新しい β 遮断剤 Metoprolol 投与の効果 に関する臨床的研究

—— ことにカテコラミン投与時の狭心症患者に
おける虚血発症に対する抑制効果について ——

宮 原 光 夫^{*1} 東 海 林 哲 郎^{*1}
浜 上 裕 一^{*2} 浜 辺 晃^{*3}

(受付: 1978 年 3 月 13 日)

Inhibitory Effect of Metoprolol, a New Cardiosselective β -Blockade,
on Catecholamine-Induced Cardiac Ischemia

——A Clinical Study ——

Mitsuo MIYAHARA^{*1} Tetsuro SHOJI^{*1} Yuichi HAMAGAMI^{*2}
and Akira HAMABE^{*3}

^{*1} Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

^{*2} Section of Internal Medicine, Furano Kyokai Hospital

^{*3} Section of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

I. An inhibitory effect of intravenously administered 10 mg metoprolol on isoproterenol-induced cardiac acceleration was compared with that of 10 mg propranolol and 40 mg practolol based on hemodynamics and mechanocardiogram in ten healthy controls.

1) Intravenously administered metoprolol produced a significant decrease in heart rate (HR), systolic blood pressure (sBP), cardiac effort index (CEI) and an elongation of corrected preejection period (PEPc) and isometric contraction period (ICP) and an increase of PEPc/ET (ET: ejection time). While propranolol produced a significant rise in diastolic blood pressure (dbP) and no change in sBP, the other effects produced by metoprolol were almost same as those obtained by propranolol. Practolol did not produce any significant effect.

^{*1} 札幌医大第二内科

^{*2} 富良野協会病院内科

^{*3} 札幌北辰病院内科

2) Although isoproterenol induced cardiac acceleration (tachycardia, increase of sBP, decrease of dBP, shortening of PEPc and ICP, and decrease of PEPc/ET) was inhibited significantly by propranolol, both metoprolol and practolol did not inhibit it.

II. An inhibitory effect of orally administered metoprolol on catecholamine-induced cardiac ischemia was compared with that of practolol based on clinical symptoms, hemodynamics and electrocardiogram (ECG) in eleven patients with angina pectoris.

1) Orally administered 40 mg of metoprolol produced a significant decrease in heart rate, CEI and pressure rate index (PRI). The effect was more marked than that obtained with 100 mg of practolol.

2) Both metoprolol and practolol

a) maintained low levels of heart rate, CEI and PRI, inhibited ischemic alterations of ECG, and reduced anginal episodes following adrenaline administration;

b) did not inhibit the elevation of blood pressure, but maintained heart rate, CEI and PRI at low levels and inhibited ischemic alterations of ECG produced by noradrenaline;

c) inhibited tachycardia, increase of CEI and PRI, ischemic alterations of ECG and anginal episodes produced by isoproterenol.

Metoprolol 40 mg was clearly effective in inhibiting catecholamine-induced angina and equivalent to, or more effective than, practolol 100 mg.

序 言

Di-dl-[1-isopropylamino-3-{p-(2-methoxyethyl)-phenoxy}-2-propanol]-(+)-tartrate : metoprolol tartrate (以下 metoprolol) は新しく開発された β 遮断剤の一つで、血管および気管支平滑筋の抑制作用は弱く、いわゆる心臓選択性で、かつ内因性交感神経刺激作用および膜安定作用を持たないといわれる¹⁾²⁾。

今回著者らは本剤の臨床効果とその特性を明らかにする目的で次の実験を行った。すなわち、まず健康成人で、isoproterenol (IP) 持続投与に対する metoprolol i. v. の効果を、血圧、心電図、心臓の面から検討し、これを propranolol ならびに同じく心臓選択性で膜安定作用を持たないが、内因性交感神経刺激作用を有する β 遮断剤といわ

れる practolol の効果と対比した。次に狭心症患者の catecholamine (CA) 負荷による虚血発症時の臨床症状、血行動態ならびに心電図変化に対する metoprolol p. o. の効果を検討し、同様条件下の practolol p. o. の効果と比較した。

