ORIGINAL

新しい β -遮断薬, Acebutolol の心室性 期外収縮に対する効果

道 場 信 孝*¹ 稲 垣 義 明*² 日 野 原 重 明*¹

(受付: 1978 年 10 月 30 日)

Effects of Acebutolol, a New Beta-receptor Blockade, on Premature
Ventricular Contractions

Nobutaka DOBA*¹ Yoshiaki INAGAKI*²
and Shigeaki HINOHARA*¹

*¹ The Life Planning Center

*² The 3rd. Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine

The present study describes the anti-arrhythmic action of acebutolol, a new relatively cardioselective beta-adrenergic antagonist, on 19 patients with premature ventricular contractions, that was assessed with 24 hour ambulatory ECG monitoring. Total heart rate numbers in 24 hours were significantly reduced to 87% and 88% of control levels with 300 mg and 600 mg of acebutolol, respectively. While 300mg of acebutolol revealed significant reduction of total PVCs in 24 hours to 79% of control, 600 mg of acebutolol did not show significant suppression of PVCs. As a group, diurnal variation of PVC revealed spontaneous reduction around noon and during sleep. Acebutolol, 300 mg/day, was effective in suppressing PVCs from 6 p.m. to 1 a.m. with average reduction of 43%. Double dose of acebutolol, 600 mg/day, was less effective and suppressed them only between 8 p.m. to 10 p.m. Plasma concentration of acebutolol measured by Collins' method did not correlate with the anti-arrhythmic effect of acebutolol. In conclusion, acebutolol, 300 mg/day was found to be effective in suppressing PVCs and was well tolerated without unmanageable adverse symptoms.

Key Words : Ambulatory ECG monitoring, Diurnal variations, Human trial

*¹ ライフプランニングセンター

*² 千葉大学医学部第 3 内科

〒280 千葉市亥鼻 1-8-1

近年、 β -遮断薬は抗不整脈薬として虚血性心疾患のマネジメントに有用であることが示され^{1)~3)}, 数多くの薬物が開発されている。Propranolol はキニジン様作用を有する抗不整脈薬として Group 1 のカテゴリーに属するが⁴⁾, acebutolol (M&B), DL-1-(2-acetyl-4-n-butylamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropyl-aminopropane hydrochloride は、相対的に心臓選択性の強い新しい β -遮断薬として開発され⁵⁾, 臨床的には不整脈のみならず⁶⁾⁷⁾, 高血圧⁸⁾, 狭心症⁹⁾, そして特発性肥大型心筋症などに使用されている¹⁰⁾。

従来の抗不整脈薬の薬効評価には多くの不確実な問題があり、特に不整脈の非恒常性は短い時間内での不整脈の比較を全て無意味なものにしてしまう。近年広く用いられるようになった長時間心電図モニター法は、部分的にはあるがこの問題に対してある程度の解決を与えたと思われる¹¹⁾。今回は心室性期外収縮 (PVC) に対する acebutolol の効果を長時間心電図モニター法によって評価した成績について述べる。

方 法

13 歳から 72 歳 (平均年齢 42.0 ± 19.1 歳) の 19 例 (男 10 例, 女 9 例) について acebutolol を使用した。2 例は軽症高血圧, そして 1 例が軽度の大動脈弁狭窄 (NYHA 機能分類 Class 1) である以外は、他の例に明らかな器質的心疾患を認めなかった。Acebutolol 使用前の 24 hr ECG モニターによって、いずれかの 1 hr に分時 5 以上の PVC を示すものを対象とした。他の抗不整脈薬との併用はなく, acebutolol の初回使用量は 1 回 100 mg, 1 日 3 回 (経口) で, 1 週間用いた。その後, 24 hr ECG モニターを行い, 初回量で 75% 以上の PVC 抑制を認めず, かつ副作用のない場合には第 2 週目に 200mg, 1 日 3 回 (経口) とし, 2 週の終りに再び 24 hr モニターを行った。Acebutolol 使用前, そして使用第 1 期と第 2 期の終りに標準 12 誘導 ECG, 血圧測定を行い, また, 使用前と第 2 週終了時に検尿, 血球検査, 血液化学検査, 肺機能検査を行った。患者は日記に薬物の服用状況を

Fig. 1 PVC 数の自動解析の信頼性。

Table 1 PVC の Grading 基準

Grade	
0	No PVCs (practically less than 0.1/min)
1	Monofocal, less than 5/min.
1.5	Monofocal, between 5 and 10/min.
2	Monofocal, more than 10/min.
3	Multiform
4	Couplets
4.5	3 or more consecutive
5	Early with R on T phenomenon

Classification of the supraventricular premature contraction can follow the above mentioned grading system concerning the number of premature contractions.

