慢性心不全患者の安静時および運動時血行動態に対する 交感神経 β_1 受容体部分刺激薬 xamoterol の慢性効果

佐藤 秀幸*¹ 松山 泰三*¹ 尾崎 仁*¹
井上 通敏*² 伯耆 徳武*³ 福並 正剛*³
福島 正勝*⁴ 大西 修作*⁴ 山田 義夫*⁵
安野 雅夫*⁵ 加藤 俊男*⁶ 前田 孝雄*⁶
大原 龍彦*⁷ 石蔵 文信*⁷ 扇谷 信久*⁸
北 畠 顕*¹ 鎌田 武信*¹

(受付: 1988年2月4日)

Chronic Effects of β_1 -Adrenoceptor Partial Agonist Xamoterol on Resting and Exercise Hemodynamics in Patients with Heart Failure

Hideyuki SATO*¹ Taizo MATSUYAMA*¹ Hitoshi OZAKI*¹
Michitoshi INOUE*² Noritake HOKI*³ Masatake FUKUNAMI*³
Masakatsu FUKUSHIMA*⁴ Shusaku OHNISHI*⁴ Yoshio YAMADA*⁵
Masao YASUNO*⁵ Toshio KATO*⁶ Takao MAEDA*⁶
Tatsuhiko OHARA*⁷ Fuminobu ISHIKURA*⁷ Nobuhisa OHGIDANI*⁸
Akira KITABATAKE*¹ and Takenobu KAMADA*¹

*¹ The First Department of Medicine, Osaka University School of Medicine,
1-1-50, Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

*² Medical Information Science, Osaka University Hospital

*³ Osaka Prefectural Hospital

*⁴ Osaka National Hospital

*⁵ Osaka Rosai Hospital

*⁶ Osaka JR Hospital

*⁷ Osaka Seamen's Insurance Hospital

*⁸ Kita Osaka Hospital

*¹ 大阪大学医学部第一内科
〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

*² 同 附属病院医療情報部

*³ 大阪府立病院

*⁴ 国立大阪病院

*⁵ 大阪労災病院

*⁶ 大阪鉄道病院

*⁷ 大阪船員保険病院

*⁸ 北大阪病院

A β_1 -partial agonist, xamoterol, has a dual β_1 -agonist-antagonist action according to the levels of sympathetic activity and has been shown to improve effort tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure (CHF). To investigate which action of agonism or antagonism is responsible for the beneficial effect, we observed chronic effects of xamoterol on resting and exercise (EX) hemodynamics, and assessed consequent changes in EX duration, left ventricular function, and subjective symptoms in 19 patients with CHF (NYHA II and III). The study consisted of a placebo run-in period of 2 wk, a xamoterol period (200 mg bid) of 8 wk, and a placebo wash-out period of 2 wk. The three graded (mild, intermediate, and high levels) supine bicycle EX test was performed at the end of each period with the same workload. Heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) were measured at rest and at each EX level and then the EX was continued until patients were exhausted. Xamoterol did not alter HR at rest but decreased it significantly at the intermediate and high EX levels ($P < 0.05$). Similar effects were also observed on SBP but not significantly. Although xamoterol increased EX duration and improved symptoms in some patients (6 and 5 patients, respectively), the differences were not statistically significant. Xamoterol did not change the left ventricular dimensions and fractional shortening measured by echocardiography. It is indicated that when xamoterol was chronically administered to patients with CHF, its β_1 -antagonist action during EX was more predominant than the agonist action at rest, and that xamoterol did not produce a clinical improvement in CHF after 8 wk of administration. However, xamoterol's β_1 -antagonist action at high levels of sympathetic tone may protect the failing heart against excessive sympathetic stimulation and then prolong survival in patients with heart failure. Further long-term studies are needed to assess the clinical efficacy of xamoterol in CHF.

