg を静注する (最大 2.0mg)。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国

文献番号	17
公表文献	J Cardiovasc Magn Reson. 2013 Oct 8;15(1):91
表題	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update.
著者名	Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E
概要	<p>このプロトコールは、2008年に Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)により作成された心臓 MRI 検査 (CMR) 標準化プロトコールの改訂版である。</p> <p>薬剤負荷</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ドブタミン： 最大投与量 40µg/kg/min 2. アトロピン： 0.25mg ずつ投与 (最大投与量 2mg) 3. アデノシン： 140µg/kg/min (2-3分経過して心拍数が 10bpm 以上増加しない場合、または血圧が 10mmHg 以上低下しない場合には、施設内の基準に従って 210µg/kg/min まで増量してもよい) 4. リガデノソン： 0.4mg ボーラス投与 <p>禁忌</p> <p>ドブタミン</p> <ul style="list-style-type: none"> • 高度の高血圧症 (≥220/120mmHg) • 不安定狭心症 • 高度の大動脈弁狭窄症 (大動脈弁最大圧格差 >50mmHg または大動脈弁口面積 <1cm²) • コントロール不良の心房細動などの不整脈 • 閉塞性肥大型心筋症 • 心筋炎、心内膜炎、心膜炎 • コントロール不良のうっ血性心不全 <p>副作用</p> <p>高用量ドブタミン負荷では胸痛や動悸が生じる可能性がある。 以下のような重篤な副作用の出現率は低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 心筋梗塞 • 心室細動 • 持続性心室頻拍 <p>ドブタミン負荷 MRI</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左室の形態と機能評価モジュール 2. ドブタミン負荷 <ol style="list-style-type: none"> a. ドブタミンを 10µg/kg/min から開始し、3分間毎に 10µg/kg/min ずつ、目標心拍数 $[85\% \times (220 - \text{age})]$ に達するまで増量する。

	<p>b. 心拍数増加が不十分の場合、アトロピンを少量ずつ追加する。</p> <p>c. ドブタミン投与量を増加する毎にシネ MRI（左室短軸像 3 断面、左室長軸像 3 断面）を撮像する。</p> <p>d. 心電図モニタリングと血圧計測を各ステージで行う。</p> <p>e. シネ画像は必ずその場で確認する。</p> <p>f. 心拍数の変化に応じて SSFP シネ MRI の時間分解能の設定を適宜変更する。</p> <p>g. 新たな壁運動異常や重篤な副作用がおきた場合、目標心拍数に達した場合、検査を終了する。</p> <p style="text-align: right;">（翻訳 石田正樹 監修 佐久間 肇）</p>
--	--

2) 欧州

文献番号	18
公表文献	European Journal of Echocardiography (2008) 9, 415–437
表題	<p>EAE GUIDELINES</p> <p>Stress echocardiography expert consensus statement</p> <p>European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC)</p>
著者名	Rosa Sicari, Petros Nihoyannopoulos, Arturo Evangelista, Jaroslav Kasprzak, Patrizio Lancellotti, Don Poldermans, Jen-Uwe Voigt, and Jose Luis Zamorano on behalf of the European Association of Echocardiography
概要	<p>ストレス心エコー図は物理的,薬理的または電気的なストレスと 2D 心エコー検査を組み合わせたものである。心筋虚血の検出のための診断上のエンドポイントは、ストレス中の局所機能を一過性の悪化に誘導するところである。ストレス心エコー法は放射性核種ストレス灌流イメージングと同様の診断価値、及び予後予測の精度を提供するが、かなり低いコスト、環境に影響を与えず、患者ならびに医師にとっても医療ゴミが発生しない。</p> <p>同等の診断精度および予測性の精度を有する、さまざまなストレス負荷の中で、セミスピナ運動 semi-supine exercise が最も使用され、心筋生存能を検討するにはドブタミン負荷試験が最適であり、ジピリダモール負荷は最も安全かつ簡単な薬物負荷試験であり、複合壁の運動冠血流予備能の評価には最適である。</p> <p>Key point:</p> <p>運動、ドブタミン、血管拡張薬（高用量）の負荷は、重篤な心外膜冠動脈狭窄の存在下における壁の異常を誘導する強力な虚血ストレスに匹敵する。ドブタミンおよび運動は、心筋酸素需要の増加を介して作用し、ジピリダモールおよびアデノシンの作用は、心内膜下の血流供給の減少と主に異常な細動脈の拡張および盗血現象まで起こる。</p>