なお、ここで使用した量の CA 投与で、既に報告した如く³⁾⁴⁾、大多数の狭心症患者に心電図上、虚血性変化が出現するので、これは薬物負荷試験として臨床診断にも応用しうるものである。また IP の投与量は心拍数、Max dP/dt よりみた心筋収縮性の変化から、上述の CA 量とほぼ同力価と推測される量⁵⁾である。

これらの試験は昭和 49 年 10 月より昭和 52 年 3 月までに行った。

対象ならびに方法

I. Metoprolol i. v. の効果と他 β 遮断剤のそれとの比較

健康成人男子 10 例 (15~28 歳: 平均 21 歳) を対象とし, いずれも早朝, 30 min 臥床安静後, 第 1 日は metoprolol 10 mg, 第 2 日は propranolol 10 mg, 第 3 日は practolol 40 mg を i. v. 投与した. 投与前および投与後 20 min まで 5 min 毎に聴診法による血圧 (BP) と Schwartz P 622 を用いて心電図, 心音図, 頸動脈波, 心尖拍動図を同時記録した. 心拍数 (HR), isometric contraction period (ICP), preejection period (PEP), corrected preejection period (PEPc), ejection time (ET) を計測し, また PEP/ET 比および心負担係数 ($HR \times \text{平均血圧}$) (CEI) を算出した. なお投与後の諸値は各 β 遮断剤 i. v. 後 20 min の値をもってした. 一方上述対象のうちの 5 例には, 第 1 日目の前日, 臥床安静下に IP 0.02 $\mu\text{g/kg/min}$ を, 第 1, 2, 3 日目はそれぞれ metoprolol, propranolol, practolol 投与 20 min 後より同量の IP を投与, いずれも IP 点滴 20 min 後に上述諸量の測定を行った.

II. 労作性狭心症患者における CA 負荷試験に対する metoprolol p. o. ならびに practolol のそれとの比較

札幌医科大学第二内科および富良野協会病院内科入院中の労作性狭心症患者で, 未治療もしくは抗狭心症薬投与中止後 1 週間以上を経過せる男子 8, 女子 3, 計 11 例 (41~74 歳: 平均 57.7 歳) を対象とし以下の検索を行った.

1) Metoprolol, practolol 単独投与の効果

各症例につき, 次項に述べる各 CA 単独投与の効果をみた翌日ならびに翌々日に, 早朝臥床安静 30 min 後, metoprolol 10 または 40 mg, practolol 100 mg を p. o. 投与し 90~120 min 後に β 遮断剤自体の効果を検討した.

2) CA 負荷に対する metoprolol ならびに practolol の効果

第 1 日目に臥床安静 30 min 後, adrenaline (Ad) 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ を点滴 i. v., 第 2, 3 日目にはそれぞれ metoprolol 10 または 40 mg, practolol 100 mg の p. o. 投与 90~120 min 後に同じく Ad を点滴 i. v. し, 第 1 日の β 遮断剤非投与時の Ad 効果と対比した. またこのうち 5 例については, 引き続き同様の日程で noradrenaline (NA)

Table 1 各狭心症患者に施行されたカテコラミン負荷試験と, それに対する β 遮断剤前投与の内訳

CA 負荷		Ad				NA			IP		
前投与 症例		—	Mt 10	Mt 40	Pract	—	Mt 40	Pract	—	Mt 40	Pract
1. 女 58歳		○	○		○						
2. 男 45歳		○	○		○						
3. 男 41歳		○	○	○	○						
4. 男 46歳		○		○	○						
5. 女 59歳		○		○	○	○	○	○	○	○	○
6. 女 59歳		○		○	○	○	○	○	○	○	○
7. 男 72歳		○		○	○	○	○	○	○	○	○
8. 男 49歳		○		○	○						
9. 男 72歳		○		○	○						
10. 男 60歳		○		○	○	○	○	○	○	○	○
11. 男 74歳		○		○	○	○	○	○	○	○	○
合 計 例 数		11	3	9	11	5	5	5	5	5	5

