アドレナリン性 β 遮断薬 Carteolol (OPC-1085), Propranolol, Alprenolol のラット摘出心筋に 対する作用比較

永田 充宏, 古路あつ子, 嶋元 純夫, 森田 雅夫

関西医科大学薬理学教室*

(昭和51年12月27日〔特〕)

要約: ラット摘出自動心房標本, 心房筋標本および乳頭筋標本を用いて, carteolol, propranolol および alprenolol の作用を比較した. 1) 自動心房の律動数と収縮力, 電気刺激による不整収縮および電気駆動心房筋, 乳頭筋の収縮力はともに, propranolol 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml, alprenolol 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml, carteolol 10^{-4} g/ml によって抑制された. 2) 心房筋および乳頭筋の収縮力は carteolol 10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml により増大した. 3) 心房筋および乳頭筋の不応期は alprenolol 10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml, carteolol 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml によって延長した. Propranolol 10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml の作用下には乳頭筋の不応期は延長した. 4) 心房筋の最大駆動頻度は carteolol 5×10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml, alprenolol 5×10^{-8} g/ml により, 乳頭筋の最大駆動頻度は propranolol 2×10^{-7} ~ 5×10^{-7} g/ml により減少した. また高濃度の carteolol, propranolol, alprenolol はともに心房筋, 乳頭筋の最大駆動頻度の著しい減少を示した. 5) 心筋における不応期延長作用あるいは交感神経興奮様作用について, alprenolol は心房筋に, carteolol は心房筋, 心室筋に興味ある結果が得られ, また propranolol では心室筋の不応期延長作用が注目されると考える.

緒 言

Propranolol と alprenolol のアドレナリン性 β 受容体遮断作用および心筋に対するその直接作用に関しては, すでに内外に多くのすぐれた研究があって, これらの β 遮断効力の強弱, 抗不整脈作用が報告されている. 最近になって, carteolol (OPC-1085, 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3, 4-dihydrocarbostyryl hydrochloride, Fig. 1) が新しい強力なアドレナリン性 β 遮断薬として Nakagawa ら¹⁾により開発され, その薬理作用の詳細は Yabuuchi ら²⁾, 岳中ら³⁾, Sekiya ら⁴⁾, Hashimoto ら⁵⁾が報告している.

さらに, propranolol, pindolol (LB-46), YB-2 について Nagata ら⁶⁻⁸⁾はラット摘出心を用いた実験を行ない, 心房律動数, 心房の電気刺激による不整収縮, 心筋不応期, 心筋における最大駆動頻度および心筋の収縮力などにおよぼす効果を報告した. われわれはその後, これらの心機能について carteolol の効果を propranolol, alprenolol と比較検討したので報告する.

実験方法

体重 250~300 g の雄性ラット (SD 系) を断頭により放血致死せしめ, 心臓を摘出した. 30°C, 酸素飽和した Locke 液中で心房と心室とを切り離し, 心房からは左心耳と自動性を有する右心房を, 心室からは左心室の乳頭筋を摘出した (以下, 自動性を有する右心房を自動心房, 左心耳を心房筋, 左心室の乳頭筋を心室筋と略した).

1) 心房および心室筋の律動および収縮張力についての実験

自動心房, 心房筋および心室筋標本を Magnus 装置に吊し, 30°C, 酸素飽和した Locke 液中に保生した. 心房筋と心室筋とは白金線刺激電極を通じて一定頻度の矩形波電気刺激 (強さ: 超最大, 持続: 心房筋では 5

* 〒570 守口市文園町1

msec, 心室筋では 10 msec, 頻度: 1, 2 および 4 Hz) を加えて駆動し, その収縮張力を Transducer (新興通信 UL-2-120) を介して自動平衡式記録計 (新興通信 AS-3A) に記録した. 電気刺激発生には電子管刺激装置 (日本光電 MSE-3R および MSE-JM) を用いた. 自動心房については, その律動を同様に記録した.

2) 自動心房の不整収縮についての実験

白金線刺激電極を自動心房の表面に設置し, 強さ 3~5 V, 持続 5 msec, 頻度 2 Hz の矩形波電気刺激を標本に加えると, この刺激を加えている間, 自動心房の律動は不整となった. この不整収縮をきたすための電気刺激の強さは標本により異なるが, 不整収縮をきたす最低の強さの電圧値 (以下閾刺激値と略す) と, この値より 0.5 V 低い値および 0.5 V 高い値の 3 種の強さの刺激を加え, 薬物がこれらの刺激に対する標本の反応にどのような影響を与えるかを検討した.

