

慢性心不全に対する β 遮断薬療法は
どこまで確立されたか

How and to What Extent Has Beta-Blocker Treatment Been Established for Chronic Heart Failure?

横田 慶之

Yoshiyuki YOKOTA, MD, FJCC

Abstract

Over the past 20 years, the concept of chronic heart failure has changed. The activation of neurohumoral system is important in worsening the chronic heart failure. Therefore, it is reasonable to block the effect of the renin-angiotensin system and sympathetic nervous system on the heart for treatment of heart failure.

Many studies have demonstrated that angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors reduce the level of angiotensin II and plasma norepinephrine, and improve long-term hemodynamics and survival in patients with chronic heart failure. However, despite the wide use of ACE inhibitors, the prognosis of chronic heart failure remains poor.

Although β -blockers can block the effect of sympathetic nervous system activity, these agents had not been used for the treatment of chronic heart failure because of its negative inotropic action. In 1975, Waagstein and associates described functional improvement in seven patients receiving β -blocker. Subsequently, many workers have examined the therapeutic efficacy of β -blockers in the treatment of chronic heart failure.

Eleven studies reported the long-term effect of β_1 -selective β -blocker without intrinsic sympathetic activity including metoprolol and bisoprolol, and 14 studies were performed using β -blockers with vasodilator properties including bucindolol and carvedilol. These studies predominantly included patients with dilated cardiomyopathy, although some also included patients with ischemic heart disease. Most but not all of these studies showed beneficial effects on symptoms, hemodynamics and morbidity in both dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease. Vasodilating β -blockers may provide an additional useful effect compared to β -blockers without vasodilator properties. However, direct comparisons between β -blockers with and without vasodilator properties on clinical efficacy have not yet been made.

The effect of β -blockers on survival was investigated in five controlled trials. Although these studies suggested a beneficial effect of β -blockers on survival in chronic heart failure, the effect has not yet been conclusively determined especially in patients with chronic heart failure due to ischemic heart disease.

Some investigators are proposing the use of β -blockers in chronic heart failure to ameliorate the harmful effect of excess sympathetic stimulation, but the exact mechanisms of β -blockers are uncertain.

Although a large number of studies have demonstrated the usefulness of β -blocker treatment for chronic heart failure, many unsolved problems such as the exact mechanisms of beneficial effect, usefulness for ischemic heart disease, and the optimal agent and dose for treatment remain. Further studies are needed to establish this treatment.

Key Words

Beta-blocker treatment, Chronic heart failure, Dilated cardiomyopathy, Ischemic heart disease, Prognosis

神戸大学医学部 保健学科: 〒654-01 神戸市須磨区友が丘 7-10-2

Health Science, Kobe University School of Medicine, Kobe

Address for reprints: YOKOTA Y, MD, FJCC, Health Science, Kobe University School of Medicine, Tomogaoka 7-10-2, Suma-ku, Kobe 654-01

Manuscript received May 27, 1996

はじめに

心不全治療の基本は原因を取り除くことにあるが、原因療法が困難である場合も少なくなく、このような場合には心不全に対する対症療法が行われる。対症療法としては一般療法に加えて、古くよりジギタリスや利尿薬による薬物療法が行われてきた。しかしながら、これら薬剤による治療にもかかわらず心不全患者の予後は不良であり¹⁻⁶⁾、Framingham Study⁷⁾でも心不全をきたした患者の5年生存率は約50%にすぎなかった。

近年、安全域が狭いジギタリスの短所を補うべく、catecholamine 製剤、フォスフォジエステラーゼ (PDE) 阻害薬をはじめとする多くの強心薬が開発された。これらが強力な強心作用を有することは周知の事実であるが⁷⁻¹³⁾、これら強心薬の長期予後に対する有用性に関しては悲観的な報告が大部分である¹⁴⁻¹⁸⁾。現時点では心不全患者の予後を改善すると報告されている強心薬はわずかに vesnarinone のみにすぎない^{19,20)}。しかしこの vesnarinone は顆粒球減少という重篤な副作用を有しているため、臨床で用いるのが困難な状態にある。しかも本薬剤による長期予後の改善は強心作用に基づくものではないとの報告もみられる²¹⁾。強心薬が長期的に有効ではない、あるいは有害ですらある機序として、心筋酸素消費量の増加、Ca 過負荷、催不整脈作用などが考えられている^{22,23)}。

1971年のMajidら²⁴⁾の報告以来、急速に心不全に対する血管拡張薬療法の臨床応用が普及した。これら多くの血管拡張薬の急性効果に関しては諸家の意見の一致するところであるが²⁴⁻²⁸⁾、これらのうち、単独で長期予後を改善させる薬剤として確立されたものはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬のみである²⁹⁻³³⁾。ACE 阻害薬以外の他の血管拡張薬が有用性を発揮しない共通の原因として、血管拡張に伴う反射性交感神経賦活作用が重要とされている。一方、ACE 阻害薬は血管拡張作用以外に神経体液性因子を是正する作用を有しており、これが本薬剤の有用性の機序として最も重要なものと考えられている。このような ACE 阻害薬の有用性にもかかわらず、心不全患者の予後はなお不良であり、更なる心不全治療薬開発の必要性に差し迫られている。

ここに、逆説的ではあるが、心不全に禁忌とされて

きた β 遮断薬が治療薬として登場し、その有用性が次々と報告され、新しい心不全治療薬として確立されつつある。

心不全における交感神経系の役割

心不全では血圧低下や循環不全を改善するため、交感神経活動の亢進による代償機転が作動している。この結果、心筋細胞では β 受容体が刺激され、心拍数や心筋収縮性が増大し、心拍出量を維持する。また末梢血管では α 受容体が刺激され、血管収縮が起こり、重要臓器への血流再分布が起こる。このような交感神経系の作用は急性心不全には極めて有用である。

しかしながら、慢性心不全における交感神経系活性の亢進は必ずしも有用な作用を示さず、逆に有害であることが明らかとなってきた。事実、心不全の重症例ほど血中 noradrenaline 濃度が高く、予後は不良となる³⁴⁻³⁸⁾。

交感神経活性亢進例の予後が不良である原因の一つとして、心不全重症度が高度な症例では交感神経活性も著明に亢進するためと推測されるが、同時に亢進した交感神経活動自体も予後の悪化に直接的に関与しているものと推測されている。

この交感神経活性亢進による心不全悪化の機序として以下のようなことが考えられる (Fig. 1)。すなわち長期間の大量の catecholamine 刺激により心筋 β 受容体の down-regulation が起こる³⁹⁻⁴⁴⁾。ヒトでは β 受容体の予備能が欠如しているために、その数の減少度に比例して catecholamine 刺激に対する最大心筋収縮反応の低下をきたす³⁹⁾。この反応性低下には抑制性グアノシン三リン酸結合蛋白の増加も関与しているものと考えられている^{45,46)}。ゆえに交感神経系の緊張亢進は心筋収縮力の増加につながらず、心拍数増加や冠動脈血流減少に伴う心筋虚血⁴⁷⁻⁴⁹⁾、心筋エネルギー効率の低下や Ca 過負荷^{50,51)}、あるいは O_2 フリーラジカル産生^{52,53)} による心筋傷害作用により、心筋収縮力の更なる低下が進行していく。また交感神経系の直接作用による、あるいはレニン・アンジオテンシン系を介する動静脈の収縮や体液貯留作用により前・後負荷が増大し、更なる心筋収縮力の低下や鬱血の増悪がもたらされる。もちろん、心不全悪化に伴う重症不整脈の出現にも交感神経系の賦活が関与している⁵⁴⁾。

Selected abbreviations and acronyms

ACE=angiotensin converting enzyme
ANZ=Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group
BEST=Beta-Blocker Evaluation Survival Trial
CIBIS=Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
ISA=intrinsic sympathetic activity
MDC Trial=Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial
NYHA=New York Heart Association
PDE=phosphodiesterase

