心機能障害

市原 和夫

要約：高脂血症・高コレステロール血症治療薬として広範に使用される HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンは多くの場合、動脈硬化を未然に防いで冠動脈疾患、心血管疾患を予防しようという目的で患者に投与される。スタチンを使用すると血中コレステロールが低下し、確かに動脈硬化が改善される。しかし、筆者の動物実験および主に欧米で実施された数多くの長期臨床試験の結果は、全てのスタチンが動脈硬化改善に見合う心疾患予防効果を発揮するわけではないということを明白に示している。細胞膜透過性の低い水溶性スタチンは、コレステロール低下に伴う冠疾患予防効果が認められるのに対して、細胞膜透過性の高い脂溶性スタチンはその限りではない。不幸なことに、臨床で使用されるのは、その種類も量も、圧倒的に脂溶性スタチンが多い。脂溶性スタチンも、肝臓の HMG-CoA 還元酵素を阻害して血中コレステロールを下げ、動脈硬化を改善して心疾患予防に寄与する。一方、脂溶性スタチンは心臓の同じ酵素を阻害して、心疾患に好ましくない別の作用をする。両作用が合わさってしまうと、この薬物の心疾患予防効果が激減し、期待する心疾患予防が殆ど得られない。筆者でも、これを「副作用」と呼ぶのには躊躇する。しかし、「悪いことはないからいいじゃない」と看過すると、2001 年のセリバスタチンのような事故が起こってしまう。ここでは「副作用の作用機序」という特集の中で、「心機能障害」を分担することになっている。本来、多数の薬物、薬剤を挙げ、それらの心臓機能に対する副作用機序を列挙すべきであるが、スタチンを例にして「副作用」に対する筆者の少し偏った考えを述べる。

1. はじめに

心臓は、養分・酸素を多く含む血液を全身に送達し、末梢組織で排出された老廃物・二酸化炭素に満ちた血

液を回収するための循環ポンプとして機能している。心機能を障害するということは、単一臓器不全にとどまらず、あらゆる全身機能に影響をおよぼすことになる。心臓のポンプ機能は、物理的な出力である心拍出量として評価でき、それは心室の収縮性、前負荷、後負荷、心拍数の影響を受け、さらに交感神経系、副交感神経系などによって複雑に調節されている。したがって主作用であれ副作用であれ、薬物が心機能に影響するとき、心臓に対する直接作用ばかりでなく、血管系、神経系に対する作用も考慮しなければならない。分子生物学の発展は、心循環系の基礎・臨床にも多大な情報を与え、心機能を障害する因子も、機能タンパク・収縮タンパク異常、受容体レベルの異常、情報伝達異常、遺伝子異常と幅広く議論されている。「くすり」が起こす心機能障害も古典的な(?)心臓生理学に基づいた作用機序のみならず、分子生物学に基づく作用機序で説明されるようになってきている。

筆者が学生の頃、「くすりは諸刃の剣」という言葉が、薬理学講義では必ず出てきた。アスピリンの「鎮痛作用」と「胃潰瘍」など、同じ作用機序で説明される主作用と副作用の例には枚挙に暇がない。このような世界に身を置いていても、あるいは身を置いているからこそ、感じていることがある。最近世に出てくる医薬品の「主作用」は、華々しく喧伝するが、同じ作用機序で現れる、あるいは現れるであろう「副作用」については、全く無視する。いや、蓋をしようとさえする。「副作用」の作用機序は、「主作用」のそれとは別物ではなく、殆どの場合同一作用機序であって、まさに「諸刃の剣」なのである。

1993 年、筆者らは病態時の心筋収縮力に対する水溶性(親水性)スタチンと脂溶性(親油性、疎水性)スタチンの影響の違いについて最初の論文を発表した(1)。その後、欧米でスタチンに関する初期の臨床試

