正常人における Carteolol と Pindolol の臥 位運動時血行動態の差異

木之下正彦* 川嶋剛史* 迫田 悟*
高橋正行* 森野元次* 河北成一*

(受付: 1982年8月4日)

Different Effect of Carteolol and Pindolol on Cardiovascular Hemodynamics in Normal Man

Masahiko KINOSHITA* Gohshi KAWASHIMA*
Satoru SAKOTA* Masayuki TAKAHASHI*
Mototsugu MORINO* and Seiichi KAWAKITA*

* The First Division of Internal Medicine, Shiga University of
Medical Science

Carteolol, a new beta-adrenergic blocking drug with intrinsic sympathomimetic activity, and pindolol were compared in 18 normal men in terms of heart rate, blood pressure, double products, cardiac output, stroke index, cardiac work and systemic vascular resistance.

Carteolol decreased the resting heart rate ($p < 0.01$) to a greater extent than pindolol. At the same supine exercise level there was no difference in the exercise heart rate between both drugs. Carteolol did not significantly decrease the resting and exercise systolic blood pressure, while pindolol decreased both blood pressures ($p < 0.05$). The double products decreased with carteolol on exercise; with pindolol double products decreased at rest as well as on exercise ($p < 0.05$). The resting cardiac output was not changed significantly with pindolol, but decreased with carteolol ($p < 0.01$). At each exercise level both drugs decreased the exercise cardiac output to the same extent ($p < 0.01$). Pindolol did not appreciably decrease the stroke index in contrast to carteolol which reduced the resting stroke index ($p < 0.05$). Both pindolol and carteolol reduced the resting and exercise cardiac work with no significant difference between them. Systemic vascular resistance was not significantly changed at rest as well as on exercise with pindolol and increased with carteolol at rest ($p < 0.01$) and on exercise ($p < 0.001$).

* 滋賀医科大学第一内科
☎520-21 大津市瀬田月輪町

It may be concluded that the efficacy of carteolol lies somewhere between that of pindolol and propranolol as to its intrinsic sympathomimetic action.

Key words : carteolol, pindolol, human trial, hemodynamics, intrinsic sympathomimetic action

はじめに

1964 年交感神経 β 受容体遮断剤が臨床に応用されて以来¹⁾, 多くの種類の β 遮断剤が開発された. 最近中川ら²⁾により開発された carteolol (Mikelan) は内因性交感神経作用を有し, 膜安定作用を有する pindolol (Carvisken) に比較的近い作用をもつ β 遮断剤で, pindolol より作用持続時間が長く, 血中半減期 4.5 ないし 5.5 hr を有する薬剤である. 著者らはすでに β 遮断剤の prototype である propranolol と pindolol の血行動態作用の差異を報告したが, 今回はほぼ正常人を対象に臥位運動負荷を行い, carteolol と pindolol の血行動態作用の比較を行った. あわせて propranolol との差異についても言及した.

対象と方法

対象は滋賀医大第一内科に成人病検診のため訪ずれた 18 症例で, 年齢は 33 歳～61 歳 (平均 40.9 歳), 体重は 43 kg～59 kg (平均 50.8 kg) である. 内訳は男性 13 例, 女性 5 例である. 診断は心電図, 負荷心電図, 胸部 X 線写真, 血液, 検尿検査にて異常を認めず, 本試験参加に同意した患者である. 全例薬剤は全く服用していない. 試験薬剤として pindolol 5 mg を 9 例, carteolol 5 mg を 9 例に空腹時 1 回経口投与した. 測定は経口投与直前と投与後 90 min に行った.

方法は以前に報告した如く³⁾, 早期空腹時, 安静臥床 30 min 後に上腕血圧をマンシェット法にて測定, 心拍出量を 2 回測定した. 運動負荷は安静臥位にてモナーク社製自転車エルゴメータによって 1.0 KP, 10 km/hr, 4 min 間実施した. 心拍出量は虚血式イヤピース法による色素希釈法により求めた. 虚血式イヤピース法は耳介を圧迫して虚血にした時と有血時の透過光量の差から血液の吸光度を求め, 色素注入時の吸光度との比から

血中濃度を算出して色素希釈曲線を得る方法である. 希釈曲線から心拍出量を求めるのは Stewart-Hamilton の原理に基づき Lilienfield & Kovach 法によってコンピューター処理をして求めた. 心拍出量, 血圧, 心拍数を計測して下記の指標を計算した.

