特発性の心室性期外収縮の運動負荷試験における変化：運動後低カリウム血症の重要性

中須賀一太*¹ 岡本和彦*¹ 久保田聡子*¹ 有田武史*¹
古賀英幸*¹ 安田雄一郎*¹ 林田晃寛*¹ 山形康洋*¹
久間文明*¹ 伊東裕幸*¹ 丸山 徹*² 加治良一*¹
金谷庄藏*³ 藤野武彦*² 原田実根*^{1, 2}

【目的】右室流出路起源の心室性期外収縮(PVC)は運動誘発性を特徴のひとつとするがその詳細は報告によって若干異なるため、今回運動負荷試験中のPVCを血漿カテコールアミン濃度および血清K⁺濃度との関連で検討した。【方法】体表面心電図波形から右室流出路起源と判断されたPVCを有する3症例に症候限界性の運動負荷試験を施行した。連続心電図記録下のPVCの発生頻度と血漿カテコールアミン濃度と血清K⁺濃度との関連を検討した。【結果】運動負荷試験の進行につれてPVCは増加傾向を示し、血漿カテコールアミン濃度と血清K⁺濃度は直線的に増加した。しかし最大運動強度に近づくにつれてPVCは減少ないし消失し、血清K⁺濃度の増加は血漿カテコールアミン濃度のそれに比して鈍化した。運動終了後は血漿カテコールアミン濃度と血清K⁺濃度は急速に減少したが、血清K⁺濃度の低下が顕著であった(postexercise hypokalemia)。血漿カテコールアミン濃度が運動前値にまで低下せず低K⁺血症を示す運動直後の数分間にPVCが頻発した。【結語】右室流出路起源のPVCの運動誘発性を検討する際は、血漿カテコールアミン濃度のみならず血清K⁺濃度を考慮する必要性が示唆された。(心電図, 2002; 22: 242~249)

Keywords

- 運動
- カリウム
- 心室性期外収縮
- 交感神経

I. はじめに

右室流出路起源の心室性期外収縮(PVC)は臨床的に比較的良好とされ、従来予後は比較的良好とされていたが、近年必ずしもそうではないとする報告もみられる¹⁾。事実以前から右室流出路起源のPVCを有する症例での失神^{2), 3)}や突然死^{4), 5)}、薬物療法無効

*1 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学講座
(〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)
*2 九州大学健康科学センター
*3 佐世保共済病院内科

Idiopathic premature ventricular contractions during exercise: importance of postexercise hypokalemia
Kazuta Nakasuga, Kazuhiko Okamoto, Satoko Kubota, Takeshi Arita, Hideyuki Koga, Yuichirou Yasuda, Akihiro Hayashida, Yasuhiro Yamagata, Fumiaki Kuma, Hiroyuki Ito, Toru Maruyama, Yoshikazu Kaji, Shozo Kanaya, Takehiko Fujino, Mine Harada

の際の手術例²⁾などが散発的に報告されてきた。右室流出路起源のPVCの発生機序は、異所性自動能や撃発活動などの非リエントリー性の機序であるとする見解が多い^{6), 7)}。このことと関連して右室流出路起源のPVCは、運動誘発性も特徴のひとつとされている⁸⁾。運動は交感神経を賦活化し、その前後でカリウム(K^+)を始めとする血清電解質濃度が大きく変動する。

以前に我々は健常若年者の運動負荷試験前後の血行動態と血液生化学データとの対応を解析し^{9)~11)}、またこれとは別に観血的な電気生理学的検査にて右室流出路起源と同定されたPVCの発生状況を、ホルター心電図で解析してきた^{12)~14)}。そこで今回若年者のケーススタディとして、無症候性かつ標準12誘導心電図で右室流出路起源と判断された特発性のPVCの運動負荷試験中の発生動態を、血漿カテコールアミン濃度および血清 K^+ 濃度との関連で検討した。

II. 対 象

本学で毎年行う学生定期健康診断は対象者全員の標準12誘導心電図を記録し、期外収縮や房室ブロックなどの不整脈を指摘された場合には心エコー検査(東芝SSH-140A)とホルター心電図検査(フクダ電子SM-29)を実施している。対象はこの定期健康診断にてPVCを指摘された3名である。対象の平均年齢は 21.3 ± 1.4 歳で全員男子学生であり、特に服薬はなかった。また正規の授業での体育の履修以外に課外活動としての運動歴はなかった。