拡張型心筋症の心不全に対する β 遮断薬の臨床応用

1. 内因性交感神経賦活作用のない β_1 選択性 β 遮断薬

1975年, Waagstein ら⁵⁵⁾ は進行性拡張型心筋症の7例に β 遮断薬療法を施行し, 心症状の改善を認めた。以後も彼らは症例を増やし, β 遮断薬療法が心症状, 運動耐容能の改善に有用であり, 本療法の中断により悪化することを報告した^{56,57)}。これらスウェーデングループの研究⁵⁵⁻⁵⁷⁾ は非無作為で対照群との比較もなく, もちろん二重盲検試験でもなかった。その後, 諸家により多くの追試が行われた (Table 1)。

1ヵ月間という短期間での二重盲検・クロスオーバー試験では β 遮断薬療法の有用性に否定的な結果が示されたが⁵⁸⁾, 3ヵ月以上の長期 β 遮断薬療法の検討においては, いずれも本療法により心症状や心機能, 運動耐容能の改善が得られた⁵⁹⁻⁶⁸⁾。Engelmeier ら⁶⁰⁾ の検討では12ヵ月間の経過中に metoprolol 投与群の左室駆出率が有意に増加し, プラセボ群に比し New York Heart Association (NYHA) 心機能分類重症度の改善頻度は有意に大で, しかも75%の症例で運動耐容能が改善した。我々の拡張型心筋症49例に対する metoprolol 療法の検討⁶³⁾ でも, 平均27ヵ月間の経過中に比較対照の26例には運動耐容能, 左室内径の指標に有意な変動はみられなかったのに比し, 本療法を6ヵ月以上施行した19例では平均26ヵ月間の経過中にいずれの指標にも有意な改善がみられた。また β 遮断薬療法非施行例では NYHA 重症度の改善が2例, 悪化あるいは死亡が13例にみられたのに比し, metoprolol 投与群では NYHA 重症度の改善は4例にみられ, 悪化あるいは死亡は2例のみであった。

最近, 2つの大規模試験が行われた。拡張型心筋

症 383例を対象とした多施設共同二重盲検試験 MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) Trial⁶⁵⁾ では, 12ヵ月間の経過中における NYHA 心機能分類重症度および生活内容 (QOL) の改善頻度や左室駆出率, 肺動脈楔入圧, 運動耐容能の改善度は, プラセボ群に比し metoprolol 群で有意に大であった。また左室駆出率40%以下の心不全患者64例を対象とした CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)⁶⁶⁾ では, bisoprolol は心症状を改善させ, 心不全の悪化による入院を有意に減少させたとしている。

以上のように, 内因性交感神経賦活作用 (intrinsic sympathetic activity: ISA) のない β_1 選択性 β 遮断薬療法が拡張型心筋症の心症状, 心機能, 運動耐容能の改善に有用であることは明らかである。

一方, 拡張型心筋症患者の長期予後に対する β 遮断薬療法の有用性に対する報告はいまだ数少ない^{59,63,65,66)}。Anderson ら⁵⁹⁾ は拡張型心筋症50例を対象とした trial において, metoprolol 療法施行例の予後が良好な傾向を示したが有意ではなく, MDC Trial⁶⁵⁾ では β 遮断薬療法は心移植への移行を減少させたものの死亡を減少させず, エンドポイントである死亡あるいは心臓移植への移行は減少傾向にとどまった。

以上のように, β 遮断薬療法が拡張型心筋症患者の予後を改善させるか否かに関しては, いまだその知見が確立されたとはいえない。しかしながら本症患者の予後規定因子である心症状, 心機能, 運動耐容能を改善させる β 遮断薬療法は, 当然予後の改善をもたらすものと期待できる。我々の前向き試験では, 6ヵ月以上 metoprolol 療法を施行した19例の3年生存率は対照の26例に比し有意に良好であり (87% vs 59%)⁶³⁾, その後に6ヵ月以上本療法を施行した29例を加えた48例の4年生存率は90%近くに達している⁶⁷⁾ (Fig. 2)。また CIBIS⁶⁶⁾ における641例全体, あるいは心筋梗塞歴のある303例の検討では, bisoprolol 療法施行, 非施行の両群間に生存率の差はみられなかったが, 心筋梗塞歴のない338例あるいは拡張型心筋症115例の検討では bisoprolol 療法により死亡の有意な減少がみられた (Fig. 3)。

2. 内因性交感神経賦活作用のある β 遮断薬

先に述べたように, 心不全に対する β 遮断薬療法の多くには ISA のない β 遮断薬が用いられた。一方,

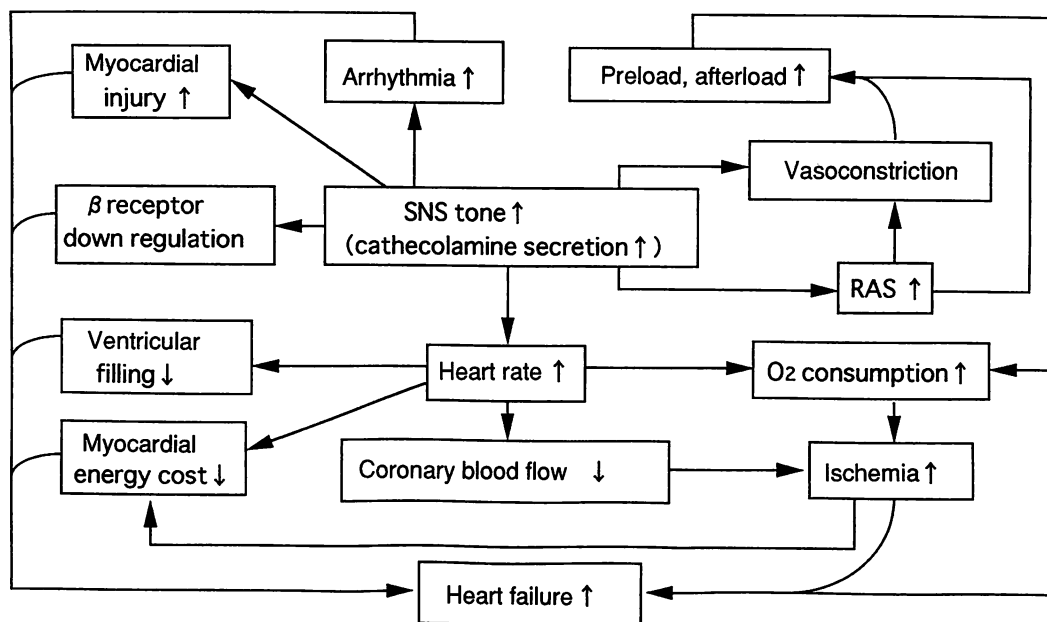


Fig. 1 Harmful effects of the sympathetic nervous system
 SNS=sympathetic nervous system; RAS=renin-angiotensin system.

Table 1 Effect of β_1 selective β -blockers without intrinsic sympathetic activity in chronic heart failure

Author	Agent	Patients (n) (with β -blocker)	Tolerance (%)	NYHA class	Etiology	Symptom	EF/%FS	Max exercise tolerance	Prognosis
Swedberg ⁵⁶⁾	M,P,AI	28 (28)	—	II-IV	DCM	Improve	Increase	Improve	—
Currie ⁵⁸⁾	M	10 (10)	94	II,III	DCM	Unchange	Unchange	Unchange-worsen	—
Anderson ⁵⁹⁾	M	50 (25)	88	II-IV	DCM	Improve	—	—	Trend to improve
Engelmeier ⁶⁰⁾	M	25 (20)	95	I-IV	DCM	Improve	Increase	Improve	—
Heilbrunn ⁶¹⁾	M	16 (14)	88	I-III	DCM	Improve	Increase	—	—
Waagstein ⁶²⁾	M	33 (33)	79	II-IV	DCM	Improve	Increase	Improve	—
Yokota ⁶³⁾	M	49 (23)	86	II,III	DCM	Improve	Increase	Improve	Improve
Fischer ⁶⁶⁾	M	50 (25)	88	II-IV	IHD	Improve	Increase	Improve	—
Hall ⁶⁸⁾	M	26 (16)	100	II-IV	DCM	—	Increase	Improve	—
MDC trial ⁶⁵⁾	M	383 (194)	90	I-IV	DCM	Improve	Increase	Improve	Trend to improve
CIBIS ⁶⁶⁾	Biso	641 (321)	77	III,IV	DCM/IHD	Improve	—	—	Improve in DCM

EF/%FS=ejection fraction/percent fractional shortening; M=metoprolol; P=practolol; AI=alprenolol; Biso=bisoprolol; DCM=dilated cardiomyopathy; IHD=ischemic heart disease.