Atrial fibrillation may correspond to grade 3.

Atrial flutter may correspond to grade 5.

記入するとともに, 副作用についての記載を行った。

24 hr ECG モニターには 2 素子の Avionics 記録器 (Avionics Model 445) を用い, CC₅ と CM₄ の 2 誘導で ECG を記録した。PVC の解析は自動解析装置 (Avionics 660A) によって行い, 1 hr 毎に PVC の数を表示した。この装置による PVC 診

断の信頼性は、各患者の任意の 15 min 間の記録について、解析装置の示す値と実際に記録された値とを比較することによって確かめられた。すなわち、27 例の患者について得られた PVC 数の総エラーは 15% 以内で、自動標示値と実測値との相関はきわめて高い ($r=0.986$, $p<0.001$) (Fig. 1). PVC の Grade は Lown と Wolf²⁾の基準をやや修正して用いた (Table 1).

Acebutolol の血漿濃度は健常成人男子 4 例について 300 mg/日、1 週間服用中に 2 hr 毎に採血し、Collins の比色法によって測定した¹³⁾。有意差の検定は unpaired, および paired t-test によって行い、 $P<0.05$ を有意差の限界とした。全ての患者に薬物と検査法について十分に説明し、了解を得た。

成 績

対象例のプロファイルを Table 2, 3 に示す。1 日当りの総心拍数、および血圧は正常範囲にあり、不整脈は grade 2 が最も多く、PVC 総数は平均 18,240/日 (12.7/min) であった。19 例中、第 2 週に 600 mg の acebutolol を服用したものは 15 例で、他は第 2 週に同量の 300 mg を服用した。患者日誌からの服薬状況は平均 $92.9\pm8.0\%$ で、良好なコンプライアンスを示した。

1. 総心拍数と血圧に対する効果

24 hr ECG モニターによって総心拍数に対する acebutolol の効果をみた。Acebutolol 300 mg の使用によって、総心拍数は 105,411/日 (73.2/min) から 93,094/日 (64.6/min) に減少し、これは 12.7% の低下に相当するが、600 mg の使用でもそれ以上の減少はみられず、対照値 106,546/日 (74.0/min) から、94,006/日 (65.3/min) に減少し、11.8% の低下を示した (Table 3)。

対象例は全て正常範囲の血圧を示したが、acebutolol 300 mg の使用によって最大血圧および最低血圧は、ともにそれぞれ 12 mmHg、そして 5 mmHg と有意の下降を示した (Table 3)。Acebutolol 600 mg の使用によってもほぼ同程度の血圧下降をきたしたが、服用量に比例する降圧効果は

Table 2 対象例のプロファイル

N	Age	Sex		PVC Grading				
		M	F	1	1.5	2	3	4
19	42 $\pm$ 19	10	9	3	3	12	1	0

Age : mean $\pm$ S.D.

PVC Grading after Lown & Wolf

Table 3 Acebutolol による血圧、総心拍数、総期外収縮数の変化

		1st week (N=19)		2nd week (N=15)	
		control	acebutolol 300 mg	control	acebutolol 600 mg
BP	Ps	131 $\pm$ 7	119 $\pm$ 6**	133 $\pm$ 7	122 $\pm$ 7*
	Pd	73 $\pm$ 4	68 $\pm$ 3**	76 $\pm$ 4	71 $\pm$ 3
total HRC		105,411 $\pm$ 3,314	93,094** $\pm$ 2,188	106,547 $\pm$ 2,627	94,006** $\pm$ 8,125
total PVC		18,240 $\pm$ 4,185	12,355** $\pm$ 3,506	13,198 $\pm$ 2,457	7,424 $\pm$ 1,777