ドブタミン

標準的なドブタミン負荷のプロトコールでは、通常3分毎にドブタミンの点滴持続注入法を採用し、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でスタートし、10、20、30 および 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ増量する (Figure 1)。

エンドポイントを達成しない場合、ドブタミン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の点滴静注の後にアトロピン (0.25 mg、最大 1 mg まで) を追加投与する。

ドブタミンの 20~30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のステップの時間をより長くするという、他の保守的なプロトコールが提案されているが、感度不十分で限界ある。ドブタミンの高用量である 50~60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と硫酸アトロピン 2 mg/kg まで増量できるという、より積極的なプロトコールが提案されたが、安全性の懸念があり、さらにそのメリットは大規模試験で示されていない。

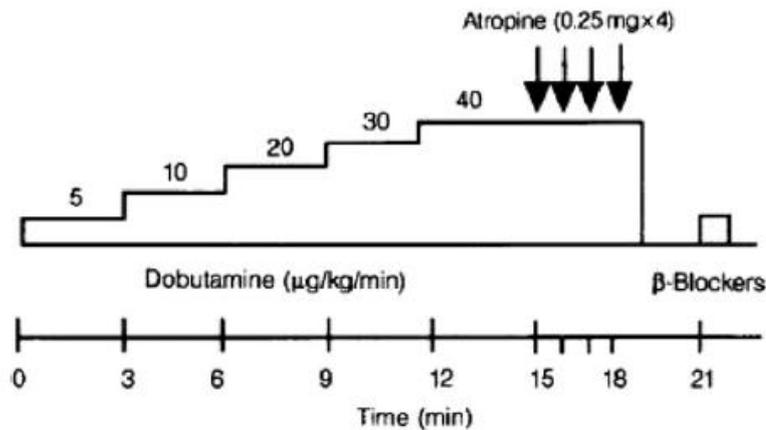


Figure 1 State-of-the art protocol of dobutamine stress echocardiography.

Key point:

ドブタミン負荷心エコー図法は、心筋生存の部位を把握するのに、最も広く使われる方法である。これは、冠動脈再建によってメリットがある左心室機能不全患者では必須である。

Key point:

左心室機能不全および緩勾配大動脈弁狭窄では、低用量ドブタミン負荷心エコー図法は狭窄重症度を評価するのに推奨される。重度の大動脈弁狭窄がある無症候性の患者では、運動負荷心エコー図法が判断材料になる。

3) 米国

文献番号	19
公表文献	2003 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
表題	<p>ACC/AHA PRACTICE GUIDELINES—FULL TEXT ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)</p>
著者名	Francis J. Klocke et al.
概要	<p>適応症を要約するために、以下のような ACC/AHA 分類 I、II および III を用いる:</p> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px;"> <p>Class I: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective.</p> <p>Class II: Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.</p> <p>Class IIa: Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.</p> <p>Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</p> <p>Class III: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.</p> </div> <p>エビデンスを下記のように区分した :</p> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px;"> <p>A = Data derived from multiple randomized clinical trials</p> <p>B = Data derived from a single randomized trial, or from nonrandomized studies</p> <p>C = Consensus opinion of experts</p> </div> <p>Recommendations として</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center;"> <p>3. Dobutamine myocardial perfusion SPECT in patients who have a contraindication to adenosine or dipyridamole. <i>(Level of Evidence: C)</i></p> </div> <p>Class IIa の中に、 アデノシンまたはジピリダモールに禁忌である患者には、ドブタミン心筋灌イメーシング SPECT (単光子放射線コンピュータ断層撮影、Single Photon Emission Computed Tomography) を実施する (エビデンスのレベルは C) と</p>

推奨されている。

また、ドブタミンに関する記載としては、

ドブタミン

ドブタミンの高用量（20～40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）は、心筋の酸素要求量（すなわち、心拍数、収縮期血圧、および心筋収縮性）の3つの主要な決定要因を高め、それによって2次的に粘膜血流を増加させ、潜在的な心筋虚血を誘発する。血流量の増加（ベースラインの2～3倍）は、アデノシンまたはジピリダモールによる量よりも少ないが、核医学画像によって不均質な灌流を実証するのに十分である。ドブタミン点滴静注中に発現する副作用はよく認められるが、高齢者でも比較的安全である。

