

新しい経口強心薬の選択：
心拍数、不整脈に及ぼす影
響からみた検討

How to select newly-
developed oral inotropic
agents: An evaluation
based on their effects on
heart rate and arrhyth-
mias

福田 恵一
半田俊之介
小川 聡
中村 芳郎
川村 陽一

Keiichi FUKUDA
Shunnosuke HANDA
Satoshi OGAWA
Yoshiro NAKAMURA
Youichi KAWAMURA

Summary

The possible chronotropic and arrhythmogenic effects of newly-developed oral inotropic agents were studied in 60 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (NYHA class II~IV). Changes in heart rates and the incidence of arrhythmias were evaluated using ambulatory electrocardiography. Denopamine 30 and 60 mg (β_1 agonist), xamoterol 200 and 400 mg (β_1 partial agonist) and OPC-8212 60, 90 and 120 mg (non-catecholamine) were sequentially administered for 10 ± 2 months.

Denopamine slightly increased heart rate throughout the day. Denopamine 60 mg caused excessive tachycardia in patients with atrial fibrillation, and could be used without digoxin. With xamoterol, maximum heart rate decreased during the daytime, while heart rate increased at night. Xamoterol was highly effective in patients with atrial fibrillation who not only had excessive tachycardia during exercise but marked bradycardia at night. Xamoterol increased the severity of heart failure in two patients who belonged to NYHA class IV, whose heart rates at rest had exceeded 100 beats/min. OPC-8212 did not affect heart rate, and was considered an ideal inotropic agent. None of these agents aggravated arrhythmias or caused sustained ventricular tachycardia.

It was concluded that not only the severity of heart failure but the chronotropic and arrhythmogenic effects should be considered when choosing inotropic agents.

Key words

Heart rate Arrhythmia Denopamine Xamoterol OPC-8212

慶応義塾大学医学部 内科呼吸循環科
東京都新宿区信濃町 35 番地 (〒160)

Cardiopulmonary Division, Department of Medicine,
Keio University, Shinanomachi 35, Shinjuku-ku,
Tokyo 160

Received for publication March 20, 1989; accepted July 21, 1989 (Ref. No. 36-K32)

はじめに

慢性心不全に対する薬物治療の主体はジギタリス, 利尿剤, 血管拡張薬である。しかしジギタリスの強心作用は軽度で, 治療域と中毒域の近接, 致死的不整脈の惹起など, 問題が残る¹⁾。近年, 新しい経口強心薬が次々と開発され, 治療の幅を広げているが²⁾, これらの薬剤の薬理学的性質, 作用機序は一様ではない。しかし, どの薬剤をどのような症例に用いるべきかについては, 必ずしも明確にされていない。さらに心不全治療のための収縮性増強は, 時に不整脈を誘発し, 急死を招く危険をはらんでいる。

本研究では最近開発された強心薬を心不全の病態に応じて選択するにあたって, 各薬剤の心拍数および不整脈に及ぼす影響を, chronotropism の観点から若干の考察を加えた。

対象と方法

最近開発され, 心収縮力を改善することが確認されている経口強心薬の中から, β agonist の一つである denopamine³⁻⁵⁾, β partial agonist の一つである xamoterol⁶⁻⁸⁾, non-catecholamine系といわれる OPC-8212⁹⁻¹¹⁾ を対象とし, 以下の観察を行った。これらの薬剤が心拍数, 不整脈に及ぼす影響は, 厚生省特定疾患特発性拡張型心筋症調査研究班の診断基準を満たす拡張型心筋症 60 例について検討した。この検討の目的には, 投与前すでに心室頻拍が認められた症例も採用した。失神発作の既往のある場合は除外した。年齢は 31 歳から 85 歳まで (平均 54.1 歳), 男性 45 例, 女性 15 例である。NYHA による重症度は II 度 25 例, III 度 27 例, IV 度 8 例, 薬剤投与前の調律は正常洞調律 42 例, 心房細動 18 例であった。検討のための症例を, 重症度が一致するように 20 例ずつの 3 群に分けた。原則として外来治療例を用いたが, NYHA IV 度の症例は入院治療例である。既に服用中のジギタリス薬, 利尿剤, 血管拡張薬は, 本研究中, 用量を変更せず継続した。