Mt 10 : metoprolol 10mg Mt 40 : metoprolol 40mg Pract : practolol 100mg

0.2 および IP 0.02 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与に対する metoprolol, practolol の抑制効果を反復して検討した。施行した CA 負荷と β 遮断剤投与量の組み合わせを症例毎に Table 1 に示す。以上の実験で、第 1 日は Ad, NA, IP 投与前後、第 2, 3 日は β 遮断剤投与前後および引き続き Ad, NA, IP 投与後に BP, 心電図を記録, CEI, pressure rate index (PRI: 心拍数 $\times$ 収縮期血圧) を算出した。なお CA 負荷前後の諸量は途中狭心痛を訴えた

ものはその時点の、しからざるものは 15 min 後の変化をもってした。心電図変化は、12 誘導中にみられた最も顕著な ST 変化を用いて比較した。

統計学的処理は Student T test (対応ある平均値の差の検定) により行った。

成績

I. Metoprolol i. v. の効果

各 β 遮断剤投与前後の HR, BP, CEI, PEPc,

Fig. 1 β 遮断剤 i. v. 投与前後の変化.

Fig. 2 IP 負荷に対する各β遮断剤の効果 (5例).

ICP, PEP/ET を Fig. 1 に示す。

まず HR(1 min 間)は metoprolol により -8 ± 1 (Mean $\pm$ SE), propranolol で -9 ± 1 といずれも有意に低下するが, practolol による変化 (-2 ± 1) は有意ではない。収縮期血圧 (sBP) は metoprolol により軽度ではあるが有意 (-5 ± 1 mmHg) に低下し, propranolol, practolol では不変である。また拡張期血圧 (dBP) は metoprolol, practolol で明らかな変化は示さず, propranolol

で有意に上昇する。CEI は metoprolol, propranolol によりいずれも有意に低下し, practolol では不変である。

PEP_c, ICP は metoprolol, propranolol によりいずれも有意に延長するが, practolol では有意な変化を示さない。PEP/ET は propranolol で有意に上昇し, metoprolol も同様傾向を示すが有意でなく, practolol では不変である。

次にβ遮断剤非投与時と投与後の IP 負荷によ

斜線：metoprolol 10mg (3例) 黒：metoprolol 40mg (19例)
 白：practolol 100mg (21例)

図中の $P < 0.05$ は各群間の有意差を示す

* : $P < 0.05$, *** : $P < 0.001$ は各群の変化の有意性を示す

Fig. 3 β 遮断剤 p. o. 投与による影響.

る諸量の変化を, IP 投与前に対する%変化とし, 一括して Fig. 2 に示す. まず HR は, IP による著しい増加を, propranolol は有意に抑制するが, metoprolol, practolol では抑制効果は明らかでない. BP は, IP による sBP 上昇, dBP 下降が3種の β 遮断剤によりいずれも軽度となるが有意の変化でない. CEI は IP による $5.4 \pm 12.4\%$ の上昇が, practolol, propranolol で著変なく, metoprolol ではむしろ増強されるがこれまた有意ではない.

PEPc, ICP, PEP/ET はいずれも IP により著しく低下し, propranolol はこれらを著明に抑制し, 殊に ICP における効果は有意である. これに対し, metoprolol, practolol では抑制効果はみられず, propranolol とは明らかな差異が認められる. つまり IP による HR 増加, dBP の低下, 心機能促進効果を propranolol は明らかに抑制したが, metoprolol では practolol 同様かかる抑制効

果は明らかではなかった.

II. 労作性狭心症患者における metoprolol, practolol p. o. の効果

1) Metoprolol, practolol 単独の効果

Metoprolol 10 mg (3例3回), 同 40 mg (9例19回), および practolol 100 mg (11例21回) p. o. 前後の HR, sBP, dBP, CEI, PRI の変化値を Fig. 3 に示す.