3) 心房および心室筋の不応期についての実験

心房筋あるいは心室筋に矩形波電気刺激 (強さ: 超最大, 持続: 心房筋では 5 msec, 心室筋では 10 msec, 頻度: 1, 2 および 4 Hz) を与えて駆動し, この刺激を基礎刺激とし, これらの基礎刺激に対する心筋の収縮反応を第 1 反応とした. これらの基礎刺激から 10~500 msec おくれて基礎刺激と同種の刺激を加え, この刺激を試験刺激とし, これに対する心筋の収縮反応を第 2 反応とした. 基礎刺激と試験刺激, すなわち電気的対刺激, paired stimulation, の時間々隔がある一定の時間以内であると第 2 反応は現われず, 徐々に時間々隔をのばすと第 2 反応が現われ始め, 同時に第 1 反応もその収縮高を次第に増大した. この第 2 反応が現われ始めた時の基礎刺激と試験刺激との時間々隔をもって, その心筋の収縮発現についての不応期 (以下不応期と略す) とした.

4) 心房および心室筋における電気刺激の最大駆動頻度についての実験

心房筋あるいは心室筋に矩形波電気刺激 (強さ: 超最大, 持続: 心房筋では 5 msec, 心室筋では 10 msec, 頻度: n Hz) を加えて駆動し, n を 2 から 15 まで 15 秒毎に増大してゆき, この電気刺激に対する心筋の収縮反応がすべての刺激に対して 1:1 に対応しうるか否かを検討した. 多くの標本では n が 6~8 になると刺激に対して 1:1 の反応を示すにもかかわらず収縮高は不整となり, 9~11 においては収縮反応が刺激に対して 1:1 の対応を示さなくなり, 2~3 個の刺激に対して収縮反応 1 に対応するようになった. この実験において, 刺激

Fig. 1. Chemical structures of the beta-adrenergic blockers discussed.

Fig. 2. Relationship between drug concentration and atrial rate (left side) or contractile tension (right side) in isolated, spontaneously beating rat atria. Ordinates: % change in atrial rate or contractile tension. Abscissas: drug concentration in g/ml. Drug effects were determined after 30 min of incubation. Each point is the mean $\pm$ S.E. of these values for ten preparations.

に対して 1:1 の収縮反応が認められなくなる前の頻度をもって, その心筋における最大駆動頻度 (Maximum driven frequency, 以下 MDF と略す) とした。

これらの心筋標本は 30°C, 酸素飽和した Locke 液を満した栄養槽 (50 ml) 内に入れ, 30~60 分間律動させ, その律動が安定してからのおち実験を開始した。

薬物は心筋を吊した栄養液中に注入して作用させ, 作用濃度は栄養液内の濃度 (g/ml) をもって表わした。薬物の重量 (g) は塩酸塩のものである。薬物の作用時間は 30 分とした。また, 心筋標本には約 0.5 g の負荷をかけて律動させた。

実験に用いた Locke 液は, NaCl: 9.0 g, KCl: 0.42 g, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.24 g, NaHCO_3 : 0.7 g, ブドウ糖: 1 g を蒸留水 1 l に溶解して作製し, 酸素添加には炭酸ガスを含まない純酸素を用いた。この時 Locke 液の pH は 7.0~7.5 であった。

使用した薬物は, carteolol·HCl (大塚製薬), propranolol·HCl (住友化学) および alprenolol·HCl (藤沢薬品) である (Fig. 1)。

実験成績

1. 自動心房の律動数および収縮張力におよぼす carteolol, propranolol および alprenolol の影響

Carteolol は 10^{-7} 以下の濃度で, propranolol および alprenolol は 10^{-8} 以下の濃度ではそれぞれ律動数に対してほとんど影響を与えなかった。これらの実験は各々 10~12 例を行ない, 平均値と標準誤差を算出し, 有意差検定を行なった。Carteolol 10^{-6} , alprenolol 10^{-7} はそれぞれ律動数を有意に増大させたが ($p < 0.01$), propranolol は実験を行なったすべての濃度において, 律動数を有意に増大させる効果はみられなかった。また carteolol 10^{-4} , propranolol 10^{-7} 以上, alprenolol 10^{-6} 以上でそれぞれ律動数を有意に減少させた (Fig. 2)。

