

拡張型心筋症における局所左室心筋収縮予備能：ドブタミン投与時の局所左室壁運動の観察

Regional left ventricular function in dilated cardiomyopathy: Observation of regional left ventricular wall motion before and during dobutamine administration

久保真理代
横田 廉之
宝田 明
熊木 知行
瀬尾 俊彦
前橋 延光
鄧 尚昇
早川 正徳
猪尾 力
福崎 恒

Mariyo KUBO
Yoshiyuki YOKOTA
Akira TAKARADA
Tomoyuki KUMAKI
Toshihiko SEO
Nobuteru MAEHASHI
Shosho TOH
Masanori HAYAKAWA
Tsutomu INOH
Hisashi FUKUZAKI

Summary

To investigate left ventricular function and the prognosis of patients with dilated cardiomyopathy (DCM), regional wall motion of the left ventricle of 38 patients with DCM was observed before and during dobutamine infusion ($8 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$) by two-dimensional echocardiography (2DE). The left ventricle was divided into 11 segments and the severity of wall motion abnormality (WMA) was classified into 4 grades, i.e. akinesis or dyskinesis (A), severe hypokinesis (SH), hypokinesis (H) and normokinesis (N), and numerical scores were assigned to each grade of WMA as follow; A: 3, SH: 2, H: 1, and N: 0.

1. In the 38 patients with DCM, the number of segments with WMA was 8.3 ± 2.9 (mean \pm SD). Among 418 segments in the 38 patients, we observed A in 71 segments, SH in 104 segments, H in 140 segments, and N in 103 segments. The WMA was not uniform in the left ventricle, and severe WMA was observed in the apex (WMA score: 2.0 ± 1.0), while the grades of WMA in the lateral and posterior walls were mild (WMA score: 0.8 ± 1.1) compared with those of other segments.

神戸大学医学部 第一内科
神戸市中央区楠町 7-5-1 (〒650)

The First Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-1, Chuo-ku, Kobe 650

Received for publication August 7, 1984; accepted September 29, 1984 (Ref. No. 28-18)

2. The total sums of the WMA scores in 11 segments for each patient (TWMAS) were significantly greater in patients with severe heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class III or IV) than in patients with mild heart failure (NYHA class I or II) (22.0 ± 5.2 and 9.9 ± 4.9 , $p < 0.001$). TWMAS correlated with the cardiac index (CI) ($r = -0.58$, $p < 0.005$) and pulmonary capillary pressure (PCP) ($r = 0.68$, $p < 0.001$).

3. In 242 segments of 22 patients, whose regional wall motion was observed before and during dobutamine administration, wall motion was improved by one grade in 82 of 170 segments with WMA before dobutamine infusion; i.e. regional wall motion changed from A to SH in six segments, from SH to H in 31 segments, and from H to N in 45 segments with dobutamine administration.

4. According to the change in grade of TWMAS induced by dobutamine administration, 22 patients with DCM were classified into two groups: a good response group (% change of TWMAS $\geq 40\%$), and a poor response group (% change of TWMAS $< 40\%$). The poor response group had ventricular tachycardia more frequently, more severe heart failure, lower CI and higher PCP than the good response group. Moreover, the three deceased cases belonged to the poor response group.

These results indicated that evaluation of regional wall motion before and during dobutamine infusion by 2DE is useful for assessing left ventricular function and the prognosis of patients with DCM.

Key words

Dilated cardiomyopathy

Regional wall motion abnormality

Dobutamine

はじめに

近年, 拡張型心筋症 (DCM) の心筋病変が必ずしも均一ではない点が注目されており^{1~6)}, したがって心エコー図法による収縮力の評価には, 従来の % fractional shortening (%FS) などの M モード心エコー図法による心収縮能の指標のみでは不十分で, 局所左室壁運動を考慮した評価が必要であると思われる. また, DCM の病態や予後を知る上で, 心収縮予備能を知ることは不可欠である.

今回我々は断層心エコー図上, 左室壁を 11 分割し, 各分画の壁運動を評価し, 11 分画の総和を心不全重症度および血行動態と比較検討した. さらに一部の症例に対して, dobutamine の点滴静注を行うことにより, 局所左室壁運動の変化を観察した.

対象と方法

対象は厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班の診断の手引に準じて DCM と診断された 38 例 (男性 28 例, 女性 10 例, 平均年齢 48 歳) である.

使用装置には東芝製超音波心臓断層装置 SSH11A および 40A を用いた. まず M モード心エコー図を line scan recorder にて strip chart 上に記録し, 左室拡張末期径 (LVDd), 左室収縮末期径 (LVDs) を計測し, %FS [(LVDd - LVDs)/LVDd × 100] を算出した. 断層心エコー図は傍胸骨アプローチにより僧帽弁レベルと乳頭筋レベルの短軸像を, 心尖部アプローチにより心尖部を, ビデオテープレコーダーに記録, 再生像から局所壁運動異常 (WMA) の程度を観察した. 壁運動の評価にさいしては, Fig. 1 に示すごとく, 左室壁を僧帽弁レベルおよび乳頭筋レベルの短軸像で前壁, 側壁, 後壁, 後中隔, 前中隔の 5 分画にそれぞれ分割し, それに心尖部アプローチによる心尖部を加え, 11 分割した. 壁運動は visual inspection にて normokinesis (N), hypokinesis (H), severe hypokinesis (SH), akinesis or dyskinesis (A) の 4 段階に評価した. さらに N=0, H=1, SH=2, A=3 として score 化し, 各症例ごとに 11 分画の WMA score の総和 total wall motion abnormality score (TWMAS) を算出した (Fig. 1). ついで 22 例に対して dobutamine 8 µg/kg·