HR の減少は metoprolol 40 mg および practolol で有意で, かつ前者の効果は後者に比し有意に強い. BP については, metoprolol, practolol により, sBP, dBP 共に平均値ではやや高値となるが, いずれも有意の変化ではない. 一方 CEI, PRI は metoprolol 40 mg で有意に低下し, この抑制効果は practolol の効果に比すれば明らかに強い. なお metoprolol 10 mg による変化は practolol のそれに近似する.

(症例 島○行○ 41歳♂)

Fig. 4 Ad 負荷により生じた虚血性変化と、それに対する各β遮断剤の効果が典型的であった狭心症患者の1例.

2) Ad 負荷に対する metoprolol の効果

まず Ad 負荷により生ずる虚血性変化が metoprolol 10 mg ならびに 40 mg により抑制された典型例を, practolol 100 mg の効果と対比し Fig. 4 に示す.

本例では Ad 負荷により Master 2 階段 2 重負荷に相当する ST 低下と狭心痛の出現をみた. しかし, metoprolol 10 mg 投与により Ad 投与時の ST 低下, CEI の上昇は practolol 100 mg と同程度に軽減し, 狭心痛は出現しなかった. さらに metoprolol 40 mg の前投与では, もはや狭心痛は勿論, ST 変化もみられず, また CEI の上昇もほぼ完全に抑制された.

次に Fig. 5 に β 遮断剤非投与 (対照), metoprolol 40 mg および practolol 100 mg 投与後に Ad 負荷を同一例で行いえた 9 例について, 負荷前後の HR, sBP, dBP, CEI, PRI, 心電図 ST を Mean±SE で示す.

まず HR においては Ad 負荷による増加値は三者間で差をみず, 負荷後値は非投与対照群, practolol 群, metoprolol 群の順に低値となる. 次に Ad 負荷による sBP の上昇は対照および practolol 投与後では有意であるが, metoprolol 投与後ではやや抑制され有意の上昇ではない. dBP はいずれにおいても有意な変化を示さない. そして CEI, PRI は Ad 単独, metoprolol, prac-

Fig. 5 狭心症患者における Ad 負荷に対する metoprolol, practolol の効果 (9 例).

B : before, A : after

—○— : 対照, ○—○ : metoprolol 40mg

●—● : practolol 100mg

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$ はいずれも B-A 間の有意差

—P— : 各群間の有意差

tolol 投与後ではいずれも有意の増加を示す。しかしながら注目すべきは、Ad 投与前値は metoprolol 群でもっとも低く、次いで practolol といずれも対照より低値を示し、そのために Ad 投与後値も同様に metoprolol でもっとも低値である。さらに心電図 ST は対照の Ad による有意な低下が、metoprolol, practolol により抑制され、特に前者でその効果は著しく、有意の ST 低下はみられない。なお Ad 負荷時の狭心痛出現は 9 例中、 β 遮断剤非投与時には 7 例、metoprolol 投与後は 2 例、practolol 投与後は 3 例であった。

3) NA 負荷に対する metoprolol の効果

β 遮断剤非投与(対照), metoprolol 40 mg および practolol 100 mg 投与後のいずれにも NA 負荷を行なった 5 例について、NA 投与前後の HR, sBP, dBP, CEI, PRI, 心電図 ST を Mean $\pm$ SE で Fig. 6 に示す。

HR は NA 負荷によりいずれの群も明らかな変化を示さないが、負荷前値は metoprolol で

もっとも低く、そのために NA 負荷後値も同様に低い。sBP と dBP は NA によりいずれの群でも著明に上昇し、三者間に差異をみない。その結果 NA による CEI, PRI の上昇程度には 3 者間で明らかな差を見出しえないが、metoprolol 投与後は負荷前値がすでに低く、後値も対照より低い値を維持し、practolol は両者の中間の値をとる。なお心電図 ST は NA により対照では 5 例中 3 例が 0.5 mm 以上低下し、うち 1 例は胸部圧迫感を訴えたが、metoprolol 投与後は 1 例のみが 0.3 mm の、また practolol も 1 例に 0.2 mm の低下をみる以外は不変であり、両者とも狭心痛の出現は認められなかった。

