

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
ドブタミン塩酸塩  
ドブタミン負荷心エコー**

**1. 要望内容の概略について**

要望された医薬品	一般名 : ドブタミン塩酸塩	
	販売名 : ドブトレックス®注射液 100 mg ドブトレックス®キット点滴静注用 200 mg ドブトレックス®キット点滴静注用 600 mg	
	会社名 : 塩野義製薬株式会社	
要望者名	日本循環器学会	
要望内容	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
	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 µg/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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	該当なし
備考		

**2. 要望内容における医療上の必要性について**

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>要望内容は、薬剤により心筋に負荷を与え、虚血性心疾患の心筋壁運動異常を捉える等、診断上有用な情報を与えるものである。的確な診断がなされていない虚血性心疾患では、適切な治療が施されないことにより致死的なイベントをきたす可能性があることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)は、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>英国及び独国において薬物負荷心エコー図法でのドブタミン塩酸塩 (以下、「本薬」) の使用が承認されていること、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)<sup>1)</sup> 及び冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン<sup>2)</sup>において薬剤負荷心エコー図法で</p>
--

の本薬の使用が推奨されていることから、検討会議は、「ウ 欧米等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」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	
2) 英国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	<p>ドブタミン負荷心エコー図検査（成人のみ）</p> <p>ドブタミン注射液は、通常、日常的に運動が満足にできない患者において、運動に代わるものとして心負荷試験に用いる。</p> <p>ドブタミン負荷心エコー図検査は、既に運動負荷試験を実施している施設のみで実施すべきであり、心負荷試験に求められる通常治療及び予防措置も必要である。</p>
用法・用量	<p>心負荷試験において、運動負荷に代わるものとして用いる場合、推奨用量は5～20 µg/kg/minの漸増であり、各量は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、3 mmを超えるST低下又は心室性不整脈が認められた場合は投与を終了する。心拍数が年齢/性別から予測される最大値に達する、収縮期血圧が220 mmHgを超える、又は副作用の発現が認められた場合も投与を終了する。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1994年12月16日
備考	
3) 独国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	<p>患者が一定期間の運動ができない場合又は運動負荷試験では有用な情報が得られない場合、ドブタミンは心エコー試験（ドブタミン負荷心エコー図検査）の範囲内における心筋虚血及び生存心筋の検出のために用いられる。</p>
用法・用量	<p>負荷心エコー図検査は、ドブタミンの点滴静注の漸増によって実施さ</p>

	<p>れる。</p> <p>一般に用いられる用量スキームは、5 µg/kg/min から開始し、診断の終了ポイントに到達するまで3分毎に10、20、30、40 µg/kg/min に増量する。終了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。ドブタミンの点滴速度を50 µg/kg/min に増やす場合もある。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2006年2月13日
備考	
4) 仏国	
効能・効果	不明
用法・用量	不明
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	不明
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加 国における開発の有 無）	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪 州における開発の有 無）	
備考	要望内容に関する承認はないが、Medicare の “Cardiac Stress Testing” の項目で保険償還の対象とされている <sup>5)</sup> (2017年12月現在)

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. (Circulation 1994; 90: 1168-76.)<sup>6)</sup>

冠動脈造影を予定していた 136 例を対象に、同一患者に運動負荷、ドブタミン負荷及びジピリダモール負荷心エコー図検査をそれぞれ実施し、心筋虚血の検出の診断能を比較した。

ドブタミンは 5 µg/kg/min から開始し、3 分間毎に 5 µg/kg/min ずつ増量し、最大 40 µg/kg/min まで点滴静注した。壁運動は 4 段階のスコア (normal 1, hypokinetic 2, akinetic 3, dyskinctic 4) で評価した。負荷心エコー図検査において新規の壁運動低下又は既存の壁運動低下の増悪を認めた場合に陽性と定義し、冠動脈造影における 50%以上の狭窄を有意狭窄と定義した。

冠動脈造影における有意狭窄の有無を真のスタンダード (Standard of Truth、以下、「SOT」) とした場合の、3 つの負荷心エコー図検査での壁運動所見の感度及び特異度はそれぞれ、運動負荷では 88%及び 82%、ドブタミン負荷では 82%及び 77%、ジピリダモール負荷では 74%及び 94%であった。

検査中に認められた副作用は運動負荷では 46% (62/136 例)、ドブタミン負荷では 79% (107/136 例)、ジピリダモール負荷では 37% (50/136 例) であり、主な内訳は表 1 のとおりであった。また、検査中に認められた重篤な副作用は運動負荷では 3% (4/136 例)、ドブタミン負荷では 11% (15/136 例)、ジピリダモール負荷では 1% (2/136 例) であり、その内訳は表 2 のとおりであった。ドブタミン負荷で認められた全ての症状及び心電図異常は、ドブタミンの投与中止で軽快し、追加の治療を必要とした患者はいなかった。

表 1 検査中に認められた副作用

	運動負荷	ドブタミン負荷	ジピリダモール負荷
振戦、冷え	0 (0)	71 (52)	4 (3)
顔面紅潮	0 (0)	11 (8)	19 (14)
呼吸困難	19 (14)	10 (7)	8 (6)
頭痛	13 (10)	5 (4)	21 (15)
心室期外収縮	18 (13)	44 (32)	14 (10)

例数 (%)

表 2 検査中に認められた重篤な副作用

	運動負荷	ドブタミン負荷	ジピリダモール負荷
症候性低血圧	1 (1)	3 (2)	1 (1)
徐脈+低血圧	0 (0)	5 (4)	0 (0)
上室性頻脈性不整脈	2 (1)	2 (1)	1 (1)
心房細動	0 (0)	1 (1)	0 (0)
心室頻拍	1 (1)	3 (2)	0 (0)
房室ブロック	0 (0)	1 (1)	0 (0)

例数 (%)

2) Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. (Circulation. 1995; 91: 663-70.)<sup>7)</sup>

安定冠動脈疾患及び心室機能障害を有する患者におけるドブタミン負荷心エコー図検査による血行再建術後の心機能改善の予測について検討した。安定冠動脈疾患及び部分心室機能障害を有する患者 20 例を対象に、ドブタミン負荷心エコー図検査を血行再建術前、血行再建術後早期（術後 1 週間未満）及び血行再建術後後期（術後 6～8 週間）に実施した。

ドブタミンは、2.5 µg/kg/min より開始し、3 分毎に 5、7.5、10、20、30 µg/kg/min と増量し、最高 40 µg/kg/min まで投与した。投与中は 1 分毎に心電図及び血圧の監視を行い、予測最大心拍数の 85%、重症狭心症、収縮期血圧 < 85 mmHg 又は > 220 mmHg、2 mm 以上の ST 低下、重大な不整脈のいずれかが認められた場合に検査を終了した。40 µg/kg/min まで投与できた患者は 20 例中 15 例であり、残りの 5 例は、目標心拍数に到達（3 例）、狭心症（1 例）、低血圧（1 例）のため、20～30 µg/kg/min で投与を終了した。

壁運動は術前及び術後の心エコー図所見を用いて各患者 16 セグメント（計 320 セグメント）について 6 段階のスコア（hyperkinesia 0, normal 1, mild hypokinesia 2, hypokinesia 3, akinesia 4, dyskinesia, 5）で評価された。

適切な評価がなされた 318 セグメントのうち 148 セグメントで術前に異常な壁運動（スコア 2～5）を認め、114 セグメントで血行再建術が施行された。そのうち 38 セグメントで血行再建術後の壁運動の改善（スコアの 2 段階以上の改善）が認められた。血行再建術が施行された 114 セグメントの術前のドブタミン負荷心エコー図所見は、二相性反応（低用量では壁運動の改善を示し、高用量では再び壁運動の悪化を示す反応）28%（32/114 セグメント）、改善反応（最大用量まで改善が持続）18%（20/114 セグメント）、悪化反応 15%（17/114 セグメント）、反応なし 39%（45/114 セグメント）であった。血行再建術後の壁運動の改善（スコアの 2 段階以上の改善）は術前のドブタミン負荷心エコー図所見において二相性反応を示したセグメントで 72%（23/32 セグメント）であり、悪化反応、改善反応及び反応なしを示したセグメントでそれぞれ 35%、15%及び 13%であった。