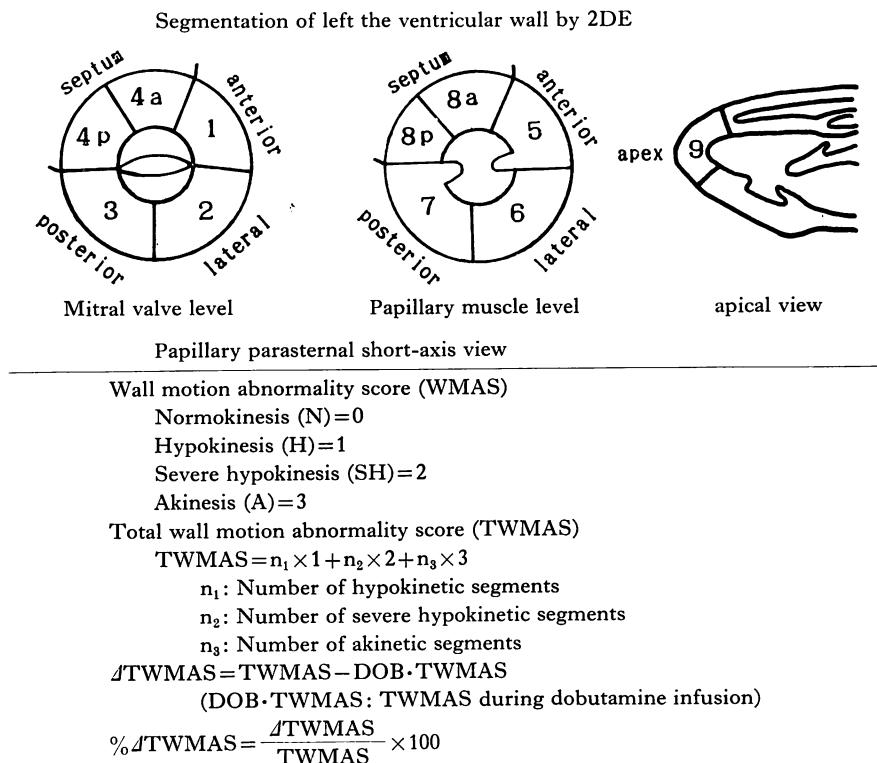


Fig. 1. Segmentation of the left ventricular wall by two-dimensional echocardiography and the methods of evaluation of wall motion abnormality.

min の点滴静注を行い、点滴開始 5 分後より M モード心エコー図および断層図を記録し、前と同様に dobutamine 投与中の %FS (DOB·%FS), 左室局所壁運動異常 (DOB·WMA), TWMAS (DOB·TWMAS) を求め、さらに dobutamine 投与による TWMAS の変化率 %ΔTWMAS を算出した (Fig. 1).

症例例示

症例 1: 30 歳、女性

NYHA III 度の状態で、心カテーテル検査では心係数 (CI) は 2.42 l/min/m^2 , 肺動脈楔入圧 (PCP) は 32 mmHg であった。本症例の M モード心エコー図では %FS が 5%, 断層図では Fig. 2 上段に示すごとく、乳頭筋レベルの短軸においては、前中隔および後壁は akinesis, その他の部

位は severe hypokinesis を呈し、TWMAS は 26 であった。Dobutamine 投与中には前中隔は akinesis から severe hypokinesis へと反応したが、その他の部位では壁運動に変化は認められず、TWMAS は 22 とわずかに改善し、%ΔTWMAS は 15% と低反応を示した。

症例 2: 53 歳、男性

NYHA II 度の状態で、心カテーテルでは CI は 2.42 l/min/m^2 , PCP は 11 mmHg であった。M モード心エコー図では %FS が 21%, 断層図は Fig. 3 に示すごとく、僧帽弁レベル短軸像にて前中隔が severe hypokinesis, 前壁, 側壁は hypokinesis を呈し、TWMAS は 8 であった。Dobutamine 投与中は前中隔に hypokinesis を認める以外 normokinesis となり、TWMAS は 1 へと改善し、%ΔTWMAS は 88% と良好な反応