薬剤投与前の観察期 4 週間の後に, おのおのの群で最小の用量 (denopamine 30 mg, xamoterol 200 mg, OPC-8212 60 mg) の投与を開始した。その後 4 週ごとに投与量を増量し, denopamine 群では 60 mg, OPC-8212 群では 90 mg, xamoterol では 400 mg とした。OPC-8212 群ではさらに 120 mg まで増量した。薬剤投与前および作用の安定した各投与量の 3 週目に, Marquett 製 24 時間ホルター心電計による検討症例の検査を行い, 最大, 平均, 最小心拍数の日内変動および不整脈の解析を行った。最大, 最小心拍数は各時刻から 10 秒ごとに区切って計測し, 算出した。この際二連発以上の不整脈は心拍数から除外し, 単発の不整脈および正常心拍のみにつき検討した。平均心拍数は各 1 時間ごとの単発の不整脈, および正常心拍の総心拍数をその出現時間で割ることにより算出した。心室性期外収縮数, 心室頻拍の頻度, 持続の増減により, 不整脈の評価を行った。薬剤の不整脈に与える影響を 24 時間心電図記録により評価する方法として, 増悪は Velebit らの診断基準¹²⁾, 緩解は Morganroth らの診断基準^{13,14)} によった。すなわち, 増悪は対照期に比し, ① 心室性期外収縮が対照期に 24 時間で 1,000 拍以上の症例では 4 倍以上の増加, 対照期 1,000 拍以下の症例では 1,000 拍以上の増加, ② 心室頻拍の 10 倍以上の増加, ③ 対照期には認められなかった持続性心室頻拍 (持続 1 分以上の心室頻拍と定義) の出現のうち, 1 個以上を満たした場合とした。緩解は対照期に比し, ① 83% 以上の心室性期外収縮の減少, ② 75% 以上の couplet の減少, ③ 65% 以上の心室頻拍の減少の, すべてを満たした場合とした。3 薬剤のポンプ機能に対する効果について本検討では特に触れることを避けた。一部の特記すべき症例についてのみ, 自覚症状が NYHA 機能分類で 1 群以上の変動があった場合, 胸水貯留が見られなかったものから見られるようになった場合, またはその逆の場合のみを, ポンプ機能の変化としてとり上げた。

結 果

1. 検討症例の心拍数日内変動に及ぼす3種薬剤の影響

1. Denopamine

洞調律例 (Fig. 1) では 30 mg 投与で平均心拍数に 4~14 心拍の増加を認めた. 心拍数は服薬後効果が最大となる 1~3 時間に相当する 13 時~15 時, 21 時~23 時, 8 時~10 時の時間帯で, より増加していた. 60 mg 投与でこの傾向は顕著となった.

ジギタリス服用中の心房細動例 (Fig. 2) に対し, denopamine 60 mg の投与により, 平均心拍数は 16~32 心拍の上昇を認めた. これらの症例でジギタリスに代わりに denopamine の単独使用を試みたが, 患者が動悸を訴えたため中止した.

安静時心拍数が 50 / 分以下の心房細動症例では, 心拍数の著しい上昇を伴わず, 動悸などの症状もなかった.

2. Xamoterol

洞調律例 (Fig. 3) では夜間に, 最大, 平均および最小心拍数がいずれも上昇した. 200 mg 投与では 5~7 心拍, 400 mg 投与では 8~9 心拍の増加がみられた. 昼間は, 平均および最小心拍数に有意な変化を認めなかった. しかし最大心拍数は低下し 400 mg 投与で毎分 10~16 心拍の減少を認めた. その結果, 最大心拍数は 90~95 / 分となり, 労作などに伴う心拍数の過度の上昇は抑制された. 24 時間全体を通して, 心拍数の変動の幅は縮小した.

安静時の心拍数が既に増加している NYHA IV 度の 2 症例では, 投与によって心拍数が減少し, 自覚症状の増悪と胸水貯留を認め, 臨床的に

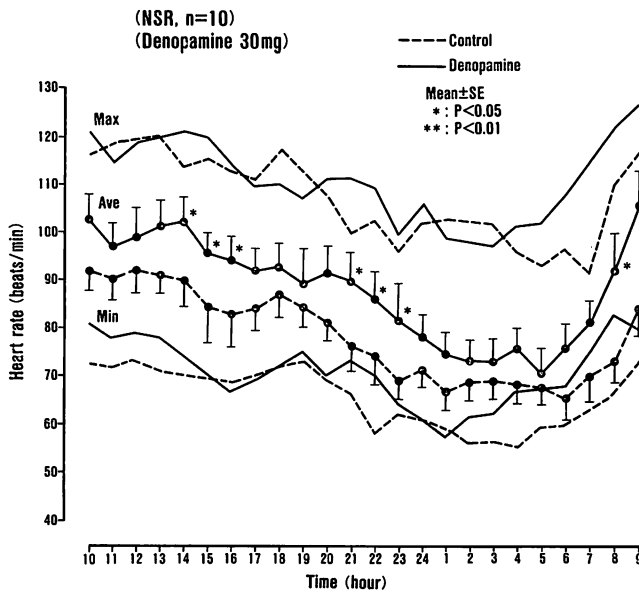


Fig. 1. Daily heart rate profiles with the administration of denopamine (30 mg) in patients with normal sinus rhythm.

Heart rate increases at 8~10:00, 13~15:00 and 21~23:00, i.e., 1~3 hours after receiving denopamine, when its blood concentration is relatively elevated.

MAX=maximum heart rate; AVE=average heart rate; MIN=minimum heart rate; NSR=normal sinus rhythm.