Key words: β_1 -partial agonist xamoterol, effort tolerance, chronic heart failure, cardiac function, chronic effect

緒 言

慢性心不全に対する強心薬の長期投与の成績は薬剤耐性などのため一定せず、むしろ長期に及ぶ過剰な強心刺激は心筋不全の進行を速める可能性が指摘されている¹⁾。交感神経 β_1 受容体部分刺激薬 xamoterol (Corwin, ICI 118, 587) は耐性を起こさずかつ穏やかな強心作用を発揮する薬剤として開発され、長期投与による心不全患者の心機能および運動能力の改善が認められている²⁻⁴⁾。本薬剤は完全刺激薬に比し 43% の内因性 β_1 刺激作用を有する部分刺激薬であるため⁵⁾、交感神経活性が低い場合は β_1 刺激作用を発揮するが、運動時など交感神経活性が亢進した状況では β_1 遮断作用を示すことが明らかにされている^{6,7)}。したがって β 遮断薬が拡張型心筋症をはじめとする慢性心不全患者の心機能あるいは長期予後を改善するとされていることから⁸⁻¹⁰⁾、xamoterol に

よる有益な長期効果も β_1 遮断作用を介して得られる可能性も否定できない。

本研究では、心不全に対して本薬剤を慢性投与した場合 β_1 刺激作用、遮断作用のいずれが優位に働き、有益な長期効果に貢献しているのかを検討するため、慢性心不全患者に xamoterol を 8 週間投与し、安静時および運動時の血行動態の変化を明らかにし、これに伴う心機能、運動能力および自覚症状の変化を観察した。同時に副作用も調査し、本薬剤の安全性についても検討した。

対 象

本試験に参加した症例は心疾患患者 21 例であったが、ペースメーカーが植え込まれ心不全症状を認めない洞機能不全患者 2 例は除外し、NYHA 心機能分類ⅡないしⅢ度の心不全患者で、少なくとも 2 カ月間は病状の安定している 19 例を解析の対象とした (Tab. 1)。ただし安全性の検討は除

Tab. 1 対 象

症例 No.	性別	年齢	入院 外来	基礎疾患	調律	NYHA 分類	循 環 器 系 併 用 薬
1	男	30	外来	DCM	洞	Ⅱ	フロセミド, ユビデカレノン
2	男	58	外来	OMI	洞	Ⅱ	塩酸ジルチアゼム, フロセミド, メチルジゴキシン
3	男	51	外来	DCM	心房細動	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, スピロノラクトン
4	男	61	外来	MR	心房細動	Ⅱ	メチルジゴキシン, 塩酸ベラパミル, 亜硝酸イソソルビド
5	男	63	外来	AR	心房細動	Ⅲ	ジソピラミド
6	女	65	外来	DCM	洞	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, スピロノラクトン
7	女	68	入院	MSR	心房細動	Ⅱ	ジゴキシン, ニコランジル, 亜硝酸イソソルビド, フロセミド, 塩酸メキシレチン
8	女	60	外来	HTH	心房細動	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, 亜硝酸イソソルビド, 塩酸ジルチアゼム
9	男	72	外来	HTH	洞	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, 亜硝酸イソソルビド, ニフェジピン
10	男	60	外来	MSR	心房細動	Ⅱ	ジゴキシン, ニフェジピン, ユビデカレノン
11	男	54	外来	AR	洞	Ⅱ	メチルジゴキシン, フロセミド, ニフェジピン, ユビデカレノン, ジソピラミド
12	男	60	外来	OMI	洞	Ⅱ	メチルジゴキシン, ニコランジル, トラピジル, ニフェジピン
13	男	31	外来	OMI	洞	Ⅱ	塩酸ジルチアゼム, ニコランジル, ユビデカレノン
14	女	73	外来	AR	心房細動	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド
15	男	59	外来	MR	洞	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, スピロノラクトン, ユビデカレノン
16	男	54	外来	MSR	洞	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド
17	女	51	外来	MR	洞	Ⅱ	メチルジゴキシン, フロセミド
18	女	75	外来	AR	洞	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, ヒドララジン, 亜硝酸イソソルビド
19	男	51	外来	DCM	洞	Ⅱ	ジゴキシン, フロセミド, ジソピラミド