験結果が報告されたが、血清コレステロール低下もしくは動脈硬化の改善は認められても、スタチンは冠動脈疾患を統計学的に有意に予防しなかった(2-4)。筆者が指摘した懸念が的中したことになる。後続の臨床試験は綿密に企画されるにも拘わらず、芳しい結果を得られず、シンバスタチンを被験薬とした4Sスタディ(5)以外の試験では、初期の試験結果と大同小異であった。不思議なことに、プラバスタチンを被験薬とする臨床試験は、その初期のものからコレステロール低下作用に伴って冠動脈疾患・虚血性心疾患予防効果を示している(6-8)。2001年8月10日、世界中にセリバスタチン販売中止がニュースとして流れた。その日のうちに筆者は、Lancetに脂溶性スタチンの問題を指摘した小文を寄せ(9)、日薬理誌の『最近の話題』に頁を頂き「スタチンと心疾患予防」を書いた(10)。スタチンの心疾患予防効果についてはクラスエフェクトを言い、セリバスタチンの死亡例についてはクラスエフェクトを口にしない。水溶性スタチンと脂溶性スタチンスタチンの相違について10年以上言い続けてきたが、誰も解ってくれないと半ば諦めていた。ところが最近、ある製薬会社が、「スタチンの脂溶性・水溶性の相違についての以前の報告は間違いだった」と説明していると耳にした。眠っていた子が起こされ、たまたま依頼されていた『循環制御』の原稿用紙にスタチンに関する自分の考えを全て吐き出した(11)。この雑誌は、手術室で循環管理に携わる麻酔科医で構成される「日本循環制御医学会」の機関紙であり、日本薬理学会の諸兄が眼にする機会は少ないと思う。本稿の骨子がそれと似てしまうが、分野の異なる多くの人達に、自分の考えを訴えたいと願う所以とお許し頂きたい。読者には『循環制御』の拙文も併せて読んで頂ければと思う。

2. 心筋スタニングとは

種々の要因によって冠動脈局所に血液通過障害が起こって、その冠動脈の支配領域心筋組織に酸素や栄養を供給できなくなると、その組織は「虚血」になり、臨床的には狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患が発症する。心筋組織は、ミトコンドリアによる好氣的エネルギー産生で、その拍動に要する膨大なエネルギー(ATP)を獲得しているので、脂肪酸や糖質などの“燃料”はもちろん、それらを燃焼するための“酸素”が動脈血によって絶えず供給されていなければならない。虚血によって基質と酸素の供給が一瞬でも途絶えることは、心筋組織の拍動に甚大な影響を与える。収縮エネルギーを獲得できないためか、あるいはエネルギー

を温存するためか、虚血になるとその局所の心筋収縮力は急速に低下し、ほとんどその動きを止めてしまう。通常、虚血は一過性(数分以内)であり、冠動脈通過障害が解消されると虚血であった部位に再び動脈血液が流れ込み(再灌流)、その心筋組織は収縮-弛緩を再開する。ただし、この時の心筋収縮は虚血前の収縮力に元通り回復することではなく、虚血の程度に応じた心筋収縮不全が認められる。もちろん、虚血が30分以上継続すると病理学的に細胞壊死が観察されるようになって、心筋梗塞と診断される。心筋梗塞巣が広範囲にわたると心拍動停止に至る。短時間(多分、数分~最長でも20分未満)でも虚血に曝された心筋では、虚血が解消されてもその収縮力は直ぐには元に戻らないことを「スタニング現象」という(12)。スタンガンのスタンと同義で、「気絶する」、「動かなくなる」という意味である。日本循環器学会編纂の循環器用語集(初版)には「Stunned myocardium」を「気絶心筋」と訳している。この低下した心筋収縮力が完全に虚血前に戻るには数日を要する。この現象の発生機序に関して筆者なりの考えはあるが、多分誰も納得しないと思うのでここでは触れない。「心筋スタニング」は、臨床においても重要な意味を持つ。ある人が作業中に狭心症発作を起こしたと仮定する。その患者の心筋虚血部位の収縮性はほとんど失われている。もちろん「心拍動」は停止していない。うずくまって安静にするか、ニトログリセリン錠を携帯していればそれを口に含む。数分後狭心症発作が寛解して患者はまた、元の作業に戻る。その人(患者?)は、自分の状態は完全に元に戻ったと勘違いする。発作時、虚血であった心筋組織の収縮力は完全に戻ってはいない。無理をすると同じ部位で、また虚血が起こる。この2回目の虚血が解消した時の収縮力回復は、1回目の虚血後よりもさらに悪化する。