Double products = 心拍数 $\times$ 収縮期血圧

$$\text{心係数 (CI)} (\text{l/min/m}^2) = \frac{\text{心拍出量} (\text{l/min})}{\text{体表面積} (\text{m}^2)}$$

$$\begin{aligned} \text{一回拍出量 (SV)} (\text{ml/beat}) \\ &= \frac{\text{心拍出量} (\text{ml/min})}{\text{心拍数}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{一回拍出係数 (SI)} (\text{ml/beat/m}^2) \\ &= \frac{\text{SV}}{\text{体表面積} (\text{m}^2)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{心仕事係数 (CWI)} (\text{gm/min/m}^2) \\ &= \text{CI} \times \text{平均血圧} (\text{mmHg}) \times 13.6 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{一回仕事係数 (SWI)} (\text{gm/beat/m}^2) \\ &= \frac{\text{SI} \times \text{平均血圧} \times 13.6}{1000} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{全末梢血管抵抗 (TSR)} (\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}) \\ &= \frac{\text{平均血圧} \times 80}{\text{心拍出量}} \end{aligned}$$

なお, 心拍数は同時に測定した心電図より求めた. 統計処理は対応のある測定値には, paired t-test, carteolol と pindolol 間の差異には分散分析を用いた.

成 績

Pindolol 投与群と carteolol 投与群の間には, 年齢, 性比, 体表面積に有意差を認めず, 両群は同種の対象とみなされる. 投与前の心拍数, 血圧, 心拍出量も両群に有意差はみられなかった. 運動負荷量は一定の運動負荷 (27 ワット) であり, 全

Tab. 1 正常人における carteolol, pindolol 投与前後の血行動態

			HR (beats/min)	SBP/DBP (mmHg)	mBP (mmHg)	HR×SBP (×10 ³)	CO (L/min/m ²)	CI (L/min/m ²)	SI (ml/beats/m ²)	CWI (g·m/min/m ²)	SWI (g·m/beat/m ²)	TSR (dynes·sec/cm ²)
Pindolol (N=9)	Control	Rest	70±9	134±27/87±19	102±21	9.4±2.0	5.27±1.03	3.29±0.60	47±10	4497±865	65±15	1654±675
		Exercise	113±14	166±23/102±19	123±19	18.8±3.8	9.83±3.07	6.12±1.82	58±14	9586±3280	93±24	1150±590
	After Medication	Rest	64±8*	124±23/78±16**	94±18	7.8±1.4*	4.96±1.56	3.10±0.97	50±19	3861±1129*	63±24	1747±909
		Exercise	100±9**	148±16/90±18**	108±16	14.6±1.5**	7.76±2.72**	4.81±1.56**	51±18	6907±1926**	70±21**	1206±571
Carteolol (N=9)	Control	Rest	71±11	122±20/78±14	92±16	8.6±2.1	4.71±1.00	3.13±0.62	45±11	3962±1268	55±15	1607±325
		Exercise	110±13	146±30/88±19	107±22	16.3±4.6	8.08±1.41	5.35±0.69	49±9	7891±2355	71±19	1082±195
	After Medication	Rest	64±8**	122±18/76±13**	93±13	7.9±1.5**	3.65±0.57**	2.43±0.32**	38±7*	3066±540**	52±16	2085±433**
		Exercise	91±10**	136±18/86±12**	102±12	12.5±2.4**	6.02±1.16**	4.01±0.71**	45±10	5576±1248**	62±17	1386±275***

Abbreviations: HR=heart rate, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, mBP=mean blood pressure.

CO=cardiac output, CI=cardiac index, SI=stroke index, CWI=cardiac work index, SWI=stroke work index.