ISAのある β 遮断薬は心抑制作用が軽度で、重症心不全患者にも比較的安全に利用するという利点を有すると考えられるため、pindolol⁶⁹⁾, acebutolol⁷⁰⁾, xamotelol⁷¹⁻⁷³⁾などによる治療が行われた (Table 2). また Tominaga⁷⁴⁾はウイルス性心筋炎の慢性期に拡張型心筋症様病態を呈する DBA マウスの実験モデルを用いた検討で、carteolol が心筋病変の進展を抑制することを示した。

これら ISA を有する β 遮断薬のうちでも、最も強力な ISA 作用を有している xamotelol の検討が数多くな

されており、本薬剤投与により軽中等度の心不全患者の心症状と運動耐容能の改善がみられた^{71,72)}。しかしながら、NYHA 心機能分類重症度 III, IV 度の心不全患者 516 例を対象とした二重盲検試験では、xamotelol 群の 19% が副作用のため薬剤の中断に至り、この多くは心血管系の症状悪化によるものであった。また本薬剤による心症状や運動耐容能の改善は得られず、しかもプラセボ対照群に比し予後が不良であった⁷³⁾。また Swedberg らは、初期には非選択性で ISA を有する alprenolol など、幾つかの薬剤を用いていたが、alpren-

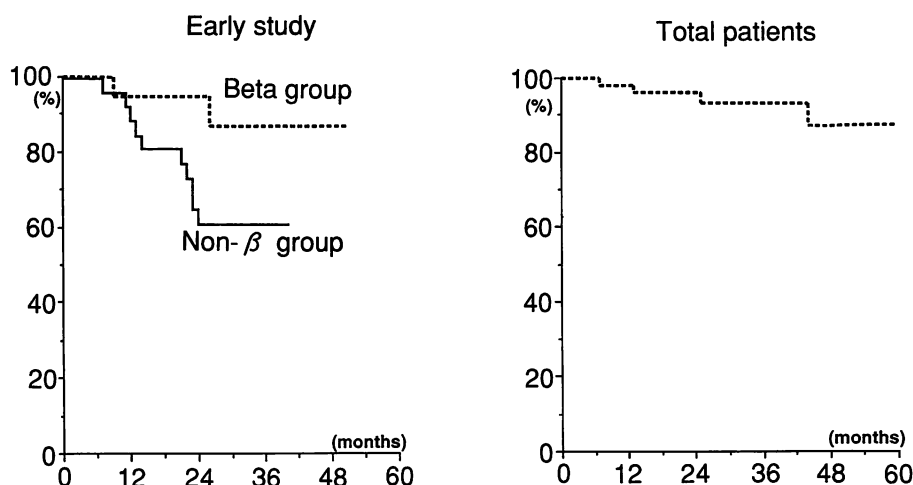


Fig. 2 Effect of β -blockers on survival rates in patients with dilated cardiomyopathy [from Yokota *et al.*]^{63,67)}

Left: Survival curves in patients with dilated cardiomyopathy receiving and not receiving metoprolol treatment in our early trial. Two- and three-year survivals are significantly better for patients receiving metoprolol than for patients not receiving metoprolol.

Right: Survival curve in 48 patients with dilated cardiomyopathy treated with metoprolol in our institute. The 4-year survival rate is close to 90%.

Beta group: 19 patients receiving metoprolol, non- β group: 26 patients not receiving metoprolol.

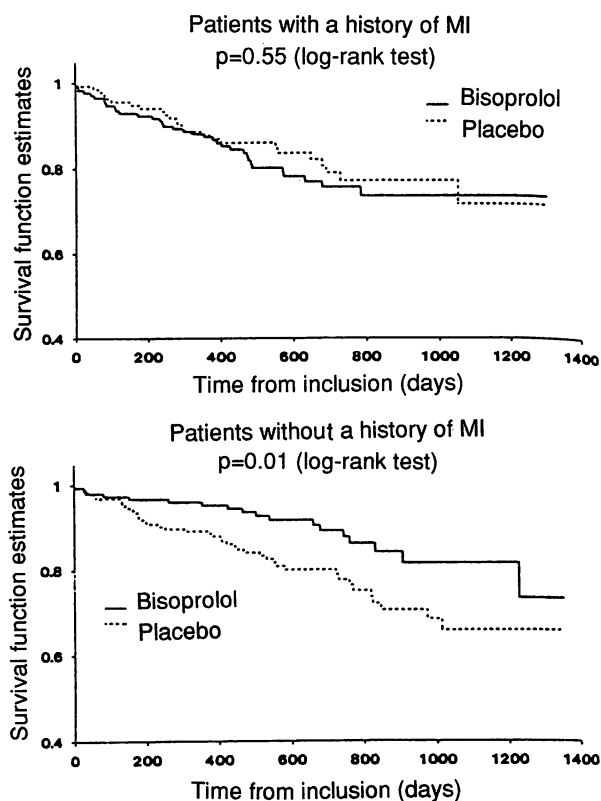


Fig. 3 Survival curves in CIBIS patients with and without a history of myocardial infarction (MI) [cited from CIBIS Investigators and Committees: *Circulation* 1994; 90: 1765-1773]⁶⁶⁾

Upper: Survival curves in patients with a history of myocardial infarction ($n=303$). There is no difference between patients with and without bisoprolol treatment.

Lower: Survival curves in patients without a history of myocardial infarction ($n=338$). Bisoprolol treatment significantly improves survival for patients without a history of myocardial infarction.

lol 群の予後が不良であったため、漸次 metoprolol へ変更している⁵⁶⁾。

以上のように ISA を有する β 遮断薬は軽中等度心不全患者に対しては有用であるものの、重症心不全例に対しては必ずしも忍容性に優れていないのみならず、長期予後の改善ももたらさなかった。

β 遮断薬療法は慢性心不全における catecholamine の有害性を遮断することによって有効性を発揮するので、ISA のある β 遮断薬は ISA のないものに比し有効性が劣るものと考えられる。また ISA のある β 遮断薬であっても重症心不全症例では β 遮断薬作用が前面に出るため、必ずしも忍容性がよくないのであろう。

3. 血管拡張性 β 遮断薬

近年、血管拡張性 β 遮断薬が相次いで登場しているが、これら血管拡張性 β 遮断薬は従来の β 遮断薬と同等あるいはこれを凌駕する心臓保護作用を持っている可能性があるため、心不全患者に対して直接血管拡張作用を有する bucindolol⁷⁵⁻⁸⁰⁾、 α 遮断作用を有する labetalol⁸¹⁾ や carvedilol⁸²⁻⁸⁷⁾、Ca 拮抗作用を有する betaxolol⁸⁸⁾ などによる治療が試みられた (Table 3)。これら血管拡張性 β 遮断薬は、いずれも拡張型心筋症患者の心症状、心機能の改善をもたらすが⁷⁵⁻⁸⁸⁾、運動耐容能に関しては必ずしも意見の一致をみていない。特に β_1 非選択性 β 遮断薬である bucindolol, carvedilol の

Table 2 Effect of β -blockers with intrinsic sympathetic activity in chronic heart failure

Author (yr)	Patients (n)	Duration of treatment	Agent	Dosage of β -blocker		Tolerance	Beneficial effect
				Initial	→ Last		
Swedberg ⁵⁶⁾	9	<6	AI	75	50-150	—	—
Ikram ⁷⁰⁾	16	1	Ace	200	200	94	—
GAX Study Group ⁷²⁾	220	3	Xa	400	400	91	+
XSHF Study Group ⁷³⁾	352	3	Xa	400	400	81	—

GAX Study Group=The German and Austrian Xamotolol Study Group; XSHF Study Group=The Xamotolol in Severe Heart Failure Study Group Ace=acebutolol; Xa=xamotolol. Other abbreviations as in Table 1.