DCM: dilated cardiomyopathy, OMI: old myocardial infarction, MR: mitral regurgitation, AR: aortic regurgitation, MSR: mitral stenosis regurgitation, HTH: hypertensive heart

外例も加え 21 例で行った。19 例の基礎疾患は逆流性弁膜症 10 例, 拡張型心筋症 4 例, 狭心症のない陳旧性心筋梗塞 3 例, 高血圧性心疾患 2 例であり, 平均年齢は 58 ± 12 歳 (30~75 歳), 男性は 13 例, 女性 6 例である。調律は洞調律 12 例, 心房細動 7 例であった。外来患者は 18 例, 入院患者 1 例であり試験中は入院, 外来の変更は行わなかった。強心配糖体以外の強心薬あるいは β 受容体作動薬を投与されている症例はなかったが, 全例になんらかの心血管薬が投与されており, そ

れらは用量および投与法を変更せずに試験中投与を継続した (Tab. 1)。試験前, 全例に本試験の主旨を説明し, 参加の同意を得た。

方法および評価項目

試験薬は xamoterol 100 mg を含有する錠剤およびこれと識別不能の placebo 錠である。試験総期間は 12 週であり, 最初の 2 週間を観察期, 続く 8 週間を実薬投与期, 最後の 2 週間を wash out 期とし, それぞれ placebo, 実薬, placebo を 1

日2錠、朝と夕の2回に分けて投与した。患者には placebo の投与は知らされていない。各期の最終日に以下の項目の計測、評価を行った。計測は朝の服薬3ないし5時間後に行った。

1. 運動負荷試験

観察期に臥位自転車エルゴメーターを用いて symptom-limited の多段階最大負荷を行い、各個人のおよその最大負荷量を決定した。以前に報告した単回投与における検討と同じく⁶⁾、軽度、中等度および高度の各負荷レベルにおける xamoterol の効果を検討するため、得られた最大負荷量の1/3ずつを4分ごとに増量する3段階負荷試験を実施し、安静時および1/3負荷時 (EX-1)、2/3負荷時 (EX-2)、最大負荷時 (EX-3) の4時点で心電図による心拍数、カフ圧による血圧を測定した。EX-1、EX-2 における計測はそれぞれの2分目以降の定常状態で行った。EX-3 は著しい疲労あるいは呼吸困難のため運動が続行不能になるまで行い、負荷中止直前に血行動態を計測した。個人の各レベルの負荷量は3期を通じて変更せず一定とし、運動能力の変化は負荷中止までの運動時間の変化で評価した。

2. 心エコー図

安静時の M-モード心エコー図から僧帽弁前尖レベルの左室拡張末期内径、収縮末期内径および内径短縮率を測定、算出した。エコー描出不良な7例は解析から除外した。

3. 安静時血中ノルエピネフリン (NE) 濃度 および xamoterol 血中濃度

朝の服薬後、3時間目に前腕静脈に留置した翼状針から EDTA 入り真空管に採血し、遠心分離後血漿を -20°C で凍結保存した。血中 NE 濃度は2週間以内に HPLC-THI 法により測定した。Xamoterol の血中濃度は ICI Pharmaceutical Division において Radioimmunoassay 法により測定した。

4. 血液検査

副作用の調査のため末梢血液像、生化学検査を行った。

5. 自覚症状の変化

自覚症状をできるだけ客観的に評価するため、

アナログスケール法によるアンケート調査を行った。各質問に対して、10 cm のスケールを与え左端が当該症状のない場合、右端が非常に強い場合とし、患者自身に3期それぞれ別個にスケール上にチェックさせた。質問項目は呼吸困難感、易疲労感、動悸感の有無、運動能力の程度など心不全症状に関する11項目である (Tab. 2)。各質問のスケールの左端からの距離を計測し11項目の和を自覚症状の強さの指標とした。またアンケート調査とは独立して主治医の問診による自覚症状の評価も行い、この際消化器症状など自覚的な副作用についても調査した。

6. 主治医による総合評価

個々の症例について運動時間、心エコー図、自覚症状の変化から総合的に主治医が改善度を判定し、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階評価を行った。