自動心房の収縮張力に対しては carteolol および alprenolol は 10^{-7} 以下, propranolol は 10^{-8} 以下の濃度ではほとんど影響を与えなかった。また, propranolol および alprenolol は 10^{-6} 以上の濃度で収縮張力を有意に減少させたが, carteolol は 10^{-4} に至ってはじめて自動心房の収縮張力を有意に減少させた。また, carteolol は 10^{-6} において収縮張力を有意に増大させたが ($p < 0.01$), propranolol および alprenolol は実験を行なったすべての濃度において, 収縮張力を有意に増大させることはなかった (Fig. 2 参照)。

2. 電気刺激により誘発された自動心房の不整収縮におよぼす carteolol, propranolol および alprenolol の影響

Carteolol は $10^{-8} \sim 5 \times 10^{-5}$ の濃度では電気刺激により生ずる自動心房の不整収縮に影響を与えず, これを誘発する刺激閾値の低下も認められなかった。そして 10^{-4} において不整収縮を抑制したが, 刺激閾値より 0.5 V

Fig. 3. Effects of carteolol on electrically induced arrhythmic contraction in isolated, spontaneously beating rat atria. Electrical stimuli were applied to the surface of atria with an intensity of 3~4 V, duration of 5 msec and frequency at 2 Hz. Drug effect was determined after a 30 min incubation.

高い刺激による不整収縮にはほとんど影響を与えなかった (Fig. 3).

Propranolol および alprenolol はともに 10^{-7} 以下の濃度ではこの不整収縮にはほとんど影響を与えなかったが、 10^{-6} においては閾値刺激による不整収縮を抑制し、さらに閾値刺激より 0.5 V 高い刺激による不整収縮を抑制する傾向を示した。また、propranolol および alprenolol は 5×10^{-6} においては、閾値刺激より 0.5 V 高い刺激による不整収縮をも完全に抑制した。Propranolol および alprenolol $10^{-8} \sim 10^{-7}$ の作用下においても不整収縮を誘発する刺激の閾値低下は認められなかった。

3. 電気刺激により駆動した心房筋および心室筋の収縮張力におよぼす carteolol, propranolol および alprenolol の影響

心房筋あるいは心室筋に矩形波電気刺激を与えて駆動し、この際発生する心筋の収縮張力に及ぼす薬物の影響について検討した。

Carteolol は、心房筋で刺激頻度が 1 Hz において 10^{-7} で有意の収縮張力増大 ($p < 0.01$) を示したが、2 および 4 Hz の刺激頻度では実験を行ったすべての濃度において有意の収縮張力増大作用はみられなかった。また、これらの刺激頻度において、 10^{-4} という高濃度ではじめて収縮張力の有意の減少が認められた ($p < 0.01$)。

心室筋においては、2 Hz の刺激頻度で、carteolol $10^{-8} \sim 10^{-7}$ の範囲の濃度において収縮張力の増大作用が認められたが、1 および 4 Hz の刺激頻度では有意の収縮張力増大作用は認められなかった。また、carteolol は心室筋においても、 10^{-4} ではじめて収縮張力の有意の減少を示した ($p < 0.01$)。

Propranolol は心房筋、心室筋共に刺激頻度が低いほど強い収縮張力抑制作用を現わし、この現象は心室筋においてより著明であった。すなわち、1 Hz の刺激では心房筋、心室筋ともに 10^{-8} 以上の濃度で有意の収縮張力低下作用が認められ ($p < 0.01$)、2 Hz では心房筋では 10^{-7} 以上、心室筋では 10^{-6} 以上でそれぞれ収縮張力を低下させたが、4 Hz では心房筋、心室筋ともに 10^{-6} 以下の濃度では収縮張力に影響をおよぼさず、 10^{-5} において有意の収縮張力低下作用を示した。また、すべての刺激頻度で、実験を行った $10^{-9} \sim 10^{-5}$ の範囲の濃度において propranolol は収縮張力を有意に増大させる作用を現わさなかった。