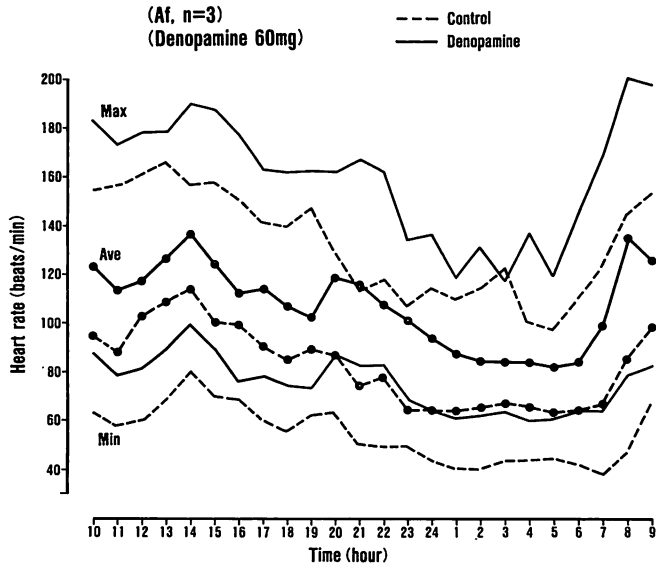


Fig. 2. Daily heart rate profiles with the administration of denopamine (60 mg) in patients with atrial fibrillation.

All the patients represented in this figure received digitalis and denopamine.

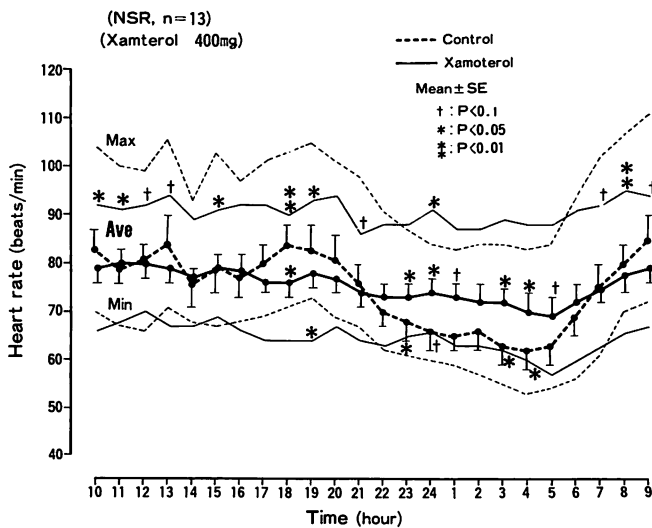


Fig. 3. Daily heart rate profiles with the administration of xamterol (400 mg) in patients with normal sinus rhythm.

Maximum, average and minimum heart rates increase from 23:00 to 7:00. Maximum heart rate decreases significantly during the daytime, indicating that xamterol prevents excessive tachycardia during exercise.

心不全は悪化したと判定された。

心房細動例では洞調律例に比べ、非投薬時の心拍数日内変動幅が大きく、最大心拍数は高く、最小心拍数は低かった。Xamoterol 投与により夜間の最大、平均、最小心拍数は5~8心拍/分増加した(Fig. 4)。昼間の最小心拍数は変化しないものの、最大心拍数が120~130/分を越える場合には、心拍数の増加を抑制する効果が見られた。心房細動例における心拍数安定化作用は、洞調律例より著しかった。

夜間の著明な徐脈と昼間労作時の著しい頻脈を伴う心房細動1例では、ジギタリスのみによる治療は困難であった。Xamoterol 投与により著しい頻脈、徐脈は消失し心不全症状も改善した。

3. OPC-8212

洞調律例(Fig. 5)では60mg投与時に最小、平均心拍数に1~4心拍程度の軽度な増加が見られたが、有意ではなかった。通常用量の120mg

まで薬剤を増量しても、心拍数には有意な変動を見なかった。

2. 不整脈におよぼす影響

1. 心室性期外収縮

対照期の心室性期外収縮の数により、24時間で1,000拍以上の症例と、1,000以下の症例とに分け、対照期の期外収縮数との差で表示した。

1) Denopamine(Figs. 6, 7): 対照期1,000拍(24時間)以下の症例では、1,000拍以上の増加は見られなかった。対照期1,000拍(24時間)以上の症例では、4倍以上の増加を認めた症例はなかった。1例で心室性期外収縮数が83%以上減少し、緩解が見られた。

2) Xamoterol(Fig. 8): 対照期1,000拍以下の症例の中では、2例に1,000拍以上の増加を認めた。対照期1,000拍以上の症例では、4倍以上の増加はなかった。2例で83%以上の減少をみた。