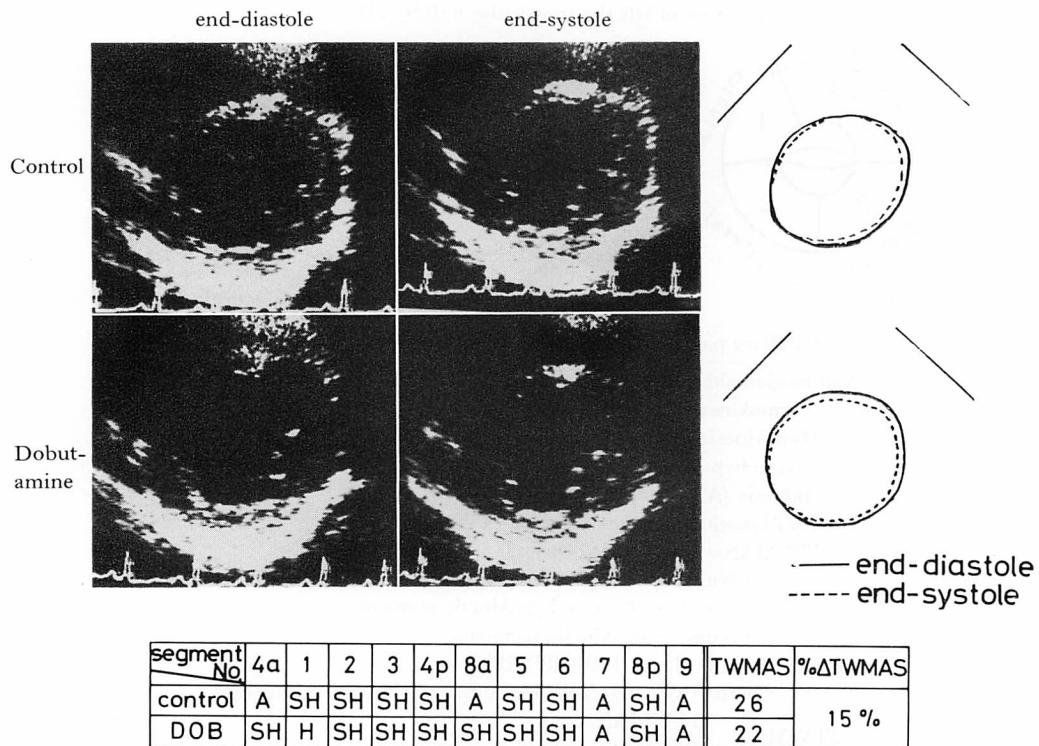


Fig. 2. Two-dimensional echocardiograms at the level of the papillary muscle and evaluation of regional wall motion before and during dobutamine infusion in a 30-year-old woman with dilated cardiomyopathy.

control=before dobutamine infusion; DOB=during dobutamine infusion; TWMAS=total wall motion abnormality score; %ΔTWMAS=% change of TWMAS induced by dobutamine infusion; A=akinesis or dyskinesis; SH=severe hypokinesis; H=hypokinesis; N=normokinesis.

を示した。

Fig. 4 は当教室における DCM の 1 例(48 歳、男性)の心エコー図であるが、前壁および中隔、側壁が SH、後壁が A を呈している。本例の剖検では、**Fig. 5** 上段に示すように、肉眼的に左室側壁から後壁に広がる著明な菲薄化、線維化を認めた。**Fig. 5** 下段左は後側壁、下段右は前壁の光顕所見であるが、akinesis を呈した後側壁では著明な心筋変性および線維化を認め、比較的壁運動の認められる前壁では線維化の程度は軽く、心筋は比較的保たれている。

結 果

1. DCM における局所左室壁運動異常 (WMA)

DCM 38 例の局所左室壁運動の観察では、全例に異常が認められ、全分画で異常の認められたものは 12 例(32%)、平均 8.3 分画に異常が認められた。38 例の計 418 分画のうち 71 分画が A、104 分画が SH、140 分画が H、103 分画が N であった。また異常程度が 11 分画のすべてにおいて等しい例は 1 例もなく、種々の程度の異常が混在していた。各分画別の WMA score の平均では、**Fig. 6** のごとく、Segment 9(心尖部)で 2.0 ± 1.0 と最大、ついで 4a : 1.7 ± 0.9 、8a : 1.7 ± 1.0 と前

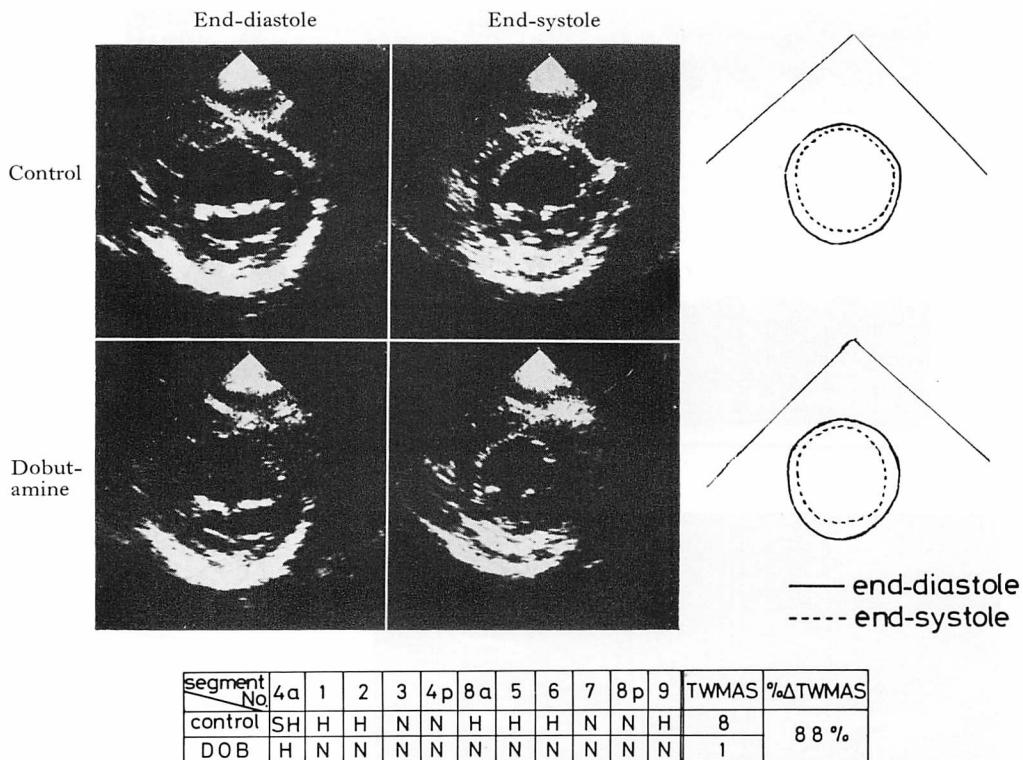


Fig. 3. Two-dimensional echocardiograms at the level of the mitral valve and evaluation of regional wall motion before and during dobutamine infusion in a 53-year-old man with dilated cardiomyopathy.

Abbreviation: see Fig. 2.