Alprenolol は心房筋および心室筋において、propranolol のような刺激頻度の相違による収縮張力低下作用の強さの差は明らかでなく、心房筋、心室筋ともに 10^{-5} 以上の濃度で有意の収縮張力低下作用を示した。

4. 心房筋および心室筋の不応期におよぼす carteolol, propranolol および alprenolol の影響

心房筋において、carteolol は基礎刺激頻度が 1 Hz の場合には 10^{-4} に至ってはじめて有意の不応期延長作用を示し、2 Hz では 10^{-6} 以上、4 Hz では 10^{-6} 以上の濃度でそれぞれ有意の不応期延長作用を示した ($p < 0.01$)。

心室筋においては、基礎刺激頻度 1 Hz では心房筋の場合と同様に、carteolol は 10^{-4} に至ってはじめて有意の不応期延長作用を示し ($p < 0.01$)、2 および 4 Hz では 10^{-5} 以上の濃度で有意の不応期延長作用が認められた。また、この不応期延長作用は基礎刺激頻度が高くなるに従い、また carteolol の濃度が上昇するに従い、それぞれ増大した (Fig. 5)。

Propranolol は心房筋においては、1, 2 および 4 Hz の刺激頻度で、実験を行なった $10^{-9} \sim 2 \times 10^{-6}$ の範囲の濃度では有意の不応期延長作用は認められなかった。心室筋においては、基礎刺激頻度 1 Hz の場合には、propranolol $10^{-9} \sim 2 \times 10^{-6}$ の範囲の濃度で有意の不応期延長作用は認められず、2 Hz の場合には 10^{-6} 以上、4 Hz の場合には 10^{-7} 以上の濃度で、それぞれ有意の不応期延長作用が認められた。また、propranolol の場合にも心室筋において、基礎刺激頻度が高くなるに従い、不応期延長作用も大きくなった。

Alprenolol については、心房筋において、2 Hz 以下の基礎刺激頻度では、実験を行なった $10^{-9} \sim 10^{-6}$ の範囲の濃度で有意の不応期延長作用を示さなかったが、基礎刺激頻度 4 Hz においては、 10^{-7} 以上の濃度できわめて著しい不応期延長作用が認められた。心室筋においては、すべての基礎刺激頻度で、alprenolol 10^{-7} 以上の濃度において有意の不応期延長作用が認められ、心房筋と同様に基礎刺激頻度 4 Hz では 10^{-6} においてほかの基礎刺激頻度に較べてより強い不応期延長作用が認められた。

Fig. 4. Relationship between drug concentration and electrically induced contractile tension of isolated rat atrial muscle (left side) or ventricular muscle (right side). The strength of stimulus was supramaximal voltage with duration of 5 msec for atrial muscle and 10 msec for ventricular muscle and with different frequencies at 1, 2 and 4 Hz for both preparations. Drug effects were determined after 30 min of incubation. Each point is the mean $\pm$ S.E. of these values for ten preparations.

Fig. 5. Relationship between drug concentration and mechanical refractory period measured by a paired stimulation method in isolated rat atrial muscle (left side) or ventricular muscle (right side). Ordinates: % change in mechanical refractory period. Abscissas: drug concentration in g/ml. Conditioning stimulus was applied with different frequencies at 1, 2 and 4 Hz with time intervals between conditioning and test stimuli ranging from 10 to 500 msec. Drug effects were determined after 30 min of incubation. Each point is the mean $\pm$ S.E. of these values for ten preparations.

5. 心筋収縮の最大駆動頻度 (MDF) におよぼす carteolol, propranolol および alprenolol の影響

心筋において, carteolol は 10^{-9} 以下の濃度では MDF に影響をおよぼさず, $5 \times 10^{-8} \sim 10^{-7}$ の濃度において MDF を有意に低下させたが ($p < 0.01$), さらに濃度を増すと $5 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-6}$ の範囲の濃度においては MDF は薬物投与前の値にまで上昇し, 10^{-5} 以上の濃度に至ると再び MDF を低下させた. 一方心室筋において, carteolol は 5×10^{-8} 以下の濃度では MDF に有意の影響を与えず, 10^{-4} の濃度に至ってはじめて MDF を有意に低下させた (Fig. 6).