セグメント単位の血行再建術後の安静時心エコー図検査での壁運動所見（壁運動改善を陽性、壁運動改善せずを陰性）を SOT とした場合の、血行再建術前のドブタミン負荷心エコー図検査での壁運動所見（二相性反応及び悪化反応を陽性、改善反応及び反応なしを陰

性) の感度及び特異度はそれぞれ 74%及び 73%、個々の患者単位の血行再建術後の安静時心エコー図検査での壁運動所見を SOT とした場合の、血行再建術前のドブタミン負荷心エコー図検査での壁運動所見の感度及び特異度はそれぞれ 90%及び 60%であった。

### 3) 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.)<sup>8)</sup>

ドブタミン負荷心エコー図検査が実施された 2,871 症例、3,011 件分の検査データを用いて、ドブタミン負荷心エコー図検査の安全性を検討した。

ドブタミンは 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  から開始し、3 分毎に 10、20、30、40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  に増量した。40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与後に年齢予測最大心拍数の 85%に到達しない場合、アトロピン (0.25~2 mg ボーラス投与) の追加又はドブタミンの増量 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) を行った。

虚血を認めず、ドブタミン 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で目標心拍数以下であった 925 件の中で、ドブタミンを 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  に増量した 220 件 (大部分はアトロピン禁忌) のうち 98 件 (45%) が目標心拍数に到達した。アトロピンを追加投与した 935 件のうち 664 件 (71%) が目標心拍数に到達した。

大部分の検査 (2,194 件、73%) は目標心拍数に到達し終了したが、最高用量のドブタミン及びアトロピンの投与にもかかわらず、455 件 (15%) は目標心拍数に到達しなかった。230 件 (7.6%) は、副作用 (心室性リズム障害 (27 件、0.9%)、上室性リズム障害 (22 件、0.7%)、重度高血圧 (24 件、0.8%)、低血圧又は左室流出路閉塞 (112 件、3.8%)、頭痛、悪心又は不安等の心臓以外の症状 (45 件 (1.6%)) のために中止された。残りは、重篤な胸痛 (106 件、3.5%) 又は心エコー図検査による重度の虚血 (26 件、0.9%) のために中止された。重篤な副作用は 3,011 件中 9 件 (0.3%) で発現し、その内訳は持続性心室頻拍 5 件、心筋梗塞、心筋梗塞の疑い、持続性上室性頻脈及び低血圧各 1 件であった。心室細動及び死亡は認められなかった。

### 4) Low-gradient aortic stenosis. Operative risk stratification and predictors for long-term outcome: A multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. (Circulation. 2003; 108: 319-24.)<sup>9)</sup>

症候性の重症大動脈弁狭窄症 (弁口面積 $\leq 1 \text{ cm}^2$ ) かつ心係数低下 ( $\leq 3.0 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) を認め、平均大動脈弁圧較差 $\leq 40 \text{ mmHg}$  の患者 136 例を対象に、ドブタミン負荷心エコー図検査での左室収縮予備能の有無と周術期死亡率及び長期予後との関係について検討した。ドブタミンは最大 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで点滴静注した。

ドブタミン負荷心エコー図検査の結果、左室収縮予備能あり (1 回拍出量がベースライン時と比較して負荷時に 20%以上増加) が 92 例 (グループ I)、なしが 44 例 (グループ II) であった。

グループ I の 70% (64/92 例)、グループ II の 70% (31/44 例) で大動脈弁置換術が施行され、周術期死亡率はグループ I で 5% (3/64 例)、グループ II で 32% (10/31 例) であった。グループ I で大動脈弁置換術が施行された患者の 3 年生存率 (Kaplan-Meier 法) は 79%であり、内科的加療を受けた患者に比べて有意に高かった。一方、グループ II では大動脈弁

置換術及び内科的加療で長期生存率は大きく変わらなかった。

5) Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. (Am J Cardiol. 1995;75:191-4.)<sup>10)</sup>

左室機能不全を有し低圧較差を呈する重症大動脈弁狭窄症患者において、ドブタミン負荷心エコー図検査により重症固定性大動脈弁狭窄症及び血流量依存性大動脈弁狭窄症を区別することができるかを検討した。症候性の重症大動脈弁狭窄症（弁口面積係数 $\leq 0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ）で、平均大動脈弁圧較差 $\leq 30 \text{ mmHg}$  及び左室機能不全（左室駆出率 $\leq 0.45$ ）を有する患者 18 例を評価した。

負荷中は心拍数、血圧、心拍、壁運動の監視を継続して行った。ドブタミンは  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  より開始し、3 分毎に  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ずつ増量し、最高  $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで投与した。壁運動異常、低血圧又は重篤な有害事象が認められた場合は低用量で中止した。

壁運動はドブタミン負荷前後の心エコー所見を用いて各患者 16 セグメントについて 4 段階のスコア（normal 1, hypokinetic 2, akinetic 3, dyskinetic 4）で評価し、ドブタミン負荷後に壁運動スコアが 20%以上改善した場合、左室収縮予備能ありと定義した。ドブタミン負荷心エコー図検査時に頭痛、めまい、狭心痛等の症状を呈した患者は認めなかったが、1 例に無症候性の頻発する心室性期外収縮を認め、 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で検査終了となった。

患者は収縮予備能の有無及びドブタミン負荷時の大動脈弁口面積の変化によって 3 群に分類され、グループ I A（左室収縮予備能を有し、ドブタミン負荷時に大動脈弁口面積に大きな変化がなく、最大血流速度、平均圧較差及び弁抵抗値が上昇する）7 例、グループ I B（左室収縮予備能を有し、ドブタミン負荷時に大動脈弁口面積が  $0.3 \text{ cm}^2$  以上増加するが、最大血流速度、平均圧較差及び弁抵抗値は変化しない）5 例、グループ II（収縮予備能を有しない）6 例であった。

グループ I A の 4 例に大動脈弁置換術が施行されたが、術中所見はいずれの症例も石灰化を伴う重症大動脈弁狭窄症であった。手術を施行された 4 例のうち 3 例で術後に心機能の改善を認めた。グループ I B の 5 例のうち 4 例は心不全に対して内科的加療を受け、1 年後にも生存していた。グループ II の 6 例はいずれの症例も内科的加療を受けたが 4 カ月以内に 3 例が死亡した。

<日本における臨床試験等>

1) Identification of hibernating myocardium by dobutamine stress echocardiography: comparison with thallium-201 reinjection imaging. (Am Heart J. 1995; 130: 553-63.)<sup>11)</sup>

冠動脈の有意狭窄に対する血行再建術が予定されており、かつ狭窄冠動脈の支配領域の壁運動異常を有する患者 26 例を評価し、冬眠心筋を識別する際のドブタミン負荷心エコー図検査の診断的価値をタリウム-201 シンチグラフィと比較して検討した。

血行再建術の前にドブタミン負荷心エコー図検査及びシンチグラフィを施行した。また、

血行再建術前、1 週間後及び 3 カ月後に安静時心エコー図検査を実施し血行再建前後の壁運動の変化を評価した。

ドブタミンは、4 分間毎に 4、8、12、20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  に増量し、(1) 狭心痛、(2) 収縮期血圧の 15 mmHg を超える低下、(3) 有意な心室性又は上室性不整脈、(4) 最大心拍数の 80% の達成、又は (5) いずれかのセグメントにおける収縮期壁肥厚の新たな異常又は悪化のいずれかが認められた場合に投与を終了した。