中隔で大であり、8b : 1.5 ± 1.0 , 4b : 1.3 ± 0.9 , 1 : 1.3 ± 0.9 , 5 : 1.3 ± 0.9 と後中隔、前壁がつづき、側壁および心基部後壁は 2 : 0.9 ± 0.9 , 6 : 1.1 ± 1.0 , 3 : 0.8 ± 1.1 と、比較的小であった。

2. 局所左室壁運動と心機能

局所左室壁運動の観察が心機能を評価する上で有用か否かを検討するため、局所左室壁運動評価より求めた指標 TWMAS を、NYHA 心機能分類の重症度、心カテーテル法による肺動脈楔入圧 (PCP) および心係数 (CI) と比較し、その相関を求めた。また従来より用いられている %FS と各示標の相関を求め、TWMAS と対比した。NYHA 分類の重症度で I, II 度群 21 例と III, IV 度群 17 例とでは、Fig. 7 に示すごとく、%FS

では I, II 度群 $22.5 \pm 7.1\%$, III, IV 度群 $13.8 \pm 5.8\%$ 有意差 ($p < 0.001$) を認めたが、TWMAS でも I, II 度群 9.9 ± 4.9 , III, IV 度群 22.0 ± 5.2 と明らかな有意差 ($p < 0.001$) を認めた。

心カテーテル法より求めた PCP および CI と、%FS, TWMAS おのおのとの相関を Fig. 8 に示す。CI は %FS とは有意な相関を有せず、TWMAS とは、 $r = -0.58$ ($p < 0.005$) の負の相関を示した。また PCP と %FS は、 $r = -0.48$ ($p < 0.005$), TWMAS とは、 $r = 0.68$ ($p < 0.001$) と、TWMAS が %FS よりも良好な相関を示した。

3. Dobutamine 投与時局所壁運動の変化

22 例における dobutamine $8 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 投与

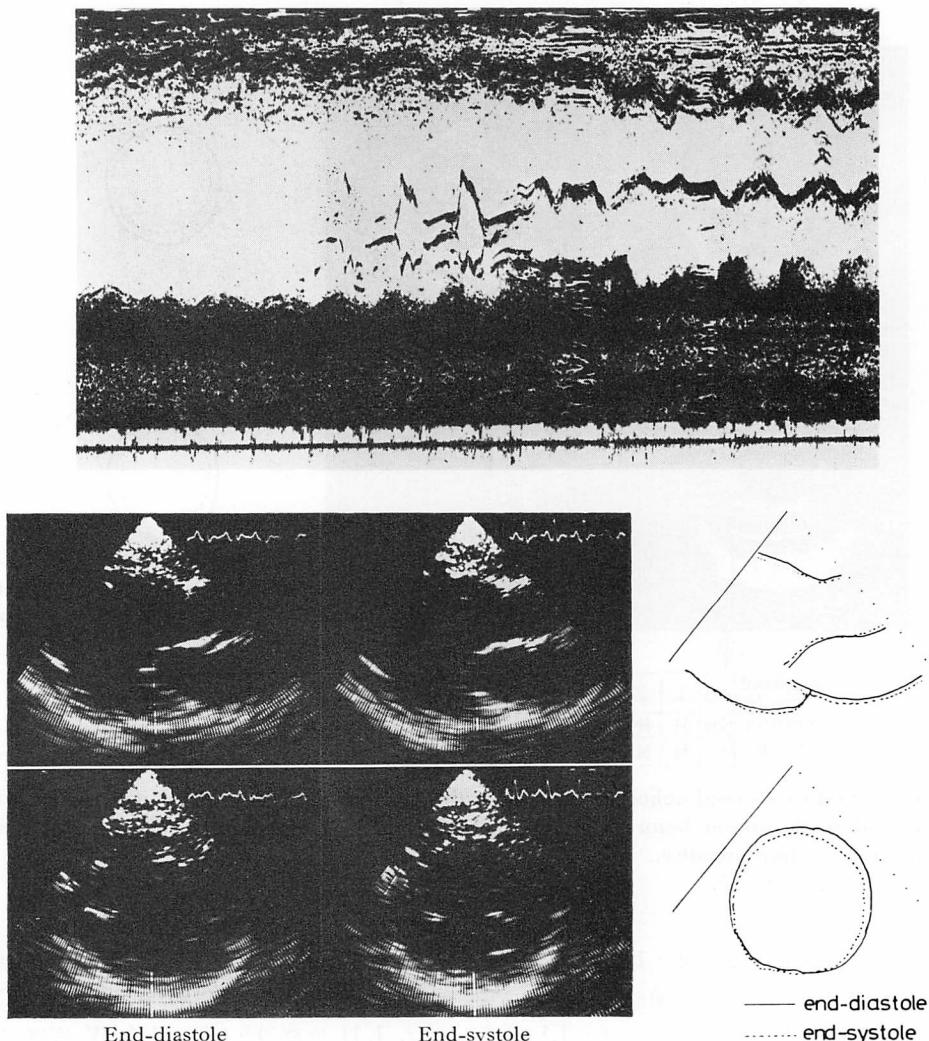


Fig. 4. M-mode and two-dimensional echocardiograms of a 48-year-old man with dilated cardiomyopathy.