1,118症例の試験において、頻繁に報告されている心臓以外の副作用（トータル26%）としては、吐き気（8%）、不安（6%）、頭痛（4%）ならびに振戦（4%）であった。一般的な不整脈としては、心室性期外拍動（15%）、早発性心房搏動（8%）、上室性頻脈および非持続性心室頻拍（3～4%）であった。非定型胸痛は8%、狭心症は20%であったと報告されている。

<日本におけるガイドライン等>

1)

文献番号	20
公表文献	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009 年度合同研究班報告） p.21~23
表題	循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン（2010 年改訂版）
著者名	日本循環器学会，日本小児循環器学会，日本心エコー図学会，日本心血管インターベンション学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本超音波医学会

概要

治療選択のための判読（表 5）

弁膜症管理のガイドラインによれば、洞調律の無症候性軽度僧帽弁狭窄では、特に治療の必要はない。弁狭窄の程度は軽度（弁口面積 1.5cm²以上）だが症状を有する例では、その症状が僧帽弁狭窄によるものかを明らかにするために、運動負荷心エコー図法やドブタミン負荷心エコー図法が推奨される。

表5 大動脈弁疾患における心エコー法の適応

Class I
<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に大動脈弁疾患が疑われる例における診断，重症度評価，心機能評価 2. 大動脈弁疾患の診断がついており，症状に変化があった場合の再評価 3. 大動脈弁疾患に合併する他病変の診断，評価 4. 高度大動脈弁疾患のフォローアップ 5. 大動脈起始部拡大を示す無症候性大動脈弁逆流例の再評価 6. 感染性心内膜炎が疑われる例での大動脈弁評価（経胸壁心エコー法で評価が困難な場合は積極的に経食道心エコー法を行う） 8. 大動脈弁疾患妊婦の妊娠中の血行動態評価，心機能評価
Class II a
<ol style="list-style-type: none"> 1. 中等度大動脈弁疾患のフォローアップ 2. マルファン症候群の大動脈弁疾患スクリーニング 3. 大動脈二尖弁例における大動脈の異常の検索 4. 左室機能不全または左室肥大を伴う軽度～中等度の大動脈弁狭窄の再評価 5. 負荷ドプラ法による軽度～中等度大動脈弁狭窄の血行動態評価 6. 心電図上 ST-T 波形のストレインパターンを示す例における大動脈弁疾患スクリーニング 7. 左室機能不全を伴った大動脈弁狭窄に対するドブタミン負荷心エコー法 8. 経胸壁心エコー検査で大動脈弁口面積の計測が困難であった例における経食道心エコー検査を用いた弁口トレス法に基づく弁口面積計測
Class II b
<ol style="list-style-type: none"> 1. 無症状かつ心機能正常の軽度大動脈弁狭窄のフォローアップ

判読

左室機能不全を伴った大動脈弁狭窄では 1 回拍出量の低下のために左室・大動脈圧較差は低値を示し、圧較差による評価は真の重症度を過小評価する。このような場合には弁口面積による評価もしくはドブタミン負荷による評価が妥当である。なお大動脈弁狭窄が中等度であっても、何らかの原因による左室機能不全のために 1 回拍出量が極めて少ない場合には、駆出血流が

弁を十分に押し広げることができず、弁口面積としては小さく計算されることがある。このような例ではドブタミン負荷心エコー図法を行って1回拍出量を増大させ、それに伴って弁口面積が増大するかどうかを見るとよい。

表17 負荷心エコー図法の比較

負荷の種類	運動	ドブタミン	ジピリダモール
心筋仕事量	増大	増大	ほぼ不変
冠動脈拡張作用	小	小	大
負荷時の画像	やや劣る	良好	良好
診断感度 (%)	70~95	75~90	45~80
特異度 (%)	75~95	75~95	80~95

薬物負荷法は運動負荷法の欠点を補い、かつ診断精度もほぼ良好である。ドブタミン法では、低用量から始め、最大40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を負荷する。十分な心拍数の上昇が得られない場合にはアトロピンを追加投与する。動悸、不整脈などの副作用はあるが、重篤なものはまれである。