3. 心筋スタニングを動物実験で再現

実験用ビーグルをペントバルビタールで麻酔し、人工呼吸下に開胸して、左室前壁を露出し、左冠動脈前下行枝の起始部を剥離する。その冠動脈に絹糸を掛け、いつでも結紮(縛る)することができるようにする。ただしあとで、縛った糸をほどいて冠動脈閉塞を解除できるような方法で縛る。結紮によって冠動脈血流が遮断された部位の心筋組織は、あっという間にチアノーゼになり、その部位に装着しておいた超音波クリスタルで測定する心筋壁長変化に影響が認められる。すなわち、正常な心筋の局所心筋壁長は収縮期に短縮し、拡張期に伸長する。両期の壁長の差が大きいほど収縮

図1 心筋スタニング現象 (A) と、その現象に及ぼすプラバスタチンとシンバスタチンの影響 (B)

麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝を結紮（虚血）し、15 分後に結紮を解除した（再灌流）。心筋収縮力は、虚血部位に相当する心筋に刺入した超音波クリスタルで測定した。パネル B では、心筋収縮力測定の前に、ビーグルにプラバスタチン 4 mg/kg (○)、シンバスタチン 2 mg/kg (□) を 1 日 1 回、3 週間連続経口投与した。（文献 1, 13 より改変）

力が強く元気な心臓といえる。心臓は、左室内腔にできるだけ大量の血液を充満させ、駆出する。冠動脈血流が途絶えて、収縮のためのエネルギーが好氣的に効率良く獲得できなくなる、その部位（虚血部位）の心筋収縮力は低下する。心拍動が停止しているわけではないので、虚血部以外の心筋は収縮し、収縮期の心室内圧は上昇する。この時、虚血部位の心筋収縮性は失われているので、内圧上昇に伴い虚血部位の心筋は外に押し出されるようになる。超音波クリスタルで測定する虚血部心筋壁長は、収縮期に伸長するようになる。このような方法で心筋収縮力を測定し、虚血時および再灌流時の心筋収縮力を経時的に観察した結果を図 1 (A) に示す(1)。心筋収縮力は、 $\frac{[\text{拡張期心筋壁長}] - [\text{収縮期心筋壁長}]}{[\text{拡張期心筋壁長}]}$ を計算し、冠動脈結紮直前の値を 100% として表してある。冠動脈を結紮すると、虚血部位の心筋収縮力は急速に低下し、負の値となる。虚血 15 分後に結紮を解除し虚血であった部位を再灌流すると、低下していた心筋収縮力は虚血前値方向へと回復する。しかし、再灌流 2 時間後の収縮率は虚血前値の約 50% 前後と、決して虚血前値までには至らない。虚血であった部位の心筋は正常に見えるが、実は正常な収縮運動をしていない。心筋スタニング現象の再現である。

4. 心筋スタニングに及ぼすスタチンの影響

上記実験の前に、ビーグルにプラバスタチン 4 mg/kg、シンバスタチン 2 mg/kg を 1 日 1 回、3 週間連続経口投与した。すなわち、プラバスタチン投与群の動物とシンバスタチン投与群の動物で心筋スタニング現象を再現し、結果を図 1 (B) に示す(1, 13)。虚血

によって低下する心筋収縮力は両薬物投与群間に差を認めないが、再灌流によって回復する心筋収縮力は両群間に明らかな差を認める。もちろん、プラバスタチン投与群の動物でも、薬物を投与していない時と同程度のスタニング現象が観察される。プラバスタチンが良い効果を現すことはない。一方、シンバスタチン投与群の動物では、観察されるスタニング現象が、薬物を投与していない動物あるいはプラバスタチンを投与した動物で観察されるものよりも更に悪化している。初回であれ、慢性的であれ、一度狭心症発作を起こすと、発作が寛解した後も虚血であった心筋部位の収縮力は数日間機能不全が続く。この収縮不全が、シンバスタチン服用によって更に重篤になることが患者にとって良い筈はない。

シンバスタチンが虚血性心疾患患者の心筋収縮性を低下させることは、心筋エネルギー保持に繋がり、 β -受容体遮断薬使用時と同様に虚血心筋を保護するという議論がある。この意見が根本的に間違っているのは、シンバスタチンは虚血によって低下した収縮力を回復させ難くするのであり、 β -受容体遮断薬が心筋収縮力を低下させることとは異なることに気付いていないことである。図 2 に示すように、 β -受容体遮断薬投与後と、虚血 - 再灌流後の心筋収縮力の見かけ上の強さは同程度に低下しているかもしれない (①で表す)。しかし、心筋組織のエネルギー状態 (ATP 保持量) は全く異なる。 β -受容体遮断薬は、正常時の心筋収縮力をセーブして ATP を保持し、いつ来るかわからない虚血に備えている。一方、心筋スタニングでは、虚血によって枯渇してしまった ATP が再灌流によっても十分回復せず、エネルギーが大幅に不足した状態