中、局所壁運動は全例で変化し、TWMAS は 13.4 ± 7.0 から 9.5 ± 7.1 へと改善した ($p < 0.001$) (Fig. 9)。各分画別に局所壁運動異常の程度を比較すると、局所壁運動異常は心尖部でもっとも強く、ついで前中隔、前壁、乳頭筋部後中隔が他分画に比し高度であった。この傾向は dobutamine 投与にても同様であった (Fig. 10)。また 22 例の総計 242 分画のうち、dobutamine 投与前には 28

分画が A、71 分画が SH、71 分画が H、72 分画が N であったが、投与中、A の 6 分画 (21%) が SH へ、SH の 31 分画 (44%) が H へ、H の 45 分画 (63%) が N へ改善した。しかし A の 22、SH の 40、H の 26 分画には改善がみられず、同程度の壁運動異常を呈する分画間にも dobutamine に対する反応の違いがみられた (Fig. 11)。なお、今回、22 例の dobutamine 投与中、胸痛、

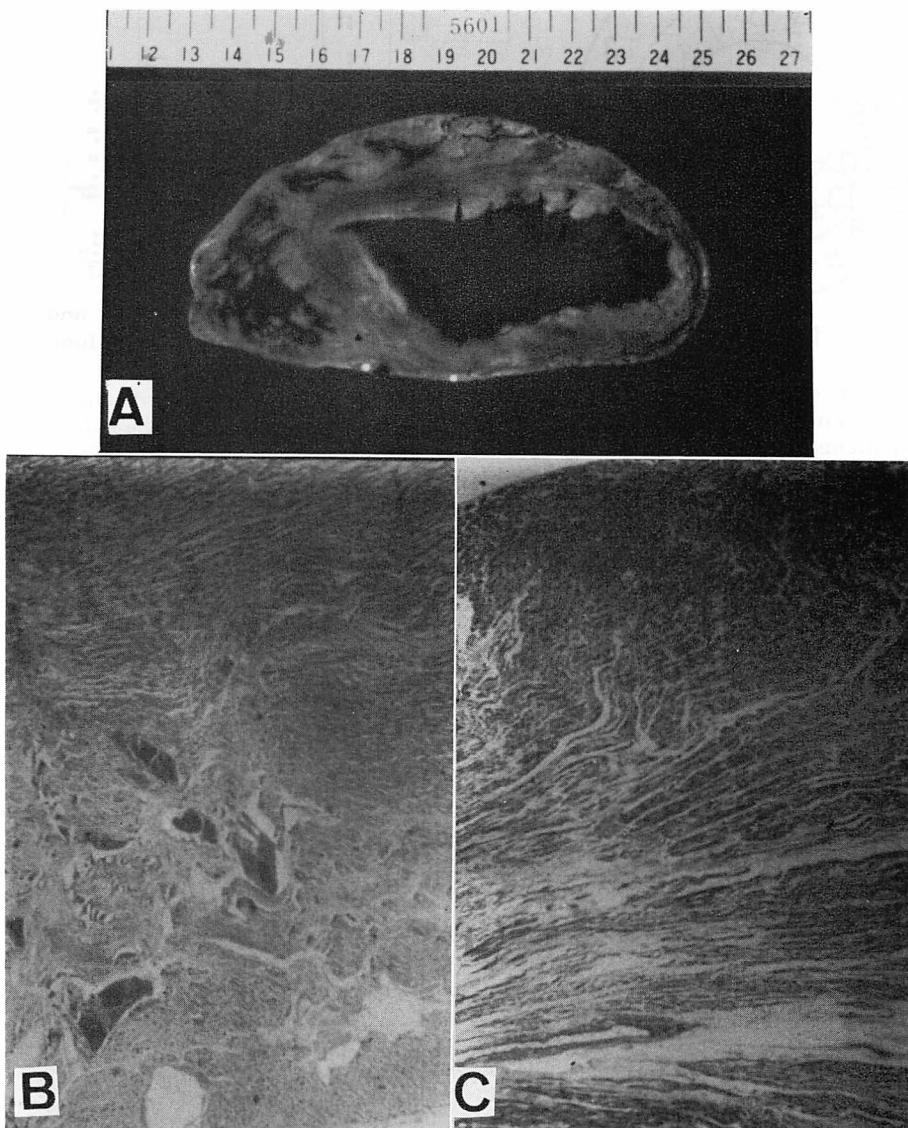


Fig. 5. An autopsied heart (A), histological specimens of the posterolateral left ventricular wall (B), and of the anterior left ventricular wall (C) from the same patient as Fig. 4.

Marked myocardial degeneration and fibrosis are seen in the posterolateral wall, but those of the anterior wall are relatively mild (Hematoxylin-Eosin $\times 40$).

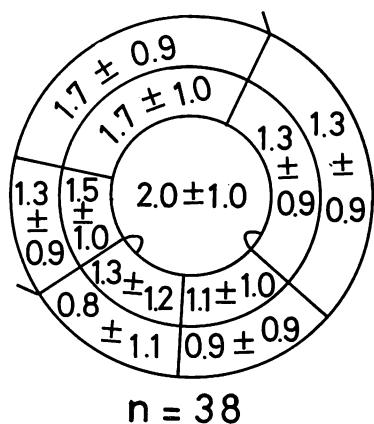


Fig. 6. Mapping of regional wall motion abnormality scores in 11 segments of the left ventricle of 38 patients.

Values are mean \pm SD.

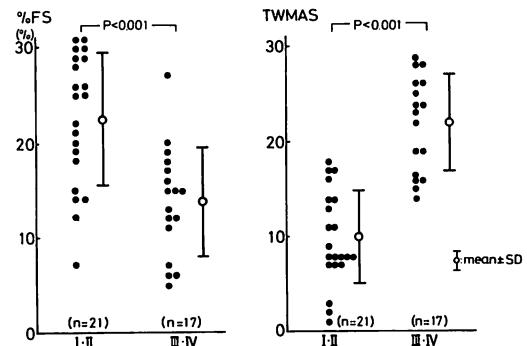


Fig. 7. Comparison of %FS and TWMAS between patients with NYHA functional class I or II and III or IV.