Table 3 Effect of vasodilator- β -blockers in patients with chronic heart failure

Author	Agent	Patients (n) (with β -blocker)	Etiology	Tolerance (%)	Symptom	EF/%FS	Max exercise tolerance	Prognosis
Leung ⁸¹⁾	Labe	12 (12)	DCM	100	Improve	—	Improve	—
Gilbert ⁷⁵⁾	Buc	24 (14)	DCM	96	Improve	Improve	Unchange-worsen	—
Pollock ⁷⁷⁾	Buc	19 (12)	DCM/IHD	100	Improve	—	Improve	—
Eichhorn ⁷⁶⁾	Buc	15 (15)	DCM	100	—	Improve	—	—
Woodley ⁷⁸⁾	Buc	51 (33)	DCM/IHD	98	Improve	Improve	Unchange	—
Anderson ⁷⁹⁾	Buc	20 (20)	DCM/IHD	85	Improve	Improve	Unchange	—
Bristow ^{80,86)}	Buc	139 (105)	DCM/IHD	90	Unchange	Improve	Unchange	—
Das Gupta ⁹⁷⁾	Carv	17 (17)	IHD	71	Improve	Improve	Improve	—
ANZ ⁹⁸⁾	Carv	415 (207)	IHD	94	Worsen	Improve	Unchange	—
Metra ⁸³⁾	Carv	40 (20)	DCM	100	Improve	Improve	Unchange-improve	—
Olsen ⁸⁴⁾	Carv	60 (36)	DCM/IHD	94	Improve	Improve	Unchange	—
Krum ⁸²⁾	Carv	56 (33)	DCM/IHD	88	Improve	Improve	Unchange-improve	Improve in morbidity
Packer ⁸⁵⁾	Carv	1,094 (696)	DCM/IHD	94	Improve	Improve	—	Improve in mortality
Azumi ⁸⁸⁾	Beta	14 (14)	DCM	86	Improve	Improve	Improve	—

Labe=labetalol; Buc=bucindolol; Carv=carvedilol; Beta=betaxolol; ANZ=Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Other abbreviations as in Table 1.

検討の多くは最大運動耐容能の改善がみられていない。また血管拡張作用のない非選択性 β 遮断薬である nebivolol も同様に運動耐容能の改善をもたらさない⁸⁹⁾。

一方、 β_1 選択性の強い betaxolol に関する我々の検討⁸⁸⁾では、metoprololで観察されたのと同様に、トレッドミルテストにより評価した最大運動時仕事量、運動持続時間が改善している。血管拡張性 β 遮断薬の種類別の運動耐容能改善の有無は血管拡張作用よりも β_2 遮断作用の有無と関連しているのかもしれない。Olsenら⁸⁴⁾は、carvedilolによる最大運動耐容能が改善しなかった理由に β 遮断作用による最大運動時の心拍数減少を挙げているが、最大運動耐容能を改善させる metoprolol や betaxolol においても、同様にこの心拍数減少作用を有しているため、運動時心拍数減少作用以外の因子も考慮すべきかもしれない。

血管拡張性 β 遮断薬のうちでも carvedilol は抗酸化

作用を有しており⁹⁰⁾、心不全における酸素フリーラジカルによる心筋傷害や末梢血管内皮傷害を保護することによっても心不全の改善に貢献する可能性がある。今後、更に多数の症例での比較検討試験が必要であろう。

これら血管拡張性 β 遮断薬の心不全患者の予後に対する有用性に関する検討も殆どなされていなかったが、最近 carvedilol の予後に対する有用性に関する大規模試験 (US Carvedilol Heart Failure Trial) が行われており、Packerら⁸⁵⁾による1,094例の検討や Bristowら⁸⁶⁾による276例の検討のいずれにおいても、carvedilol療法により心不全の重症度と死亡率の減少がみられている。

以上のように、血管拡張性 β 遮断薬は従来の β 遮断薬を上回る有用性を期待できるかもしれない。しかしながら現時点では、これら血管拡張性 β 遮断薬と、

metoprololをはじめとする血管拡張作用のないβ遮断薬の心不全に対する有用性を比較した検討が殆どない。我々のbetaxololとmetoprololとの前向き比較試験においても、6ヵ月間の心症状、心機能、運動耐容能の改善度には両薬剤の間で差がみられていない(未発表)。これら血管拡張性β遮断薬が従来のβ遮断薬を上回る有用性を発揮できるか否か、またこれら血管拡張性β遮断薬のうちで、いずれがより有用であるかに関しては、今後の比較検討試験に待たねばならない。

虚血性心疾患に対するβ遮断薬療法

拡張型心筋症に対するβ遮断薬療法の有用性に関してはほぼ確立された感がある。急性心筋梗塞後の早期にβ遮断薬の投与が心不全や再梗塞の発生を予防し、予後を改善させるという多くの報告があるが、これらの多くはいずれも重症心不全例を除外した上での検討である⁹⁰⁻⁹⁴。しかしながら、近年、拡張型心筋症と同様に、虚血性心疾患による高度の左室収縮心不全に対しても本療法が有効であることが期待され、幾つかの検討がなされてきた^{78,80,86,96,98} (Tables 1, 3)。

Fisherら⁹⁰は、左室駆出率40%以下の虚血性心疾患患者50例を対象として、二重盲検法によりmetoprolol療法が心症状、心機能、運動耐容能の改善に有用であることを指摘し、Das Guptaら⁹¹は左室駆出率が45%以下の虚血性心疾患例にcarvedilol療法を行い、心症状と血行動態の改善がみられたと報告した。またANZ (Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group)⁹⁸による虚血性心不全患者を対象とした二重盲検試験では、6ヵ月間に心症状は悪化傾向を示したものの、有意な心機能の改善がみられた。

一方では、本療法は虚血性心疾患よりも拡張型心筋症による心不全のほうで有効であるとする報告や、虚血性心疾患に対する有効性に否定的な報告も数少なくない。Woodleyら⁷⁸の左室駆出率40%未満の心不全患者を対象としたbucindololの有用性の検討では、拡張型心筋症患者とは異なり、虚血性心疾患患者の改善は極めて軽度であった。更にNYHA III, IV度の641例の心不全患者を対象としたCIBIS⁶⁰では、bisoprololは拡張型心筋症患者の予後を改善させたが、虚血性心疾患患者の生命予後を改善させなかった。

しかしながら、β遮断薬療法が心筋酸素消費量の減少をもたらすという点を念頭に置くと、本療法は拡張

型心筋症と同様に虚血性心疾患の心不全にも有効である可能性を有しており、しかも心筋梗塞のsecondary preventionという点からも十分に有用性を期待できる治療法と考えられる。Bristowら⁸⁰によるbucindololの検討では、低用量では拡張型心筋症患者に比し、虚血性心疾患患者の左室駆出率改善度が不良であったが、高用量では両群の有効性に差がなかった。またPackerら⁸⁵による1,094例の心不全患者に対するcarvedilolの有用性の検討では、非虚血性心疾患と同等に、虚血性心疾患の死亡率減少が認められた。

以上のように、虚血性心疾患に対するβ遮断薬療法の有用性ははまだ確立されていないが、拡張型心筋症同様、本症に対してもβ遮断薬療法の有用性を期待できる。現在2,800例の心不全患者を対象としたBEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial)⁹⁹など、幾つかつかの大規模研究が進行中である。