TSR=total systemic resistance

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 between control and after medication

般的に今回の症例に対しては軽度の負荷量である。そのために全例、疲労、狭心痛、呼吸困難、心電図変化を来したことはなかった。

心拍数 (Tab. 1, Fig. 1)

Pindolol では安静時心拍数が 9 例中 3 例に増加を示し, carteolol では 9 例中 1 例に増加, その他の例では減少を示し, やや pindolol において心拍数減少作用が少なかった。運動後 pindolol では, 平均 17/min の減少を示し, carteolol では平均 19/min の減少を示し, やや後者の方が運動後の心拍数増加抑制効果が強いように思われたが, 有意差は認められなかった。

血圧 (Tab. 1, Fig. 2)

Pindolol 投与後, 収縮期圧は安静時 9 例中 7 例に減少, 2 例に不変, 平均 10 mmHg の減少を示した ($p < 0.01$)。運動時には, 投与後 9 例中 7 例に減少, 平均 18 mmHg の減少を示した (p

< 0.01)。Carteolol 群では, 安静時血圧は 9 例中 4 例に軽度減少を示し, 平均値では全く変動がみられなかった。運動後では, 9 例中 7 例に減少, 平均 10 mmHg の減少がみられたが有意の変化でなかった。拡張期血圧は安静時での比較では pindolol 群では平均 9 mmHg の減少に対し ($p < 0.05$), carteolol 群では 2 mmHg の減少であり, pindolol で有意に拡張期血圧を下げた。運動時には pindolol 群では 12 mmHg の減少に対し, carteolol 群では 2 mmHg とほとんど不変であった。したがって血圧に対しては安静時, 運動時とも pindolol は carteolol に比し, 血圧下降作用が強かった。

平均血圧についても同様の変化がみられた (Fig. 2)。

Double products (HR $\times$ SBP) (Tab. 1, Fig. 3)

Double products に対する作用を比較すると,

Fig. 1 心拍数に及ぼす効果。

安静時に pindolol の心拍数抑制効果は少なく, 運動中には pindolol, carteolol に差はみられなかった。B: 投与前, A: 投与後

Fig. 2 平均血圧に及ぼす効果.

安静時、運動時とも pindolol の血圧降下作用は carteolol より強力であった。

pindolol 群では安静時全例減少を示し平均 23% の減少 ($p < 0.05$) に対し, carteolol では 9 例中 6 例に減少, 平均 7.9% の減少であり有意の変化ではなかった. 運動時で前者では 9 例中 7 例の減少, 平均 21% の減少に対し, 後者では 9 例中 8 例の減少, 平均 23.1% の減少がみられ, 両者とも有意に減少がみられた.

心拍出量, 心係数 (Tab. 1, Fig. 4)

Pindolol 投与後安静時では 9 例中 6 例に減少, 3 例に増加, 平均 6.7% の減少を示し有意の減少がみられなかったが, carteolol では 9 例全例に減少を示し平均 23% の減少がみられ, 有意に ($p < 0.01$) 後者の心拍出量減少効果が強かった. 運動後には pindolol でも全例心拍出量を低下させ平均 23.1% の減少率を示した. Carteolol では 9 例中 8 例に減少を示し, 平均 25.0% でありともに有意の減少 ($p < 0.01$) であり, 両者に差はみ

られなかった.

1 回拍出量 1 回拍出係数 (Tab. 1)

Pindolol 投与後 1 回拍出量は増加する例が多く, 9 例中 5 例が増加, 平均 9.2% の増加がみられた. しかし運動後には 9 例中 7 例に減少を示し, 平均 12.2% の減少がみられたがいずれも有意の変化でなかった. Carteolol では安静時 9 例中 2 例に増加, 1 例に不変, 6 例に減少を示し, 平均 12.4% の有意な減少がみられた. 運動後には増加 1 例, 不変 1 例で平均 9.9% の減少がみられた. したがって安静時の 1 回拍出量は carteolol の方が減少作用が強かった.

心仕事量

Pindolol の投与によって安静時 9 例中 2 例の増加, 6 例の減少, 平均 11.8% の減少を示した. 運動後には全例減少を示し 32% の減少を示した ($p < 0.01$). Carteolol の投与によっては安静時

Fig. 3 Double products に及ぼす効果.
 安静時には pindolol によって全例減少したが, carteolol では有意の変化はみられなかった. 運動時には両者に差がみられなかった.

Fig. 4 心係数に及ぼす効果.

安静時に carteolol は全例心拍出量を減少させたが pindolol では有意な減少はみられなかった. 運動時には両者の差はみられなかった. B: 投与前, A: 投与後

Fig. 5 末梢血管抵抗に及ぼす効果.
安静時, 運動時とも carteolol によって増加したが, pindolol によって有意の増加を示さなかった. B: 投与前, A: 投与後

Fig. 6 β 遮断剤投与前後における血圧と心拍数の関係.
Propranolol のデータは文献³⁾より平均値のみを示した.