%FS = % fractional shortening; TWMAS = total wall motion abnormality score; NYHA = New York Heart Association.

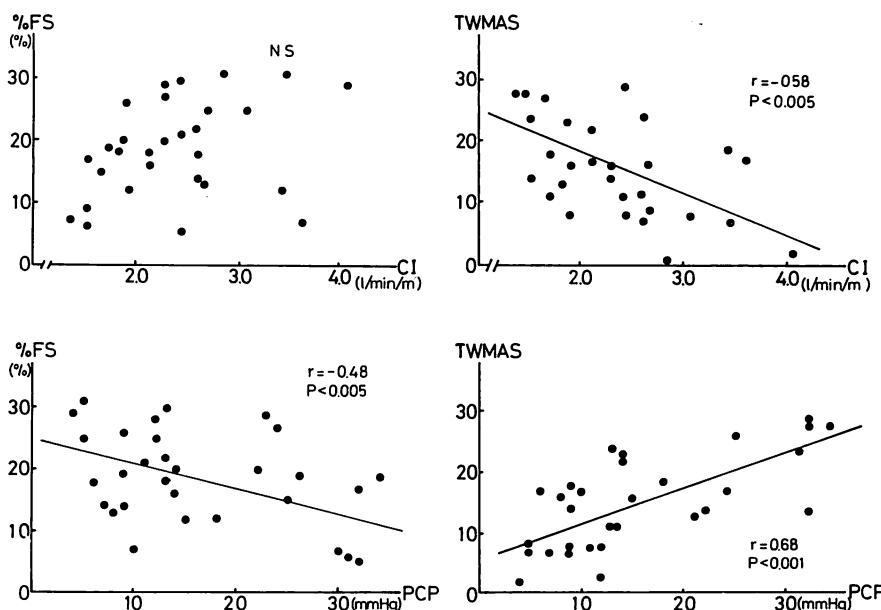


Fig. 8. Relationships between %FS and CI, %FS and PCP (left), TWMAS and CI, TWMAS and PCP (right).

%FS = % fractional shortening; TWMAS = total wall motion abnormality score; CI = cardiac index; PCP = pulmonary capillary wedge pressure.

心電図上の ST 変化はまったく出現せず、断層心エコー図上の局所壁運動の悪化もまったく観察されなかった。

4. Dobutamine 投与時局所壁運動反応と予後 局所壁運動の dobutamine に対する反応の程度

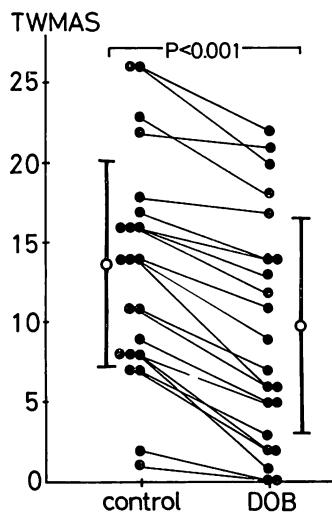


Fig. 9. Changes of TWMAS induced by dobutamine administration.

TWMAS=total wall motion abnormality score; control=before dobutamine administration; DOB=during dobutamine administration.

が DCM の予後推定上有用か否かを検討するため、dobutamine に対する TWMAS の変化率 (%ΔTWMAS) が 40% 未満で、dobutamine 低反応群と考えられる 13 例と、40% 以上の 9 例に分け、DCM の予後を決定すると考えられる心不全の程度、重症不整脈等に関して比較した。Fig. 12 に示すごとく、Holter 心電図を施行した 18 例中、低反応群では全例に心室頻拍 (VT) を認め、逆に VT は低反応群に多かった ($p < 0.05$)。また NYHA III, IV 度の重症心不全例は全例低反応群に含まれ、さらに低反応群の CI は小 ($p < 0.005$)、PCP は高値 ($p < 0.01$) を示した。また、22 例中、経過観察中に死亡した 3 例は、すべて dobutamine 低反応群に含まれた。

考 指

DCM の左室壁運動は従来漸慢性に低下するといわれてきたが、近年必ずしも均一な異常を示さない点が注目されている^{1~9)}。実際 Figs. 4, 5 に示したように、DCM における心筋病変は均一でないことは明らかであり、心収縮能を心エコー図上で評価するさいには、局所壁運動の評価を行うことが不可欠であると考えられる。今回の 38 例の局所壁運動の観察では、11 分画の各分画中、心

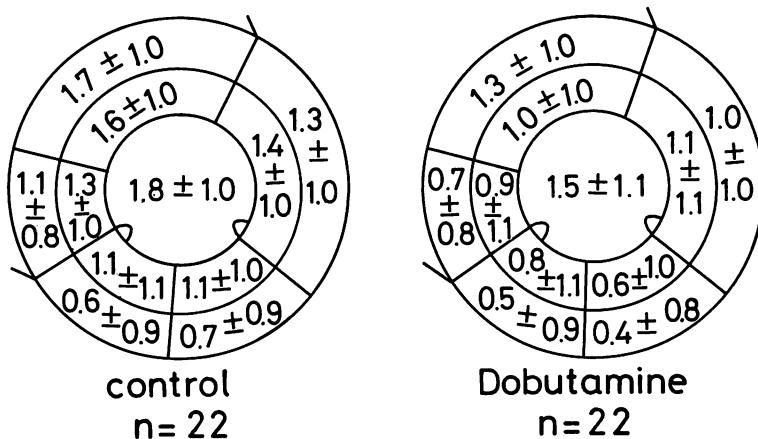


Fig. 10. Regional wall motion abnormality scores in 11 segments of the left ventricle in 22 patients before and during dobutamine infusion.

control=before dobutamine infusion; Dobutamine=during dobutamine infusion.