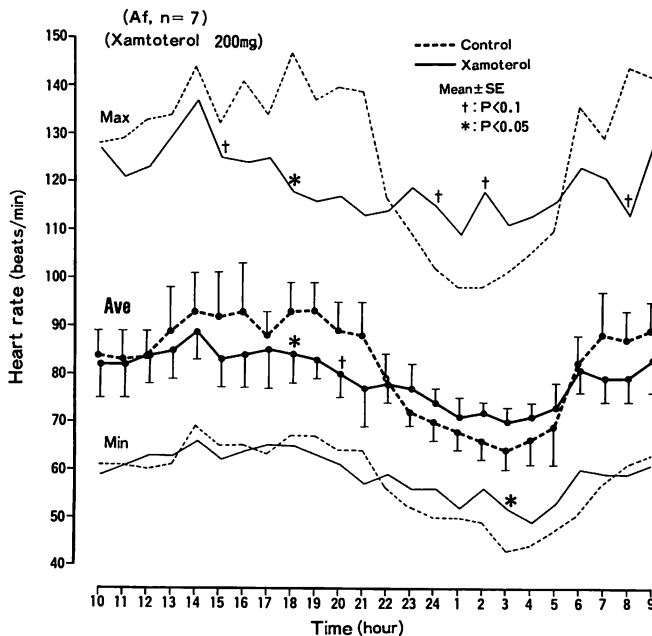


Fig. 4. Daily heart rate profiles with the administration of xamoterol (200 mg) in patients with atrial fibrillation.

The stabilizing effect of xamoterol on heart rate is more marked in patients with atrial fibrillation than in those with normal sinus rhythm.

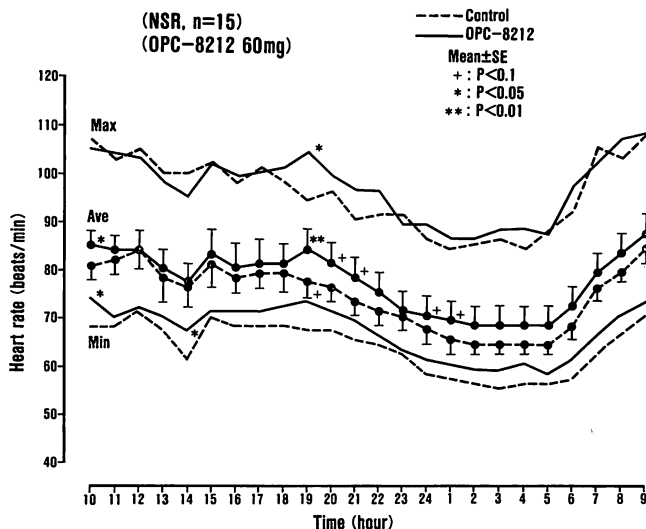


Fig. 5. Daily heart rate profiles with the administration of OPC-8212 (60 mg) in patients with normal sinus rhythm.

OPC-8212, a non-catecholamine inotropic agent, does not significantly affect the daily heart rate profile.

3) OPC-8212 (Fig. 9): 対照期 1,000 拍以下の症例では, 1,000 拍以上の増加を認めたのは 60 mg 投与時の 1 例のみで, その症例も 120 mg 増量では増加を見なかった. 対照期 1,000 拍以上の症例では 4 倍以上の増加を見た症例はなかった. 1 例で 83% 以上の減少を認めた.

2. 心室頻拍

1) Denopamine: 持続頻拍を認めた症例, および心室頻拍の回数が 10 倍以上増加した症例はなかった. 頻度が最も増加した症例では 2.3 倍 (3 回から 7 回) であった. それ以外の症例では頻度の増加はなかった.

2) Xameterol: 持続頻拍を認めた症例, および心室頻拍の回数が 10 倍以上増加した症例はなかった. 最も変化した症例として, 1) 対照時 couplet のみであったのが, 200 mg 時に 3 連発 9 回を認めた, 2) 対照時 3 連発 1 回を認めたが, 400 mg 投与時に心室頻拍 8 回を認めた 2 例をあげることができる. その他の症例では心室頻拍の頻度増加はなかった. 1 例で対照時 13 回見られた

心室頻拍が 2 回 (200 mg 時), 0 回 (400 mg 時) となり, 65% 以上の減少を見た.

3) OPC-8212: 持続頻拍を認めた症例, および心室頻拍の回数が 10 倍以上増加した症例はなかった. 心室頻拍が 65% 以上減少した症例もなかった.

3. 研究期間中の死亡

本研究期間中, 心不全死 2 例, 突然死 2 例を認めた. 心不全死 2 例はいずれも NYHA IV 度で投薬を開始した症例で, その内訳は, 1) denopamine 投与開始後 II 度まで回復し, 15 ヶ月後に院内死亡, および 2) OPC-8212 開始後 III 度まで回復し, 2 ヶ月後に院内死亡の 2 例であった.

突然死の 2 例はいずれも不整脈死と考えられ, 1) denopamine 開始後 21 ヶ月目に死亡した例, および 2) OPC-8212 開始後, 3 週間目に死亡した例であった. この 2 例では投与前に心室頻拍をおのおの 7 回, 8 回ずつ認めた.