4) IP 負荷に対する metoprolol の効果

NA 同様の条件で、IP 負荷に対する metoprolol, practolol の効果を検討した 5 例の Mean $\pm$ SE を Fig. 7 に示す。

まず HR は、IP による著しい上昇が、metoprolol, practolol いずれによっても明らかに抑制

Fig. 6 狭心症患者における NA 負荷に対する metoprolol, practolol の効果 (5 例).
略号は Fig. 5 に同じ.

Fig. 7 狭心症患者における IP 負荷に対する metoprolol, practolol の効果 (5 例).
略号は Fig. 5 に同じ.

され、IP 負荷後の値は対照群のそれに比し有意に低い。sBP は IP により対照, metoprolol 後いずれも不変で, practolol 後のみ低下し, dBP は三者ともに極く軽度低下し、負荷後値はほぼ近似し

た値となった。そして CEI と PRI は対照では IP により著明に上昇するが、この上昇は practolol, metoprolol, 特に前者で抑制され、かつ IP 負荷後の値は両者とも対照より低く、殊に PRI でその傾

向が強い。他方心電図 ST は、IP により対照では全例 0.5 mm 以上低下し、5 例中 3 例に狭心痛が出現したが、metoprolol, practolol 投与後は共に 5 例中同一の 1 例のみに、前者で 0.3 mm、後者で 0.5 mm の低下をみた以外に著変なく、狭心痛の出現も認められなかった。

考 案

I. 健常人における metoprolol i. v. の効果

まず本剤の薬理効果をみるべく健常人に metoprolol 10 mg を i. v. 投与し、効果が安定した 20 min 後の値をとり、propranolol 10 mg および practolol 40 mg の効果と対比した。その結果、metoprolol, propranolol により HR は減少し、CEI は低下し、心機図上 ICP, PEPc はいずれも延長し、PEP/ET は上昇した。しかし practolol ではこれらの効果は明らかでない。つまり本実験に用いた投与量では metoprolol は propranolol に近似する徐脈効果と、心機図よりみた心機能抑制効果を示し、practolol はいずれの効果も前二者より弱い。本実験では、動物実験で IP 反応性に対する各種 β 遮断剤の効果を比較した Åblad らの成績¹⁾をもとに、practolol の投与量を 40 mg とし検討したが、この量では心拍数、心機能に対する抑制効果は他剤より明らかに弱い。他方 HR と平均血圧より算出される CEI については、metoprolol は HR, sBP 両者の低下により三者間で最も著しく低下し、propranolol は HR は低下するが dBP は上昇し、CEI の低下は metoprolol よりはやや弱く、practolol は HR, BP 共に変わらず CEI も不変である。

次に IP に対する抑制効果についてみると、IP 負荷による HR 増加、dBP 低下、心機能諸指標よりみたその亢進は propranolol により明らかに抑制されるが、metoprolol, practolol は共に有意な影響を示さない。IP による HR 上昇は直接の心機能促進作用と、末梢血管拡張による洞反射を介する二次的なものとが推測され⁶⁾、metoprolol, practolol の如き心臓選択性の β 遮断剤は propranolol と異なり後者を抑制せず、IP の HR 増

加に対する抑制効果の少ないことはこのような機序により説明されるかもしれない。しかし metoprolol は practolol 同様に HR のみならず、PEPc, ICP に対する IP 効果も抑制せず、本剤の IP 拮抗性は用量依存的である²⁾といわれるところより、本実験で用いた量では、0.02 μ g/kg/min の IP i. v. に対しては抑制効果を示しえなかったものと考えの方が妥当であろう。