図2 β -受容体遮断薬による収縮力低下と虚血-再灌流による収縮力低下の相違

(A) β -受容体遮断薬投与による心筋収縮力低下。(B) 虚血-再灌流時の心筋収縮不全。正常収縮からの見かけ上の低下は同じであるが、それぞれの心筋組織に存在するATP含量の違いに注目。

になっている。このような状態で、次の虚血が来ると心筋は大きなダメージを受ける。上記議論がとても危険であることは明白である。

5. 水溶性スタチンと脂溶性スタチンの相違

もはや詳しく述べる必要もないが、水溶性物質は脂溶性物質よりも、リン脂質二重層で構成される細胞膜の通過性に劣る。プラバスタチンは水溶性物質であり、細胞膜通過性に劣り、シンバスタチンは脂溶性物質であって細胞膜通過性に優る。通常の細胞内に、シンバスタチンは容易に移行できるが、プラバスタチンはいできない。肝臓は解毒組織ゆえ、体内に侵入した異物を代謝・無毒化する。水溶性異物として例外ではない。この水溶性異物を肝細胞内に取り込むのが細胞膜上に存在する有機アニオン輸送担体である。水溶性プラバスタチンはこの担体を経由して肝細胞内に侵入し、コレステロール生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害する。この酵素はHMG-CoAという化合物をメバロン酸に変換する。このメバロン酸合成系は、生体細胞に普遍的に存在し、細胞にとって必須な成分を供給している(図3)。多過ぎると厄介であるが、コレステロール自体も生体にとって必須成分である。水溶性であれ、脂溶性であれスタチンが肝細胞内のHMG-CoA還元酵素を阻害して、最終的に患者の高コレステロール血症を是正してくれることは臨床治療上有意義である。一方、肝細胞以外の細胞内でこの酵素が阻害されると、その細胞に特有の生体必須成分の合成が抑制される。プラバスタチンは、輸送担体のない細胞には非常に入り難いが、脂溶性スタチンは担体の有無に拘わらず細胞内に移行し、この酵素を阻害する。したがって、脂溶性が高く、種々の臓器の細胞内に入りうるスタチンは、その細胞の必須成分の合成をも抑制し、いくつかの組織障害、細胞障害を発生

させる危険がある(図3)。

6. 心筋細胞のHMG-CoA還元酵素

一例として心筋細胞について説明する。心臓がポンプとして働くために必要な収縮エネルギーは、心筋細胞内のミトコンドリアの電子伝達系で産生されるATPによって供給される。この電子伝達系の構成成分のひとつにユビキノン(コエンザイム Q_{10})がある。生化学の教科書には、肝臓で合成されるユビキノンが、血流によって種々の臓器細胞に運ばれ、細胞内のミトコンドリアに入り込んで電子伝達系の一員として働くことと記述されている。ユビキノン生合成を促進させるような刺激を心筋細胞に与えると、同時にHMG-CoA還元酵素活性も上昇するという報告(14)や、心筋ミトコンドリア内にポリプレニルトランスフェラーゼというユビキノン合成の最終段階に必要な酵素がたくさん含まれるという報告(15)がある。これらの知見は、肝臓由来のパーツを一部利用するにしても、心臓に必要なユビキノンは最終的に心筋細胞内、しかもミトコンドリア内で完成されることを強く示唆する。この時、心筋細胞内で産生されるパーツは、メバロン酸を前駆体とする10個のイソプレノイドである。もし、脂溶性スタチンが有機アニオン輸送担体のない心筋細胞内に移行してHMG-CoA還元酵素を阻害すると、メバロン酸生成が抑制され、部品であるイソプレノイドが不足し、ユビキノン生合成ができなくなる。ミトコンドリア電子伝達系によるATP産生が障害され、場合によっては心筋収縮エネルギーの供給不足を起こす。これがシンバスタチンによる心筋スタニング現象悪化の原因の一つと考えている。もちろん筆者の研究室では、シンバスタチンを投与したビーグルやラットの心筋組織ではユビキノン含量が低下し、ミトコンドリア呼吸機能が劣化し、ATP量が低下していること等を確