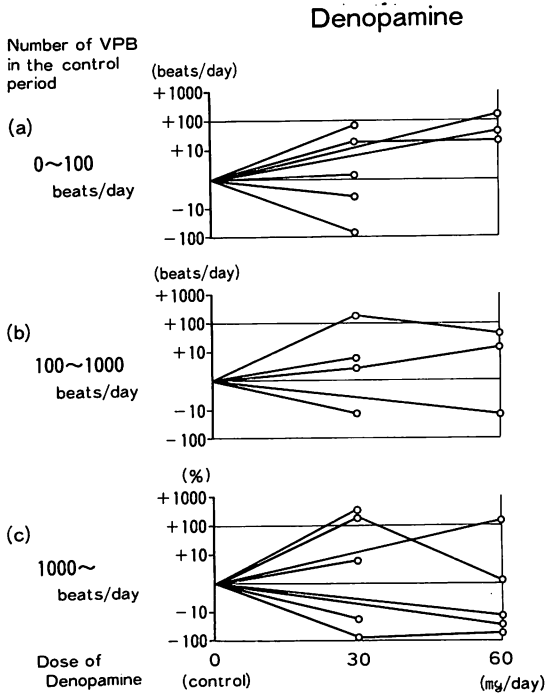


Fig. 6. Changes in the number of ventricular premature beats with the administration of denopamine.

The patients were categorized in 3 groups according to the number of ventricular premature beats during the control period: (a) less than 100 beats/day, (b) from 100 to 1000 beats/day and (c) more than 1000 beats/day. Numbers indicate the differences between the control and therapeutic periods.

VPB=ventricular premature beats.

考 按

近年開発された phosphodiesterase 阻害薬 amurinone は、基礎的検討では、優れた強心作用を示した。しかし臨床的に、短期、長期投与の効果検討では、鬱血性心不全の予後を改善しなかった¹⁵⁻¹⁸。不全心に対し強心薬を用いることは“痩せ馬に鞭打つ”結果となり、予後改善は望めないとの議論もある^{19,20}。しかし現在開発されつつある数種類の新しい強心薬は、おのおの作用機序が異なる²⁾。これらの強心薬の有用性について

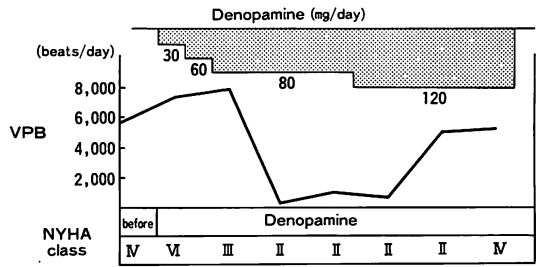


Fig. 7. Time course of NYHA class and the number of ventricular premature beats in patients with long-standing denopamine administration.

Denopamine improved the clinical conditions from NYHA class IV to class II. Despite the increment of denopamine, ventricular premature beats decrease. Ventricular premature beats, however, increase in accordance with the exacerbation of heart failure.

NYHA=New York Heart Association; VPB=ventricular premature beats.

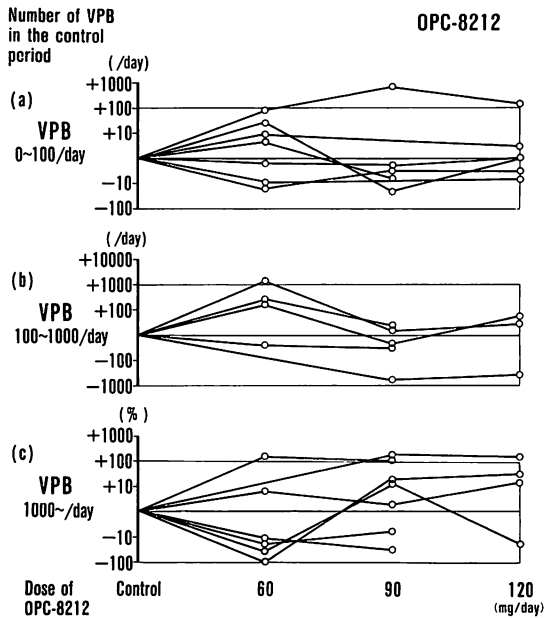


Fig. 8. Changes in the number of ventricular premature beats with the administration of xamoterol.

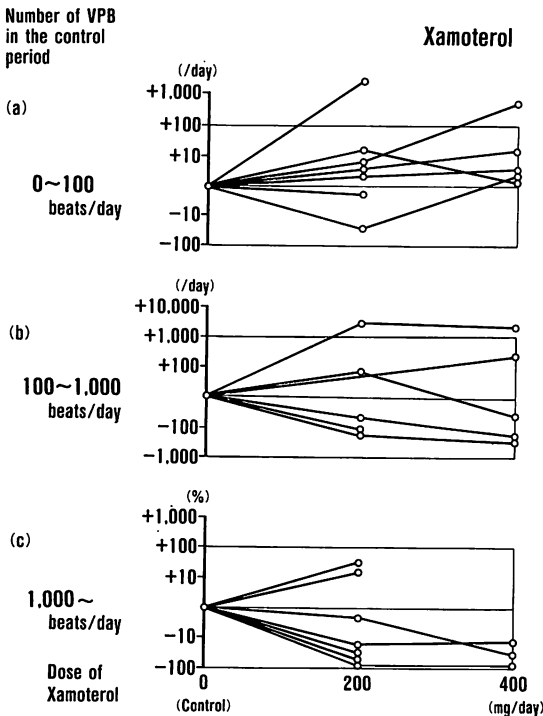


Fig. 9. Changes in the number of ventricular premature beats with the administration of OPC-8212.