心筋バイアビリティの診断

心筋バイアビリティを診断する方法として、壁運動の収縮予備能から判定するドブタミン負荷心エコー図法がある。低用量（一般に5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）のドブタミン負荷エコー法による心筋バイアビリティの診断は極めて有効で、他の方法に比べ陽性予測率が高く約80~90%である。さらに高用量ドブタミン負荷を加えることにより、心筋虚血の判定が可能である。

心筋虚血

運動負荷やドブタミンによって正常心筋では壁運動の亢進が出現するが、心筋虚血に陥ると壁運動は安静時よりも低下するか、あまり変わらない。

心筋バイアビリティ

5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の比較的低用量のドブタミンを負荷し、壁運動改善をもってバイアビリティ陽性と判定する。判定の方法は、上記の心筋虚血の判定に準じる。心筋バイアビリティ、およびその領域における心筋虚血の判定は、責任冠動脈における狭窄病変の存在を予測する上で重要である。その方法としてドブタミンの低用量および高用量負荷法が優れている。低用量で改善、高用量（通常40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量）で悪化するという二相性変化が、冠動脈狭窄病変の診断に有効である。

2)

文献番号	21
公表文献	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007-2008 年度合同研究班報告） p.1025, 1034, 1052, 1060~1061
表題	冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン
著者名	日本循環器学会，日本医学放射線学会，日本核医学会，日本画像医学会， 日本冠疾患学会，日本心血管画像動態学会，日本心臓核医学会，日本心臓病 学会，日本心電学会，日本超音波医学会，日本動脈硬化学会，日本脈管学会
概要	<p>II 検査総論:冠動脈病変の診断における各検査法の意義</p> <p>3 心筋バイアビリティの診断</p> <p>心筋バイアビリティの診断のためには、低用量ドブタミン負荷法を行う。無収縮、または高度の低収縮の部分での壁運動が改善された時バイアビリティありと判定する。さらにドブタミンの投与量を増やして再び同部位の壁運動が低下する現象が観察される場合、冠動脈高度狭窄病変を 90%以上の確率で予測可能である。低用量ドブタミン負荷心エコー図法による心筋バイアビリティの検出の感度、特異度は 80~90%と報告されている。</p> <p>③心エコー図</p> <p>既往を有する患者の方が、検出感度が高くなる。薬物負荷法は運動負荷が困難な患者においても施行が可能であり、体動や呼吸の影響が少なく運動負荷法に比べ心エコー図画像が安定して得られる利点を持つ反面、非生理的な負荷法であり、不整脈の出現（特に心室性）で十分な負荷がかけられないこともある。薬剤負荷の手段としてはドブタミンまたは血管拡張薬が用いられる。血管拡張薬にはジピリダモールとアデノシンがあり、盗血現象を利用して心筋虚血を誘発する。このため、血管拡張薬は血流分布の不均衡を検出するのに優れた核医学心筋血流イメージング法の負荷手段には適しているが、壁運動異常を検出する心エコー図検査ではドブタミンより感度が低くなる。そのため、我が国ではドブタミンを用いた薬物負荷がよく行われている。静脈ルートを確保し、安静時の記録をした後にドブタミンを 5μg/mL/kg の速度で点滴静注を開始する。3~5 分おきに 10、20、30μg/mL/kg に増量し、それぞれの負荷量で壁運動の記録を行う。ドブタミンの投与量は 40μg/mL/kg を最大とし、目標心拍数に満たない場合は硫酸アトロピン 0.25~0.5 mg を 1 分おきに最高 1 mg まで追加投与することを考慮する。胸痛、壁運動異常や心電図異常の出現、目標心拍数を end point とする。</p> <p>④心臓核医学検査</p> <p>心エコー図と同様にドブタミン負荷が施行されることもある。運動負荷に比較し血管拡張薬による負荷時の冠血流の増加量は大きいものの、冠動脈狭窄の診断能は双方でほぼ同等であると考えられている。運動負荷が不可能もしくは不向きな症例（高齢者、下肢疾患のある例、動脈瘤、左脚ブロック症例、ペースメーカー植込み症例など）において、ジピリダモール、ATP またはアデノシン負荷が選択される。ただし、喘息症例には禁忌である。心エコー図と同様にドブタミン負荷が施行されることもあるが、診断能はジピリダモ</p>