9例中8例に減少, 1例は不変であり平均8.8%の減少がみられた ($p < 0.01$). 運動後にも9例中8例の減少, 平均29.5%の減少がみられた ($p < 0.01$).

一回仕事量 (Tab. 1)

Pindolol 投与後安静時では増加する群と低下する群が相半ばし平均2.8%の減少を示したが, 有意の減少ではなかった. それに反して, 運動後には全例低下を示し平均27.5%と有意の低下を示した ($p < 0.01$).

Carteolol 投与によっては安静時では減少する例が9例中4例, 不変2例, 増加3例であり平均として3.7%の減少であったが, 有意の変化ではなかった. 運動後には9例中6例に減少, 不変1例, 増加2例, 平均11.7%の減少であったが, 有意の減少ではなかった.

末梢血管抵抗 (Tab. 1, Fig. 5)

Pindolol 投与によって安静時には増加する例と減少する例が半々であり, 平均6.1%の増加を示したが有意の増加ではなかった. 運動後にも同様の变化であり, 平均11.6%の増加を示したが有意の変化ではなかった. Carteolol 投与後は安静時9例全例増加を示し平均30.7%の増加であり, 有意の変化であった ($p < 0.01$). 運動後にも全例増加を示し, 平均28.1%の増加であり有意の変化であった ($p < 0.01$).

考 案

Carteolol は1974年 Nakagawa ら²⁾により arbostyryl 誘導体の中で特異性の高いアドレナリン性 β 受容体遮断剤として開発され, propranolol より10ないし30倍 β 遮断作用が強く作用持続時間も長く, pindolol とほぼ同程度の効力があるとされている⁴⁵⁾. 檜山ら⁵⁾による carteolol の循環器系に対する作用は, 1) 静脈内投与により, 大腿動脈血流量の増加, 2) 腎血流量の減少, 3) 冠状静脈洞流出血流量の増加, 4) モルモット摘出心房に対して 10^{-5} g/ml 以下の濃度では収縮力の増大, および心拍数の増加, 3×10^{-5} g/ml 以上の濃度では逆に収縮力, 心拍数とも減弱させた. 局所

麻酔作用は carteolol は propranolol の1/10程度であり⁶⁾, pindolol と同様膜安定化作用は少ない. これらの成績は動物実験から得られたもので必ずしも人体に応用した時の結果と一致しない. 築山らは高血圧患者の安静時血圧行動態について報告している⁷⁾. それによると carteolol は心係数, 収縮期血圧を減少させ, 末梢血管抵抗の増加が生じている. この作用は propranolol の作用に類似しており pindolol の作用とは異なっていると述べている.

本研究では carteolol と pindolol は主として血圧, 心拍出量, 1回拍出量, 末梢血管抵抗に対する作用に差異がみられた. すなわち, pindolol は収縮期, 拡張期血圧とも安静時のみならず, 運動時も減少させるが, carteolol は有意の変化を来たさず, propranolol の我々の成績⁸⁾と同様であった. 安静時心拍出量は築山らの報告⁷⁾と同じく pindolol によっては変化しなかったが, carteolol によって23%の減少を来し propranolol の減少率18.5%⁸⁾に近い値を示した. 1回拍出係数は pindolol によって有意の変化を来たさなかったが, carteolol によって安静時の拍出係数が減少した. 末梢血管抵抗は pindolol によっては安静時, 運動時とも有意の増加を示さず, carteolol によってはその両者とも有意に増加を示し, propranolol の我々の成績と類似した³⁾. これらの差異は一部には内因性交感神経刺激作用 (ISA) の差異により説明されるだろう. Pindolol は現在市販されている β 遮断剤の中ではもっとも強い ISA を有するといわれる⁹⁾. Yabuuchi らは迷走神経切断, reserpine 処理犬において, carteolol と pindolol の心拍数, 心収縮力への作用を比較しているが, むしろ carteolol の ISA 作用が強いことを報告している⁹⁾. ISA 自体心疾患の治療上利点があるかどうか決定されていないが, 気管支喘息を有する患者には ISA を有しない β 遮断剤より安全といわれる. さらに高血圧症例の肺動脈楔入圧, 肺血液量を ISA を有する β 遮断剤は下げるが, propranolol は上昇させる¹⁰⁾. さらに過度の徐脈を有する症例にも propranolol