は今後慎重に判断を下すべきである。

強心薬としての β stimulant は, isoproterenol に代表されるように, 心臓では心筋収縮力増強, 心拍数増加, 房室伝導促進, 心筋酸素消費量増加, 不整脈誘発などの作用を示し, 血管系の拡張を来す. ここで問題なのは心拍数の増加であり, それによって心筋エネルギー消費量が増加するため, 冠動脈疾患では虚血が進展し, 心筋代謝の悪化を招くばかりでなく, 拡張期の短縮により心室の血液充満が減少し, 一回拍出量を減らし, 心不全を増悪させる可能性がある. また isoproterenol の効果には tachyphylaxis あるいは tolerance があることが知られ, 細胞膜 β receptor の down regulation²¹⁾ によるとされている. このため β stimulant は慢性的に投与する経口強心薬として不適當であると考えられてきた.

β receptor を介する効果の薬理学的研究により, β receptor には β_1 と β_2 の subtype があり, 心収縮力に係わるのは β_1 receptor であるが, 心拍数増加には β_1 β_2 receptor の両方が関わっていることが明らかにされた²²⁾. 純粋な β_1 agonist を作れば心筋収縮力増強は起こるが, β_1, β_2 receptor のいずれをも刺激する isoproterenol に比し, 心拍数増加作用は少なくなる可能性がある.

Denopamine, xamoterol はともに β_1 receptor 選択性の高いことが知られ, その内因性交感神経刺激作用はおおの 76%, 43% である (Fig. 10)²³⁾. Denopamine は full agonist に近い薬理作用を持ち, 単回投与では isoproterenol に近い心収縮力増加を示すとされている²⁴⁾. Xamoterol は β_1 partial agonist であり, 血液中の catecholamine 濃度が低い場合には弱い刺激薬として働く. Catecholamine 濃度が高くなると, receptor を占拠しているため, 本来の catecholamine の作用を抑制し, blocker として働く. したがって安静時および軽い労作では心収縮力を増強し, 激しい運動の時には心収縮力を抑制する²⁵⁾. OPC-8212 はこれと異なり, non-catecholamine 系の強心薬である. 作用機序はいまだ明らかではないが, モルモット単一分離心筋細胞における実験では, 外向きカリウム電流の抑制と遅い内向き電流

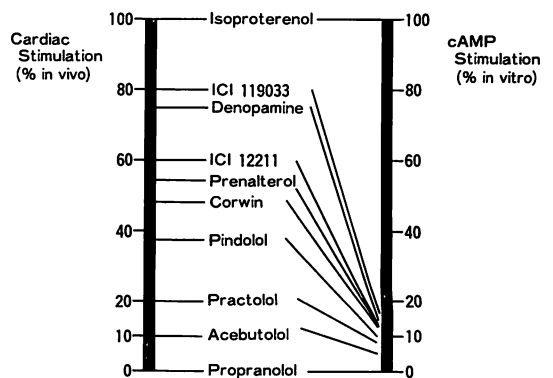


Fig. 10. Intrinsic sympathetic activity of beta adrenoceptor agonists (Opie L, et al.: The heart, Grune & Stratton, London, 1984. pp 270-271).

の増大により細胞内カルシウム濃度の増大をもたらす、陽性変力作用を示すとされている²⁶⁾。

強心薬の心拍数日内変動に及ぼす影響という観点から見ると、denopamine は低用量の投与では臨床的に問題となる心拍数増加は生じないが、60 mg に増量すると心拍数は明らかに上昇する。したがって心拍数増加を起こさないという点からは、30 mg 投与までが望ましい。心房細動例のうちでは、徐拍型の房室伝導低下例では心拍数増加を生じ、好ましい影響を及ぼす。心不全に徐拍型心房細動を合併した症例ではジギタリスの使用が制限されるが、denopamine を併用することにより徐脈の防止が可能である。頻拍例では 60 mg 以上の投与で過度の頻脈を来す可能性が高く、ジギタリスとの併用が必要であろう。

Xamoterol は夜間の心拍数を軽度上昇する。昼間の運動などによる過度の心拍数増大を抑制し、冠動脈疾患では虚血の発生を防止する。しかし安静時には血中 catecholamine 濃度が上昇している末期重症心不全、たとえば NYHA IV 度の症例²⁷⁾では、抑制効果のみが現れて心不全を増悪した。Xamoterol の適応は、心不全のうち、NYHA III 度までの症例と考えられた。特に心拍数に対する dual effect から、虚血性心疾患に伴う軽症心不全は良い適応である。