β遮断薬の奏功機序

心不全に対するβ遮断薬療法の奏功機序としてcatecholamineの心不全に対する有害作用の遮断、すなわち、1) β受容体のup-regulation, 2) 心拍数抑制, 3) 心筋毒性遮断, 4) 前・後負荷軽減, 5) 抗不整脈作用などが考えられている。

1. β受容体のup-regulation

β遮断薬投与によりβ受容体数が増加することはよく知られている。Heilbrunnら⁶¹、Waagsteinら⁶²は、拡張型心筋症患者に対するmetoprolol療法による心筋β受容体数の増加を観察し、前者は同時にdobutamineに対する心収縮反応性の改善を認めた。このように、β遮断薬療法は低下した心筋のcatecholamine感受性を改善させ、これはβ受容体のup-regulationと密接に関係している。しかしながら、catecholamine反応性の改善は必ずしも安静時心機能の改善を意味しない¹⁰⁰。またβ受容体のup-regulationは数時間-数日後に完成する¹⁰¹が、本療法による心機能改善は1-数ヵ月後に観察される^{60,64}。更に近年、その有効性が注目されているcarvedilolは特徴的な結合特性を有しているため、心臓におけるβ受容体数を増加させないといわれている^{100,102}。

これらの事実は、β遮断薬療法ではβ受容体のup-regulationは心筋のcatecholamine反応性を改善させるものの、安静時の心機能改善には他の因子が関与して

いることを示唆している。ゆえに β 受容体の up-regulation は、 β 遮断薬投与による心筋収縮性低下を軽減させるので、本療法における β 遮断薬の漸増や長期継続に重要な役割を担っているものと考えられる。

2. 心拍数減少効果

実験的に頻拍刺激により心不全が引き起こされることはよく知られている。また臨床的に頻拍停止により著明な心機能改善が得られることも数少なくなく^{103,104}、Packer ら¹⁰³は頻拍誘発性心筋症という概念を提唱した。慢性心不全では心筋収縮性は減少しているものの、心筋重量増加、前・後負荷増大に伴う心筋酸素消費量の増大や心筋内血流再分布による心内膜側血流減少などにより、心筋は虚血状態にある。頻脈はこの心筋虚血を更に助長させ、心筋の収縮障害や拡張障害を増大させる。 β 遮断薬療法では頻拍の是正(心拍数減少)による心筋酸素消費量の減少と拡張時相延長による冠血流の増大も期待でき、これらはいずれも心筋虚血の改善をもたらす。また不全心では健常心にみられる force-frequency 関係は失われ、心拍数が増加しても心筋収縮性の増加がみられない^{105,106}。更に不全心では筋小胞体による Ca 取り込み速度が減少しており、頻脈、すなわち拡張時相の短縮が起こると、Ca 取込量が減少して拡張期の細胞内 Ca 量増加や収縮期の筋小胞体から細胞内への Ca 流入量の減少につながる^{107,108}。このことは、虚血の改善とは無関係に、徐拍化がエネルギー効率の改善や心筋傷害の軽減に有用なことを意味している。また、拡張時相の延長は左室流入の改善にも有用と思われる¹⁰⁹。このように徐拍化は短期的には心拍出量減少につながるものの、長期的には心筋虚血、心筋エネルギー効率、左室流入障害などの改善をもたらす、心ポンプ機能の改善をもたらすものと思われる。

3. 左室拡張機能の改善作用

β 遮断薬療法が心不全患者の収縮能障害を改善させることはもちろんであるが、当初から左室流入障害に対する有用性が注目されていた^{55,56,62}。我々の検討¹⁰⁹においても、左房圧上昇の所見がないにもかかわらず、 β 遮断薬療法により拡張早期左室流入血流速度ならびに流入量の増加がみられた。左室流入障害改善には心拍数減少効果が大きく関与しているものと考えられる

が、徐拍化のみで拡張早期左室流入血流速度が増大することはないため、本療法による左室充満の改善には左室弛緩の改善が関与しているものと思われる。Sato ら¹¹⁰は、運動時の左室圧-容量曲線の上方偏位が β 遮断薬の経静脈投与により抑制されるのを観察した。この左室弛緩の改善の機序は不明ではあるが、左室収縮能改善に伴うリコイルの増大や Ca 過負荷の軽減、あるいは不均等な弛緩の改善が考えられている。

4. Catecholamine の心筋毒性の遮断

外因性あるいは内因性の catecholamine 刺激が心筋障害を起こすことが古くから知られている。もちろん、心筋酸素需要増大に伴う心筋虚血はその重要な原因の一つである⁴⁷⁻⁴⁹が、他の原因として catecholamine による O₂ フリーラジカルの産生や Ca 過負荷が注目されている⁵⁰⁻⁵³。 β 遮断薬は catecholamine 刺激を遮断して、O₂ フリーラジカル産生や Ca 過負荷を防止する可能性がある。

5. 不整脈抑制作用

不整脈、特に重症心室性不整脈は心不全患者の突然死の主たる原因と考えられている。心不全による catecholamine の増加は自動能や triggered activity、リエントリー機構の亢進や低 K 血症をもたらす、催不整脈性に働く⁵⁴。 β 遮断薬は抗不整脈薬の一つであり、特に交感神経系活性亢進と関連した不整脈に対して有用であると予想される。我々の検討⁶³でも、 β 遮断薬療法により、拡張型心筋症患者の心室性期外収縮数と Lown 分類重症度が改善した。Amiodarone を除いて長期有効性が確立された抗不整脈薬のない現時点では、慢性心不全患者の突然死を予防する上で、 β 遮断薬療法の不整脈抑制効果が期待されている。

6. その他

心不全では交感神経系の賦活により心筋代謝がグルコース代謝から脂肪酸代謝へ移行し、これは心筋エネルギー効率の低下を招く¹¹¹。 β 遮断薬療法はグルコース代謝を高め、脂肪酸代謝を抑制することにより、心筋エネルギー効率を改善するものと思われる¹¹²。

また、 β 遮断薬療法は心不全における過剰の catecholamine によるレニン・アンジオテンシン系の賦活を抑制する。 β 遮断薬療法の心不全に対する有効性の

Table 4 Administration of metoprolol

Author	Patients with metoprolol (n)	Tolerance (%)	Duration of treatment (months)	Dosage (mg/day)		Beneficial effect
				Initial	→ Last mean (min-max)	
Swedberg ⁵⁶⁾	17	85	Mean 23	12.5	→ 114 (50-200)	+
Currie ⁵⁸⁾	10	100	1	50	→ 130 (50-200)	-
Fowler ⁴⁰⁾	15	77	Mean 14	—	→ 90	-
Anderson ⁵⁹⁾	25	88	Mean 23	12.5	→ 64 (25-100)	+
Engelmeier ⁶⁰⁾	21	95	Mean 12	6.25	→ 92 (50-150)	+
Heilbrunn ⁶¹⁾	16	88	Mean 6	12.5	→ 103 (75-150)	+
Waagstein ⁶²⁾	33	79	Mean 16	10	→ 153 (50-200)	+
MDC trial ⁶⁵⁾	194	90	12 or 18	10	→ 108 (—-150)	+