II. 労作性狭心症患者における CA 負荷に対する metoprolol, practolol の効果

労作性狭心症患者に metoprolol 10 mg, 40 mg, または practolol 100 mg を経口投与してその変化をみると、徐脈効果は metoprolol 40 mg, practolol 100 mg でいずれも有意であり、前者は後者より有意に強い。Metoprolol の安静時徐脈作用は投与量と関係が少ない²⁾ともいわれるが、本実験で metoprolol 40 mg は 10 mg より強い徐脈効果を示した。この結果は本症患者に metoprolol を投与した場合、1 日量 20 mg よりも、50 mg でより強い徐脈効果が認められたとする Ekelund らの成績⁷⁾と一致する。他方 metoprolol, practolol 共に BP には有意な影響を与えず、CEI, PRI は HR 減少に影響され、metoprolol 40 mg で著しく、practolol では軽度、metoprolol 10 mg では後者に近い低下となった。

次にかかる条件下で投与された Ad, NA, IP による心仕事量の促進と虚血発症に対する抑制効果について検討する。

1) Ad 負荷に対する効果：Metoprolol 40 mg 投与により、HR, CEI, PRI は共に有意に低下する。そして Ad 投与によるこれら諸量の増加は対照と差をみないが、Ad 負荷後の値はいずれも対照より低い値を示し、Ad による心電図上の ST 低下は著明に抑制され、狭心痛の出現頻度も明らかに減少した。一方 practolol 100 mg では HR のみが有意に低下し、CEI, PRI は平均値は低くなるが有意とはいえない。そして Ad 負荷後の HR, CEI, PRI の平均値は対照よりは低いが metoprolol より共に高い値となり、Ad による心電図 ST 低下に対しても、より軽度な抑制効果を示すにと

どまる。すなわち metoprolol は CEI, PRI より推測される心仕事量に対し Ad 投与による上昇そのものは抑制しえないが、投与後の値はいずれも対照より低く、その結果 Ad 投与による心筋虚血発症を著明に抑制しえたものと考えられる。そして metoprolol による以上の効果は practolol のそれに比すれば強い。

2) NA 負荷に対する効果：NA 投与時には、HR は変化せず、収縮・拡張期血圧の著しい上昇とそれに伴う CEI, PRI の上昇がみられる。これらの変化に対して metoprolol, practolol は共に明らかな影響を与えない。しかし metoprolol 投与後には NA 負荷前後とも CEI, PRI の値は対照より低く、practolol 投与後は対照と metoprolol の中間の値をとる。そして心電図 ST は NA 投与により、5 例中 3 例が 0.5 mm 以上の低下を生じ、この 3 例の ST の低下はいずれも metoprolol, practolol 前投与により抑制された。つまり NA では主として昇圧に伴う心仕事量増大がみられるが、metoprolol は HR を低値に保ち、CEI, PRI を低く抑え、practolol は metoprolol よりやや劣るが同様の効果により共に ST の低下を改善すると考えられた。

3) IP に対する効果： β 遮断剤非投与時には、IP 負荷により HR は著しく増加し、dBP は低下、CEI, PRI は著明に上昇し、ST は全例 0.5 mm 以上低下する。そして metoprolol はこのような IP による HR, CEI, PRI の上昇、ST の低下を抑制乃至は抑制の傾向を示す。一方 practolol は IP による HR の増加を抑制すると共に、sBP をやや低下せしめ、CEI, PRI の上昇そのものに対する抑制効果は metoprolol よりやや著しい。

しかし、先にも述べた如く、CEI および PRI は metoprolol により IP 投与前値がすでに低値となっており、IP 後の平均値は practolol とほぼ等しい値となる。そして IP による心電図 ST の低下に対する抑制効果もほぼ等しい。すなわち Ad, NA とは異なり、比較的純粋な β 受容体刺激剤である IP の負荷に対しては、metoprolol 40 mg, practolol 100 mg は共に HR の上昇を明らかに