壁運動は、心エコー図検査では、各患者 16 セグメントについて 4 段階のスコア (normal or hyperkinesis 1, hypokinesis 2, akinesis 3, dyskinesis 4) で評価し、血行再建術後に 1 段階以上のスコアの改善を認めた場合に陽性と定義した。シンチグラフィでは、50%以上の取込み率もしくは再分布所見を認めた場合に陽性と定義した。

血行再建術前の安静時心エコー図検査で壁運動低下を示した 62 セグメントのうち、33 セグメント (術後 1 週間 24 セグメント、術後 3 カ月 9 セグメント) は血行再建術後の安静時心エコー図検査で壁運動改善を示し、これらを冬眠心筋と定義した。

冬眠心筋 33 セグメントのうち、血行再建術前のドブタミン負荷心エコー図検査で壁運動改善を示していたのは 31 セグメントであった。

冬眠心筋の識別において、血行再建術後の安静時心エコー図検査での壁運動所見を SOT とした場合の、血行再建術前のドブタミン負荷心エコー図所見の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率はそれぞれ 94%、80%、94%及び 80%であった。また、タリウム-201 シンチグラフィの感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、50%以上の取込み率を陽性とした場合にそれぞれ 100%、40%、85%及び 100%であり、再分布所見を陽性とした場合にそれぞれ 91%、50%、86%及び 63%であった。

## 2) 負荷心エコー図法に伴う合併症. (J Cardiol. 2001; 38(2): 73-80.)<sup>12)</sup>

虚血性心疾患又はその疑いのある患者 (不安定狭心症、心不全、心筋症及び発症 2 週間以内の急性心筋梗塞は除外) 1,866 例を対象に負荷心エコー図検査 (ドブタミン負荷 897 例、運動負荷 722 例及びジピリダモール負荷 247 例) を施行し、それに伴う合併症や副作用の頻度について検討した。

ドブタミン負荷は 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  より開始し、3 分毎に 10、20、30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と増量し、最高 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  までとした。ドブタミン増量中止の理由は、(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) 狭心痛の出現とした。

ドブタミン負荷において、40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで到達したのは 355 例 (39.6%)、硫酸アトロピンを併用したのは 36 例 (4.0%) であった。中止理由で最も多いものは、壁運動異常の出現であり、147 例 (16.4%) で認められた。心拍数はドブタミン負荷前  $61.9 \pm 11.1$  回/分から最大負荷時  $115.1 \pm 30.8$  回/分へ上昇した。収縮期血圧はドブタミン負荷前  $126.4 \pm 22.8$  mmHg から最大負荷時  $168.1 \pm 31.1$  mmHg へ上昇したが、拡張期血圧はドブタミン負荷前  $68.3 \pm 30.3$  mmHg から最大負荷時  $67.6 \pm 16.6$  mmHg と有意な変化はなかった。

治療が必要な有害事象を認めた症例は、ドブタミン負荷では5例（徐脈2例、気管支喘息、心室期外収縮及び発作性上室性頻拍各1例）、運動負荷では1例（発作性上室性頻拍）、ジピリダモール負荷では2例（心筋梗塞及び非持続性心室頻拍、徐脈、各1例）であった。負荷中に発現が認められた不整脈は、表3のとおりであった。

主観的な症状としては、ドブタミン負荷では頭痛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%）及び悪寒8例（0.9%）等、運動負荷では呼吸困難31例（4.3%）、ジピリダモール負荷では頭痛60例（24.3%）、腹痛33例（13.4%）、倦怠感18例（7.3%）、呼吸困難17例（6.9%）及び背部痛3例（1.2%）等が認められた。

表3 検査中に認められた不整脈

	運動負荷 722例	ドブタミン負荷 897例	ジピリダモール負荷 247例
心室期外収縮	104 (14.4)	306 (34.1)	29 (11.7)
心室期外収縮2連発	5 (0.7)	23 (2.6)	1 (0.4)
非持続性心室頻拍	2 (0.3)	7 (0.8)	1 (0.4)
上室期外収縮	97 (13.4)	196 (21.9)	22 (8.9)
発作性上室性頻拍	0 (0)	7 (0.8)	0 (0)
洞性徐脈（心拍数40回/分以下）	0 (0)	6 (0.7)	0 (0)
発作性心房細動	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.4)

例数 (%)

3) Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions. A 15-year follow-up study. (J Am Coll Cardiol. 2014; 63; 337-44.)<sup>13)</sup>

冠動脈造影により確認された既知の冠動脈病変を有する患者36例及び心エコー図検査により冠動脈に異常なしとされた22例を含む青年期の川崎病患者58例を対象に、ドブタミン負荷心エコー図検査による心イベントの予測について検討した。

ドブタミンは5 µg/kg/min から開始し、3分間毎に10、20、30、40 µg/kg/min に増量し、目標心拍数（年齢予測最大心拍数の85%）達成；プロトコル完了；又は重篤な胸痛、2 mm を超えるST低下、収縮期血圧210 mmHg を超える著明な上昇、新規もしくは前段階より壁運動悪化、患者からの中止希望、のような標準的な基準のいずれかを認めた場合終了とした。壁運動は各患者16セグメントについて4段階のスコア（normokinesia 1, hypokinesia 2, akinesia 3, dyskinesia 4）で評価し、負荷前と比較して壁肥厚の低下又は壁運動の低下を示した場合を陽性と定義した。初回検査時（平均年齢：13.6歳）及び15年目の追跡調査時のドブタミン負荷心エコー図検査を行い、その数日後に冠動脈造影又は冠動脈CTを施行して、有意な冠動脈疾患（70%を超える冠動脈の狭窄）の有無を評価した。また、追跡調査の対象イベントは、心臓死、非致死的心筋梗塞及び血行再建術を含めた主要有害心イベント（以下、「MACE」）とした。

冠動脈造影又は冠動脈CT検査での有意な冠動脈疾患の有無をSOTとした場合の、初回検査時並びに追跡調査時におけるドブタミン負荷心エコー図検査での壁運動所見の感度及び特異度はそれぞれ94.4%及び82.5%、並びに93.7%及び95.4%であった。

平均 14.7 年の追跡期間中に 16 例で MACE が発現した（急性心筋梗塞 1 例、陳旧性心筋梗塞 7 例、冠動脈バイパス術 4 例、経皮的冠動脈インターベンション 4 例）。Kaplan-Meier 法による無イベント生存率は、初回検査時のドブタミン負荷心エコー図所見が陰性（34 例）の患者で 87.5%であり、陽性（24 例）の患者の 25.3%に比べて予後が良好であった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

### 1) Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. (J Am Coll Cardiol. 1997; 30: 595-606.)<sup>14)</sup>

1991 年から 1996 年 8 月までに主要な英文雑誌に報告されたドブタミン負荷心エコー図検査による冠動脈疾患の検出精度について述べられた文献をレビューした。

ドブタミン負荷心エコー図検査のプロトコルは施設によって異なり、ドブタミン投与量は 20~40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、アトロピンの追加投与は 0~2 mg、増量間隔は 2~8 分であった。最も広く使用されているプロトコルは、ドブタミンの最高用量 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、アトロピンの追加投与を最大 1 mg であった。

28 の臨床試験における 2,246 例の冠動脈疾患患者では、冠動脈造影の結果に対するドブタミン負荷心エコー図検査による冠動脈疾患の検出の感度、特異度及び正診率はそれぞれ 80%、84%及び 81%であった。

ドブタミン負荷心エコー図検査時に最も一般的な心血管系副作用は、狭心症、低血圧及び不整脈であった。狭心症は最大 20%の患者で認められるが、壁運動異常の新たな出現又は悪化を伴わない検査終了ポイントとしての重度の狭心症はまれであった。低血圧はその定義に応じて 5~37%、収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下は最大 20%の患者で認められるが、検査終了を要する重度の症候性低血圧はまれであった。不整脈は心房又は心室期外収縮が最大 10%、上室性又は心室性頻脈がそれぞれ最大 4%で認められた。