ール負荷に比較して劣ると考えられている。ただし、近年心電図同期 SPECT との組み合わせによりドブタミン負荷を行うことで、血流情報とともに経時的な心機能情報も同時に得る試みがなされ、その臨床的有用性について報告されている。

3 陳旧性心筋梗塞

1 心筋バイアビリティの診断

②心エコー図

心筋バイアビリティの診断のためには、低用量ドブタミン負荷法を行う。ドブタミンを $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ より開始し心電図モニターを行いながら1分ごとに血圧を測定する。自覚症状の出現、心電図上のST変化、不整脈多発、血圧上昇(200 mmHg 以上)または収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下がなければ、3分ごとに $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ増量し、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで投与する。無収縮、または高度の低収縮の部分での壁運動が改善された時バイアビリティありと判定する。さらにドブタミンの投与量を増やして再び同部位の壁運動が低下する現象が観察される場合、冠動脈高度狭窄病変を90%以上の確率で予測可能である。低用量ドブタミン負荷心エコー図法による心筋バイアビリティの検出の感度、特異度は80~90%と報告されている。

5 その他の冠動脈疾患

1 MCLS(川崎病)

①心エコー図

小児例では安静時心エコー図法にて、川崎病冠動脈病変の特徴的所見である冠動脈拡大性病変に対し、経時的に冠動脈の形態評価を行うことができ、特に左主幹部病変の描出に優れる。

負荷心エコー図法に関する報告は少ないが、トレッドミルやドブタミンによる負荷心エコー図の有用性が小児においても報告されている。ドブタミンの投与量は成人同様に行うが、目標心拍数到達のためのドブタミン投与量は成人ほど必要としないことが多い。

3)

文献番号	22
公表文献	心臓核医学 2013; 16; 1: 34-40
表題	心臓核医学検査リスクマネージメント 負荷心筋シンチグラフィに関する安全指針 WG 報告 (2013年4月改訂)
著者名	中田 智明、渡辺 重行、松尾 仁司、細川 了平、笠井 督雄
概要	<p>現在、重要な心臓核医学検査ガイドラインが国内外から公表されている。いずれも負荷心筋血流イメージング（運動負荷法、薬物負荷法）の適応と禁忌、診断的有用性を明確に示しており、これらに準拠して検査を行うことが望ましい。</p> <p>薬物負荷法：アデノシン、ジピリダモール、ドブタミンによる薬物負荷法は十分な運動負荷が行えない場合、運動負荷では十分な診断精度が期待できない場合に選択される。安全性確保には、標準プロトコールを遵守する必要がある。ただし、本邦で保険承認されているのはアデノシンのみである。</p> <p>●ドブタミン負荷</p> <p>1. 検査方法 ドブタミン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から投与開始し、3分毎に 10→20→30→40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と投与量を漸増する。年齢別予想最大心拍数に達したら直ちに心筋血流トレーサを静注し、その2分後にドブタミンの投与を終了する。目標心拍数に達しない場合、アトロピン 0.5 mg を静注しても良い（アトロピンの禁忌に注意）。</p> <p>2. 投与中断基準 運動負荷に準ずる。</p> <p>3. 適応 十分な運動負荷が行えない（年齢別予想最大心拍数の85%以上に到達しないと予想される）場合でかつ血管拡張性薬物負荷が禁忌の場合（気管支喘息、低血圧、徐脈、カフェイン摂取例など）。</p> <p>*注：β遮断剤服用者では反応性が劣り診断精度が低下する（偽陰性の増加）ため、適応は慎重に考慮する必要がある。</p> <p>4. 禁忌 原則運動負荷に準じるが以下のケースには特に注意を要する。</p> <ul style="list-style-type: none">・急性心筋梗塞発症 1週間以内・薬物治療でも安定化していない不安定狭心症・閉塞性肥大型心筋症など有意な左室流出路閉塞・高度大動脈狭窄症・頻脈性不整脈、重症不整脈（心室頻拍、心室細動など）の既往・コントロール不良の高血圧 (>200/110mmHg)・大動脈解離または大きな大動脈瘤