III. 方 法

この3名の本学学生において文書同意のもとに症候限界性の運動負荷試験を試行した。運動負荷試験中は標準12誘導心電図をモニターし、毎分間接法で上腕での血圧を測定した。また経時的に前腕静脈から採血を行い、血漿カテコールアミン濃度と血清 K^+ 濃度を測定した。症候限界性の運動負荷試験はエルゴメーターを使用した。運動強度は4分ごとに段階的に25wattずつ増強し、最終運動強度は

100wattとなるよう、4段階で16分間行った。

IV. 結 果

対象のうち1名の学生の標準12誘導心電図を図1Aに示す。単発性のPVCのQRS波形は、肢誘導からはII, III, aV_F 誘導で高いR波を示す下方軸であり、胸部誘導では左脚ブロック型であった。また同日試行した心エコー検査では僧帽弁逸脱症を含めて明らかな異常所見はみられず、左心機能も正常域であった。以上より今回対象とした3名は特発性の右室流出路起源のPVCと判断した。

1. 運動前後の心拍数と血圧値

3名とも運動負荷試験開始後、心拍数と収縮期血圧は生理的に漸時増加し、目標心拍数(180~190bpm)に到達して終了した。拡張期血圧は運動中に不変ないしやや低下する傾向がみられた。運動負荷試験中、胸部症状その他の自覚症状の出現はなかった。負荷試験終了直後に迷走神経反射にて気分不良となった学生は1名いたが、飲水と休憩のみで回復した。回復期には収縮期血圧と心拍数はともに5分程度で運動開始前のレベルに復した。

2. 運動前後の心室性不整脈

代表的な運動負荷試験中のPVCの発生状況を図1Bに示す。運動負荷試験はまず臥位で心電計を装着した。開始前は坐位で検査の説明を聞くことによる緊張のためか、PVCは比較的良好に観察された。運動負荷試験が開始されて運動強度が増加すると心拍数の増加に伴って、PVCの発生頻度は増加する傾向にあった。しかし運動強度が最大となって目標心拍数に近づくと、PVCは減少傾向となり終了直前にはまったくみられなくなった。さらに運動負荷終了後には再びPVCが頻発してその頻度は運動負荷試験前を凌駕した。以上の運動負荷試験前後でのPVCの発生状況は3名とも同様であった(図2の下段)。

3. 運動前後の血清 K^+ 濃度

運動開始時点から運動強度が増すにしたがって血清 K^+ 濃度も漸時上昇した。最大運動強度においては血清 K^+ 濃度も最大値に達し、その平均値は

図1 特発性の心室性期外収縮(PVC)を有する学生の安静時の標準12誘導心電図(A)と運動負荷心電図(B)

運動負荷前および開始後に散発していたPVCが終了直前には消失した。また運動負荷試験終了後にPVCは頻発し、終了4分後には二連発(*), 6分後には三段脈になっていることに注意。

$5.44 \pm 0.45 \text{mEq/L}$ であった。運動負荷試験終了後数分間はcooling downのための軽い運動を施しているにもかかわらず、血清 K^+ 濃度は急速に低下して運動終了3～5分にかけて最低値($3.38 \pm 0.43 \text{mEq/L}$)を示した後、緩やかに前値に復した(図2)。

4. 運動前後の血漿カテコールアミン濃度

血漿カテコールアミンはエピネフリン、ノルエピネフリンともに運動開始から漸時上昇し、運動終了直前に最大値を示した。運動終了後は急速に低下したが、回復期においても完全には運動前値に復しな

かった(図2)。また対象とした3例について血漿ノルエピネフリン濃度に対する血清 K^+ 濃度の運動前後での変化を図3に示す。運動開始後しばらくは血清 K^+ 濃度は血漿ノルエピネフリン濃度に対して良好な正の相関を示して増加し、その回帰直線は $y = 0.363 \times 10^{-3} \cdot x + 4.120 (r = 0.928)$ となった。しかし運動強度が増して目標心拍数近くになるにしたがいその相関は回帰直線から次第に外れ、血漿ノルエピネフリン濃度の増加に比して相対的に血清 K^+ 濃度の増加は鈍化した。運動終了後は運動中の両者の正