7. 推計学的検定

19例全例が実薬投与期までを完了したが、このうち4例は wash out 期に実薬が継続して投与された可能性があるため、また2例は薬剤の血中濃度の測定が行われなかったため wash out 期の解析から除外した。したがって観察期と実薬投与期の比較は19例で行い、実薬投与期と wash out 期の比較は13例で行った。計測値は平均値±標準偏差で示し、推計学的検討は paired t-test を用いた。危険率5%以下を推計学的に有意とした。

Tab. 2 アンケートの質問事項

この1週間の症状はいかがでしたか

1. 動悸に気づきましたか
2. 息切れを感じましたか
3. 疲れを感じましたか
4. 元気がないと感じていましたか
5. 夜間に息苦しさで目を覚ましたか
6. 家の中の仕事をするのに休息が必要でしたか
7. 家の回りのことをするのに休息が必要でしたか
8. 外を歩くのにたびたび休息が必要でしたか
9. 自分の仕事するのに困難がありましたか
10. 階段を登ることに困難を感じましたか
11. 入浴中に胸痛、動悸、息切れなどがありましたか

成績

1. Xamoterol 血中濃度

観察期には全例 xamoterol は検出されなかったが、実薬投与期には平均 60 ± 64 ng/ml (5 から 271 ng/ml) へ上昇を認めた。Wash out 期には 13 例で検出限界以下に低下していたが、前述のごとく 4 例では実薬投与期と同程度の血中濃度が検出されて xamoterol の継続投与が疑われ、2 例では採血が行われなかったため、これら 6 例は wash out 期の解析から除外した。

2. 安静時、運動時の心拍数および収縮期血圧の変化

観察期に比し xamoterol 投与期には、安静時および EX-1 の心拍数は変化を認めなかったが、EX-2 と EX-3 の心拍数はそれぞれ 110 ± 24 , 121 ± 25 /min から 101 ± 18 , 111 ± 19 /min へと有意の減少を認めた ($P < 0.05$) (Fig. 1)。この運動時心拍数の減少は wash out 期には認めず、心拍数の反応は観察期のそれにほぼ復帰した (Fig. 1)。有意差は認めなかったが収縮期血圧も心拍数と類似の変化を示した (Fig. 2)。なお心拍数を心房細動例だけで検討したところ全例の場合と同様に、

Fig. 1 8週間の xamoterol 投与による安静時および運動時心拍数の変化. pre: 観察期, 8 W: 投与期, W.O.: wash out 期. (数値は平均±標準誤差).

Fig. 2 8週間の xamoterol 投与による安静時および運動時収縮期血圧の変化. pre: 観察期, 8 W: 投与期, W.O.: wash out 期. (数値は平均±標準誤差).

安静時および EX-1 では3期を通じて変化を認めず, EX-2, EX-3 では有意差はなかったものの実薬投与期に減少を認めた(安静時は観察期 77 ± 13 , 実薬投与期 75 ± 17 , wash out 期 77 ± 12 /min, EX-1 はそれぞれ 109 ± 31 , 100 ± 19 , 106 ± 19 /min, EX-2 は 124 ± 29 , 110 ± 20 , 128 ± 27 /min, EX-3 が 139 ± 29 , 122 ± 19 , 133 ± 25 /min).

3. 運動時間の変化

2例では観察期の運動時間が測定されておらず観察期から実薬投与期への変化が解析できたのは17例であり, したがって3期を通じて観察できたのは11例であった. 観察期に比し実薬投与期に17例中6例で30秒以上の運動時間の延長を

認め, 3例では逆に30秒以上の短縮を認めた. 平均の運動時間の変化は観察期から実薬投与期が 778 ± 238 秒から 777 ± 232 秒, 実薬投与期から wash out 期が 786 ± 234 秒から 844 ± 307 秒であり, 3期間を通じて有意の変化を認めず (Fig. 3), 8週間の xamoterol 投与によっては運動能力は変化しないことが示唆された. 運動時間が短縮した3例のうち1例は後述する肝機能悪化例であった.