	<p>・ドブタミンに対する過敏症の既往症例</p> <p>5. 副作用 副作用は75%程度に合併する。主なものに胸痛(31%)、動悸(29%)、頭痛(14%)、ほてり感(14%)、呼吸困難(14%)、頻脈性不整脈(8-10%)、1mm以上の虚血性ST低下(1/3前後)</p> <p>6. <対処例> 投与中止。 重度の副作用出現時は短時間作用型のβ遮断剤エスモロール0.5mg/kgを1分かけて静注。</p>
--	---

4)

文献番号	23
公表文献	日本麻酔科学会 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版 p.231-232, 2009
表題	麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版
著者名	日本麻酔科学会
概要	<p>VIII 循環器作動薬 ドブタミン塩酸塩</p> <p>2) 適応 ドブタミン負荷心エコーにも用いられる。</p> <p>3) 使用法</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>(3) ドブタミン負荷心エコー検査 ドブタミン負荷心エコー検査では、5~20 μg/kg/min から開始し、3mm以上のST低下ないし心室性不整脈が出現するか、目標心拍数に達するまで5 μg/kg/min ずつ増量する。</p> </div>

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

日本循環器学会から要望されたドブタミンの効能・効果ならびに用法・用量について下記のように提案する。

<要望効能・効果について>

(要望された効能・効果)

当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる

(提案する効能・効果)

十分に運動負荷をかけられない患者において心エコー図検査による心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導

(理由)

- ・ドブタミンの適応症ではない疾患あるいは病態の診断に用いるので、特定の疾患名を記載するのは適切ではない。
- ・ドブタミンと同じく、薬物負荷心エコー図法において既に承認されている「アデノシン負荷用静注 60mg」(富士フィルム RI ファーマ)の添付文書²⁴⁾の効能・効果の記載に合わせる。
- ・「運動負荷試験が困難な患者(高齢者、川崎病、下肢疾患のある例、動脈瘤、左脚ブロック症例、ペースメーカー植込み症例など)」が診断の対象患者であることを明記する。

<要望用法・用量について>

(要望された用法・用量)

基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを $5 \mu\text{g/kg/min}$ から開始して、3分毎に 10 、 20 、 30 、 $40 \mu\text{g/kg/min}$ まで病態評価が確認できるまで増量するものである。

(提案する用法・用量)

通常、ドブタミンとして、1分間あたり $5 \mu\text{g/kg}$ から開始して、病態評価が確認できるまで 10 、 20 、 30 、 $40 \mu\text{g/kg/min}$ まで3分毎に増量できる。

(理由)

- ・ドブタミンと同じく、薬物負荷心エコー図法において既に承認されている「アデノシン負荷用静注 60mg」(富士フィルム RI ファーマ) の添付文書²⁴⁾の用法・用量の項に合わせる。
- ・イギリスあるいはドイツでも添付文書の用法・用量の項に上記と同様の検査方法が記載されている。

<臨床的位置づけについて>

薬物負荷心エコー図法では、通常の心エコー図検査では診断できない、“心臓のどこかに潜んでいる”病態所見を顕在化させ、労作時息切れの原因を明らかにできる。薬物負荷心エコーに用いるドブタミン Dobutamine hydrochloride (DOB)は、心臓の生理機能検査の目的で使用され、各種のガイドライン^{17,18,19,20,21,22,23)}その他の科学的な文献による裏付けがあり、DOB の適応症ではない疾患あるいは病態に対して承認範囲を越えた投与量が既に全国の医療機関において広く使用され、DOB 負荷心エコー図法は確立された手法であると考え、日本ではまだ承認されていない状況である。

1. DOB の安全性

DOB に関する自発報告 (文献情報も含む) において、DOB の既承認内用量 (5~20 μ g/kg/min) と承認外用量 (30~40 μ g/kg/min) に区分してストレス負荷心エコー図検査の副作用について検討した。

海外での副作用は 34 件報告され、承認内用量では 9 件 (26.5%)、承認外用量では 13 件 (38.2%) ならびに不明が 12 件 (35.3%) であり、承認外用量での副作用発現が既承認内用量に比べてやや高かった。一方、国内での副作用の発現は 2 件だけであり、承認外用量で 1 件、投与量不明の 1 件であった。海外における DOB のストレス負荷心エコー図検査の件数は不明であるが、国内では平均して年間 3,000 件の心エコー図検査が実施されている^{1,2,3)}ことから、副作用報告の発現率は比較的低いことが示唆された。なお、心筋梗塞あるいは死亡は報告されていない。副作用の報告には、DOB の負荷心エコー検査により判明した疾患、既往歴や合併症とは関連の無さそうな症状も一緒に記載されていることから、DOB 投与により発現した本来の副作用に該当するか否かについて疑問は残るものの、DOB の安全性は比較的高いことが示唆された。