の相関関係から大きく外れてヒステリーシスを示し、血清 K^+ 濃度の減少は相対的に血漿ノルエピネフリン濃度の減少より顕著であった(図3)。

V. 考 案

器質的心疾患を有しない若年者にみられるPVCの多くは右室流出路起源でその予後は比較的良好とされる。しかし以前の我々の検討では運動負荷試験で

図2 特発性のPVCを有する3例の運動負荷試験の結果(mean±SD)
時間軸は運動負荷試験開始時点を0とした。DBP：拡張期血圧，HR：心拍数，SBP：収縮期血圧

図3 血漿ノルエピネフリン濃度に対する血清K⁺濃度の運動前後での変化(mean ± SD)とPVCの頻度

両者の運動中の増加過程と終了後の減少過程がヒステリーシスを示し、運動負荷試験終了直後に血清K⁺濃度が大きく低下する(postexercise hypokalemia)ことに注意。

PVCが頻発、連発する学生ほど間接法でみた最大酸素摂取量が低い傾向にあった¹⁵⁾。また最近右室流出路起源のPVCを有する若年女性で、瘦身用に甘草を含有したお茶を長期飲用し、低K⁺血症(2.7mEq/L)の状態では運動直後に心室細動を発生した救命例を経験した¹⁶⁾。さらに近年無症候性に頻発するPVCを有する症例の長期予後は必ずしも良好ではないとする報告もみられる¹⁾。以上のような背景をもとに今回の検討を行った。

1. PVCの運動前後での発生状況

今回の検討の対象者は観血的な電気生理学的検討は行っていないものの、標準12誘導心電図で下方軸および左脚ブロック型であることより(図1A)、その発生起源は右室流出路と考えると差し支えないと判断された¹⁷⁾。このようなPVCは運動誘発性を特徴とするが、今回の対象者も運動負荷試験前後でのPVCの発生状況に共通した特徴があった。すなわち運動

強度が増加すると心拍数の増加に伴いPVCの発生頻度は増加したが、運動強度が最大に近づくと減少し最大強度ではほとんどみられなくなった。さらに運動負荷終了後に再びPVCが頻発して、その頻度は運動負荷試験前を凌駕した。このような運動負荷試験でのPVCの特徴は以前に同様の検討を行った時にも確認され¹⁵⁾、またHoltらの報告にも一致する²⁾。

PVCの発生頻度に心拍数依存性があることは当初Winkleにより提唱されたが¹⁸⁾、ItoらはPVCと心拍数の相関を正相関とそれ以外の型に分類し、さらにCa拮抗剤やβブロッカーの内服による介入を試みるにより、PVCの発生機序がホルター心電図から非観血的に推定されることを提唱した^{19), 20)}。Itoらは運動負荷試験ではなくホルター心電図のモニタリング中の心拍数とPVCの相関を解析しており、その最大心拍数は110bpm前後である。今回この範囲の心拍数ではいずれの例でも運動中のPVCは増加した

(図2)．その意味で今回のPVCと心拍数の関係は、Itoらの分類に従えば正相関を示すといえる．正相関を示すPVCは撃発活動に起因するとされているが²⁰⁾，これは右室流出路起源のPVCが非リエントリー性とされる点に矛盾しない^{6), 7)}．

2. 運動前後での血漿カテコールアミンと血清K⁺濃度

今回の検討では運動負荷試験中，交感神経の活性化の指標とされる血漿カテコールアミン濃度に対して血清K⁺濃度が正の相関を示した(図3)．このように血漿カテコールアミン濃度と血清K⁺濃度の間には密接な関係が認められる²¹⁾．全身の骨格筋は運動強度に応じて循環血液中にK⁺を放出するが，循環血中のK⁺を取り込むうえでの生体で最大のリザーバーでもある．そのK⁺の取り込みは交感神経系で制御されたNa⁺-K⁺ポンプによってなされている^{22)~24)}．すなわち骨格筋細胞の表面膜に存在するNa⁺-K⁺ポンプが交感神経の β 刺激で活性化されると，骨格筋へのK⁺の取り込みによって血清K⁺濃度は低下する²⁵⁾．実際Williamsらは β 遮断剤を前投与することにより運動直後の低K⁺血症(postexercise hypokalemia)が軽減することを確認した²⁴⁾．