ドブタミン負荷心エコー図検査に関する報告から、心室細動及び心筋梗塞は 2,000 件の検査に 1 件で発現すると概算でき、これらの重篤な副作用はドブタミンの投与終了後 20 分以内に起こり得るといえる。また、致死的なイベントは報告されていない。

### 2) The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. (J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2251-60.)<sup>15)</sup>

心機能低下を伴う重症大動脈弁狭窄の鑑別において、負荷心エコー図検査の有用性は確立している。真性重症大動脈弁狭窄症では狭小化した大動脈弁により後負荷が増大し、心機能低下をきたし心拍出量が低下している。偽性重症大動脈弁狭窄症では心筋に要因があり心機能が低下しており、弁開放力の低下による大動脈弁の不完全な開放をきたし、重症度が過大評価されている。どちらの状態も安静時心エコー図検査では低流量低圧較差重症大動脈弁狭窄 ( $\leq 1.0 \text{ cm}^2$ ) を呈するが、心機能低下を伴う真性重症大動脈弁狭窄症であれば大動脈弁置換術を受ける利益があり、偽性重症大動脈弁狭窄症であればそのような利益はないため、これらの鑑別は重要である。

低流量大動脈弁狭窄症におけるドブタミン負荷心エコー図検査の主目的は心筋虚血を誘導せずに弁通過血流量を増加させることである。ドブタミン負荷心エコー図検査時に最も多く発現する重篤な副作用は不整脈であり、頻脈性不整脈（心室細動を含む）は虚血又はアドレナリン刺激による直接的な不整脈誘発効果から、徐脈性不整脈（心停止を含む）は左室機械受容器刺激により引き起こされる血管拡張の反射から生じ得る。いずれの機序も左室肥大により拡大されることから、これらの患者には低用量のドブタミン（最大 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）を使用すべきである。また、漸増段階はより長時間（一般に虚血性心疾患の検出に使われる 3～5 分ではなく、5～8 分）とすることが望ましい。

ドブタミンを用いた負荷は、偽性重症大動脈弁狭窄症患者では弁通過血流量が増加し、弁口面積が増加しても大動脈弁圧較差がほとんど変化しないというコンセプトに基づいている。

真性重症大動脈弁狭窄症患者において、収縮予備能をもつ場合（ドブタミンで心拍出量が 20%以上増加）は、大動脈弁置換術は薬物治療よりも遙かに予後が良い。

### （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) BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A Textbook of Cardiovascular Medicine 9<sup>th</sup> Ed. (Elsevier Saunders; 2010.)<sup>16)</sup>

負荷心エコー図検査の項に以下の記載がある。

- 負荷心エコー図検査は安静時には認められない病態異常をストレス負荷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。
- 運動ができない患者ではドブタミン、ジピリダモール又はアデノシンを用いて薬理的に負荷を誘発する。ドブタミンは負荷心エコー図検査において最も一般的に用いられる薬剤である。
- ドブタミンは 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  から開始し、3 分間毎に 10、20、30、40、50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで増量する。目標心拍数に満たない場合はアトロピンを投与する。

<日本における教科書等>

1) 内科学 第 11 版. (朝倉書店; 2017.)<sup>17)</sup>

負荷心エコー法の項に以下の記載がある。

- 負荷心エコー法は負荷前後の左室壁運動、肺動脈圧、弁圧較差、逆流や左房圧を比較することのできる検査法として普及してきている。安静時の検査では同定できない労作時症状の説明や虚血の評価が可能となる。
- ドブタミン負荷心エコーでは 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  から開始し、3 分ごとに 10、20、30、40、50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  まで増加し、目標心拍数まで達しない場合はアトロピンを追加投与する。目的とする評価項目について負荷前、負荷中、負荷直後の記録を行い比較する。負荷中止の条件は

症状出現、心電図異常、目標心拍数（220－年齢の 85%）、不整脈、血圧低下、著しい血圧上昇（220/100 mmHg）などである。

2) 心臓超音波テキスト 第2版増補. (医歯薬出版株式会社; 2016.)<sup>18)</sup>

大動脈弁狭窄症の病態評価に関するドブタミン負荷の有用性について以下の記載がある。

- 運動負荷やドブタミン負荷法によって心拍出量を増加させると、左心機能が保持された軽症の大動脈弁狭窄症の場合、左室－大動脈収縮期圧較差と弁口面積は増加する。しかし、重症の大動脈弁狭窄症では左室－大動脈収縮期圧較差は著明に増加するが弁口面積は増加しない。一方、左心機能が低下した大動脈弁狭窄症では、運動負荷やドブタミン負荷法を行い左心機能が改善し、左室－大動脈収縮期圧較差が増大して弁口面積が不変であれば重症の大動脈弁狭窄であり、収縮予備能は保たれていると診断できる。また、同様の左心機能が低下した大動脈弁狭窄症例で、左心機能が改善し弁口面積が大きくなり左室－大動脈収縮期圧較差が増大しない場合は、軽症～中等症の大動脈弁狭窄と診断できる。

ドブタミン負荷心エコー法の利点及び欠点について以下の記載がある。

<利点>

- 負荷前から負荷中、そして最大負荷時から負荷終了にかけて、連続した心エコーの撮像ができる。
- 心拍数や血圧増大が少ない低用量負荷時に壁運動異常の改善を検出することで、心筋バイアビリティの評価が可能となる。

<欠点>

- 心筋酸素消費量増大の程度が運動負荷に比べ少ないため、心筋虚血の検出感度が低下する。感度を上昇させるため、硫酸アトロピンを追加し心拍数増大を試みることもある。しかし、硫酸アトロピン投与後は頻脈が持続するため、被験者の動悸が強く、心拍数回復が遅れ検査時間が延長してしまう。
- 冠動脈1枝病変の心筋虚血検出は、多枝病変に比べ感度が低い。
- 心室頻拍や心室細動などの不整脈誘発の危険がある。
- 心筋収縮力増強により左室流出路狭窄が招来され、負荷中に血圧が低下することがある。
- 顔面紅潮や吐き気や頭痛などの副作用を呈することがある。

ドブタミン負荷心エコー法のプロトコルについて以下の記載がある。

- 負荷開始：分毎に心電図と血圧を測定する。10 µg/kg/min までが低用量（low dose）で、この時点で心筋バイアビリティの評価を行う。最大投与量である 40 µg/kg/min でも心拍数増加が十分でない場合は、硫酸アトロピン静注を追加して心拍数を上昇させる方法もある。硫酸アトロピンは 0.25 mg/min の速度で静注し、最大 1 mg まで投与する。
- 負荷終了：負荷直後も心エコー画像を可能なかぎり連続して記録する。心電図、血圧、心エコー画像が安静状態に戻ることを確認し、検査を終了する。硫酸アトロピン静注を追加した場合には、脈拍が正常化するのに 15 分以上要する場合がある。外来の被験者の場合、検査終了後さらに 30 分程度休憩させ、副作用のないことを確認することも必要で

ある。

- 薬物負荷心エコー法の中止基準は、(1) 目標心拍数 ( $(220 - \text{年齢}) \times 0.85$ ) 到達、(2) 負荷プロトコルの終了、(3) 重症不整脈の出現、(4) 虚血性 ST 低下、(5) 新たな壁運動異常の出現、または壁運動異常の増悪、(6) 収縮期血圧 60 mmHg 以下への低下あるいは 220 mmHg 以上の上昇、(7) 気分不良、吐き気など被験者による中止要請 である。