抑え、CEI, PRI の上昇を抑制し、ST 低下を改善した。これらの効果は α 刺激作用を有する Ad や NA と異なり、明瞭な β 受容体刺激に対する阻害作用として理解しうるものであろう。なおここで述べた狭心症患者に対する IP 拮抗効果は先に述べた健常人における i. v. のそれと成績を異にするが、両者の差異は主として投与法⁸⁾ (i. v. と p. o.)、投与量 (metoprolol は 10 mg と 40 mg⁸⁾, practolol では 40 mg と 100 mg) および最大効果発現までの時間⁸⁾ よりみて投与後の測定時間 (40 min と 105~135 min) 等の相違に起因しよう。しかしその他に、IP 単独投与による sBP の上昇、dBP の下降、殊に後者は健常人群中で著しく、患者群では極く軽度であった。従って HR $\times$ 平均血圧で表わされる CEI は健常人群中では軽度な増加にとどまり、かつ metoprolol 10 mg, practolol 40 mg でいずれも HR は抑制されず、dBP 下降がやや軽度となるためその増加は抑制されない。他方患者群では CEI の著しい増加が metoprolol 40 mg, practolol 100 mg で抑制される違いがみられた。すなわち CEI に対する両群間の効果の差違については、先に述べた要因に加え、両群の IP 投与時の血管反応性の違いも一部関与するといえよう。なおこの違いについては、若年群と老年群に IP を投与し、若年者で全末梢抵抗の低下が著しかったとする桑島ら⁹⁾ の成績と関連して、両群間では年齢差 (健常人群平均：21 歳、患者群平均：57.7 歳) が著しいことも一因であると推察される。ともあれ metoprolol 自体が患者で β 遮断効果を持つことは明確なところであり、また Ad, NA, IP のいずれを問わず CA 投与時の虚血発症を抑制することは明かな事実として認められた。

以上 metoprolol は、殊に 40 mg p. o. により、労作性狭心症患者で CA 負荷により発生する心筋虚血を明らかに抑制し、少なくとも practolol 100 mg と同等かあるいはそれ以上の効果を有するものと思われた。労作性狭心症はストレスにより心筋虚血が発症するものであり、その機序にはストレス時の CA 分泌亢進が関与することは既に教室の成績³⁾⁴⁾ が示すところである。そして

metoprolol はこの CA による心機能亢進の抑制と、おそらくはこれに加えて、propranolol 同様に、心筋代謝の促進を抑制する⁹⁾ことにより虚血発症を抑止するものと考えられる。

結 語

心臓選択性で、かつ内因性交感神経刺激作用および膜安定作用を持たない β 遮断剤である metoprolol の臨床上的作用効果とその特性を検討するため、健康成人ならびに労作性狭心症患者に metoprolol を投与し、本剤の直接効果と、その後に投与された adreralline (Ad), noradrenaline (NA), isoproterenol (IP) の作用に対する抑制効果を propranolol, practolol と対比検討し、以下の成績を得た。

1) 健康人(10例)における i. v. 20 min 後の成績では、metoprolol 10 mg で、心拍数(HR)、収縮期血圧(sBP)、心負担係数(CEI)はいずれも有意に低下し、心機図により測定された corrected preejection period (PEPc), isometric contraction period (ICP) は延長し、PEP・ejection time 比(PEP/ET)は上昇した。他方 propranolol 10 mg では HR は低下し、拡張期血圧(dBP)は上昇し、CEI は低下し、PEPc, ICP は延長し、PEP/ET は上昇した。Metoprolol 10 mg では propranolol 10 mg とほぼ同程度の心拍および心機能抑制効果が認められた。なお practolol 40 mg では軽度の HR 低下傾向以外有意な変化は認められなかった。しかし上述量の metoprolol, practolol (健康人5例, i. v. 後 20 min) は IP 0.02 μ g/kg/min による HR 増加, sBP 上昇, dBP 低下, PEPc, ICP 短縮, PEP/ET 低下に著変を示さず, propranolol は sBP を除き抑制した。