一機序として、レニン・アンジオテンシン系の末梢動脈の緊張作用の緩和による前・後負荷の改善や、アンジオテンシンの心筋傷害作用の防止も重要と考えられる。

β遮断薬療法の忍容性、有効性と投与法

強力な陰性変力・変時作用を有するβ遮断薬を心不全患者に使用しているにもかかわらず、本療法の忍容性は100-77%と比較的良好である^{58,68,72,73,75,84,87-89,97,98)}。我々の検討⁶⁷⁾でもmetoprolol療法を施行した拡張型心筋症56例中の8例(14%)が脱落したが、残る48例は6ヵ月以上β遮断薬療法を施行しえた。このような忍容性の良好な理由は、少量から投与を開始し、その後も一定期間ごとに維持量に達するまで少量ずつ漸増していくというβ遮断薬の投与法にある。この漸増期間中にβ受容体のup-regulationが起こり、交感神経系刺激に対する心収縮反応性が改善するため、β遮断薬による心抑制作用は相殺される。欧米諸家の報告^{56,59-62,65)}では、metoprololの初回投与量は6.25-25 mg/day、維持量は25-200 mg/day、平均60-150 mg/dayが多い(Table 4)。我々^{63,64)}の初回投与量は5-10 mg/dayと欧米諸家に比してやや少ないが、忍容性は欧米諸家の報告と差がないように思われる。血管拡張性β遮断薬は、その後負荷軽減作用により初期の心拍出量低下が軽微で忍容性が優れているものと期待されているが、一方では10%以上の脱落がみられたとの報告もある^{79,82,88,97)}。血管拡張性β遮断薬が血管拡張作用のないβ遮断薬に比し忍容性が優れているか否かは、今後の血管拡張作用のないβ遮断薬療法との比較試験により明らかにされるものと思われる。

β遮断薬の維持量と有効性との関係に関する報告は

数少ないが、Bristowらはbucindololの検討⁸⁰⁾で高用量例ほど心機能改善度が大きなることを観察し、Packerらはcarvedilolの検討⁸⁷⁾で、高用量ほど心機能改善度ならびに予後が良好であることを指摘した。我々の^{63,64)}metoprololの維持量は30-120 mg/dayであるが、metoprolol療法の有用性は欧米諸家と差がみられない。このような日・欧米間のβ遮断薬投与量の差は人種間の差に起因するものと思われるが、我々の経験でも高用量例ほど有用であるように思われる¹¹³⁾。

また本療法初期のβ遮断薬投与量の漸増が急速であるか緩徐であるかにより、有効性に差があるか否かをみた検討は殆どない。我々のmetoprolol投与量の漸増速度と有用性との関係の検討では¹¹³⁾、初回投与量が10 mgで、以後7日ごとに10 mgずつ漸増した17例(急速漸増群)では、初回投与量が5 mgで、以後も5 mgずつ漸増した16例(緩徐漸増群)に比し、心機能改善がより早期に得られた。しかしながら、維持量に達してmetoprolol投与量の差がなくなった6ヵ月後には両群の心機能改善度には差がなかった。したがって、副作用出現の可能性の大きいと思われる症例には緩徐漸増投与が望ましく、症例によっては2.5あるいは1 mg/dayの極少量から開始し、以後も極少量ずつ漸増することを考慮すべきであろう。

以上のように、β遮断薬療法におけるβ遮断薬の投与法は本療法の有効性とも密接に関連するため、今後更に詳細な検討が必要な分野であると思われる。

今後の展望

慢性心不全に対するβ遮断薬療法の有用性はほぼ確立されたといえる。しかしながら、心不全死のみではなく突然死予防効果も期待できるのか、拡張型心筋症

以外の疾患に対してはどの程度の効果が期待できるのか、拡張型心筋症のうちでもどのような症例により有効であるのか、また β 遮断薬の種類別有効性、適切な用量、用法や β 刺激薬との併用療法の是非に関してはいまだ確立されていない。もちろん本療法の有効性の機序に関しても十分には解明されていない。

これらを確立してより適切な β 遮断薬療法を行うことにより、本療法の有用性が更に向上するものと思われる。現在、欧米において US Carvedilol Heart Failure Trial⁸⁵⁻⁸⁷⁾ や BEST⁹⁹⁾ などの多施設大規模試験が行われているが、我が国においても多施設大規模試験の早期実施が望まれる。

要 約

20年以上にわたり慢性心不全の概念は変わり続けてきた。近年、慢性心不全の悪化に神経体液性因子の賦活が重要な役割を果たしていることが明らかとなり、そのため、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系の作用を抑制することは治療上極めて合理的である。

慢性心不全患者に対する ACE 阻害薬の臨床的有用性に関する多数の検討が行われた結果、本薬剤がアンジオテンシン II や血漿 norepinephrine を減少させ、慢性心不全患者の長期血行動態や生命予後を改善させることが明らかとなった。しかしながら近年、ACE 阻害薬療法がめざましく普及してきたにもかかわらず、慢性心不全患者の予後はなおも不良である。

β 遮断薬は交感神経系の作用を抑制するが、本薬剤の陰性変力作用のため、最近まで心不全治療に本薬剤が用いられることはなかった。しかしながら、1975年に Waagstein らが7例の心不全患者に β 遮断薬療法を施行して以来、多くの諸家により追試が行われ、metoprolol や bisoprolol などの内因性交感神経賦活作用のない β_1 選択性 β 遮断薬 (11 試験) や bucindolol, carvedilol などの血管拡張作用のある β 遮断薬 (14 試験) の心不全に対する長期的有用性に関する検討結果が次々と報告された。

これらの研究では拡張型心筋症患者が主たる対象となっているが、一部には虚血性心疾患患者も含まれており、その大多数の報告では拡張型心筋症、虚血性心疾患のいずれにおいても心症状や血行動態を改善させ、心不全の悪化を減少させるものであった。血管拡張性 β 遮断薬は血管拡張作用のない β 遮断薬に比し付加的な有用性が期待されているが、現時点では両薬剤の臨床的有用性に関する比較検討試験は行われていない。

生命予後に対する β 遮断薬療法の有用性に関する5つの比較対象臨床試験が行われた。これらの成績はいずれも本療法が心不全患者の延命に有用であることを示唆していたが、必ずしも確立されたといえるものではなかった。特に虚血性心疾患の生命予後に対する有用性に関しては諸家の意見は一致していない。

β 遮断薬療法の慢性心不全に対する有効性の機序として、慢性心不全における亢進した交感神経活性の有害作用の遮断が考えられているが、その詳細な機序はいまだ解明されたとはいえない。

このように β 遮断薬療法に関する多くの研究が報告されてきたが、本療法にはその有効性の機序、虚血性心疾患に対する有用性、至適薬剤や投与量など、未解決の問題が数多く残されている。本療法を確立するためには、更に詳細な検討を行い、これらの問題点を解決していく必要がある。

J Cardiol 1996; 28: 99-112

文 献

1) MacKee PA, Caselli WP, McNamara PM, Kannel WB: The natural history of congestive heart failure: The Framingham