3) 心エコーパーフェクトガイド 初心者からエキスパートまで. (中山書店; 2009.)<sup>19)</sup>

ドブタミン負荷心エコーの方法について以下の記載がある。

- ドブタミン負荷心エコーは、壁運動予備能から心筋 viability を判定する。ドブタミン負荷心エコーでは、低用量で心筋 viability を診断し、高用量で心筋虚血の診断が可能である。
- ドブタミンを 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  から始めて点滴静注し、3~5 分ごとに 10、20、30、40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  と段階的に増量し、負荷前、低用量 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  まで)、最高用量、負荷終了後の心エコー図を多断面で記録する。これをデジタル保存し、負荷前と各用量時の心エコー図を同時表示することで壁運動の変化を判定する。ドブタミンを最高用量まで負荷しても目標心拍数まで達しない場合は、0.25 mg のアトロピンを 1 分ごとに最高 1 mg までボラス静脈注入する方法がある。

(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) GUIDELINES AND STANDARDS. American Society of Echocardiography. Recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. (J Am Soc Echocardiogr 2007; 20: 1021-41.)<sup>20)</sup>

薬物負荷心エコー図検査に関して、以下の記載がある。

- 運動負荷ができない患者に対してドブタミンや血管拡張薬による負荷心エコー図検査が代替法として用いられ、特に心臓局所の壁運動を評価するにはドブタミンが推奨される。ドブタミン負荷心エコー図検査では、ドブタミンを点滴持続静注で 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  から投与開始し、3 分毎に 10、20、30、40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで増量する。終了ポイントは、目標心拍数 (年齢予測最大心拍数の 85%) の達成、新たな又は悪化した中等度の壁運動異常、重大な不整脈、低血圧、重度の高血圧及び耐え難い兆候の発現である。目標心拍数に達成しない場合、アトロピン 2.0 mg を 0.25~0.5 mg ずつ分けて追加投与する。
- 機能回復の予測におけるドブタミン負荷心エコー図検査の感度及び特異度はそれぞれ 71~97%及び 63~95%である。バイアビリティの検出において、低用量のドブタミン負荷心エコー図検査で改善反応が認められた場合に最も高い感度となり、二相性反応が生じた場合に最も高い特異度となる。

2) EAE GUIDELINES Stress echocardiography expert consensus statement. European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). (Eur J Echocardiogr 2008; 9,

415-37.)<sup>21)</sup>

- 標準的なドブタミン負荷のプロトコルでは、ドブタミンを点滴持続静注で 5 µg/kg/min から投与開始し、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで増量する。終了ポイントを達成しない場合、ドブタミン 40 µg/kg/min の点滴静注の後にアトロピン (0.25~1 mg) を追加投与する。
- ドブタミン負荷心エコー図検査は心筋のバイアビリティの評価に最も広く使用されている手法であり、冠動脈血行再建術が有効かもしれない左室機能不全患者においては必須である。
- 左室機能不全及び低圧較差を呈する大動脈弁狭窄症がある場合、狭窄の重症度を評価するため、低用量ドブタミン負荷心エコー図検査が推奨される。
- 僧帽弁圧較差と肺動脈圧に注視したドブタミン負荷心エコー図検査は弁修復と薬物療法のどちらがよいか曖昧な僧帽弁狭窄症患者において病態の評価に有用である。

3) The clinical use of stress echocardiography in non-ishaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. (Eur Heart J- Cardiovascular Imaging 2016;17: 1191-229.)<sup>22)</sup>

- ドブタミン負荷心エコー図検査は拡張型心筋症、心臓再同期療法、大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄症、弁手術後、心房中隔欠損でも実施されている。
- 心不全患者で変力作用を検出するには、5~20 µg/kg/minまで5分ごとの増量がされるが、β遮断薬を使用している心不全患者で完全な検出をするには、40 µg/kg/minまでの高用量が必要とされるかもしれない。
- 重症大動脈弁狭窄症が疑われる患者の評価では、最高用量は通常20 µg/kg/minであり、それ以上の高用量は安全性が乏しく、不必要かもしれない。ドブタミンは通常、5 µg/kg/min から投与開始し、5~8分毎に2.5~5 µg/kg/minずつ増量する。
- 古典的な左室収縮能が低下した低流量低圧較差大動脈弁狭窄症においては、以下の場合、低用量のドブタミン負荷心エコー図検査が推奨される：(i) 周術期のリスク分類に有用な左室収縮予備能の評価、(ii) 大動脈弁置換術施行を決定する上で重要な真の重症大動脈弁狭窄症と偽性重症大動脈弁狭窄症の識別。
- 左室収縮が保たれた奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症においても、運動負荷又はドブタミン負荷心エコー図検査は、真の重症大動脈弁狭窄症と偽性重症大動脈弁狭窄症の識別に有用である可能性がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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)

(<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010yoshida.h.pdf>)<sup>1)</sup>

負荷心エコー図法及びドブタミン負荷心エコー図法に関して以下の記載がある。

<僧帽弁疾患>

- 心エコーの適応のうち、「僧帽弁狭窄重症度と臨床症状が一致しない症例における負荷心

エコー法」は Class II a（有用かつ有効であるというデータおよび/または意見が多い）とされている。

- 弁狭窄の程度は軽度（弁口面積 1.5 cm<sup>2</sup> 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。負荷検査により肺高血圧が誘発されたり、弁間圧較差が 15 mmHg 以上に増大した場合は侵襲的治療を考慮する。

#### <大動脈弁疾患>

- 心エコーの適応のうち、「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」は Class II a とされている。
- 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。

#### <慢性虚血性心疾患>

- 心エコーの適応のうち、「冠血行再建術後、再狭窄や新規病変が疑われるものの、症状が非特異的な症例における診断（負荷心エコー図法による）」、「血行再建術を予定している症例における心筋バイアビリティ（冬眠心筋）の評価（負荷心エコー図法による）」は 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）、「症状や心電図変化から明らかに再狭窄が疑われる症例における心筋虚血の評価（負荷心エコー図法による）」は Class II a とされている。
- 心エコー図法は冠血行再建術の適応判定と術後評価、そして予後予測に用いることができる。心筋収縮能低下には心筋壊死と冬眠心筋が関与し、冬眠心筋が多く十分な心筋バイアビリティが確保されている症例であれば、血行再建により左室機能改善が期待される。多枝病変例などでは、どの病変が有意であるかを明らかにすることが治療方針に影響する。その判定に負荷心エコー図法は有用である。症例の経過観察中に新たに症状が出現あるいは増悪した場合、あるいは再狭窄が疑われる場合にも心エコー図法、場合により負荷心エコー図法を施行するべきである。
- 冠血行再建前に比べて、処置後に心エコー図法あるいは負荷心エコー図法で左室壁運動の改善が認められたら、処置は成功と考えてよい。心筋虚血の所見が認められれば処置は不完全であるか、再狭窄、グラフトの閉塞、新たな狭窄の進行の可能性がある。また、不完全な血行再建の可能性が臨床的に疑われる症例にとって、負荷心エコー図法は残存虚血の部位と重症度を評価するためにも用いられる。

#### <負荷心エコー図法>

- 負荷心エコー図法の適応のうち、「心筋虚血を評価する場合」及び「心筋バイアビリティを診断する場合（ドブタミン負荷心エコー法）」は Class I、「冠動脈疾患のある患者で心筋虚血を確認する場合（1）冠動脈病変が確認されている場合、その領域の心筋虚血の評価、（2）心筋梗塞の病歴のある患者で、梗塞領域あるいは他の領域における心筋虚血の評価）」は Class II a とされている。

### 心筋虚血の診断

- 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。(心筋虚血の診断におけるドブタミン負荷心エコー図法の感度及び特異度はそれぞれ 75～90%及び 75～95%)
- 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、重篤なものはいずれもない。
- 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。壁運動低下はその程度に応じて、低収縮 (hypokinesis)、無収縮 (akinesis)、奇異性収縮 (dyskinesis) に分けられ、後者ほど重症の虚血を反映する。低収縮をさらに軽度および高度に分けることもある。安静時画像と対比して、壁運動低下の出現部位と範囲を判定することにより、心筋虚血の広がりを推定できる。

### 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図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。
- 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) 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン

([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_yamashina\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf))<sup>2)</sup>