OPC-8212 は denopamine, xamoterol と比較して心拍数に及ぼす影響は少ない。すなわち inotropism と chronotropism を分離して使用することのできる適応範囲の広い強心薬である。

近年種々の経口強心薬が開発された。作用機序が異なるため、本研究で示したごとく、chronotropism に及ぼす影響にも差が認められた。心不全を管理治療するためには、原因疾患、臨床的重症度、心筋収縮性低下の程度ばかりではなく、心拍数の日内変動、心房細動の有無を観察し、病態に応じた至適強心薬を選択する必要がある。

本研究では Velebit ら¹²⁾および Morganroth ら^{13,14)}の基準により各強心薬の不整脈誘発性について評価した。いずれの薬剤も、通常使用量では

不整脈を著しく増悪する傾向はなかった。心室性期外収縮に関しては、どの薬剤でも増減相なかばにして一定の傾向はなかった。本研究における薬剤投与量は、いずれも従来の諸検討により心機能改善効果の認められた通常量であった。今回得られた成績から、通常使用量では不整脈誘起性はほとんどないと判断した。より大量に使用した場合、あるいは肝機能や腎機能の低下した症例の場合については、今後さらに検討しなければならない。

突然死した 2 例では denopamine, OPC-8212 が何らかの影響を及ぼした可能性が否定できない。しかし服薬中のホルター心電図で心室頻拍の増悪が見られていないこと、拡張型心筋症と診断されて 5 年以上経過している症例であることから、自然経過であるとも考えられる。自験 82 症例の予後調査^{28,29)}では、診断時点からの生存率は 1 年 83%、5 年 60% であり、死亡例のうち 59% が不整脈死と推測される突然死であった。今回の平均 10.4 ヶ月の観察で 4 例の死亡は自験例の予後成績と比較して悪いものではない。虚血性心疾患による心不全を主たる対象症例とした場合に、amurinone 投与の検討でみられた予後の著しい悪化とは異なる^{17,18)}。症状の改善に伴う quality of life の向上ばかりでなく、生命予後の延長が得られることが望ましいが、この点に関しては結論を得ていない。

心不全患者の治療の際に強心薬の有用性に対する期待は大きいですが、残された問題も多い。経口 β stimulant 長期投与による receptor の down regulation が予後を絶対的に悪化するか否かも、検討すべき問題であろう。

要 約

近年の新しい強心薬は心不全治療の幅を広げた。しかしどの薬剤をどのような症例に用いるかについては、必ずしも明確な基準がない。心不全改善効果が既に確立している 3 種の薬剤について、心拍数および不整脈に及ぼす影響を検討した。NYHA 分類 II~IV 度の拡張型心筋症 60 例

を3群に分け, β agonist (denopamine), β partial agonist (xamoterol), non-catecholamine 強心薬 (OPC-8212) を平均 10 ± 2 ヲ月間投与し, ホルター心電図を反復施行して心拍数の日内変動と不整脈の有無を対比した.

Denopamine により平均心拍数は軽度上昇した. NYHA II~IV 度の症例で心機能の改善をみた. Denopamine 単独では頻脈性心房細動例の心拍数調節は出来なかった.

Xamaterol では夜間の心拍数が上昇し, 昼間の最大心拍数は減少した. III 度例で心不全は改善したが, 安静時心拍数が既に増加している IV 度例ではむしろ増悪した. 徐脈と頻脈を伴う心房細動例では有効であった.

OPC-8212 は NYHA II~IV 度例で有効であった. Denopamine に比し効果は弱かった. 心拍数への影響はなかった. いずれの薬剤も不整脈の増悪は認めなかった.

心不全を管理治療するために経口強心薬を投与する際には, 心不全の重症度ばかりでなく, 心拍数調節作用や不整脈誘発の可能性を考慮した上で, 至適薬剤を選択すべきである.