study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446

2) Cohn JN: Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25A-30A

3) Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J: Corre-

- lates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; **55** : 1037-1042
- 4) Kuhn H, Knieriem HJ, Losse B, Breitharde G, Kohler E, Seipel I, Loogen F : Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). *Postgrad Med* 1978; **J54** : 451-461
 - 5) 河井忠一, 桜井恒太郎, 岸本千晴, 富岡宣良 : 特発性心筋症の予後調査. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班・昭和57年度研究報告集. 1983; pp 63-65
 - 6) Likoff MJ, Chandler SI, Kay HR : Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; **59** : 634-638
 - 7) Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH : Dobutamine : A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* 1979; **300** : 17-22
 - 8) Leier CV, Unverferth DV : Dobutamine. *Ann Intern Med* 1983; **99** : 490-496
 - 9) Goldberg LI, Heich Y-Y, Resnekov L : Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock : An update on dopamine and a first look at dobutamine. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; **19** : 327-340
 - 10) Millard RW, Dube G, Grupp G, Grupp I, Alowski A, Schwartz A : Direct vasodilator and positive inotropic actions of amrinone. *J Mol Cell Biol* 1980; **12** : 647-652
 - 11) Wilmshurst DS, Thompson DS, Jenkins BS, Calfort DJ, Webb-pepoloe MM : The hemodynamic effect of intravenous amrinon in patients with impaired left ventricular function. *Br Heart J* 1983; **49** : 77-82
 - 12) Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS : Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. *J Clin Invest* 1985; **75** : 643-649
 - 13) Amin DK, Shah PK, Hulse S, Shellock FG, Swan HJ : Myocardial metabolic and hemodynamic effects of intravenous MDL-17,043, a new cardiotonic drug, in patients with chronic severe heart failure. *Am Heart J* 1984; **108** : 1285-1292
 - 14) Massie B, Bourrassa M, DiBianco R, Hess M, Konstam M, Likoff M, Packer M : Long-term oral administration of amrinone for congestive heart failure : Lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation* 1985; **71** : 963-971
 - 15) DiBianco R, Shabetai R, Kosnik W, Moran J, Schlant RC, Wright R : A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; **320** : 677-683
 - 16) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, Mallis GL, Sollano JA, Shannon J, Tandon PK, DeMets D : Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325** : 1468-1475
 - 17) Uresky BF, Jessup M, Konstam MA, Dec W, Leier CV, Benotti J, Murali S, Hermann HC, Sandberg JA : Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure : Lack of benefit compared with placebo. *Circulation* 1990; **82** : 774-780
 - 18) Dec GW, Fifer MA, Hermann HC, Cocca-Spofford D, Semigran MJ : Long-term outcome of enoximone therapy in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1993; **125** : 423-429
 - 19) Feldman AM, Baughman KL, Lee WK, Gottlieb SH, Weiss JL, Becker LC, Strobeck JE : Usefulness of OPC-8212, a quinolinone derivative, for chronic congestive heart failure in patients with ischemic heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; **68** : 1203-1210
 - 20) Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM, Strobeck JE, Hendrix GH, Powers ER, Bain RP, White BG : Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; **329** : 149-155
 - 21) Matsumori A, Shioi T, Yamada T, Matsui S, Sasayama S : Vesnarinone, a new inotropic agent, inhibits cytokine production by stimulated human blood from patients with heart failure. *Circulation* 1994; **89** : 955-958
 - 22) Katz AM : Cardiomyopathy of overload : A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; **322** : 100-110
 - 23) Amidon TM, Parmley WW : Is there a role for positive inotropic agent in congestive heart failure? Focus on mortality. *Clin Cardiol* 1994; **17** : 641-647
 - 24) Majid PA, Sharma B, Taylor SH : Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 1971; **II** : 719-724
 - 25) Gold HK, Leinbach RC, Sanders CA : Use of sublingual nitroglycerin in congestive heart failure following acute myocardial infarction. *Circulation* 1972; **46** : 839-845
 - 26) Polese AC : Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am J Med* 1979; **66** : 825-830
 - 27) Greenberg BH, Masie BM, Brundage BH, Batvinick EH, Parmley WW, Chatterjee K : Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* 1978; **58** : 273-279
 - 28) Guazzi M, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Moruzzi P : Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther* 1977; **22** : 528-532
 - 29) Guyatt GH : The treatment of heart failure : A methodological review of the literature. *Drugs* 1986; **32** : 538-568
 - 30) The CONSENSUS Trial Study Group : Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure : Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; **316** : 1429-1435
 - 31) The SOLVD Investigators : Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325** : 293-302
 - 32) The CONSENSUS II Trial Study Group : Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; **327** : 678-684
 - 33) The SAVE Investigators : Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; **327** : 669-677
 - 34) Thomas JA, Marks BH : Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; **41** : 233-243

- 35) Cohn JN, Levine B, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; **311** : 819–823
- 36) Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN : Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1982; **104** : 725–731
- 37) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Liang C, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S, for the SOLVD Investigators : Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure : A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; **82** : 1724–1729
- 38) Mancina G : Sympathetic activation in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2** : 411–417
- 39) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubiccioloti RS, Sageman K, Lurie M, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB : Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; **307** : 205–211
- 40) Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR : Assessment of the β -adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart : Progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; **74** : 1290–1302
- 41) Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shah P, Jamieson S, Stinson EB : β_1 - and β_2 -adrenergic subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium : Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; **59** : 297–309
- 42) Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ : Altered expression of β -adrenergic receptor kinase and β_1 -adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 1993; **87** : 454–463
- 43) Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, Minobe W, Rasmussen R : β_1 - and β_2 -adrenergic receptor-mediated adenylate cyclase stimulation in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Mol Pharmacol* 1989; **35** : 295–303
- 44) Murpree SS, Saffitz JE : Distribution of β -adrenergic receptors in failing human myocardium : Implications for mechanisms of down-regulation. *Circulation* 1989; **79** : 1214–1225
- 45) Feldman AM, Cates AE, Veazey WB, Hershberger RE, Bristow MR, Baughman KL, Baumgartner WA, Van Dop C : Increase of the 40,000-mol wt pertussis toxin substrate (G protein) in the failing human heart. *J Clin Invest* 1988; **82** : 189–197
- 46) Neumann J, Schmitz W, Scholz H, von Meyerinck L, Doring V, Kalmar P : Increase in myocardial Gi proteins in heart failure. *Lancet* 1988; **II** : 936–937
- 47) Haft JJ, Gershengorn K, Kranz PD, Oestrecher R : Protection against epinephrine-induced myocardial necrosis by drug that inhibit platelet aggregation. *Am J Cardiol* 1972; **30** : 838–843
- 48) Rona G, Chappel CI, Balazs T : An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch Pathol Lab Med* 1959; **67** : 443–455
- 49) Rona G, Ilutter I, Boutet M : Microcirculatory changes in myocardium with particular reference to catecholamine-induced cardiac muscle cell injury. *in* *Microcirculation* (ed by Meesen H). Springer-Verlag, New York, 1977; pp 791–888
- 50) Bloom S, Davis DL : Calcium as a mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1972; **69** : 459–470
- 51) Sato H, Hori M, Iwaki K : β -adrenergic stimulation disrupts microtubules in cultured rat cardiomyocyte through Ca^{2+} overload. *Circulation* 1990; **82** (Suppl III) : III-143 (abstr)
- 52) Singal PK, Dhillon KS, Beamish RE, Challa NS : Protective effect of zinc against catecholamine-induced myocardial changes : Electrocardiographic and ultrastructural studies. *Lab Invest* 1981; **44** : 426–433
- 53) Cohen G, Heikkilä RE : The generation of hydrogen peroxide, oxide radical and hydroxyl radical by 6-hydroxydopamine, dialuric acid, and related cytotoxic agents. *J Biol Chem* 1974; **249** : 2447–2452
- 54) Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R : Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990; **82** (Suppl I) : I-103–I-113
- 55) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I : Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; **37** : 1022–1036
- 56) Swedberg K, Hjalmarson Å, Waagstein F, Wallentin I : Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; **44** : 117–133
- 57) Swedberg K, Hjalmarson Å, Waagstein F, Wallentin I : Adverse effect of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; **44** : 134–142
- 58) Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A, Harper RW, Lim YL, Federman J, Anderson ST, Pitt A : Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3** : 203–209
- 59) Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FJ, Menlove RL, Bartholomew M : A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; **55** : 471–475
- 60) Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM : Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; **72** : 536–546
- 61) Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Ginsburg R, Fowler MB : Increased β -receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; **79** : 483–490
- 62) Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh C-H, Hjalmarson Å : Long-term β -blockade in dilated cardiomyopathy : Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; **80** : 551–563
- 63) Yokota Y, Nomura H, Kawai H, Tsumura Y, Takeuchi Y,