今回の検討では運動開始後しばらくは両者は良好な正相関を示したが運動強度が増すにつれて相対的に血清K⁺濃度の増加が鈍化した．これは運動開始後カテコールアミンの増加で活性化され始めたNa⁺-K⁺ポンプによる骨格筋へのK⁺の取り込みによる可能性が示唆される．また運動終了直前に最大値を示した血漿カテコールアミンと血清K⁺濃度は，ともに運動終了後数分以内に急速に低下した(図2)．しかしこの時血清K⁺濃度は相対的に血漿カテコールアミン濃度より顕著な減少を示し(図3)，運動終了数分後の血清K⁺濃度は運動前値より低かった(postexercise hypokalemia)²⁵⁾．このような現象は以前にも我々は確認したが⁹⁾，運動による交感神経の活性化が骨格筋のNa⁺-K⁺ポンプを若干の潜時をもって活性化し，このポンプの活性化は運動終了後もしばらく持続することによると推測される²⁶⁾．

3. 撃発活動とカテコールアミンおよびK⁺濃度

Itoらの分類では心拍数に対して正相関を示すPVCは，遅延後脱分極に基づく撃発活動をその発生原因とすると考えられている^{19), 20)}．この遅延後脱分極の細胞電気生理学的な背景は心筋細胞内のCa²⁺の過負荷状態であるが，細胞外のK⁺濃度も重要である．これは細胞外のK⁺濃度が静止時の細胞膜のコンダクタンスに大きく影響するためである²⁷⁾．遅延後脱分極の原因となる一過性内向き電流が一定量流入した場合，高K⁺血症(背景コンダクタンスが高い状態)では遅延後脱分極の振幅は小さくなり，これが活動電位発生の閾値に到達する可能性は低くなる．実際KチャンネルオープナーであるニコランジルはKコンダクタンスを増加させるが，撃発活動に起因する特発性心室頻拍を抑制することが報告されている²⁸⁾．これに対して低K⁺血症(背景コンダクタンスが低い状態)では，同じ電流量の一過性内向き電流が流入すると遅延後脱分極の振幅が大きくなって発火閾値に達する可能性は高くなる．さらに著しい低K⁺血症ではNa⁺-K⁺ポンプ自体も抑制されて，心筋細胞内のCa²⁺過負荷が促進される²⁹⁾．

今回の運動負荷試験前後のPVCの発生動態は推測の域を出ないが以下のように説明される．運動により増加した血漿カテコールアミンは β 作用によって心筋細胞内のcAMP濃度とCa²⁺流入量の増加をもたらす．これは遅延後脱分極の発生には必須の条件であるが，運動強度が最大に近くなった際の高K⁺血症は上記の理由で遅延後脱分極を抑制する．運動終了直後は残存する心筋細胞内のCa²⁺過負荷と運動直後の低K⁺血症の影響で遅延後脱分極は最も発生しやすい状態となり，撃発活動に起因するPVCが頻発することになる．

従来運動誘発性が指摘されていたもののその詳細は不明であった右室流出路起源のPVCは，血漿カテコールアミン濃度のみならず血清K⁺濃度もあわせて検討し，細胞レベルでの遅延後脱分極の発生機序を考慮することで上記のように運動との関連性を統一的に説明できるものと考えられる．しかし運動に

より変化し、遅延後脱分極にも影響を及ぼす生理的因子はpH、酸素分圧、乳酸値や血糖値などほかにも多数あり³⁰⁾、これらも含めた総合的な評価が必要である。また本研究は症例研究の域を出ず、PVCのない対照群の設定か、今回の症例に β 遮断剤を投与した状態で運動負荷試験を行う比較研究が今後必要であろう。 β 遮断剤の心臓突然死の予防効果はいくつかの大規模臨床試験で周知のところである^{31)~34)}。これは β 遮断作用によるcAMP濃度と Ca^{2+} 流入量の増加の抑制という心筋細胞内の環境変化で従来説明されていた³⁵⁾。しかし今回の検討は心筋細胞内での薬理学的効果に加えて、 β 遮断剤が運動後の低 K^{+} 血症(postexercise hypokalemia)を軽減することも β 遮断剤の心臓突然死予防効果のひとつの機序になりうることを示唆している。