Ps : systolic pressure, Pd : diastolic pressure

* : $P<0.05$, ** : $P<0.01$

得られなかった。

2. PVC 総数に対する効果

Acebutolol 使用前の PVC 総数は 18,228/日 (12.6/min) で、300 mg 使用後 12,355/日 (8.6/min) となり、32.3% の有意 ($P<0.01$) な減少を示したが、600 mg の使用による 13,198/日 (9.2/min) から 7,424/日 (5.2/min) への低下は、有意な減少でなかった (Table 3)。従って 300 mg から 600 mg への増量の効果は認められなかった。

3. PVC の日内変動に対する効果

PVC の日内変動は個々の例によって異なり、基本的には 4 型に分類される¹⁴⁾。ここでは対象者を全体としてみた場合の日内変動に対する acebutolol の効果を検討した。

Acebutolol 使用前の PVC の日内変動を全体としてみると、6 a. m. の起床時から漸次数を増して、10 a. m. にピークに達し、その後、3 p. m. にかけてやや減少の傾向を示し、4 p. m. より再び増

Fig. 2 PVC の日内変動に対する acebutolol 300 mg の効果. $N=19$, mean $\pm$ S. E.

Fig. 3 PVC の日内変動に対する acebutolol 600 mg の効果. $N=15$, mean $\pm$ S. E.

して 6 p. m. と 9 p. m. にピークを示し、以後 11 p. m. 迄漸減するが、睡眠中の 12 p. m. から 5 a. m. にかけては低い値を示している (Fig. 2). Acebutolol 300 mg の使用によって、上述のごとく全体としては 32.3% の減少を示しているが、日内変動に対する効果としては、6 p. m. から 1 p. m. にかけてのピークと、6 a. m. から 7 a. m. の間で PVC を有意に減少させ、特に前者の時間帯では 54.4% から 31.0% (平均 42.8%) の減少をみる。Ace-

butolol 600 mg に増量した場合、全体として有意の減少を認めなかったが、8 p. m. から 10 p. m. の時間帯でのみ 63.7~55.7% (平均 59.7%) の有意な減少を示している (Fig. 3).

4. Acebutolol の血漿濃度

4 例の健常男子に acebutolol 300 mg (8 a. m., 12 a. m., 7 p. m. に各 100 mg 服用) を 1 週間経口使用した際の血漿濃度を Collins の比色法によって測定した。2 hr 毎の血漿濃度をみると Fig. 4

Fig. 4 Acebutolol の血漿濃度.

に示すように, 8 a. m. の $0.59 \mu\text{g/ml}$ から 12 a. m. にかけて $0.66 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し, その後 1 日を通じて漸減する傾向を示す. Acebutolol 100 mg の使用によって約 4 hr 後に血漿濃度はピークに達する. 血漿濃度は最高の $0.66 \mu\text{g/ml}$ から最低の $0.31 \mu\text{g/ml}$ の間で比較的安定した変動を示し, 1 日の平均血漿濃度は $0.48 \mu\text{g/ml}$ であった.

5. その他の効果

ECG の PR 時間に対する acebutolol の効果をみると, 300 mg および 600 mg の服用によって PR 時間の延長は認められなかった (Table 4). しかし, 1 例 (41 歳女性, 単源性 PVC) で, acebutolol 使用前の PR 時間 180 msec が, 300 mg の服用によって 230 msec に延長し, 睡眠中 Mobitz I 型の AV ブロックを示した. 600 mg への増量によって PR 時間は 210 msec となり, 睡眠中, 同程度の頻度で同様な AV ブロックを生じたが, 自覚症状はみられなかった.

副作用としては, この他 60 歳の女性例で血圧下降と眩暈をみたが, 服薬の中止によって症状は消失した. しかし, β -遮断薬一般にみられる全身倦怠感, 眩暈, 悪心, 嘔吐, 下痢, 便秘, 抑うつ, 発疹, 発熱, 紫斑などの症状や徴候はみられなかった. その他, 肺活量, 1 秒率などの肺機能には全く変化がなく, 肝, 腎, 血液などに対する異常所見は生じなかった.

