

Title	Predominant $\beta$ -adrenoceptor blocking effect of xamoterol averaged over the day in patients with mild to moderate heart failure : insight into the mechanism of its long-term clinical efficacy
Author(s)	尾崎, 仁
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38626">https://hdl.handle.net/11094/38626</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	尾崎 仁
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 10911 号
学位授与年月日	平成 5 年 9 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Predominant $\beta$ -adrenoceptor blocking effect of xamoterol averaged over the day in patients with mild to moderate heart failure: insight into the mechanism of its long-term clinical efficacy (慢性心不全患者の日常生活における交感神経 $\beta$ 受容体部分刺激薬 xamoterol の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 井上 通敏 教授 三木 直正

## 論文内容の要旨

### [目的]

$\beta$ 部分刺激薬 xamoterol は交感神経活動が低いときには  $\beta$ 刺激作用を、高いときには  $\beta$ 遮断作用を発揮する。またヒトにおいては、その移行帯は血中ノルエピネフリン (NE) 濃度にして 400ないし 500pg/mlに存在することが、我々の以前の研究で示されている。本薬剤の長期投与により、慢性心不全が改善すると報告されているが、この有効性が  $\beta$ 刺激、遮断作用のいずれに起因するのかわかり不明であり、その解明は心不全進展における交感神経の役割を明らかにするうえで重要と考えられる。本研究の目的は、心不全患者の日常生活において本薬剤のいずれの作用が有意に働くのかを 24時間心電図の解析から明らかにし、長期的な有効性の機序について検討することである。

### [方法]

対象は NYHA 心機能分類Ⅱ度からⅢ度の慢性心不全患者 10 例 (心不全群) である。基礎疾患は、拡張型心筋症 6 例、陈旧性心筋梗塞 3 例、大動脈弁閉鎖不全症 1 例であり、全例、洞調律であった。正常群として、健康成人 8 名を供した。

対照のホルター心電図を記録し、翌日から xamoterol を一日 200mg、7 日間経口投与した。投与最終日に 2 回目のホルター心電図を記録した。24時間心電図から R-R 間隔のヒストグラムを求め、R-R 間隔の平均および標準偏差を算出した。さらに各個人のヒストグラムは R-R 間隔の短い日中活動時のピークと R-R 間隔の長い夜間睡眠時のピークの 2 峰性を示したため、各ピークを正規分布として近似し、それぞれの中央値の変化から日中および夜間の効果を評価した。また日常生活における交感神経活動を推定するために、一回目のホルター装着日に安静臥位、坐位、立位、歩行中およびマスター 2 階段昇降時の 5 条件下における血中 NE 濃度を HPLC-ECD 法により測定した。

### [成績]

Xamoterol 投与により 24時間 R-R 間隔のヒストグラムの標準偏差は正常群、心不全群とも有意に減少した (いずれも  $p < 0.001$ )。R-R 間隔の平均は、正常群では  $0.79 \pm 0.07$  から  $0.73 \pm 0.06$  秒へ有意に短縮し ( $p < 0.005$ )、心不全群では  $0.73 \pm 0.09$  から  $0.78 \pm 0.08$  秒へ有意に延長した ( $p < 0.05$ )。また正常群では日中ピークの中央値は変化せ

ず、夜間ピークの中央値は有意に短縮した ( $p < 0.001$ )。一方、心不全群では、日中ピークの中央値は有意に延長したが ( $p < 0.01$ )、夜間ピークの中央値は不変であった。以上より本薬剤は正常群では夜間の心拍数を選択的に増加させ、その結果、1日平均では心拍数を高いレベルに収束させた。逆に心不全群では日中の心拍数を選択的に減らし、1日平均では心拍数を低いレベルに収束させた。すなわち正常群では夜間の $\beta$ 刺激作用のみが、心不全群では日中の $\beta$ 遮断作用のみが認められた。血中 NE 濃度は、正常群では臥位 $293 \pm 83$ 、坐位 $363 \pm 94$ 、立位 $443 \pm 147$ 、歩行中 $583 \pm 182$ 、階段昇降 $892 \pm 325 \text{ pg/ml}$ であり、xamoterol が遮断作用を示す濃度以上になるのは階段昇降のみであった。一方、心不全群では、血中 NE 濃度は臥位で $522 \pm 217 \text{ pg/ml}$ とすでに移行帯にあり、それ以上の活動では坐位 $613 \pm 272$ 、立位 $853 \pm 429$ 、歩行中 $1167 \pm 753$ 、階段昇降 $1353 \pm 464 \text{ pg/ml}$ とすべて $\beta$ 遮断作用域にあった。

[総括]

慢性心不全患者の日常生活における xamoterol の作用は、健康人とは逆に $\beta$ 遮断作用が優位であり、この遮断作用は日中活動時に発揮されることが明らかになった。その機序として、心不全患者では身体活動時に交感神経活動が容易に亢進するためと考えられた。心不全患者に対する xamoterol の長期有効性は活動時の $\beta$ 遮断作用によりもたらされること、すなわち過剰な交感神経刺激からの心筋保護が心不全の進展抑制に重要であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

交感神経興奮は慢性心不全の重要な代償機序であるが、交感神経刺激が心筋不全の悪化因子として働く可能性も指摘されている。 $\beta$ 受容体部分刺激薬 xamoterol には心不全改善効果があることが報告されているが、本薬剤は交感神経活動にしたがって $\beta$ 刺激と $\beta$ 遮断の2相性の作用を示すため、心不全改善効果がいずれの作用によりもたらされるのかは不明であり、その解明は心不全の病態形成における交感神経の役割を明らかにするうえで重要である。本論文では、24時間心電図を解析することにより健康人および慢性心不全患者の日常生活における xamoterol の作用を検討した。その結果、本薬剤の1日平均の作用は心不全患者においては健康人とは逆に $\beta$ 遮断作用が優位であること、この $\beta$ 遮断作用はおもに日中活動時に発揮されることを明らかにした。また安静時および活動時の血中ノルエピネフリン濃度の測定から、本薬剤が心不全患者において $\beta$ 遮断作用を優位に発揮する機序として交感神経活動の亢進が重要であることも明らかにした。この成績は、交感神経活動が亢進している慢性心不全患者においては、 $\beta$ 刺激作用よりも $\beta$ 遮断作用による心筋保護が心不全改善および進展抑制に重要であることを示唆しており、心不全の病態解明に対する貢献は大である。また部分刺激薬の臨床薬理学的特徴を明らかにした点でも重要であり、博士(医学)の学位に値する。