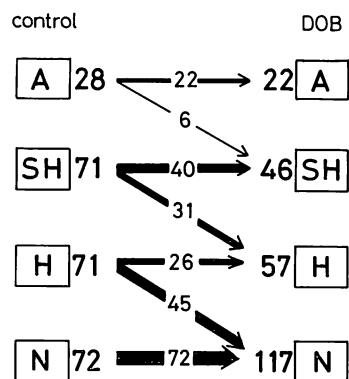


Fig. 11. Changes of WMA grade in 242 segments induced by dobutamine infusion.

WMA=wall motion abnormality; A=akinesis or dyskinesis; SH=severe hypokinesis; control=before dobutamine infusion; DOB=during dobutamine infusion.

尖部の WMA score は 2.0 ± 1.0 ともっとも悪く、もっとも良好な心基部後壁の 0.8 ± 1.1 まで、種種の程度の異常を呈し、DCM における壁運動異常が均一ではないことが示された。

また、心機能を考える上で、局所壁運動評価より求めた各症例ごとの TWMAS を用い、その有用性を従来の %FS と比較検討したが、TWMAS は臨床上の心不全重症度、心カテーテル法による PCP, CI と %FS よりも良好な相関を示した。このことは、DCM の心機能を評価するためには %FS のみでは不十分であり、局所壁運動の評価より算出した TWMAS が、より適切な指標になり得ることを示唆するものと考えられる。

心収縮予備能を見るためには、従来より運動負荷^{7~9)}、薬物負荷^{10,11)}等が試みられているが、運動

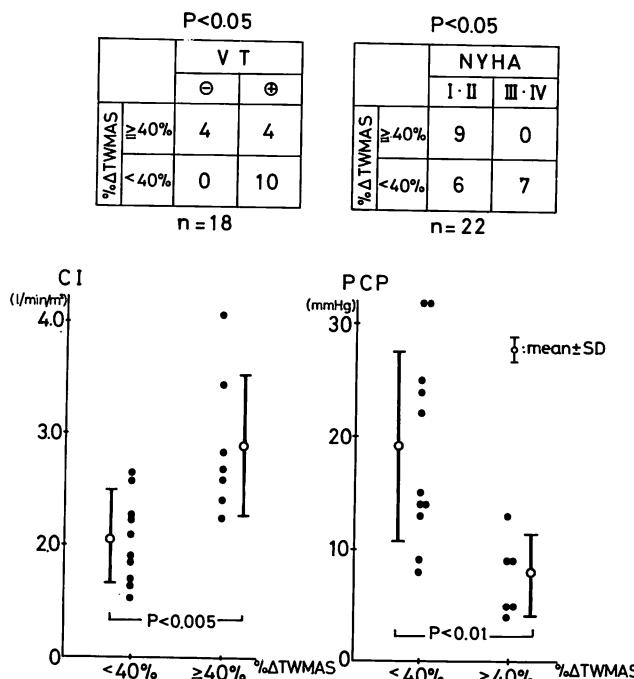


Fig. 12. Comparison of VT, NYHA functional class, CI, and PCP between nine patients with %ΔTWMAS of 40% or more and 13 patients with %ΔTWMAS less than 40%.

VT=ventricular tachycardia; NYHA=New York Heart Association; CI=cardiac index; PCP=pulmonary capillary wedge pressure; %ΔTWMAS=% change of total wall motion abnormality score induced by dobutamine infusion.

負荷では明瞭なエコー像が得難い欠点があり、また血圧上昇、不整脈、下肢疲労などにより十分な負荷をかけられないことが多い。薬物負荷ではドーパミンによる報告¹²⁾がみられるが、今回我々は上述の点を考慮し、カテコラミンの中でも chronotropic effect が小さく、arrhythmogenicity が弱く、かつ afterload の変化が比較的少ないとされる dobutamine^{13~20)}を用い、その投与前後の壁運動の変化を観察して収縮予備能の推定を試みたわけである。その結果、全例において TWMAS の減少がみられ、242 分画について見ると dobutamine 投与前 WMA が A であった 28 分画のうち 21% が SH へ、SH 71 分画の 44% が H へ、H 71 分画の 63% が N へと反応したが、A の 79%，SH の 56%，H の 37% は反応せず、一見同程度の WMA を呈する部位でも、dobutamine に反応する分画としない分画とが存在することが示された。この dobutamine に対する反応の違いは、同程度の WMA を呈する部位でも、dobutamine に反応し得る残余心筋量あるいは、残余心筋の反応性に程度の差が存在するためにおこるのではないかと推察した。また、dobutamine に対する TWMAS の改善が 40% 以下の低反応群には VT を有する例や、重症心不全例が多く、CI は小、PCP は高値を呈した。さらに、今回の dobutamine 負荷テストの施行後平均 5 カ月間の経過観察中に 3 例が死亡したが、これらはいずれも dobutamine 低反応群に含まれていた。このことより、DCM の予後推定にさいして、dobutamine に対する局所壁運動異常の変化を観察することが有用であると考えた。

要 約

DCM における左心機能の評価および予後を推定する目的で、DCM 38 例に対して dobutamine 8 µg/kg·min の点滴静注を行い、投与前および投与中の局所左室壁運動を断層心エコー図にて観察した。断層図で左室を 11 分割し、各分画の壁運動異常 (WMA) の程度を akinesis or dyskinesis

(A), severe hypokinesis (SH), hypokinesis (H), normokinesis (N) の 4 段階として評価し、さらに A=3, SH=2, H=1, N=0 としてスコア化した。