Table 4 Acebutolol による PR 時間の変化

	N	PR interval (msec)
control		159 ± 5
acebutolol 300 mg	19	157 ± 6 (ns)
control		151 ± 4
acebutolol 600 mg	15	151 ± 5 (ns)

ns : nonsignificant

考 察

1. β -遮断薬の抗不整脈作用と理想的な抗不整脈薬

近年, 多くの抗不整脈薬が開発されるとともに, 新たな抗不整脈薬の分類が用いられるようになり¹⁵⁾¹⁶⁾, Hoffman と Bigger は抗不整脈薬の細胞膜に対する効果からの分類を試みている¹⁶⁾. すなわち, quinidine, propranolol, そして procainamide など, いわゆるキニジン様作用を有する Group 1 では細胞の自動性と反応性を抑制し, 不応期を延長する. 従って有効不応期と活動電位の持続は延び, 有効不応期と活動電位の持続の比を増して伝導速度は低下する. 現在ではこの群に, 抗ヒスタミン薬や ajmalin の新しいエステルなどが加えられている. Group 2 には diphenylhydantoin や lidocain が含まれるが, これらは自動

性を低下させ、反応性と不応期を増大する。しかし、この群では膜作用についてみると必ずしもそれぞれの薬物で一樣ではなく、薬物の濃度やK濃度によってきわだった作用の差がみられるといわれる⁴⁾。Group 3 には, bretylium tosylate, sotalol, そして ethanolamine class の β -遮断薬などが含まれ、自動性にはほとんど効果がなく、活動電位の持続を延長する。この群では活動電位の最大立ち上り速度と伝導速度は低下し、膜反応性も減少する。Group 4 には verapamil や manganase が属し、 $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^{+}$ channel を介して生じる slow response に選択的に作用し、結節内伝導を遅延させる。Acebutolol はキニジン様作用を有し、Group 1 に属するが、 β_1 を選択的に遮断する点で propranolol と異なる。しかし、これらの細胞膜の電気生理学的特性に対する効果からの分類は、必ずしも絶対的なものではなく、かつ、不整脈発生の電気生理学的機序には不明な点も多いので、上述の抗不整脈薬の電気生理学的特性が薬理的抗不整脈作用を説明するものではない。

不整脈の発生は自動性の亢進か、伝導の異常(伝導の抑制による re-entry の発生)、あるいはその双方の機序によって説明される。Reentrant による不整脈は、部分的に脱分極した部位に生じる伝導の遅延によって生じるし、この伝導遅延は活動電位の性状の変化に起因しているが、このあるものは Ca -current の異常によると思われ、不整脈の一部はこの機序によって説明される¹⁷⁾。 β -遮断薬の主な抗不整脈作用の1つは、ペースメーカー電位に対する交感神経刺激を遮断することで、これに要する血中濃度は心筋の膜電位の種々の機能に対してほとんど影響しない。従って catecholamine や digitalis によって生じる不整脈に対してより有効と考えられ¹⁸⁾¹⁹⁾、同様に心筋梗塞においては低酸素素や炎症性浮腫に対して catecholamine の刺激が加わって不整脈を生じると考えられるので、 β -遮断薬が有効と思われる²⁰⁾。 β -遮断薬の第2の抗不整脈効果はキニジン様作用、あるいは膜安定化作用などと呼ばれる機序で、活動電位の最大立ち上り速度の減少が特徴である。こ

れは静止電位に変化なく、overshoot 電位が減少し、再分極過程には影響しない。同時に興奮の閾値は高まり、伝導速度が遅延し、有効不応期が著明に延長する。これらの効果は膜抑制作用とも呼ばれ、膜電位と興奮性の回復時間を障害し、単純には脱分極性の内方への Na 電流の抑制に基づくもので、 β -遮断薬の局所麻酔作用によるものである。

これら β -受容体の遮断作用と膜抑制機序のいずれが抗不整脈作用として重要であるかはなお不明であるが、①臨床的には膜作用を示す血中濃度の $1/50 \sim 1/100$ の濃度で抗不整脈作用がみられること、② dextroisomer である +propranolol に膜抑制作用があるにもかかわらず、抗不整脈作用が弱いこと、そして③膜作用を有しない practolol が臨床的には有効な抗不整脈薬であることから、 β -受容体の遮断機序がより関与するものと考えられている²¹⁾。従って全ての β -遮断薬には抗不整脈作用があると思われ、もし、それぞれの β -遮断薬によって抗不整脈作用が異なるとすれば、それは薬理学的特性の差と考えられる²²⁾。