4. 左室内径, 駆出機能の変化

M-モード心エコー図から得た左室拡張末期内径, 収縮末期内径および左室内径短縮率は3期間を通じてほとんど変化を認めなかった (Fig. 4).

5. 血中 NE 濃度の変化

血中 NE 濃度は観察期 377 ± 196 , 実薬投与期 428 ± 400 , wash out 期 489 ± 604 pg/ml で, 実薬投与期, wash out 期にやや増加していたが, 3期を通じて有意差は認めなかった.

6. 末梢血液像, 生化学的検査値の変化

大動脈弁逆流症の1例(症例5)で実薬投与期に著しい肝逸脱酵素の上昇を認めた(観察期 GOT 19 U, GPT 8 U, 投与期 GOT 196 U, GPT 721 U). 本症例は試験終了後も肝機能の経過を追跡したが, GOT, GPT の正常化には約6カ月を要した. HBs-抗原, 抗体は陰性であった. Xamoterol に対する薬剤感受性試験は行わなかった. この症例の他には検査値の有意の変動を認めた症例はなかった.

Fig. 3 8週間の xamoterol 投与による運動時間の変化. pre: 観察期, 8W: 投与期, W.O.: wash out 期.

Fig. 4 8週間の xamoterol 投与による安静時左室拡張末期内径 (EDD), 収縮末期内径 (ESD) および左室短縮率 (%FS) の変化. pre: 観察期, 8W: 投与期, W.O.: wash out 期.

7. 自覚症状の変化

アンケートに対する解答を3期とも回収できた症例は10例であったが、1例は除外例6例に含まれるため、wash out期の解析から除外した。11項目のスケールの距離の和は観察期から実薬投与期に10例中4例で減少したが、wash out期にもさらに減少する傾向を認め、この減少がxamoterolによる変化であるとは断定できなかった。2例ではスケールの和が実薬投与期に増加したが、1例は前述の肝機能悪化例であった。平均すると距離の和には3期を通じて有意の変化は認めなかった (Fig. 5)。一方、問診によって投与期に自覚的な心不全症状が改善したと主治医により判定された症例は19例中5例、悪化したと判定されたのは肝機能が悪化した1例で、易疲労性の悪化が認められた。その他13例は不変と判定された。すなわちxamoterolの8週間の投与では明らかな心不全症状の改善は認められなかった。また自覚的な副作用として、解析から除外した洞機能不全1例で軽度の動悸を認めたが、そのほかに問題となる副作用を訴えた症例はなかった。

8. 主治医の総合判定

運動時間、心エコー図、自覚症状の変化から主治医により判定された総合改善度は改善5例、やや改善6例、不変7例、悪化1例 (肝機能悪化例) であった。

Fig. 5 8週間の xamoterol 投与による自覚的な心不全症状の変化 (数値は11項目の質問に対するアナログスケールの長さの和を示す). pre: 観察期, 8W: 投与期, W.O.: wash out 期.

考 察

本研究のおもな成績は、観察期および wash out 期に比し、1) xamoterol の8週間投与により、中等度および高度運動時の心拍数反応が低下していたこと、2) 8週間の投与では心エコー図によって測定した安静時左室駆出機能には変化を認めず、運動時間によって評価した運動能力および自覚的な心不全症状も、一部の症例で改善を認めたものの推計学的には有意水準に達しなかったことの2点である。

8週投与後に認められた運動時心拍数の減少の原因として xamoterol そのものの薬理作用と本薬剤長期投与による心機能、循環機能の改善に伴う二次的な効果の二つが考えられる。しかし心エコー図上の左室駆出機能および運動時間に変化を認めなかったことから後者の可能性は少ない。Xamoterol は健康人あるいは軽症の心不全患者に急性投与された場合、交感神経活性の低い安静時には β_1 刺激作用により心拍数、血圧および心収縮性を増加させ、交感神経活性の亢進する運動時には β_1 遮断作用によりこれらを減少させるよう2相性に働くことが確認されている^{6,7,11,12)}。したがって8週後に認められた運動時心拍数の減少は交感神経緊張時における xamoterol の β_1 遮断作用によるものと考えられる。Wash out 期に心拍数反応が観察期のそれに戻ったこともこのことを裏づけている。有意ではなかったが、実薬投与期に認めた運動時収縮期血圧の低下もこの β_1 遮断作用で説明できる。言い換えれば xamoterol の交感神経緊張時 β_1 遮断作用は8週間の長期投与時にも維持されていることが示された。