2) 労作性狭心症患者(11例)への p. o. 投与により、metoprolol 40 mg は HR, CEI, pressure rate index (PRI) をいずれも有意に低下せしめる。Practolol 100 mg は HR のみを有意に抑え、HR, CEI, PRI に対する抑制効果は metoprolol が practolol に比し有意に強い。

3) 同じく狭心症患者(9例)では Ad 投与(0.1

μ g/min, 15 min) により HR, sBP, CEI, PRI は上昇し、心電図 ST は著明に低下し、9例中7例に狭心痛が発現した。これに対し、metoprolol 40 mg と practolol 100 mg 投与は共に Ad 投与後の HR, CEI, PRI の値を低く抑え、いずれも Ad による心電図 ST の低下を抑制、狭心痛の出現頻度を減少させた。

次に NA (0.2 μ g/kg/min) 投与(5例)では著しい昇圧と CEI, PRI の上昇をみたが、これらに対しては metoprolol 40 mg, practolol 100 mg の p. o. 投与はいずれも有意な影響を及ぼさなかった。しかし NA 投与後の HR, CEI, PRI はいずれも対照より低値になり、5例中3例にみられた ST 0.5 mm 以上の低下は両剤により明らかに抑制された。

また IP (0.02 μ g/kg/min) 投与(5例)により HR, CEI, PRI は著明に上昇し、全例において 0.5 mm 以上の ST 低下を示し、5例中3例に狭心痛出現をみた。Metoprolol 40 mg, practolol 100 mg の前投与は共に IP による HR, CEI, PRI の上昇に対し抑制ないし抑制する傾向を示し、ST の低下と狭心痛の出現を全例で抑止した。

謝 辞

稿を終るにあたり、本研究にご協力下さった飯村助教教授および教室員各位に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Åblad, B., Carlsson, E. and Ek, L.: Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic beta-receptor antagonists. *Life Sci.*, **12**: 107-119 (1973).
- 2) 藤沢薬品工業 K. K. 並びに日本チバガイギ-K. K. 編: CF-15 (Metoprolol) の概要(基礎編), (1972).
- 3) Miyahara, M.: A role of sympathoadrenal system in pathogenesis of ischemic heart disease. *Acta Cardiol. Suppl.*, **13**: 174-187 (1969).
- 4) Iimura, O. and Miyahara, M.: Ischemic heart disease and catecholamines. *Jap. Circ. J.*, **35**: 973-978 (1971).
- 5) Furnival, C. M., Linden, R. J. and Snow, H. M.: Chronotropic and inotropic effects of isoprenaline and l-noradrenaline in the dog

- heart. J. Physiol., **196** : 109-110 (1968).
- 6) Johnsson, G., Nyberg, G. and Sölvell, L. : Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by physical work and isoprenaline. Acta pharmacol. et toxicol., **36** : Suppl. V : 69-75 (1975).
 - 7) Eklund, L. G., Olsson, A. G., Orö, L. and Rösner, S. : Effects of the cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agent metoprolol in angina pectoris. Brit. Heart J., **38** : 155-161 (1976).
 - 8) Johnsson, G., Regårdh, C-G., : Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic β_1 -receptor antagonist metoprolol. Acta pharmacol. et toxicol., **36** : Suppl. V, 31-44 (1975).
 - 9) 桑島巖, 蔵本築, 松下哲ほか : 老年者および若年者における Noradrenaline, Isoproterenol 反応性の比較. 日老医誌(抄録), **13** : 50 (1976).
 - 10) 飯村攻, 浜上裕一ほか : 実験的冠不全犬に関する研究(第5報)実験的冠不全犬における adrenaline, noradrenaline 投与に対する交感神経 β 受容体遮断剤(propranolol)の効果について. 日循誌. (抄録), **38** : 125 (1974).