Dreifus と Ogawa は理想的な抗不整脈薬の条件として以下の点を挙げている⁴⁾。①毒性が低く、治療域量が広いこと、②副作用が少ないこと、③ Ca^{++} を介する遅反応によって生じる自動性、reentry など全ての異常に有効であること、④血行力学的障害が少ないこと、⑤経静脈、あるいは経口のいずれの使用も可能であること、⑥他の抗不整脈薬との配合禁忌がなく、むしろ相乗効果を有すること、⑦正常のインパルス形成や伝導に対して影響がないこと、そして⑧作用時間の長いことなどの特性を挙げているが、acebutolol についても、これらの観点からその抗不整脈作用を評価する必要がある。

2. 長時間 ECC モニター法による PVC の評価

PVC を有する患者にいかなる薬剤が有効であるかを予測することはほとんど不可能で、上述の抗不整脈薬の中で、同じカテゴリーに入る薬剤でも効果が必ずしも同一ではない。従って薬物の効果を正しく評価する適切な方法の確立が必要であ

り、不整脈の非恒常性からみてこれまでの短時間の ECG 記録による判定では不十分である。近年広く用いられるようになった長時間 ECG モニター法は、不整脈の診断、予後の判定、そして治療効果の評価の目的からみて、きわめて有用な検査法であるが、それらによってもたらされる成績の評価についてはなお不明な点が多く、判定や決断に際しては慎重でなければならない。

24 hr における PVC の出現はきわめて不安定であり、その量や質には著しい変動を認める。Winkle は頻発する PVC を有する 20 症例について placebo を使用し、6 hr の ECG モニターを行ったが、PVC の自然変動によってあたかも薬物効果を思わせる成績が得られる¹¹⁾。また、薬物を用いる前と、薬物使用中止後 1 カ月で 24 hr モニター法を行うと、PVC の自然消滅が 50~90% の範囲で生じ、きわめて著しい自然動揺を示すことがわかる¹¹⁾。従って 1 回のモニターでは、患者の PVC が多い相にあるか、少ない相にあるかを判断することは困難であり、このことに関する情報が不足しているので薬物療法の効果を評価するには大きな誤差を生じうる。Winkle らは tocainide 長期使用例について、薬物を用いた場合と、用いなかった場合の 24 hr モニターを比較して、確実に薬物療法の効果を評価することができなかった¹¹⁾。このような非恒常性は、PVC の数のみでなく、むしろ PVC の grade の変化でより著明にみられ、grade の高い徴候程恒常性に乏しいので、これらの出現や消退を抗不整脈効果の評価に用いることは適当ではない。

PVC に対する薬物の効果を評価する際、個々の反応と集団の反応では意味どりが異なる。個々の疾患については、主な有症候性の不整脈が消失するところで有効とするが、自然消退と区別するためには少なくとも 90% 以上の PVC の抑制がなければ確かといえない¹¹⁾。しかし反面、90% 以上の減少がないからといって薬効がないというわけではなく、また、逆に薬物使用によって PVC が増したといっても、必ずしも薬物の効果によるものとはいえない。もし、状況が繰り返し再現できるとか、

それによって新たな症状や徴候が生じるならば、薬物療法に関連があると考えてもよい。もし、90% 以上の消失がみられたときには、長い経過でモニター法を繰り返し、ときには薬物を用いないときの PVC の変化をみる必要もある。

新しい抗不整脈薬の臨床治験においては、個々の患者について有効、無効を判断することとあわせて、グループ全体についての反応をみることも有用である。このような方法によって、個々の自然変動は相殺されて、薬物本来の作用が適切に評価される。しかし、この場合でも不整脈の状態が比較的安定していることが望ましく、急性心筋梗塞などのように、不整脈それ自体が短期間で動揺する場合には、対照として placebo 群をおき、これと比較しなければならない。今回のように機能的な不整脈を示す群で、状況がほぼ安定していると考えられているとき、グループ全体としての成績を推計学的に処理することは今日広く認められている方法である¹¹⁾。しかし、ここに示された成績を個々のマネージメントに、そのまま適用することはできない。