負荷心エコー図法に関して以下の記載がある。

### <狭心症>

- 「症状や心電図変化から、狭心症ないし無症候性心筋虚血が疑われる場合の負荷心エコー図 (レベル C: 専門家および/または、小規模臨床試験 (後ろ向き試験および登録を含む) で意見が一致したもの)」、「狭心症ないし無症候性心筋虚血と診断された症例における虚血部位と重症度の判定のための負荷心エコー図 (レベル C)」及び「冠動脈インターベンション治療の標的となる冠動脈病変の選択や内科治療指針としての負荷心エコー図 (レベル C)」はクラス I (その検査法が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。), 「冠動脈病変が確認されている場合、その領域の心筋虚血の評価のための負荷心エコー図 (レベル C)」、「心筋梗塞の既往がある患者で、梗塞領域あるいは他の領域における心筋虚血の評価のための負荷心エコー図 (レベル C)」はクラス IIa (エビデンス、見解から有用である可能性が高い。) とされている。

- 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 5  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{kg}$  の速度で点滴静注を開始する。3～5 分おきに 10、20、30  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{kg}$  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 40  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{kg}$  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。

<急性冠症候群>

- 「治療により安定した急性冠症候群の患者で、心電図による評価が困難な患者に運動負荷あるいは薬剤負荷心エコー図検査を行う」はクラス I とされている。

<陳旧性心筋梗塞>

- 「血行再建術の適応判定のための心筋虚血／心筋バイアビリティ評価のための負荷心エコー図検査」、「狭心症あるいは無症候性心筋虚血の患者で、安静時から高度壁運動異常がある場合の負荷心エコー図検査」はクラス I とされている。
- 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。

<PCI および CABG 術後の評価およびフォローアップ>

- 「冠動脈血行再建術後に心筋虚血が疑われる場合の負荷心エコー図検査」はクラス I とされている。
- PCI 後のフォローアップ：冠動脈血行再建術後に負荷心エコー法を再度施行することにより冠動脈血行再建術の効果を判定できる。症例の経過観察中に新たに症状が出現あるいは増悪した場合、あるいは再狭窄が疑われる場合にも心エコー法、場合により負荷心エコー法を施行するべきである。
- CABG 後のフォローアップ：術後は、心室中隔が奇異性運動を示し、壁運動判定が難しいこともあるが、収縮期壁厚の増加により壁運動を評価することが重要である。安静心エコー図で壁運動異常を認めない場合は、負荷心エコー図法を術前と同様の方法で行い、残存虚血の有無を判定する。

<川崎病>

- 「重症度分類Ⅲ、Ⅳの患者での負荷心エコー図検査」はクラスⅠ、「重症度分類Ⅰ～Ⅲの患者での負荷心エコー図検査」はクラスⅡaとされている。
- 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。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 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について

<日本における臨床使用実態>

国内でのドブタミン負荷心エコー図検査の実施件数は、日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査<sup>23)</sup>において表4のとおり報告されている。

表4. ドブタミン負荷心エコー図検査の実施件数

年	ドブタミン負荷心エコー図検査の実施件数	調査回答施設数
2012年度	2,350	1,676
2013年度	2,495	1,612
2014年度	1,955	1,535
2015年度	1,700	1,506

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

ドブタミンを心エコー図検査における負荷に用いることは、英国及び独国で承認され、豪州では保険償還されている<sup>3)~5)</sup>。

また、国内外の臨床試験で、ドブタミンを用いた負荷心エコー図検査は心筋虚血及び心筋バイアビリティの検出において高い感度及び特異度を有すること<sup>6), 7), 11), 13), 14)</sup>、及び弁膜症の評価において一定の有効性があること<sup>9), 10)</sup>が報告されている。

さらに、国内外の標準的な教科書やガイドラインでは、ドブタミン負荷心エコー図検査は心筋虚血、心筋バイアビリティ及び弁膜症等の評価において有用な方法として位置付けられており<sup>1), 2), 16)~22)</sup>、本邦の医療機関においても、相当の使用実態が報告されている。

以上より、検討会議は、日本人において、ドブタミンの投与によって負荷心エコー図検査を用いた心筋の虚血やバイアビリティ等の評価に必要とされる程度に、左心室壁運動及び心

筋血行動態の変化を引き起こすことが可能であると判断し、心エコー図検査においてドブタミンを用いた負荷を行った際の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外文献では、136例のドブタミン負荷心エコー図検査において、副作用は79% (107例) で認められ、主な事象は振戦・冷え52% (71例)、心室期外収縮32% (44例) であったこと、重篤な副作用は11% (15例) で認められ、その内訳は徐脈＋低血圧5例、症候性低血圧及び心室頻拍各3例、上室性頻脈性不整脈2例、房室ブロック及び心房細動各1例であったが、ドブタミン負荷心エコー図検査で認められた全ての症状及び心電図異常はドブタミンの投与中止で軽快し、追加の治療を必要とした患者はいなかったことが報告されている<sup>9)</sup>。また、他の海外文献では、2,871症例3,011件のドブタミン負荷心エコー図検査において、重篤な副作用は0.3% (9件) で発現し、その内訳は持続性心室頻拍5件、心筋梗塞、心筋梗塞の疑い、持続性上室性頻脈及び低血圧各1件であったが、心室細動及び死亡は認められなかったこと、並びに中止に至った副作用は7.6% (230件) で発現し、その内訳は低血圧又は左室流出路閉塞3.8% (112件)、心室性リズム障害0.9% (27件)、重度高血圧0.8% (24件)、上室性リズム障害0.7% (22件)、心臓以外の症状 (頭痛、悪心又は不安等) 1.6% (45件) であったことが報告されている<sup>8)</sup>。

国内文献では、897例のドブタミン負荷心エコー図検査において、治療が必要な有害事象を認めた症例は5例であり、その内訳は徐脈2例、気管支喘息、心室期外収縮及び発作性上室性頻拍各1例) であったこと、負荷中に認められた不整脈は心室期外収縮34.1% (306例)、上室期外収縮21.9% (196例)、心室期外収縮2連発2.6% (23例)、発作性上室性頻拍及び非持続性心室頻拍各0.8% (7例)、洞性徐脈0.7% (6例)、発作性心房細動0.2% (2例) であったこと、並びに自覚症状としては頭痛5.6% (50例)、呼吸困難3.6% (32例)、倦怠感2.9% (26例)、嘔気及び悪寒各0.9% (8例) 等が認められたことが報告されている<sup>12)</sup>。

また、国内のガイドラインでは、負荷心エコー図検査の安全性に関して以下の記載がある。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)<sup>1)</sup>

- 負荷心エコー図法の適応のうち、「不安定狭心症や重度の不整脈、著明な高血圧など負荷に伴う障害が予想される場合」、「心室瘤など明らかにバイアビリティがない場合の評価」、「高度肥満、全身衰弱そのほか心エコー検査や負荷試験に不適当な症例」、「急性心筋梗塞急性期 (発症14日以内)」、「脳出血、大動脈解離、症候性の大動脈弁狭窄その他の重篤な合併症を持つ症例」はClass III (その検査法が有用かつ有効でなく、場合によっては有害であるというデータおよび/または一般的合意がある状態) (虚血評価目的での負荷心エコー図法に限る) とされており、検査から除外するか十分な注意をもって検査すべきであるとされている。
- 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、適切な処置をとるべきである。

冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン<sup>2)</sup>

- 狭心症ないし臨床像から虚血性心疾患が疑われる症例のうち、「無症状かつ安定した状態で経過している症例における繰り返すフォローアップ検査のための負荷心エコー図（レベルC）」、「重度の不整脈など負荷に伴う障害が予想される場合の負荷心エコー図（レベルC）」、「高度肥満、全身衰弱など負荷を行うのに不適当な症例に行う負荷心エコー図（レベルC）」はクラスⅢ（その検査法が有効、有用でなく、時に有害であるとのエビデンスがあるか、あるいはそのような否定的見解が広く一致している。）とされている。
- 負荷中は患者の状態、心電図、血圧を必ずモニターし、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、適切な処置を行わねばならない。
- 負荷心エコー図検査の禁忌としては急性心筋梗塞（ $\leq 4\sim 10$ 日）、不安定狭心症、左主幹部病変のある例、明らかな心不全、重症の頻拍性不整脈、重症弁狭窄、肥大型閉塞性心筋症、急性心膜・心筋炎、心内膜炎、大動脈解離、急性肺塞栓症などがあり、前もって安静時心エコー図法によりこれらの疾患を除外する必要がある。

さらに、企業が収集したドブタミンに関する国内副作用報告のうち、負荷心検査に使用した症例において発現した副作用は5例5件で、その内訳は心筋梗塞2件、プリンツメタル狭心症、トルサード・ド・ポアンツ及びストレス心筋症各1件であり、ストレス心筋症の転帰は不明であったが、それ以外はいずれも回復又は軽快であった（2018年1月11日時点）。心筋梗塞2例はいずれもドブタミンによる冠血流量増加が不安定プラークの移動又は破綻に関与した可能性が考えられた。ストレス心筋症1例はドブタミンによる可能性も否定できないが、ドブタミンによらず負荷検査自体により発現する可能性があると考えられた。プリンツメタル狭心症1例は原疾患による可能性が考えられる症例であった。トルサード・ド・ポアンツ1例は先天性QT延長症候群が疑われる症例に対するドブタミンによる負荷時のQT評価において発現した事象であった。

また、企業が収集した海外副作用報告は29例35件で、その内訳はストレス心筋症4件、心筋断裂、急性心筋梗塞及び心房細動各3件、心房粗動及び頭蓋内出血各2件、完全房室ブロック、左脚ブロック、心停止、乳頭筋断裂、プリンツメタル狭心症、洞性徐脈、心室無収縮、心室細動、心室性頻脈、心障害、肥大型心筋症、脳ヘルニア、心拍数減少、テタニー、褐色細胞腫クリーゼ、失神、脳血管収縮及びショック各1件であった。死亡は4例（心筋断裂2例、頭蓋内出血及び脳ヘルニア1例、褐色細胞腫クリーゼ1例）であった（2018年1月11日時点）。死亡例のうち、心筋断裂2例（3件）はいずれも急性心筋梗塞発症後早期にドブタミン負荷検査を施行した直後に心破裂に至った症例であった。心破裂は心筋梗塞の合併症として知られていることから、心筋梗塞急性期における負荷心検査は心破裂を促す又は顕在化させる可能性があると考えられた。心筋梗塞後早期の患者への負荷心エコー図検査は、国内ガイドラインや英国及び独国添付文書において基本的に除外すべき、又は禁忌とされていることを考慮すると、本邦においても禁忌とすべきと考える。頭蓋内出血及び脳ヘルニアの

1 例はコントロール不良の本態性高血圧を合併する症例であり、ドブタミンによる過度の昇圧により脳出血をきたし、脳ヘルニアに至った可能性が考えられた。コントロール不良の高血圧症患者への負荷心エコー図検査についても、国内ガイドラインや英国及び独国添付文書において基本的に除外すべき、又は禁忌とされていることを考慮すると、本邦においても禁忌とすべきと考える。褐色細胞腫クリーゼの1例は剖検により出血性の褐色細胞腫が確認された症例であり、ドブタミン投与による血行動態の変化が腫瘍出血に関与し、急激なカテコールアミンの増加を導いた可能性が考えられた。褐色細胞腫はカテコールアミンを過剰に産生する腫瘍であり、当該患者への短時間で高用量まで増量する負荷心エコー図検査は禁忌とすべきと考える。

なお、負荷心エコー図検査におけるドブタミンの投与法は、既承認の適応における用法・用量における最高用量（20 µg/kg/分）の2倍量まで短時間で漸増投与するものであるが、現行の適応で報告された国内副作用報告との比較において、負荷心検査に使用した症例において報告された副作用の種類や件数に特筆すべき傾向はなかった。

以上より、国内外の文献や企業が収集した副作用報告において、ドブタミンを用いた負荷検査によって、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍、心室細動等の不整脈等の副作用が発現し、死亡に至った症例も報告されており、ドブタミンを用いた負荷心エコー図検査時の安全性については、十分に留意する必要があると考える。発現する事象の多くはドブタミン投与によって誘発された心筋虚血や心拍出量の増大に伴うものであることを考慮すると、国内ガイドラインや英国・独国添付文書と同様、安全性の観点からドブタミン負荷心エコー図検査を避けるべき患者・病態を禁忌とした上で、蘇生処置を含めて緊急時に十分な対応が可能な施設において、負荷心エコー図検査に対して十分な知識及び経験のある医師のもと、心電図及び血圧等の継続的な監視下で副作用の発現に注意しながら慎重に投与されることで、ドブタミン負荷心エコー図検査の安全性は管理可能なものと考えられることから、検討会議は、日本人において、心エコー図検査においてドブタミンを用いた負荷を行った際の安全性は忍容可能と考える。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

ドブタミンを心エコー図検査における負荷に用いることは、英国及び独国で承認され、豪州では保険償還されている（3.（1）項参照）。また、ドブタミン負荷心エコー図検査は、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、心筋虚血、心筋バイアビリティ及び弁膜症等の有用な評価法として位置付けられており（5.（3）項及び5.（4）項参照）、本邦の医療機関においても、相当の使用実態が報告されている（6.（2）項参照）。

日本人において、ドブタミンを用いた負荷心エコー図検査は、心筋虚血や心筋バイアビリティ等の評価に必要とされる程度に、左心室壁運動及び心筋の血行動態の変化を引き起こすことが可能であることが示されており（7.（1）項参照）、安全性については、ドブタミンで誘発された虚血状態や心拍出量の増大に伴う重篤な事象が報告されているものの、緊急時に

十分な対応が可能な施設において、負荷心エコー図検査に対して十分な知識及び経験のある医師のもとで、副作用の発現に注意しながら慎重に投与されることで忍容可能なものとする（7.（2）項参照）。

以上より、検討会議は、要望内容は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

ドブタミンの投与は心臓の収縮能の増強及び心拍出量の増大を惹起することから、心エコー図検査において、ドブタミン負荷で誘発される左心室壁運動又は血行動態の変化を検出することにより、患者の病態を評価することが可能となる。

ドブタミンを心エコー図検査における負荷に用いることは、英国及び独国で承認され、豪州で保険償還されている。また、国内外の文献並びに教科書及びガイドラインにおいて、ドブタミン負荷心エコー図検査は、心筋虚血、心筋バイアビリティ及び弁膜症等の有用な評価法であることが示されている（5.（1）～5.（4）項参照）。

以上より、検討会議は、本剤の効能・効果は、以下のとおりとすることが妥当と考える。

#### [効能・効果]

心エコー図検査における負荷

なお、国内ガイドライン等において、安全性の観点から負荷心エコー図検査を避けるべきとされている患者がいることから、患者の病歴や安静時心エコー図検査の結果等を踏まえて、負荷にドブタミンを用いることを含め負荷心エコー図検査の適否は慎重に判断する必要があると考える。

したがって、効能・効果に関連する使用上の注意において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]

心エコー図検査における負荷に用いる場合は、負荷試験前に患者の病歴を確認し、安静時心エコー図検査等により本剤による薬物負荷心エコー図検査が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

### （2）用法・用量について

要望された用法・用量は本邦の既承認の適応における用法・用量と比較し、最高用量（20 µg/kg/分）の2倍量まで短時間で漸増投与するものであるが、最高用量も含めて、英国及び独国の承認用法・用量、並びに国内外の教科書及びガイドラインで標準とされている使用方法とも概ね同一であり、国内外の文献報告においても概ね同一の用法・用量で用いられ、