- Kurozumi H, Takarada A, Fukuzaki H : Effects of long-term β -blockade (metoprolol) therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1991; **55** : 343-355
- 64) Yokota Y, Nomura H, Kawai H, Fukuzaki H : Effects of long-term β -blockade therapy in patients with dilated cardiomyopathy : Serial and echocardiographic observations. *Jpn Circ J* 1992; **52** : 56-61
- 65) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson Å, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group : Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; **II** : 1441-1446
- 66) CIBIS Investigators and Committees : A randomized trial of β -blockade in heart failure : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; **90** : 1765-1773
- 67) 横田慶之 : 慢性心不全の病態と治療 : 心不全の β 遮断薬療法. *循環* 1995; **16** : 2-9
- 68) Hall SA, Cigarra CG, Marcoux L, Rissen RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ : Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25** : 1154-1161
- 69) Majid PA, Niznick J, Nishizaki S, Morris WS, Sole MJ : Favorable effects of pindolol in dilated cardiomyopathy. *Chest* 1986; **90** : 777-779
- 70) Ikram H, Fitzpatrick D : Double-blind trial of chronic oral beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; **I** : 490-493
- 71) Pouleur H, Hanet C, Rousseau MF : The efficacy and safety of chronic oral administration of xamotolol to patients with severe heart failure with ACE-inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 1989; **28** : 82S-83S
- 72) The German and Austrian Xamotolol Study Group : A double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamotolol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; **I** : 489-493
- 73) The Xamotolol in Severe Heart Failure Study Group : Xamotolol in severe heart failure. *Lancet* 1990; **II** : 1-6
- 74) Tominaga M : β -blocker treatment of dilated cardiomyopathy: Beneficial effect of carteolol in mice. *Circulation* 1991; **83** : 2021-2028
- 75) Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG, Bartholome WM, Mealey PC, Larrabee P, Bristow MR : Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy : A double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990; **88** : 223-229
- 76) Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M, Willard JE, Grayburn PA : Effect of β -adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure: Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990; **82** : 473-483
- 77) Pollock SG, Lystash J, Tedesco C, Craddock G, Smucker ML : Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; **66** : 603-607
- 78) Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, O'Connell JB, Deitchman D, Yanowitz FG, Mealey PC, Volkman K, Renlund DG, Menlove R, Bristow MR : β -blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; **84** : 2426-2441
- 79) Anderson JL, Gilbert EM, O'Connell JB, Renlund D, Yanowitz F, Murray M, Roskelley M, Mealey P, Volkman K, Deitchman D, Bristow M : Long-term (2-year) beneficial effects of beta-adrenergic blockade with bucindolol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17** : 1373-1381
- 80) Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, Orie J, Smucker ML, Marshall G, Kelly P, Deitchman D, Anderson JL, for the Bucindolol Investigators : Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; **89** : 1632-1642
- 81) Leung W-H, Lau C-P, Wong C-K, Cheng C-H, Tai Y-T, Lim S-P : Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; **119** : 884-890
- 82) Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, Levin HR, Neuberger GW, DeLong G, Packer M : Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; **92** : 1499-1506
- 83) Metra M, Nardi M, Giubbini R, Cas LD : Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24** : 1678-1687
- 84) Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR : Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: A double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25** : 1225-1231
- 85) 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. *N Engl J Med* 1996; **334** : 1349-1355
- 86) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger R, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, for the MOCHA Investigators : Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA) : A six-month dose-response evaluation in class II-IV patients. *Circulation* 1995; **92** (Suppl I) : I-142 (abstr)
- 87) Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein J, Liang C-S, Goldschef DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, the PRECISE Study Group : Prospective randomized evaluation of carvedilol on symptoms and exercise tolerance in chronic heart failure: Results of the PRECISE trial. *Circulation* 1995; **92** (Suppl I) : I-143 (abstr)
- 88) 安住吉弘, 横田慶之, 川合宏哉, 櫻本博也, 井上聡子, 横山光宏 : 血管拡張性 β 遮断薬療法における心機能改善. 厚

- 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班・平成6年度研究報告集. 1995; pp 62-65
- 89) Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, Essop R, Skoularigis J, Middlemost S, Röthlisberger C, Skudicky D, Sareli P: Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1094-1100
 - 90) Yue T-L, Liu T, Feuerstein G: Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, inhibits oxygen radical mediated lipid peroxidation in swine ventricular membranes. *Pharmacol Commun* 1992; **1**: 27-35
 - 91) Lichstein E, Hager WD, Gregory JJ, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Bigger JT Jr, for the Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group: Relation between beta-adrenergic blocker use, various correlates of left ventricular function and the chance of developing congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1327-1332
 - 92) Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, Erhardt L, Lundman T: Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: Effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 1428-1437
 - 93) Jafri SM, Khaja F, McFarland T, Capone R, Dahdah S, Haywood J, Edmiston WA Jr, Tilley B, Schultz L, Goldstein S: Efficacy of propranolol therapy after acute myocardial infarction related to coronary arterial anatomy and left ventricular function. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 976-980
 - 94) The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; **6**: 199-226
 - 95) Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux J-C, for the APSI Investigators: Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 251-260
 - 96) Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK, Hamilton BP: Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 943-950
 - 97) Das Gupta P, Broadhurst P, Raffery EB, Lahiri A: Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary disease. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 111B-112B
 - 98) Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; **92**: 212-218
 - 99) The BEST Steering Committee: Design of beta-blocker evaluation survival trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995; **75**: 1220-1223
 - 100) Gilbert EM, Olsen SL, Mealey P, Volkman K, Larabee P, Bristow MR: Is β -receptor up-regulation necessary for improved left ventricular function in dilated cardiomyopathy? *Circulation* 1991; **84** (Suppl II): II-469 (abstr)
 - 101) Packer M: Pathophysiological mechanisms underlying the effects of β -adrenergic agonist and antagonist on functional capacity and survival in chronic heart failure. *Circulation* 1991; **84** (Suppl II): II-468 (abstr)
 - 102) Bristow MR, Larabee P, Muller-Beckmann B, Minobe W, Roden R, Skerl L, Klein J, Handwerger D, Port JD: Effect of carvedilol on adrenergic pharmacology in human ventricular myocardium and lymphocytes. *Clin Invest Med* 1992; **70**: S105-S113
 - 103) Packer L, Bordy H, Worley J, Smith S, Cobb R, Coleman R, Gallagher J, German LD: Tachycardia-induced cardiomyopathy: A reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 563-570
 - 104) Damiano RJ, Tripp HF, Asano T, Smal KW, Jones RH, Lowe JE: Left ventricular dysfunction and dilatation resulting from chronic supraventricular tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; **94**: 135-143
 - 105) Phillips PJ, Gwathmey JK, Feldman MD, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP: Postextrasystolic potentiation and the force-frequency relationship: Differential augmentation of myocardial contractility in working myocardium from patients with end-stage heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1990; **22**: 99-110
 - 106) Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR: Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992; **85**: 1743-1750
 - 107) Gwathmey JK, Copelas L, MacKinnon R, Schoen FJ, Feldman MD, Grossman W, Morgan JP: Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* 1987; **61**: 70-76
 - 108) Pieske B, Kretschmann B, Meyer M, Holubarsch C, Weirich J, Posival H, Minami K, Just H, Hasenfuss G: Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995; **92**: 1169-1178
 - 109) 川合宏哉, 横田慶之, 上野 洋, 本多由佳, 清水雅俊, 寺島充康, 櫻本博也, 横山光宏: 拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法: パルスドップラー法による左室流入動態の経時的観察. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班・平成4年度研究報告集. 1992; pp 84-87
 - 110) Sato H, Hori M, Ozaki H, Yokoyama H, Imai K, Morikawa M, Takeda H, Inoue M, Kamada T: Exercise-induced upward shift of diastolic left ventricular pressure-volume relation in patients with dilated cardiomyopathy: Effects of β -adrenoceptor blockade. *Circulation* 1993; **88** (Part 1): 2215-2223
 - 111) Mjos OD: Effect of inhibition of lipolysis on myocardial oxygen consumption in the presence of isoproterenol. *J Clin Invest* 1971; **50**: 1869-1873
 - 112) Paolisso G, Gambardella A, Marrazzo G, Verza M, Teasuo P, Varricchio M, D'Onofrio F: Metabolic and cardiovascular benefits deriving from β -adrenergic blockade in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1992; **123**: 103-110
 - 113) 川合宏哉, 横田慶之, 竹内陽史郎, 志手淳也, 本多由佳, 清水雅俊, 寺島充康, 上野 洋, 寺島哲也, 横山光宏: 拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法: 投与方法に関する検討. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班・平成3年度研究報告集. 1991; pp 40-43