3. Acebutolol の抗不整脈作用

Acebutolol の抗 PVC 作用についてはすでに 300 mg の 1 回経口使用が長時間心電図モニター法によって行われている⁷⁾。それによれば 10 例中 8 例の患者で 50% 以上の PVC の減少がみられ、一回経口使用による抗 PVC 効果は 10 hr 持続している。また、acebutolol 300 mg を 8 hr 毎に経口使用した場合に、全ての患者で PVC 総数は減少し、特に 11 例中 8 例で 70% 以上の減少を示している⁷⁾。今回の試行においては、300 mg/日ないし 600 mg/日を 1 週間経口使用したが、総心拍数、総期外収縮数において、300 mg 使用は有意に PVC を減少させた。しかし、600 mg の使用では総心拍数に対する効果は同程度であったが、有意な抗 PVC 効果は得られなかった。

日内変動においては、全体として PVC は睡眠中に減少する傾向があり、Lown らの成績に一致する²³⁾。Acebutolol 300 mg の使用によって 6 p. m. より 12 p. m., および 6 a. m. より 7 a. m. にか

けて有意の PVC の減少を認めた. 600 mg の使用によっては, 抗 PVC 効果が更に増すというわけではなく, ある限られた時間帯でのみ有意な PVC の減少を認めた. このように, acebutolol の抗不整脈効果が時間によって異なるのは, 血漿 acebutolol 濃度によるものではなく, 24 hr の血漿濃度変化より明らかなごとく, acebutolol が最も有効と思われる時間帯では, 血漿濃度が下降脚にあり, 早朝 6~7 時には血漿濃度が最低レベルに達している. 今日, acebutolol の抗不整脈作用は acebutolol の acetyl 代謝産物による可能性が示唆されており, acebutolol の血漿濃度が服用後 2 hr でピークに達した後, 漸減するのに対し, acetyl metabolites は 4 hr でピークに達し, 7 hr 以上にわたってほぼ同程度の血漿濃度を示す¹¹⁾. われわれの成績は, Collins の比色法によるもので, これによつては acebutolol と, その acetyl metabolites の総量が示される. Acebutolol の acetyl metabolites の半減期が長いことは, この薬物の長い効果の持続を説明するし, 更に acetyl metabolites が acebutolol と同等の膜作用を有することから, acebutolol の抗 PVC 作用において主な役割を演じるものと推測されるが (Harrison, 私信), acebutolol とその acetyl metabolites の総濃度が, 抗不整脈効果と一致しないことは, 生体の側の β -遮断薬に対する感受性の変化も抗不整脈効果に関与することが示唆される.

まとめ

以上 acebutolol の抗 PVC 効果について述べたが, acebutolol 300 mg/日の経口使用は有効に PVC 数を減少させ, 特に, 6 p.m. から 12 p.m. と, 6~7 a.m. で有意な減少を示した. Acebutolol 使用中, 臨床的には問題となるような中毒作用は認められず, また, 肺機能についても変化をみなかった. 正常血圧者に対しても軽度ではあるが有意な血圧下降を認め, 一例では血圧下降による眩暈を生じたが, 全体としてこのことは臨床使用上の障害とはならない. β -遮断薬には多少とも鎮静効果があり, 不安神経症に対して minor tranquilizer

に匹敵する効果を有するが, 反面, 脱力感, 眩暈, 倦怠感などが副作用として挙げられる. しかし, acebutolol については 300~600 mg の使用において, これらの副作用はほとんど認められなかった. Acebutolol が①抗 PVC 効果をもち, ②作用時間が長く, ③副作用が少なく, ④比較的心臓選択性があり, ⑤経口, および経静脈性使用が可能であり, ⑥重大な伝導障害や, 好ましくない血行力学的効果を示さないことは, すぐれた抗不整脈薬としての性質を備えていると考えられるが, 他方, 器質的疾患を有する症例への血圧下降作用や, 伝導障害などの好ましくない効果については, 更に検討を加える必要があり, また, 他の薬剤との相互作用, 特に配合禁忌や相乗効果などについて研究されなければならない.

謝 辞

この研究に協力, ならびに助言をいただいた東邦大学阿部達夫教授, 東京医科大学野原義次教授, 三宿病院太田怜博士, 東京女子医科大学渋谷実教授に感謝いたします. また, この研究にあたり, acebutolol を提供された鐘紡薬品研究所, ならびに成績の推計学的解析に助言を賜った東京大学橘直矢博士に謝意を表します.