VI. ま と め

右室流出路起源のPVCはその発生機序や運動誘発性において交感神経との関連が常に問題となる。少数例でのケーススタディではあるが、今回の検討からこれらの関係を解く鍵のひとつに血清 K^{+} 濃度が運動前後で急激に変化することの重要性が指摘される。

追記：貴重な助言を頂きました九州大学健康科学センターの大柿哲朗教授に深謝致します。本稿の一部は総務省郵政事業庁高度医療研究の補助による。

〔文 献〕

- 1) Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P : Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med*, 2000 ; 343 : 826 ~ 833
- 2) Holt PM, Wainwright RJ, Curry PVL : Right ventricular outflow tract tachycardia in patients without apparent structural heart disease. *Int J Cardiol*, 1986 ; 10 : 99 ~ 110
- 3) Proclemer A, Ciani R, Feruglio GA : Right ventricular tachycardia with left bundle branch block and inferior axis morphology : clinical and arrhythmological characteristics in 15 patients. *PACE*, 1989 ; 12 : 977 ~ 989
- 4) Goy JJ, Tauxe F, Fromer M, Schlapfer J, Vogt P, Kappenberger L : Ten-years follow-up of 20 patients with idiopathic ventricular tachycardia. *PACE*, 1990 ; 13 : 1142 ~ 1147
- 5) Gill JS, Mehta D, Ward DE, Camm AJ : Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J*, 1992 ; 68 : 392 ~ 397
- 6) Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP : Adenosine-sensitive ventricular tachycardia : evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation*, 1986 ; 74 : 270 ~ 280
- 7) Ritchie AH, Kerr CR, Qi A, Yeung-Lai-Wah JA : Nonsustained ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol*, 1989 ; 64 : 594 ~ 598
- 8) Wu D, Kou HC, Hung JS : Exercise-triggered paroxysmal ventricular tachycardia. A repetitive rhythmic activity possibly related to afterdepolarization. *Ann Intern Med*, 1981 ; 95 : 410 ~ 414
- 9) 金谷庄藏, 藤野武彦, 小宮秀一, 大柿哲朗, 小室史恵, 加治良一, 山口恭子, 熊谷秋三 : 定量的漸増運動負荷中および回復期における血中カテコールアミン・血清カリウム・脂質および血糖の動態. *健康科学*, 1986 ; 8 : 35 ~ 41
- 10) 山口恭子, 藤野武彦, 加治良一, 金谷庄藏, 大柿哲朗, 小室史恵, 満園良一 : LT レベルでの長時間運動負荷による血液生化学動態 : 血清電解質, 酵素の変化とカテコラミンとの関係. *健康科学*, 1987 ; 9 : 117 ~ 123
- 11) 江島準一, 加治良一, 金谷庄藏, 津田泰夫, 大柿哲朗, 藤野武彦 : 自転車エルゴメーター運動負荷時および水泳時における血液生化学動態の比較および α ブロッカーの効果. *健康科学*, 1990 ; 12 : 115 ~ 119
- 12) 大庭百合賀, 下池英明, 久間文明, 小池明広, 金谷英樹, 柳 統仁, 大塚祥司, 大西 康, 植田典浩, 野崎雅彦, 丸山 徹, 加治良一, 金谷庄藏, 藤野武彦, 仁保喜之 : ホルター心電図からみた右室流出路起源の心室性不整脈の発生機序の検討. *心電図*, 1999 ; 19 : 344 ~ 350
- 13) 丸山 徹, 下池英明, 植田典浩, 加治良一, 金谷庄藏, 藤野武彦, 仁保喜之 : 心室性期外収縮と心拍数の相関関係におよぼす心室性期外収縮の発生部位の影響. *心電図*, 1999 ; 19(suppl 1): 33
- 14) Shimoike E, Ueda N, Maruyama T, Kaji Y, Kanaya S, Fujino T, Niho Y : Circadian rhythm of idiopathic ventricular arrhythmia originating from right and left ventricular outflow tract (abst). *PACE*, 2001 ; 24 : 674
- 15) 金谷庄藏, 藤野武彦, 上園慶子, 川崎晃一, 森田ケイ, 宇都宮弘子, 青木理恵, 杉 真弓, 岩村初代, 大柿哲朗 : 健康な学生にみられる不整脈の研究 : 心室性期外収