図3 メバロン酸経路と脂溶性スタチンによる酵素阻害によって起こりうる影響
セリバスタチンはフィブラート系薬剤との併用で横紋筋融解症が多発した。(文献9より改変)

認している(16)．これらの現象は、決してシンバスタチン固有のものではなく、脂溶性といわれる全スタチンに共通して認められ、当然のことながら、短時間虚血後に再灌流したときのスタニング現象の悪化も全ての脂溶性スタチンに共通して観察される(13)．ただし、これら一連のエネルギー産生系へ影響しているであろうにも拘らず、脂溶性スタチンを投与しただけでは、心筋収縮力の低下が観察されない．恐らく、静的に観察される低下したエネルギー産生系をフル活動させて、エネルギー産生・消費の代謝回転速度を動的に引き上げて、心筋収縮のエネルギー要求に対応しているものと思われる．このように脂溶性スタチン存在下で、ぎりぎりのエネルギーで心筋収縮を維持している時、虚血のような病的状態に陥ると薬物の影響が強く発現するのかもしれない．

7. ユビキノン(コエンザイムQ₁₀)補充療法は疑問

昨今のサプリメント流行りで、コエンザイム Q₁₀ の名前を広告等でよく見る．「コエンザイム Q₁₀ を補充すると、脂溶性スタチンを服用しても良いか？」という質問を何度も受ける．筆者は、ある意味で正しいので「そうですね」と答える場合もあるが、本音は「賛成」ではない．そもそも「解毒薬を摂取すれば、毒を服用しても良いか？」と同じではないか(言い過ぎ?)．学問的な理由もある．メバロン酸経路はユビキノン以外にも、その細胞にとって重要な多くの物質を合成する．図3に示すように、メバロン酸からできる炭素数

5個のイソプレノイドを基本単位として、2個つながるとゲラニルピロリン酸(-PP)、3個でファルネシル-PP、4個でゲラニルゲラニル-PPという長い鎖状の分子になる．うしろの2つは、細胞内情報伝達系に欠かせない成分である．多くのホルモン、神経伝達物質、薬物は、細胞膜上にあって、細胞外に顔を出している「受容体」に結合し、その受容体に応じた変化を細胞内に引き起こす．この時、重要な役割を果たすが、GTP結合タンパク質(Gタンパク質)である．生理的に不活性な状態では、GDPが結合しているこのタンパク質は、細胞質に存在する．受容体刺激を受け、活性化状態になるためには、このGタンパク質は細胞膜の内側に寄り、細胞膜にしっかりと固定されて、GDPとGTPの交換が行われなければならない．細胞膜固定に使われるのが、Gタンパク質に結合しているファルネシル基、ゲラニルゲラニル基である．長い炭素鎖を細胞膜のリン脂質二重層の疎水性部分に打ち込み、まるで船が錨を下ろして停泊するのに似ている．すなわち、受容体刺激によってGタンパク質が活性化されるためには、細胞内に十分な量のファルネシル-PP、ゲラニルゲラニル-PPの存在が不可欠である．

心筋細胞膜に存在するアドレナリン β_1 受容体にアドレナリンが結合すると、細胞内でGタンパク質が活性化される．活性化されたGタンパク質は次に、アデニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックAMP産生を促進する．このサイクリックAMPが、

心筋収縮力の増強を引き起こす。虚血によって停止していた心筋収縮を、再灌流時に回復させるために、交感神経系からノルアドレナリンが遊離する。ノルアドレナリンも、 β_1 受容体→Gタンパク質→アデニル酸シクラーゼ→サイクリックAMPを経て心筋収縮力を増強し、再灌流時の収縮回復に寄与する。脂溶性スタチンが心筋細胞内に移行して、メバロン酸合成を抑制すると、ユビキノンだけではなく、ファルネシル-PP、ゲラニルゲラニル-PPの供給不足も起こる。脂溶性スタチンによって、Gタンパク質を介する情報伝達系が障害されると、いくら交感神経が働いてノルアドレナリンを放出しても、収縮回復は期待できない。コエンザイムQ₁₀を補充しても、意味がないと思う所以である。