より安全に投与できる¹¹⁾。Frishman は心エコー法により心機能を測定して pindolol と propranolol の作用の違いを報告している。すなわち両薬剤とも拡張終期容積を増大させるが、pindolol は駆出率をむしろ増加させる。しかし propranolol はそれを減少させる¹¹⁾。ISA 自体狭心症治療にはむしろ悪影響を与えるのではないかと危惧されるが¹²⁾¹³⁾、double products の減少率は安静時、運動時とも propranolol、pindolol、carteolol の三者による差はみられない。ただ double products の低下主因が propranolol では心拍数の減少であるのに対し、pindolol では血圧の減少であるという違いがある。安静時徐脈傾向のある狭心症例には ISA を有する薬剤が望ましいといえるだろう。心拍数抑制効果と収縮期血圧抑制効果の関係を本報告の carteolol と pindolol のデータと以前我々が報告した propranolol のデータを比較したのを Fig. 6 に示す。Carteolol の安静時心拍数減少率は $8.9 \pm 2.3\%$ 、収縮期血圧の減少率 $0.9 \pm 2.3\%$ 、運動時の心拍数減少率 $9.0 \pm 1.8\%$ 、収縮期血圧の低下率 $4.7 \pm 4.3\%$ と血圧降下作用に比し徐脈効果が大きく、propranolol と同じ反応型を示しているが、pindolol の安静時心拍数減少率は $11.7 \pm 3.5\%$ 、収縮期血圧の低下率は $7.9 \pm 1.4\%$ 、運動時の心拍数減少率は $10.5 \pm 2.6\%$ 、収縮期血圧の低下率は $11.8 \pm 2.7\%$ と徐脈作用の大きい例では降圧作用も大である。これは高血圧症に β 遮断剤を用いる際に考慮すべきことであろう。高血圧に対して pindolol も carteolol も有効報告が多く、両者の降圧効果の比較もなされている¹⁴⁾¹⁵⁾。吉村らは carteolol、pindolol とも有意の降圧効果を示すが有効率において carteolol がやや優ると述べている。 β 遮断剤の降圧機序が解明されていないので、いかなる type の β 遮断剤が降圧剤としてもっとも優れているかは難しい問題であるが、propranolol は心拍出量減少に対する循環系の resetting が主因であるのに対して¹⁾、pindolol は降圧効果が早期に出現することからも、ISA による末梢血管抵抗減少作用も一つの降圧機序とい

えるであろう。Carteolol は中枢作用が pindolol と異なり存在しないといわれ、レニン遊出抑制作用は propranolol と pindolol との中間にあり、その両者とは異なった位置を占める薬剤であろう。また carteolol は作用持続時間が propranolol、pindolol に比して長いが、これは血中濃度が低下してもなお β 遮断作用を有し、 β 受容体への親和性が高いこと、もしくは carteolol の代謝産物がなお β 遮断作用を有することが推定される¹⁸⁾。

結 論

正常人を対象として約 27 ワットの臥位自転車エルゴメーター負荷に対する血行動態反応効果から carteolol と pindolol の効果比較を行い、以前の我々の propranolol の成績とも対比して 3 種の薬剤の差異を検討した。

- 1) Carteolol は安静時心拍数に対して pindolol より抑制力が強く propranolol より心拍抑制効果が少なかった。運動時心拍数に対しては三者の薬剤は同程度であったが、carteolol の心拍抑制効果がやや強かった。
- 2) 安静時並びに運動時収縮期血圧に対して carteolol の降圧作用は pindolol に比して少なく propranolol に近似しており、心拍数の抑制効果と血圧降下作用の関係においても、carteolol はむしろ propranolol に近い作用を示した。
- 3) 安静時の double products に対して carteolol の抑制作用は pindolol、propranolol に対して少なく、運動時には三剤に差がみられなかった。
- 4) 安静時心拍出量に対して carteolol は propranolol と同程度にこれを減少させたが、pindolol の減少作用は少なく、運動時心拍出量に対しては三剤に差はみられなかった。
- 5) 1 回拍出係数に対して pindolol は有意の変化を来さなかったが、carteolol は安静時のそれを減少させた。
- 6) 心仕事量に対しては pindolol と carteolol の間には有意の差がみられず、ともにこれを