文 献

- 1) Wilhelmson, C., Wilhelmson, L., Vedin, J. A. et al.: Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet*, 2: 1157 (1974).
- 2) Multicentre International Study: Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoreceptor blockade using practolol. *Brit. med. J.*, 3: 735 (1975).
- 3) Ahlmak, G. and Saetre, H.: Long-term treatment with beta-blockade after myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 10: 77 (1976).
- 4) Dreifus, L. S. and Ogawa, S.: Quality of the ideal antiarrhythmic drug. *Am. J. Cardiol.*, 39: 743 (1977).
- 5) Lewis, B. S., Bakst, A., Mitka, A. S. et al.: Hemodynamic effects of a new beta-blocking agent "Sectral" (M & B 17803A). *Brit. Heart J.*, 35: 743 (1973).
- 6) Lewis, B. S., Mitka, A. S. and Gotsman, M.

- S. : Acebutolol in cardiac arrhythmias. *S. Afr. Med. J.*, **48** : 821 (1974).
- 7) Gradman, A. H., Winkle, R. A., Fitzgerald, J. W. et al. : Suppression of premature ventricular contractions by acebutolol. *Circulation*, **55** : 785 (1977).
 - 8) Ashton, W. L. : An open multicenter study of acebutolol in hypertension. *Current Med. Res. Op.*, **4** : 441 (1976).
 - 9) Khambatta, R. B. : Acebutolol (Sectral ; M & B 17803A), a cardioselective beta-blockade agent. Cross over trial in angina pectoris. *Pakistan Heart J.*, **3** : 80 (1972).
 - 10) Lewis, B. S., Mitka, A. S., Bakst, A. et al. : Hemodynamic effects of beta-blockade in hypertrophic cardiomyopathy using Sectral (acebutolol ; M & B 17803A). *Cardiovasc. Res.*, **8** : 249 (1974).
 - 11) Harrison, D. C., Fitzgerald, J. W. and Winkle, R. A. : Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to antiarrhythmic management. *Am. J. Cardiol.*, **41** : 996 (1978).
 - 12) Lown, B. and Wolf, M. : Approaches to sudden deaths from coronary heart disease. *Circulation*, **44** : 130 (1971).
 - 13) Collins, R. F. : Colorimetric estimation of M & B LTD Report No. RG/1559 (1973).
 - 14) 道場信孝, 日野原重明 : 長時間心電図モニター法と不整脈—Acebutolol の抗不整脈効果を検討するにあたって—. *臨床成人病*, **7** : 117-122 (1977).
 - 15) Vaughan, Williams E. M. : Classification of antiarrhythmic drugs. In Symposium on cardiac arrhythmias (Sandoe, E., Flensted-Jensen, E., Olsen, K. H., ed.). Sodertalje, Sweden, A. B. Astra, 1970, p. 449.
 - 16) Hoffman, B. F. and Bigger, J. T. Jr. : Antiarrhythmic drugs. In Drill's Pharmacology in Medicine, fourth edition (DiPalma, J. R., ed.). New York, McGraw Hill, 1971, p. 824.
 - 17) Zipes, D. P., Besch, H. R., Jr. and Watanabe, A. M. : Role of the slow current in cardiac electrophysiology. *Circulation*, **51** : 761 (1975).
 - 18) Hoffman, B. F. and Singer, D. H. : Appraisal of the effects of catecholamines on cardiac electrical activity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **139** : 914 (1964).
 - 19) Carmeliet, E. and Verdonck, F. : Interaction between ouabain and butridine, a beta-adrenergic blocking substance, on the heart. *Eur. J. Pharmacol.*, **1** : 269 (1967).
 - 20) Han, J. : Mechanisms of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **24** : 800 (1969).
 - 21) Sligh, B. N. and Jewitt, D. E. : Beta-adrenoreceptor blocking drugs in cardiac arrhythmias. In Cardiovascular Drugs. Vol. 2. : Beta-adrenoreceptor Blocking Drugs (Avery, G. S. ed.). Baltimore. Univ. Park Press. 1978, p. 117.
 - 22) Gibson, D. G. : Pharmacodynamic properties of beta-adrenergic receptor blocking drugs in man. *Drugs*, **7** : 8 (1974).
 - 23) Lown, B., Tykocinski, M., Grafein, A. et al. : Sleep and ventricular premature beats. *Circulation*, **48** : 691 (1973).