一方、投与期の安静時心拍数、血圧あるいは左室内径短縮率は観察期に比較して増加を認めず、健康人あるいは軽症心不全に対する急性試験で確認されている本薬剤の安静時 β_1 刺激作用は8週間投与後には認められなかった。この理由として β_1 受容体の down-regulation などによる薬剤耐性の出現も考えられるが、より重要な理由として本研究の対象症例の安静時交感神経活性 (血中 NE 濃度) がやや亢進していたことがあげられる。急

性試験で xamoterol の作用が β_1 刺激から遮断へ移行する血中 NE 濃度は 400~500 pg/ml であることが明らかにされている⁶⁾。今回対象とした症例の観察期、投与期および wash out 期の安静時血中 NE 濃度はそれぞれ平均 377, 428, 489 pg/ml で xamoterol が β_1 刺激作用も遮断作用も示さないレベルにあり、3 期間を通じて安静時血行動態が変化しなかったことが説明できる。今回認められた程度の安静時血中 NE 濃度の増加は軽症あるいは中等症の心不全患者 (NYHA II, III 度) でもしばしば認められることから^{13,14)}、本研究の結果は、xamoterol が心不全患者に対し長期投与された場合、安静時に β_1 刺激剤として働くよりも、むしろ運動時などの交感神経緊張時に β_1 遮断作用を発揮する機会の多いことを示唆している。

本研究の成績では左室駆出機能には変化を認めず、運動能力と心不全症状の改善も有意ではなかったが、最近、xamoterol の長期投与により慢性心不全患者の左室駆出率、自覚症状あるいは運動時間が改善するとの報告がいくつかなされている^{2~4)}。これらの報告と今回の研究を比較すると、投与量は等しく、投与期間にも大きな差は認めず、対象の重症度もほぼ同じであり、なぜ異なる結果が得られたのかは不明である。しかし以上の1ないし3カ月間本薬剤を投与した成績でも、左室駆出率あるいは運動時間の改善は有意ではあるがわずかであり、著しい改善が認められているわけではない。たとえば Vigholt ら⁴⁾によると運動時間で 442 sec から 481 sec、左室駆出率で 42% から 47% と両者とも 10% 前後の改善を認めているにすぎない。

心不全患者に長期投与した場合、本薬剤は β_1 遮断作用を発揮する機会が多いという今回の結果から推察すると、本薬剤について報告されている心機能あるいは運動能力の改善は β_1 遮断作用を介している可能性が強い。近年、 β 遮断薬の長期投与により拡張型心筋症をはじめとする心不全患者の心機能が改善されることが報告され、交感神経刺激から不全心を保護することの重要性が示唆されており、この場合明らかな効果の発現には数

カ月から1年以上の長期間を要するとされている^{8~10)}。本研究で心機能および運動能力の有意な改善を認めなかった理由として、投与期間が短すぎた可能性があり、より明瞭な改善を得るためにはさらに長期の観察が必要なのかもしれない。したがって本研究の結果は xamoterol の心不全治療薬としての意義を否定するものではない。むしろ完全な β 遮断薬に比較して本薬剤の安静時の陰性変力作用は軽微なため、投与開始初期の循環不全の危険が少なく、かつストレス時のみ過剰な交感神経刺激から不全心を保護するという独特の作用が期待できる。より安全な新しいクラスの心不全治療薬として評価するためにはさらに長期の試験が必要と考えられる。