1. DCM 38 例において、11 分画中 8.3 ± 2.9 分画に異常が認められた。38 例の計 418 分画中、A : 71 分画、SH : 104 分画、H : 140 分画、N : 103 分画であった。また運動異常の程度は均一ではなく、心尖部でもっとも強く (WMA score 2.0 ± 1.0)、側壁、後壁は比較的軽度 (0.8 ± 1.1) であった。

2. 各症例の 11 分画の WMA score の総和 (TWMAS) は NYHA III, IV 度の重症心不全群において、NYHA I, II 度より有意に大であった (22.0 ± 5.2 , 9.9 ± 4.9 , $p < 0.001$)。また TWMAS は CI と $r = -0.58$ ($p < 0.005$) の、PCP とは $r = 0.68$ ($p < 0.001$) の相関を示した。

3. Dobutamine 投与前、投与中の局所壁運動評価を行った 22 例の計 242 分画中、投与前に異常のみられた 170 分画のうち、投与中 82 分画で、異常運動の 1 段階の改善を認めた。すなわち、dobutamine 投与にて 6 分画が A から SH へ、31 分画が SH から H へ、45 分画が H から N へ改善した。

4. Dobutamine 投与による TWMAS の変化率により、DCM 22 例を高反応群 (%ΔTWMAS $\geq 40\%$) と低反応群 (%ΔTWMAS $< 40\%$) の 2 群に分けると、低反応群には心室性頻拍が多く、心不全程度はより重症で、心係数は小、肺毛細管楔入圧は高い傾向を示した。さらに、死亡例 3 例は、全例、低反応群に含まれていた。

以上より、断層心エコー図による dobutamine 投与前、投与中の局所壁運動の評価は DCM の左心機能および予後を評価する上で有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Kreulen TH, Gorlin R, Herman MV: Ventriculographic patterns and hemodynamics in primary myocardial disease. Circulation 47: 299, 1973

- 2) Mather P, Delius W, Sebening H, Wirtfeld A, Blömer H: Regional left ventricular wall motion in congestive cardiomyopathy. In "Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy", edited by Kaltenback M, Loogen F, Olsen EGJ, Springer, 1978, p 192
- 3) Takanashi M, Fujisawa A, Nakamura M, Kannagi T, Kawai C: Localized disorders of left ventricular wall motion in congestive cardiomyopathy. J Cardiography 11: 1241, 1981 (in Japanese)
- 4) Yazawa Y, Hayashi S, Hosokawa O, Watanabe K, Takano S: Regional wall motion of the left ventricle in congestive cardiomyopathy: In comparison with progressive muscular dystrophy of Duchenne type. J Cardiography 11: 1233, 1981 (in Japanese)
- 5) Dunn RF, Uren RF, Sadick N, Bautovich G, McLaughlin A, Hiroe M, Kelly DT: Comparison of Thallium-201 scanning in idiopathic dilated cardiomyopathy and severe coronary artery disease. Circulation 66: 804, 1982
- 6) 宝田 明, 横田慶之, 早川正徳, 熊木知行, 田渕光, 猪尾 力, 福崎 恒: 拡張型心筋症における左室壁収縮動態の研究——心エコー法による局所壁運動の観察——. 日超医講演論文集 1983, p 201
- 7) 安田寿一, 坂本三哉, 工藤俊彦, 木村 孝: 特発性心筋症における運動負荷時の循環動態. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和 52 年度研究報告集 1978, p 137
- 8) Sugishita Y, Koseki S: Dynamic exercise echocardiography. Circulation 60: 743, 1979
- 9) Crawford MH, White DH, Amon KW: Echocardiographic evaluation of left ventricular size and performance during handgrip and supine and upright bicycle exercise. Circulation 59: 1188, 1979
- 10) Kraunz RF, Ryan TJ: Ultrasound measurements of ventricular wall motion following administration of vasoactive drugs. Am J Cardiol 27: 464, 1971
- 11) Erbel R, Meyer J, Lambertz H, Schweizer P, Voelker W, Krebs W, Braun G, Effert S: Hemodynamic effects of prenalterol in patients with ischemic heart disease and congestive cardiomyopathy. Circulation 66: 361, 1982
- 12) 小田弘隆, 渡辺賢一, 広川陽一, 大滝英二, 小島研司, 津田隆志, 永井恒雄, 林 千治, 細川 修, 矢沢良光, 柴田 昭: 拡張型心筋症のドーパミンに対する反応—断層心エコー図と Tl-201 心筋シンチグラフィの対比. 日超医講演論文集 1983, p 203
- 13) Tuttle RR, Mills J: Dobutamine. Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. Circulat Res 36: 185, 1975
- 14) Andy JJ, Curry CL, Ali N, Mehrotra PP: Cardiovascular effect of dobutamine in severe congestive heart failure. Am Heart J 94: 175, 1977
- 15) Leier CV, Unverferth DV: Dobutamine. Ann Intern Med 99: 490, 1983
- 16) Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT: Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patient with and without coronary artery disease. Am J Cardiol 38: 103, 1976
- 17) Mikulic E, Cohn JN, Franciosa JA: Comparative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drug in severe heart failure. Circulation 56: 528, 1977
- 18) Vasu MA, O'Keefe DD, Kapellakis GZ, Vezeridis MP, Jacobs ML, Daggett WM, Powell WJ: Myocardial oxygen consumption: Effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine, and dobutamine. Am J Physiol 235: 237, 1978
- 19) Leier CV, Unverferth DV, Kates RE: The relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. Am J Med 66: 238, 1979
- 20) Kates RE, Leier CV: Dobutamine pharmacokinetics in severe heart failure. Clin Pharmacol Ther 24: 537, 1978