Propranolol は心房筋において 10^{-7} 以下の濃度では MDF に影響をおよぼさず, 5×10^{-7} 以上の濃度で

Fig. 6. Relationship between drug concentration and maximum driven frequency at which atrial (left side) or ventricular muscle (right side) might follow stimuli. Ordinates: % change in maximum driven frequency. Abscissas: drug concentration in g/ml. Drug effects were determined after 30 min of incubation. Each point is the mean $\pm$ S.E. of these values for ten preparations.

MDF を有意に低下させた。心室筋においては、 10^{-7} 以下の濃度では MDF に影響が現われず、 $2 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-7}$ で MDF を低下させた。そして $8 \times 10^{-7} \sim 1.5 \times 10^{-6}$ ではほぼ薬物投与前の値に復し、濃度を 2×10^{-6} に高めると再び MDF を有意に低下させた。

Alprenolol は心房筋において 10^{-8} 以下の濃度では MDF に影響を与えず、 5×10^{-8} で MDF を低下させたが、 $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-7}$ においては薬物投与前の値に復し、 10^{-6} 以上の濃度になると再び MDF を有意に低下させた。心室筋においては、alprenolol は 5×10^{-7} 以下の濃度では MDF に有意の影響をおよぼさず、 10^{-6} 以上の濃度で MDF を低下させた。

考 察

不整脈や狭心症に対するアドレナリン性 β 遮断薬の効果は臨床的にも評価されつつあるが、その薬理作用機序について β 遮断作用のほか膜安定化作用などが主張され、多くの研究が進められたが、実験的につけられた不整脈や心筋律動不整誘発物質の種類によって β 遮断薬の抑制効果の程度に違いが認められてきた。われわれはラットの摘出心筋標本を用いて、carteolol, propranolol および alprenolol の作用を比較し、抗不整脈作用の機序の一部を明らかにしようと試みた。

ラットの自動心房を電気刺激して誘発された不整収縮に対して、propranolol と alprenolol は $10^{-6} \sim 10^{-5}$ において明らかにこれを抑制し、carteolol はこの作用濃度ではほとんど影響を示さなかった。Sekiya ら⁹⁾によれば、局所麻酔作用は propranolol > carteolol であって、 β 遮断効果は Hashimoto ら⁵⁾によれば carteolol > propranolol であるから、われわれの得た上記の結果は、その局所麻酔作用または膜安定化作用に関連する可能性がある。

心房筋の電気刺激による最大駆動頻度について、これは高頻度電気刺激に対する一連の興奮-収縮-弛緩反応が規則正しく現われる限界頻度とも考えられるが、これについて検討を加えてみたところ、propranolol 2×10^{-6} , alprenolol 5×10^{-6} は明らかに頻度下降をきたし、50%以下の刺激回数に減少した。しかし、carteolol によつては $5 \times 10^{-8} \sim 10^{-7}$ において現われた頻度下降を除き、 10^{-5} でもほとんど変化をきたさなかった。

心房筋を用いて 1, 2 あるいは 4 Hz の電気刺激による律動中に、この基礎刺激よりある定時間 (60~100 msec) のおくれをおいて挿入された試験刺激によって出現した収縮、すなわち作られた期外収縮、を観察しながらその心筋不応期を調べると、propranolol, carteolol 10^{-7} ではほとんど影響を現わさなかったが、alprenolol は 4 Hz の基礎刺激頻度の条件下に 10^{-7} でも著しい延長をきたし、carteolol 10^{-6} は軽度に応期を延長した。この実験成績は、心房筋不応期の延長が局所麻酔作用により発現したものであるとの説明を困難にする。また、propranolol と H56/28 (alprenolol) の β 遮断作用はほぼ同じ強さといわれており (Åblad ら¹⁰⁾, Hashimoto ら¹¹⁾), 従つて β 受容体遮断効力も上記の不応期延長作用には直接関与しないようである。心筋不応期は心筋の弛緩現象にも大きく影響されると思われるが、alprenolol と carteolol による心房筋における不応期延長は薬理作用としての特長となろう。

従来、carteolol¹²⁾ も alprenolol¹⁰⁾ も直接 “Intrinsic sympathomimetic action” をもち、propranolol にはこれを欠くとされる。この性質は心筋収縮力についての実験結果にも見られたし、また最大駆動頻度に与えるこれらの3種の β 遮断薬の影響にも一部関与していると思われるが、今後の検討にまつところが多い。