投与期間中に 21 例中 1 例で著しい肝逸脱酵素の上昇を認めた。薬剤感受性試験を行っていないので、この肝機能異常が xamoterol による肝炎型の薬剤性肝障害であったと断定はできないが、本薬剤を投与する場合、薬剤性肝障害が出現する可能性を考慮し、初期数週間は肝機能の追跡が必要と考えられる。本症例に関しては薬剤性肝炎とするとやや経過が遅延しているため、B 型以外のウイルス肝炎を偶然合併した可能性も否定はできない。また、本症例の左室拡張末期内径は観察期 53 mm、実薬投与期 51 mm と実薬投与期に減少傾向を認め、肝機能悪化の原因としてうっ血肝は否定的である。本症例の他にはとくに問題となる副作用は認められなかった。

結 論

慢性心不全患者に xamoterol を 8 週間投与し運動時の血行動態、運動能力、心エコー上の左室内径および心機能、自覚的な心不全症状に対する効果を観察期および wash out 期と比較することにより検討した。その結果、xamoterol は安静時および軽度運動時の心拍数、収縮期血圧は変化させなかったが、中等度以上の運動時には両者を減少させた。すなわち本薬剤は心不全患者に長期投与された場合、 β_1 刺激作用よりも β_1 遮断作用を発揮する機会の多いことが示唆された。一方、運動能力、左室機能および自覚症状の改善は認めな

った。しかし、xamoterol の不全心に対する長期的な作用はおもにストレス時の β_1 遮断作用と考えられることから、本薬剤には過剰な交感神経刺激から不全心筋を保護し長期予後を改善する効果が期待でき、その有用性の検討にはさらに長期の観察が必要であることが示唆された。

文 献

- 1) Packer, M., Medina, N. and Yushak, M.: Hemodynamic and clinical limitations of long-term inotropic therapy with amrinone in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*, **70**: 1038-1047 (1984).
- 2) Kayanakis, J.G. and Fauvel, J.M.: Long term Corwin therapy in heart failure. *Circulation*, **72** (Suppl. III): III-304 (1985).
- 3) Franciosa, J. A., Marlow, H. F. and the European Corwin Group: Clinical efficacy of xamoterol (Corwin) compared to placebo in heart failure. *Circulation*, **76** (Suppl. IV): IV-87 (1987).
- 4) Vigholt, E., Faergeman, O. and Snow, H. M.: Effects of xamoterol (β_1 -adrenoceptor partial agonist) in patients with mild to moderate heart failure. *Circulation*, **76** (Suppl. IV): IV-87 (1987).
- 5) Nuttall, A. and Snow, H. M.: The cardiovascular effects of ICI 118,587: a β_1 -adrenoceptor partial agonist. *Br. J. Pharmacol.*, **77**: 381-388 (1982).
- 6) Sato, H., Inoue, M., Matsuyama, T. et al.: Hemodynamic effects of the β_1 -adrenoceptor partial agonist xamoterol in relation to plasma norepinephrine levels during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, **75**: 213-220 (1987).
- 7) 佐藤秀幸, 松山泰三, 尾崎 仁ほか: 心不全患者の運動時血行動態および血中カテコラミン動態に及ぼす β_1 -partial agonist (ICI 118,587) の効果. 呼吸と循環, **32**: 1159-1162 (1984).
- 8) Swedberg, K., Hjalmarson, A., Waagstein, F. et al.: Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **44**: 117-133 (1980).
- 9) Anderson, J. L., Lutz, J. R., Gilbert, E. M. et al.: A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **55**: 471-475 (1985).
- 10) Engelmeier, R. S., O'Connell, J. B., Walsh, R. et al.: Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, **72**: 536-546 (1985).
- 11) Detry, J. M. R., Decoster, P. M. and Brasseur, L. A.: Hemodynamic effects of Corwin (ICI 118,587), a new cardioselective beta-adrenoceptor partial agonist. *Eur. Heart J.*, **4**: 584-591 (1983).
- 12) Harry, J. D., Marlow, H. F., Wardleworth, A. G. et al.: The action of ICI 118,587 (a β -adrenoceptor partial agonist) on the heart rate response to exercise in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **12**: 266 (1981).
- 13) Thomas, J. A. and Marks, B. H.: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **41**: 233-243 (1978).
- 14) Minami, M., Yasuda, H., Yamazaki, N. et al.: Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with congestive heart failure. *Circulation*, **67**: 1324-1329 (1983).