減少させた。

- 7) 末梢血管抵抗に対して pindolol は有意の変化を来たさなかったが, carteolol は安静時, 運動時ともこれを増加させた。
- 8) 結論として carteolol は ISA に関して pindolol と propranolol の中間に位置する。

文 献

- 1) Pritchard, B. N. C., Gillam, P. M. C. : Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Brit. med. J.*, 2 : 725-727 (1964).
- 2) Nakagawa, K., Murakami, N., Yoshizaki, S., et al. : Derivatives of 3,4-dihydrocarbostyryl as β -adrenergic blocking agents. *J. Med. Chem.*, 17 : 529-533 (1974).
- 3) 木之下正彦, 福原武久, 尾崎信之ほか : 安静時並びに臥位運動負荷時血行動態に及ぼす β 遮断剤の影響—Propranolol と Pindolol の比較—。臨床薬理, 11 : 171-179 (1980).
- 4) Yabuuchi, Y. and Kinoshita, D. : Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydro carbostyryl hydrochloride (opc-1085), a new potent β -adrenergic blocking agent. *Jap. J. Pharmacol.*, 24 : 853-861 (1974).
- 5) 檜山隆司, 藤田和美, 道振順子ほか : 新アドレナリン性受容体遮断剤 Carteolol [5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride, OPC-1085] の一般薬理作用。応用薬理, 11 : 437-462 (1976).
- 6) Sekiya, A., Yamamoto, J., Maekawa, H. et al. : Relevance of β -adrenergic blocking and local anesthetic action to ouabain-induced cardiac arrhythmias of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085). *Pharmacometrics*, 9 : 357-362 (1975).
- 7) 築山久一郎, 大塚啓子 : 5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxy) propoxyl-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (Carteolol) の高血圧症患者の循環動態に及ぼす影響。臨床と研究, 53 : 3131-3135 (1976).
- 8) Barrett, A. M., Carter, J. : Comparative chronotropic activity of β -adrenoceptive antagonists. *Brit. J. Pharmacol.*, 40 : 373-381 (1970).
- 9) Frishman, W., Davis, R., Strom, J. et al. : Clinical pharmacology of the beta-adrenergic blocking drugs. Part 5. Pindolol (LB-46) therapy for supraventricular arrhythmia : A viable alternative to propranolol in patients with bronchospasm. *Am. Heart J.*, 98 : 393-398 (1979).
- 10) Majid, P. A., Saxton, C., Stoker, J. B. et al. : Comparison of the hemodynamic effects of acute intravenous and oral therapy with propranolol and oxprenolol in hypertensive patients. *Cardiovasc. Res.* 6. London, With World Congress Cardiology, p. 208 (1970).
- 11) Frishman, W., Kostis, J., Strom, J. et al. : Clinical pharmacology of the new betaadrenergic blocking drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. *Am Heart J.*, 98 : 526-535 (1979).
- 12) Sainani, G. S., Mukherjee, A. K. : A double-blind of LB-46 (Visken) in angina pectoris. *Ind. Heart. J.*, 24 (Suppl. 1) : 192-196 (1972).
- 13) Wasserman, A. J., Proctor, J. D., Allen, F. J., et al. : Human cardiovascular effects of alprenolol, a betaadrenergic blocker, hemodynamic, anti-arrhythmic, and anti-anginal. *J. Clin. Pharmacol.*, 10 : 37-49 (1970).
- 14) 吉村学, 梶田芳弘, 宮崎忠芳ほか : 本態性高血圧症に於ける Carteolol の降圧効果。—Pindolol との比較—。臨床と研究, 57 : 1624-1629 (1980).
- 15) 築山久一郎, 大塚啓子 : 各種 β -遮断剤の本態性高血圧症の循環動態に及ぼす影響。心臓, 9 : 698-707 (1977).
- 16) 松田仁伸, 木村勝, 須崎勢至ほか : β -遮断薬 Carteolol の高血圧症に対する臨床効果。臨床と研究, 54 : 999-1002 (1977).
- 17) 萩野耕一 : 高血圧治療と β ブロッカー臨床成人病, 7 : 393-405 (1977).
- 18) 近藤照夫, 谷口直樹, 河合直樹ほか : Treadmill 運動負荷による Carteolol の薬効持続時間の検討。臨床と研究, 28 : 1313-1318 (1981).