次に心室筋について見よう。最大駆動頻度におよぼす影響 (Fig. 6) では、propranolol 2×10^{-6} , alprenolol 5×10^{-6} において抑制作用が現われた。高濃度をのぞいて、carteolol についてはほとんど影響がみられなかった。心室筋の高頻度律動には少くとも膜安定化は妨げとなり、一方心筋活動電位の復極時間の短縮は好都合となる。Papp and Vaughan Williams¹³⁾ はある濃度範囲 ($3 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ g/ml) の propranolol の作用下に 50%, 90% repolarization が促進されることを報告し、Morales-Aguilera and Vaughan Williams¹⁴⁾ は $1.5 \sim 3 \times 10^{-6}$ g/ml の propranolol により、Imanaga ら (私信) は 10^{-5} M の propranolol によつてほぼ同様の成績を得ているが、低濃度 propranolol についてのわれわれの実験結果を理解するための参考となろう。1, 2 あるいは 4 Hz の基礎刺激におくれて試験刺激を加えた心室筋期外収縮誘発実験において、4 Hz の基礎律動の場合の不応期についてみると、propranolol 10^{-6} , alprenolol 10^{-6} はこれをほぼ同様に延長し、carteolol は $10^{-5} \sim 10^{-4}$ において

不応期を延長した。われわれは、Locke 液の温度を 30°C から 25°C に下げた時、心室筋不応期が延長することを報告したが¹⁵⁾、上記薬物の作用の変化がこれが類似し、 β 遮断効力の強さとは平行しないことが判明した。心筋の細胞内活動電位は温度低下と共に復極時間が延長するといわれるので、類似の心筋抑制が薬理作用として含まれるのかも知れない。

以上の成績をふりかえてみると、心房筋の不応期に対する β 遮断薬の延長効果は、alprenolol と carteolol とにみられ、心室筋では alprenolol, propranolol, carteolol にみられた。電気刺激を用いての心房、心室筋の高頻度律動に対する抑制は propranolol と alprenolol に強力であった。

Carteolol, propranolol, alprenolol の自動心房における単独作用として、律動数、収縮力の抑制はそれぞれ 10^{-4} , 10^{-6} , 10^{-6} で現われた。Carteolol 10^{-6} では律動数も増し、収縮力も大きくなり、いわゆる “Intrinsic sympathomimetic action” が現われたようである。電気刺激によって律動する心房筋、心室筋の収縮力に対しては、propranolol の場合、1 および 2 Hz の刺激条件では 10^{-6} でも抑制作用が明らかであったが、4 Hz の律動では抑制が明らかではなかった。Ca⁺⁺ 動態についての propranolol の作用が課題となろう。Alprenolol, carteolol はそれぞれ 10^{-5} , 10^{-4} においてはじめてこれらを抑制したにすぎなかった。すなわち、電気刺激によって誘発された律動収縮に対しても carteolol の抑制作用が特に弱いように思われる。Propranolol 以上に β 受容体遮断作用の強いといわれる carteolol が心筋律動、収縮力抑制効果が意外にも弱く現われたのは、交感神経興奮様作用の併存するためであろう。Carteolol の特徴は、心房筋でも心室筋でもほぼ同様に不応期を延長したことにある。

なお、propranolol は心室筋に、alprenolol は心房筋において不応期を延長したが、これは両薬物の薬理学的特徴といえよう。また、多くの研究者達によって報告されてきた 3 種薬物の β 遮断効力および局所麻酔作用の強さと不応期延長の効力とは必ずしも平行しなかったが、Locke 液中にあるこれら心組織と薬物との間の固有の親和性の大小も関係するであろう。

心筋の律動不整の機構に異所性刺激発生によるものとか、あるいは Re-entry 興奮などがとなえられている。心筋の不応期延長効果から判断して、心房では alprenolol, carteolol, 心室では propranolol, alprenolol がこの律動不整を抑制する薬物として考えられる。しかし、propranolol も alprenolol も心室筋収縮力の低下の恐れがあることに注意しなければならない。