有効性及び安全性が確認されていることから、当該要望用法・用量の有用性は示されているものとする。また、7. (2) 項に示したとおり、既承認用量よりも短時間で高用量を投与したことに起因する副作用の種類や件数に大きな差異は認められていないこと、及びドブタミンを心エコー図検査における負荷に用いる際には、緊急時に十分な対応が可能な施設において、負荷心エコー図検査に対して十分な知識及び経験のある医師のもとで、心電図及び血圧等の継続的な監視下で副作用の発現に注意しながら慎重に投与されることも考慮すると、当該用法・用量の安全性は管理可能なものとする。

なお、負荷のエンドポイントは、基本的には、症状、血圧及び心電図等の異常所見の発現、並びに心拍数等を目安に判断されるが、負荷のエンドポイントを含めた各症例での詳細な使用方法に関しては病態や検査目的等により異なるため、症例毎に、最適と考えられるガイドライン等の最新の情報を参考として判断することが妥当であり、その旨を注意喚起する必要があるとする。

以上より、検討会議は、本剤の用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のとおりとすることが妥当とする。

#### [用法・用量]

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と3分毎に増量する。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

心エコー図検査における負荷に用いる場合、本剤による負荷終了の目安等を含めた投与方法等については、ガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

7. (2) 項に示したとおり、ドブタミン負荷心エコー図検査では、ドブタミンの投与によっ

て誘発された心筋虚血や心拍出量の増大に伴う致死的な副作用として、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍及び心室細動等の不整脈、並びに急激な血圧の変動等が発現する可能性が否定できないことから、蘇生処置を含めて緊急時に十分な対応が可能な施設において、負荷心エコー図検査に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、心電図及び血圧等の継続的な監視下で副作用の発現に注意しながら慎重に投与される必要があると考える。

以上を踏まえて、添付文書において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

#### [警告]

心エコー図検査における負荷に用いる場合は、以下の点に注意すること。

- 緊急時に十分措置できる医療施設において、負荷心エコー図検査に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞等があらわれるおそれがあるため、蘇生処置ができる準備を行い実施すること。負荷試験中は、心電図、血圧等の継続した監視を行い、患者の状態を注意深く観察すること。また、重篤な胸痛、不整脈、高血圧又は低血圧等が発現し、検査の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止すること。

#### [重要な基本的注意]

負荷試験中に、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍、心室細動等の不整脈、並びに急激な血圧の変動等が発現することがあるため、以下の点に留意すること

- 負荷試験を行う検査室には、除細動器を含めた救急備品を準備すること。
- 負荷試験中に何らかの異常を認めた場合は速やかに訴えるよう患者に指導すること。
- 負荷試験中は、心電図、血圧、心拍数及び自覚症状等の観察を注意深く行い、負荷試験の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

また、ドブタミンを心エコー図検査における負荷に用いることが承認されている英国及び独国の添付文書で禁忌とされている患者、及び国内ガイドラインでも負荷心エコー図検査の対象から基本的に除外すべきとされている対象については、以下のとおり、本邦の添付文書においてもドブタミンを心エコー図検査における負荷に用いる場合には禁忌とする必要があると考える。

なお、重症心臓弁膜症患者は英国及び独国の添付文書で禁忌とされているが、海外文献ではドブタミン負荷心エコー図検査による弁膜症の評価に関して一定の有効性が報告されており、国内外のガイドライン等では弁膜症の評価における有用な評価方法と位置付けられているといった最新の情報や、当該患者に対するドブタミン負荷心エコー図検査の安全性を懸念する文献報告はなく、当該患者での副作用報告が多い状況ではないといった現状を踏まえると、本邦では禁忌とせず、添付文書の慎重投与の項で注意喚起することが妥当と考える。また、英国及び独国の添付文書で禁忌とされている「ソノグラフィイーメーキングに不適な条

件」については心エコー図検査において適切な評価が得られない患者に関する注意喚起であることから、本邦では禁忌とする必要はないと考える。

[禁忌]

心エコー図検査における負荷の場合 :

- 急性心筋梗塞後早期の患者 [急性心筋梗塞後早期に実施したドブタミン負荷試験中に、致命的な心破裂がおきたとの報告がある。]
- 不安定狭心症の患者 [陽性変時作用及び陽性変力作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- 左冠動脈主幹部狭窄のある患者 [陽性変力作用により、広範囲に心筋虚血を来すおそれがある。]
- 重症心不全の患者 [心不全が悪化するおそれがある。]
- 重症の頻拍性不整脈のある患者 [陽性変時作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- 急性の心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 大動脈解離等の重篤な血管病変のある患者 [状態が悪化するおそれがある。]
- コントロール不良の高血圧症の患者 [陽性変力作用により、過度の昇圧を来すおそれがある。]
- 褐色細胞腫の患者 [カテコールアミンを過剰に産生する腫瘍であるため、症状が悪化するおそれがある。]
- 高度な伝導障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 心室充満の障害 (収縮性心膜炎、心タンポナーデ等) のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 循環血液量減少症の患者 [症状が悪化するおそれがある。]

なお、国内外の文献報告や企業が収集した副作用報告で確認されたドブタミン負荷心エコー図検査時に発現した心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞及びストレス心筋症等の副作用については、添付文書の重大な副作用の項等で、適切に注意喚起する必要があると考える。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

1)	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、他. 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) . Available from: <a href="http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010yoshida.h.pdf">http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010yoshida.h.pdf</a>
----	---

2)	日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本核医学会、他. 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン. Available from: <a href="http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf">http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf</a>
3)	英国添付文書
4)	独国添付文書
5)	MSAC(Medical Services Advisory Committee) Assesment Report. Available from: <a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/630D10F336635665CA25801000123BDA/\$File/1237-AssessmentReport-Final.pdf">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/630D10F336635665CA25801000123BDA/\$File/1237-AssessmentReport-Final.pdf</a>
6)	Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. (Circulation. 1994; 90: 1168-76.)
7)	Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. (Circulation. 1995; 91: 663-70.)
8)	Secknus MA, Marwick TH. 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.)
9)	Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis. Operative risk stratification and predictors for long-term outcome: A multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. (Circulation. 2003; 108: 319-24.)
10)	deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. (Am J Cardiol. 1995; 75: 191-4.)
11)	Haque T, Furukawa T, Takahashi M, et al. Identification of hibernating myocardium by dobutamine stress echocardiography: comparison with thallium-201 reinjection imaging. (Am Heart J 1995; 130: 553-63.)
12)	平野豊、山本忠彦、上原久和、他. 負荷心エコー図法に伴う合併症. (J Cardiol 2001; 38: 73-80)
13)	Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, et al. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions. A 15-year follow-up study. (J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 337-44.)
14)	Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. (J Am Coll Cardiol 1997; 30: 595-606.)
15)	Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. (J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 2

	251-60.)
16)	Bonow RO, Mann DL, Zipes DP et al. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A Textbook of Cardiovascular Medicine 9 <sup>th</sup> ed. (Elsevier Saunders; 2010)
17)	矢崎義雄総編集. 内科学 第11版. (朝倉書店; 2017)
18)	日本超音波検査学会監修、増田喜一、遠田栄一編集. 心臓超音波テキスト 第2版増補. (医歯薬出版株式会社; 2016)
19)	筒井裕之責任編集、編集協力山田聡. 心エコーパーフェクトガイド. 初心者からエキスパートまで. (中山書店; 2009)
20)	Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. GUIDELINES AND STANDARDS. American Society of Echocardiography. Recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. (J Am Soc Echocardiogr. 2007; 20: 1021-41.)
21)	Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. EAE GUIDELINES Stress echocardiography expert consensus statement. European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). (Eur J Echocardiogr 2008; 9, 415-37.)
22)	Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ishaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. (Eur Heart J- Cardiovascular Imaging 2016;17: 1191-229.)
23)	循環器疾患診療実態調査報告書 (2016年度実施・公表) . Available from: <a href="http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf">http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf</a>