- 縮と心拍数との関係. 健康科学, 1989 ; 11 : 129 ~ 132
- 16) 金谷英樹, 吉村大輔, 小池明広, 久間文明, 下池英明, 柳 統仁, 大西 康, 植田典浩, 野崎雅彦, 丸山 徹, 加治良一, 金谷庄藏, 藤野武彦, 仁保喜之, 津田泰夫: 右室流出路起源特発性心室性期外収縮により心室細動をきたした一例. 心臓, 1999 ; 31(suppl4) : 72 ~ 77
  - 17) 鎌倉史郎, 片山克彦, 岡野嘉明, 清水 渉, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 下村克朗: 体表面心電図による右室起源特発性心室頻拍の発生部位の推定法. 心電図, 1996 ; 16 : 174 ~ 184
  - 18) Winkle RA : The relationship between ventricular ectopic beat frequency and heart rate. Circulation, 1982 ; 66 : 439 ~ 446
  - 19) Ito M, Maeda Y, Arita M, Ito S, Saikawa T, Omura I, Fujino T, Fukumoto T, Kikuchi Y, Yamada K, Yanaga T : Effects of oral diltiazem on ventricular premature contractions. J Electrocardiol, 1986 ; 19 : 59 ~ 66
  - 20) Ito M, Tsumabuki S, Maeda Y, Arita M, Saikawa T, Ito S, Fujino T, Fukumoto T, Yamada K, Kikuchi Y : Suppression of ventricular premature contractions possibly related to triggered activity by oral diltiazem and atenolol. Jpn Circ J, 1987 ; 51 : 217 ~ 229
  - 21) Vincent HH, Boomsma F, Man in't Veld AJ, Derkx FHM, Wenting GJ, Schalekamp MADH : Effects of selective and nonselective β -agonists on plasma potassium and norepinephrine. J Cardiovasc Pharmacol, 1984 ; 6 : 107 ~ 114
  - 22) Akaike N : Sodium pump in skeletal muscle : central nervous system-induced suppressoin by α -adreno-receptors. Science, 1981 ; 213 : 1252 ~ 1254
  - 23) Akaike N, Hirata A, Kiyohara T, Oyama Y : Neural regulation on the active sodium-potassium transport in hypokalaemic rat skeletal muscles. J Physiol (Lond), 1983 ; 341 : 245 ~ 255
  - 24) Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, Landsberg L, Young JB, Silva P, Epstein FH : Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. N Engl J Med, 1985 ; 312 : 823 ~ 827
  - 25) Brown MJ, Brown DC, Murphy MB : Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. N Engl J Med, 1983 ; 309 : 1414 ~ 1419
  - 26) Langer GA : The 'sodium pump lag' revisited. J Mol Cell Cardiol, 1983 ; 15 : 647 ~ 651
  - 27) Aronson RS : Delayed afterdepolarizations and pathological states. In Cardiac Electrophysiology, ed by Rosen MR, Janse MJ, Wit AL, Futura, New York, 1990 ; 303 ~ 322
  - 28) Kobayashi Y, Miyata A, Tanno K, Kikushima S, Baba T, Katagiri T : The effects of nicorandil, a potassium channel opener, on idiopathic ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol, 1998 ; 32 : 1377 ~ 1383
  - 29) Kléber AG : Sodium-potassium pumping. In Cardiac Electrophysiology, ed by Rosen MR, Janse MJ, Wit AL, Futura, New York, 1990 ; 37 ~ 54
  - 30) Coetzee WA, Opie LH : Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. Circ Res, 1987 ; 61 : 157 ~ 165
  - 31) BHAT Study Group : A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction : mortality results. JAMA, 1982 ; 247 : 1707 ~ 1714
  - 32) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med, 1996 ; 334 : 1349 ~ 1355
  - 33) CIBIS-II Investigators and Committees : The cardiac insufficiency bisoprolol study II: a randomized trial. Lancet, 1999 ; 353 : 9 ~ 13
  - 34) MERIT-HF Study Group : Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. Lancet, 1999 ; 353 : 2001 ~ 2007
  - 35) Opie LH, Yusuf S : Beta-blocking agents. In Drugs for the Heart, ed by Opie LH, Gersh BJ, Saunders, Philadelphia, 2001 ; 1 ~ 32