文献検索の結果から、国内では平野ら¹³⁾が 1,866 例、海外では、Tsutsui ら¹²⁾が 1,012 例、Mertes ら²⁵⁾は 1,118 例、Secknus ら¹⁰⁾は 3,011 例ならびに Mathias ら²⁶⁾が 4,033 例と、いずれも大規模なコホート研究結果を報告し、DOB の最高用量の 40 あるいは 50 μ g/kg/min を使用している。副作用として胸痛、不整脈などが報告されているが、心筋梗塞、ショックあるいは死亡などの重篤な副作用の発現は全く認められなかったことから、DOB による本法は安全性が高いことが強く示唆された。

2. DOB 負荷心エコー図法の有用性

すでに保険適用を受けている運動負荷心エコー図法は、運動負荷が不可能もしくは不向きな患者（高齢者、下肢疾患のある例、動脈瘤、左脚ブロック症例、ペースメーカー植込み症例など）に対して適用できないという欠点がある。薬物を用いた本法では、運動負荷が困難な患者あるいは重症患者のベッドサイドでも実施可能である。また、体動や呼吸の影響が少なく、運動負荷法に比べ心エコー図画像が安定して得られる利点が挙げられる。また、同じ薬物負荷でもジピリダモール負荷より DOB 負荷による心エコーの診断精度が高いことが報告されている⁸⁾。その他の原因疾患の診断についても心不全患者のスクリーニングとして有用である。さらに DOB 負荷心エコーは虚血の検出あるいは心筋 viability の評価にも有用である¹⁴⁾。

以上のことから、DOB 負荷心エコー図法は、運動負荷試験が困難な患者（高齢者、川崎病、下肢疾患のある例、動脈瘤、左脚ブロック症例、ペースメーカー植込み症例など）において安全に実施できる、虚血性心疾患の診断法であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

< 要望内容に関連する事項 >

1. 日本循環器学会
2012年(2013年度実施・公表)循環器疾患診療実態調査 報告書 p.6 企業-1)
2. 日本循環器学会
2013年(2014年度実施・公表)循環器疾患診療実態調査 報告書 p.6 企業-2)
3. 日本循環器学会
未承認薬・適応外薬の要望「ドブトレックス」, p.2
2015年8月4日 企業-3)
4. Medicare, Dobutamine Stress Echo (DSE) 企業-4)
5. イギリス添付文書
Dobutamine Concentrate 250mg/20ml (Hameln Pharmaceuticals Ltd) 要望-4)
6. ドイツ添付文書
Dobutamin-hameln 5mg/ml Infusionslösung (Hameln pharma plus gmbh) 企業-5)

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

< 海外における臨床試験等 >

7. Mohamed Shehata
Accelerated dobutamine stress testing: Feasibility and safety in patients with moderate aortic stenosis
The Egyptian Heart Journal 2015; 67: 107-113 企業-6)

< 国内における臨床試験等 >

なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

< 海外における総説、メタ・アナリシス等 >

8. MARCEL L. GELEIJNSE, PAOLO M. FIORETTI, JOS R. T. C. ROELANDT
Methodology, Feasibility, Safety and Diagnostic Accuracy of Dobutamine Stress Echocardiography
J Am Coll Cardiol 1997; 30: 595 – 606 企業-7)
9. Boyang Liu, Johanna Brugger, Simiao Liu, Waleed Arshad, Arvinder S. Kurbaan, Han B. Xiao
The medium term prognostic value of dobutamine stress echocardiogram in patients with high risk scores of coronary artery disease according to NICE Clinical Guideline 95
International Journal of Cardiology 2014: 176: 1190-1191 企業-8)
10. MARIA-ANNA SECKNUS, THOMAS H. MARWICK
Evolution of Dobutamine Echocardiography Protocols and Indications: Safety and Side Effects in 3,011 Studies Over 5 Years

J Am Coll Cardiol 1997;29:1234-40 企業-9)