8. 長期臨床試験

スタチンを被験薬とした長期臨床試験が1993年以来たくさん報告されている。初期の臨床試験のコーディネーターは、血清コレステロールを下げ、動脈硬化を改善しさえすれば、間違いなく虚血性心疾患を予防できると信じていたので、特段の配慮もなく、スタチン服用患者の血清コレステロール値と虚血性心疾患の発症率や心事故発生率の相関を調べた。1993年～1994年のロバスタチンを使用したMARS(2)、ロバスタチンによるCCAIT(3)、シンバスタチンを被験薬としたMAAS(4)と立て続けに、スタチンはコレステロールを下げ動脈硬化を改善しても、有意な心疾患予防効果を示さないと報告された。全て脂溶性スタチンである。1994年に発表された4S試験(5)は、以後のスタチン臨床応用の拠り所ともなるのだが、シンバスタチンがコレステロール低下、動脈硬化改善を伴って心疾患発症を有意に抑制した。ただし、この試験は2次予防試験であり、心筋梗塞を含む心疾患既往歴があって、試験開始前コレステロールの平均値が260 mg/dLとかなり高値の患者を対象としている。すなわちリスクの高い患者を数多く集めた、かなり高度に計画された試験といえる。多少ユビキノン合成が抑制されても、余りあるコレステロール低下作用と動脈硬化改善作用で心疾患予防効果を発揮できたと考える。一方、1995年に発表されたPLAC-Iに始まるプラバスタチンを被験薬とする多くの臨床試験はどれもコレステロール低下と心疾患予防効果が相関する(6-8)。4Sとプラバスタチンの臨床試験結果から、スタチンで血清コレステロールを低下させれば心疾患を予防できるというクラスエフェクトが言われる。しかしその後

1997年～2001年に発表されたフルバスタチンでのLCAS(17)、フルバスタチンでのFLORIDA(18)、アトルバスタチンでのMIRACL(19)等の試験でも、脂溶性スタチンは、はっきりとした心疾患予防効果を示していない。このようなことを言うと、〇〇〇試験では、脂溶性スタチンが有意な心疾患予防効果を示していると反撃される。その多くは、軍隊を対象に限ったり、高血圧、糖尿病が進行した患者を対象にしたりと非常に苦勞してプロトコルを作成していることが窺える。マルチプルでハイリスクの非常に危険な状態の患者からリスクを一つでも除いてやると、その患者には劇的效果が現れる。

9. おわりに

2001年のセリバスタチンの発売中止以降も、世界の一流ジャーナルに脂溶性スタチンにはこのような良い作用がある、pleiotropic effectsがあるとたくさんの論文が掲載される。セリバスタチンに〇〇の作用が見つかったので、心筋リモデリングが抑制され虚血性心疾患患者に朗報であるという発表まで堂々と掲載されている。多分2001年以降、このような論文は数千にも及ぶかもしれない(もっと?)。研究者も一流雑誌も何を考えているか解らない。今朝(平成18年2月1日)の新聞に、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が、副作用全例公表を開始した初日のホームページへのアクセスがそれまでの1日平均アクセス数63万件を軽く越えてパンクした」とニュースになっていた。国民の「薬の副作用」に対する関心がいかに高いかを如実に示している。

文 献

- 1) Ichihara K, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22:852-856.
- 2) Blankenhorn DH, et al. Ann Internal Med. 1993;119:969-976.
- 3) Waters D, et al. Circulation. 1993;89:959-968.
- 4) Oliver MF, et al. Lancet. 1994;344:633-638.
- 5) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet. 1994;344:1383-1389.
- 6) Pitt B, et al. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1133-1139.
- 7) Shepherd J, et al. N Engl J Med. 1995;333:1301-1307.
- 8) Sack FM, et al. N Engl J Med. 1996;335:1001-1009.
- 9) Ichihara K, et al. Lancet. 2002;359:2195-2198.
- 10) 市原和夫. 日薬理誌. 2002;120:261.
- 11) 市原和夫. 循環制御. 2006;印刷中.
- 12) Braunwald E, et al. Circulation. 1982;66:1146-1149.
- 13) Satoh K, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35:256-262.
- 14) Shimizu T, et al. Arch Biochem Biophys. 1991;284:35-39.
- 15) Alam SS, et al. Arch Biochem Biophys. 1975;171:183-190.
- 16) Satoh K, et al. Br J Pharmacol. 1995;116:1894-1898.
- 17) Herd JA, et al. Am J Cardiol. 1997;80:278-286.
- 18) Liem A, et al. Circulation. 2000;102:2672-d.
- 19) Schwartz GG, et al. JAMA. 2001;285:1711-1718.