本論文の要旨は、第 49 回日本薬理学会近畿部会において発表した。

文 献

- 1) NAKAGAWA, K., MURAKAMI, N., YOSHIZAKI, S., TOMINAGA, M., MORI, H., YABUCHI, Y. and SHINTANI, S.: *J. med. Chem.* **17**, 529 (1974)
- 2) YABUCHI, Y. and KINOSHITA, D.: *Japan. J. Pharmacol.* **24**, 853 (1974)
- 3) 岳中典男, 新谷成之, 石原高文, 樋口マキエ, 開 一矢: *日薬理誌* **71**, 221 (1975)
- 4) SEKIYA, A., YAMAMOTO, J., MAEKAWA, H. and KATO, Y.: *Japan. J. Pharmacol.* **22**, Suppl. 181P (1975)
- 5) HASHIMOTO, K., KIMURA, T. and YABUCHI, Y.: *Japan. J. Pharmacol.* **26**, 504 (1976)
- 6) NAGATA, M., SUGIMOTO, J. and MORITA, M.: *Japan. Circulation J.* **37**, 641 (1973)
- 7) 永田充宏, 蒲生松助, 西窪靖和, 笹マツ子, 杉本治良: *関西医大誌* **26**, 391 (1974)
- 8) 杉本治良, 永田充宏, 笹マツ子, 蒲生松助, 西窪靖和, 村上博子: *関西医大誌* **26**, 391 (1974)
- 9) SEKIYA, A., YAMAMOTO, J., MAEKAWA, H., NAGAE, M., KATO, Y., SUZUKI, K., KOZIMA, Y. and KARASAWA, R.: *Pharmacometrics* **9**, 357 (1975)
- 10) ÅBLAD, B., BROGÅRD, M. and EK, L.: *Acta pharmacol. toxicol.* **25**, Suppl. 2, 9 (1967)
- 11) HASHIMOTO, K., ENDOH, M., TAMURA, K. and TAIRA, N.: *Experimentia* **26**, 757 (1970)
- 12) 桧山隆司, 藤田和美, 道振順子, 西野晴美, 山下修司, 宇野敏行, 新谷成之, 西 光子, 鄭 正聡, 鳥羽義文, 藪内洋一: *応用薬理* **11**, 437 (1976)
- 13) PAPP, J. C. and VAUGHAN WILLIAMS, E. M.: *Brit. J. Pharmacol.* **37**, 391 (1969)
- 14) MORALES-AQUILERA, A. and VAUGHAN WILLIAMS, E. M.: *Brit. J. Pharmacol.* **24**, 332 (1965)
- 15) NAGATA, M., SHIMAMOTO, J., MURAKAMI, M., SUGIMOTO, J. and MORITA, M.: *Japan. J. Pharmacol.* **25**, Suppl. 67P (1975)

Abstract—Mitsuhiro Nagata, Atsuko Furumichi, Jun'ō Shimamoto and Masao Morita (Department of Pharmacology, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka 570, Japan). A comparison of the effects of the beta-adrenergic blockers, carteolol (OPC-1085), propranolol and alprenolol on isolated rat cardiac muscles. *Folia pharmacol. japon.* **73**, 359~369 (1977).

The effects of carteolol, propranolol and alprenolol were studied by using spontaneously contracting atria, atrial muscle and papillary muscle prepared from rat hearts. Propranolol, alprenolol and carteolol caused decreases in atrial rate and in contractile tension of electrically driven cardiac muscles in concentrations of 10^{-6} to 10^{-5} g/ml, 10^{-6} to 10^{-5} g/ml and 10^{-4} g/ml, respectively. These compounds, also, effectively prevented electrically-induced atrial arrhythmias in these concentrations. Contractile tension of the cardiac muscles was increased by carteolol in concentrations of 10^{-7} to 10^{-6} g/ml. The refractory period of the cardiac muscles was prolonged in the presence of alprenolol (10^{-7} to 10^{-6} g/ml) or carteolol (10^{-6} to 10^{-5} g/ml). The refractory period of the papillary muscle was increased by 10^{-7} to 10^{-6} g/ml of propranolol. The maximum driven frequency (MDF) of the atrial muscle was reduced by 5×10^{-8} to 10^{-7} g/ml of carteolol or by 5×10^{-8} g/ml of alprenolol, and MDF of the papillary muscle by 5×10^{-7} g/ml of propranolol. In extremely high concentrations, these compounds significantly reduced MDF of the cardiac muscles. These results suggest that the antiarrhythmic action of alprenolol and carteolol is more predominant in atria than in ventricles, whereas the reverse is true for propranolol.