11. Grigorios Korosoglou, Yacine Elhmidi, Henning Steen, Dieter Schellberg, Nina Riedle, Johannes Ahrens, Stephanie Lehrke, Constanze Merten, Dirk Lossnitzer, Jannis Radeleff, Christian Zugck, Evangelos Giannitsis and Hugo A. Katus
Prognostic Value of High-Dose Dobutamine Stress Magnetic Resonance Imaging in 1,493 Consecutive Patients. Assessment of Myocardial Wall Motion and Perfusion
J Am Coll Cardiol 2010; 56(15) :1225-1234 企業-10)

12. Jeane M. Tsutsui, Abdou Elhendy, Feng Xie, Edward L. O’Leary, Anna C. McGrain, Thomas R. Porter
Safety of Dobutamine Stress Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography
JACC 2005; 45(8): 1235-42 企業-11)

<国内における総説、メタ・アナリシス等>

13. Yutaka HIRANO, Tadahiko YAMAMOTO, Hisakazu UEHARA, Hajime NAKAMURA, Mayila WUFUER, Satoru YAMADA, Hiroshi IKAWA and Kinji ISHIKAWA
Complications of Stress Echocardiography
J Cardiol 2001 ; 38 (2) : 73-80 企業-12)

14. 宮内 元樹
心臓超音波検査の有用性 -心機能評価と負荷心エコーを中心に-
アールティ 2010; 46: 15-22 企業-13)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況
<海外における教科書等>

15. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby
A Textbook of Cardiovascular Medicine
Stress Echocardiography, pp227-229
BRAUNWALD’S HEART DISEASE (9thed.) 要望-12)

<日本における教科書等>

16. 筒井裕之、山田 聡、永井良三
循環器臨床サピア 1 心エコーパーフェクトガイド p.45~52
中山書店 2009年9月発売 企業-14)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況
<海外におけるガイドライン等>

17. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E
Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols.
Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update.
J Cardiovasc Magn Reson. 2013 Oct 8;15(1):91 企業-15)

18. Rosa Sicari, Petros Nihoyannopoulos, Arturo Evangelista, Jaroslav Kasprzak, Patrizio Lancellotti, Don Poldermans, Jen-Uwe Voigt, and Jose Luis Zamorano on behalf of the European Association of Echocardiography
EAE GUIDELINES
Stress echocardiography expert consensus statement
European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC)
European Journal of Echocardiography (2008) 9, 415–437 要望-8)
19. Francis J. Klocke et al.
ACC/AHA PRACTICE GUIDELINES—FULL TEXT
ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging
A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)
2003 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. 要望-7)
- <日本におけるガイドライン等>
20. 日本循環器学会, 日本小児循環器学会, 日本心エコー図学会, 日本心血管インターベンション学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本超音波医学会
循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010年改訂版)
循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告)
p.21~23 要望-1)
21. 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本画像医学会, 日本冠疾患学会, 日本心血管画像動態学会, 日本心臓核医学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本超音波医学会, 日本動脈硬化学会, 日本脈管学会
冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン
循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007-2008年度合同研究班報告)
p.1025, 1034, 1052, 1060~1061 要望-2)
22. 中田 智明、渡辺 重行、松尾 仁司、細川 了平、笠井 督雄
心臓核医学検査リスクマネージメント
負荷心筋シンチグラフィに関する安全指針 WG 報告 (2013年4月改訂)
心臓核医学 2013; 16; 1: 34-40 企業-16)
23. 日本麻酔科学会
麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版
日本麻酔科学会 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版
p.231-232, 2009 企業-17)
- (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について
24. 添付文書 アデノシン負荷用静注 60mg 企業-18)

25. Horst Mertes, Stephen G. Sawada, Thomas Ryan, Douglas S. Segar, Roxanne Kovacs, Judy Foltz, and Harvey Feigenbaum
Symptoms, Adverse Effects, and Complications Associated With Dobutamine Stress Echocardiography. Experience in 1118 Patients
Circulation 1993; 88: 15-19 企業-19)
26. Wilson Mathias, Adelaide Arruda, Fábio C. Santos, Ana L. Arruda, Eloisa Mattos, Altamiro Osório, Orlando Campos, Manoel Gil, José L. Andrade, and Antonio C. Carvalho
Safety of Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography: A Prospective Experience of 4033 Consecutive Studies
J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 785-91 企業-20)