文 献

- 1) Selzer A: Digitalis in cardiac failure: Do benefits justify risks? *Arch Intern Med* **141**: 18-20, 1981
- 2) Endoh M: Mechanism of action of novel inotropic agent. *Shinzo* **18**: 725-735, 1986 (in Japanese)
- 3) Fukuda K, Handa S, Ohnishi S, Ogawa S, Yamazaki H, Nakamura Y: The assessment of the arrhythmogenicity of a newly synthesized inotropic agent, TA-064, in clinical cases. *Resp & Circ* **34**: 783-789, 1986 (in Japanese)
- 4) Kino M, Hirota Y, Yamamoto S, Sawada K, Moriguchi M, Kotaka M, Kubo S, Kawamura K: Cardiovascular effects of newly synthesized cardiotonic agents (TA-064) on normal and diseased hearts. *Am J Cardiol* **51**: 802-810, 1983
- 5) Nagao T, Ikeo T, Murata S, Satoh K, Nakajima H: Cardiovascular effects of a new positive inotropic agent, (TA-064) in the anesthetized dog and guinea pig hearts. *Jpn J Pharmacol* **35**: 415-423, 1984
- 6) Fukuda K, Handa S, Ogawa S, Nakamura Y, Kawamura Y: Usefulness of OPC-8212, an inotropic agent, in patients with chronic congestive heart failure: A multiple doses evaluation on its effect and arrhythmogenesis. *Resp & Circ* **36**: 1125-1131, 1988 (in Japanese)
- 7) Inoue M, Kim BH, Hori M, Tsuneoka Y, Matsu- bara N, Kamada T, Kodama K, Naka M, Nanto S, Higashino Y: Oral OPC-8212 for the treatment of congestive heart failure. *Heart & Vessels* **2**: 166-171, 1986
- 8) Sasayama S, Inoue M, Asanoi H, Kodama K, Hori M, Sakurai T, Kawai C: Acute hemodynamic effects of a new inotropic agents, OPC-8212, on severe congestive heart failure. *Heart & Vessels* **2**: 23-28, 1986
- 9) Fukuda K, Handa S, Ogawa S, Nakamura Y, Kawamura Y: Assessment of chronotropic effect and arrhythmogenesis on β_1 -partial agonist (xamoterol) in chronic heart failure. *Resp & Circ* **36**: 1227-1233, 1988 (in Japanese)
- 10) Molajo A, Coupe MO, Bennett DH: Effect of Corwin (ICI 118,587) on resting and exercise heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *Br Heart J* **52**: 392-395, 1984
- 11) Rousseau MF, Pouleur H, Vincent MF: Effects of a cardioselective beta 1-adrenoceptor partial agonist (Corwin) on left ventricular function and myocardial metabolism in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* **51**: 1267-1274, 1983
- 12) Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Gra- boys TB: Aggravation and provocation of ven- tricular arrhythmia by antiarrhythmic drugs. *Cir- culation* **65**: 886-894, 1982
- 13) Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB: Limitations of routine long-term electrocardio- graphic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* **58**: 408-414, 1978
- 14) Michelson EL, Morganroth J: Spontaneous vari- ability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Cir- culation* **61**: 690-695, 1980
- 15) Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, Carabello BA: Effects of amurinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation* **62**: 28-34, 1980
- 16) LeJemtel TH, Keung E, Sonnenblick EH, Ribner HS, Matsumoto M, Davis R, Schwartz W, Alousi AA, Davolos D: Amurinone: A new non-glyco-

- sidic, non-adrenergic cardiotoxic agent effective in the treatment of intractable myocardial failure in man. *Circulation* **59**: 1098-1104, 1979
- 17) Muskin CS, Forman R, Klein NA, Sonnenblick EH, Lejemtel TH: Long-term amurinone therapy in patients with severe heart failure: Drug-dependent hemodynamic benefits despite progression of the disease. *Am J Med* **72**: 113-118, 1982
 - 18) Siegel LA, Lejemtel TH, Strom J, Maskin C, Forman R, Frishman W, Wexler J, Ribner H, Sonnenblick EH: Improvement in exercise capacity despite cardiac deterioration: Non-invasive assessment of long-term therapy with amurinone in severe heart failure. *Am Heart J* **106**: 1042-1047, 1983
 - 19) Lejemtel TH, Sonnenblick EH: Should the failing heart be stimulated? *N Engl J Med* **310**: 1384-1385, 1984
 - 20) Katz AM: A new inotropic drug: Its promise and caution. *N Engl J Med* **299**: 1409-1410, 1978
 - 21) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB: Decreased catecholamine sensitivity and β adrenergic receptor density in failing hearts. *N Engl J Med* **307**: 205-211, 1982
 - 22) Liang BT, Molinoff PB: Beta adrenergic receptor subtypes in the atria: Evidence for close coupling of beta-1 and beta-2 adrenergic receptors to adenylate cyclase. *J Pharmacol Exper Therap* **238**: 886-892, 1987
 - 23) Opie L: *The heart*. Grune & Stratton, London, 1984, pp 270-271
 - 24) Yokoyama H, Yanagisawa T, Taira N: Details of mode and mechanism of action of denopamine: A new orally active cardiotoxic agent with affinity for β_1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* **12**: 323-331, 1988
 - 25) Sato H, Inoue M, Matsuyama T, Ozaki H, Shimazu T, Takeda H, Ishida Y, Kamada T: 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**: 213-21, 1987
 - 26) Iijima T, Taira N: Membrane current changes responsible for the positive inotropic effect of OPC-8212, a new positive inotropic agent, in single ventricular cells of the guinea pig heart. *J Pharmacol Exper Therap* **240**: 657-662, 1987
 - 27) Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **40**: 453-462, 1978
 - 28) 半田俊之介, 福田恵一: 特発性拡張型心筋症の臨床像と予後. 日本内科学会総会, 1987年4月
 - 29) 半田俊之介, 福田恵一: (シンポジウム)慢性重症心不全の治療の現状と問題点. 第65回国際胸部医学会日本支部会, 1986年10月