



Title	Pharmacological effects of concomitant administration of $\beta$ -adrenoceptor blocker and agonist in normal subjects : characterization by heart rate response to exercise
Author(s)	荻田, 真子
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39997">https://hdl.handle.net/11094/39997</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	かり 田 みち 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 0 3 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Pharmacological effects of concomitant administration of $\beta$ -adrenoceptor blocker and agonist in normal subjects : characterization by heart rate response to exercise ( $\beta$ 遮断薬と $\beta$ 刺激薬の同時投与の臨床薬理学的特徴：運動時の血行動態反応による検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次  (副査) 教 授 堀 正二 教 授 吉矢 生人

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

大規模臨床試験により $\beta$ 遮断薬が慢性心不全の生命予後を改善することが報告され、心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の有効性は確立された。しかし、安全性には問題があり、慎重に導入しても数%が心不全の悪化により脱落する。心不全の悪化は交感神経活動の低下する夜間に多く、また延命効果は活動時の交感神経興奮からの心筋保護作用によると考えられている。したがって活動時のみ $\beta$ 遮断作用を示す処方があれば、 $\beta$ 遮断薬療法の有効性を損なわずに安全性を高めることができる。 $\beta$ 遮断薬と $\beta$ 刺激薬の同時投与はそのための有力な候補と考えられるが、その薬理学的特徴は検討されていない。本研究の目的は $\beta$ 遮断薬と $\beta$ 刺激薬併用の同時単回投与の薬理学的効果を運動時の血行動態反応から明らかにすることである。

### 【方法】

健康男性志願者10名(平均年齢34歳)を対象とし、試験薬剤として選択的 $\beta_1$ 受容体遮断薬の metoprolol と選択的 $\beta_1$ 刺激薬の denopamine を使用した。

まず用量設定のための予備試験を行なった。その結果、metoprolol 5mgの単独投与により安静時心拍数は2時間後に平均11/min低下したが、その低下はdenopamine 10mgの同時投与では阻止できず20mgの同時投与により完全に阻止された。すなわち安静状態ではmetoprolol 5mgの陰性変時作用とdenopamine 20mgの陽性変時作用が均衡することが判明したため、本試験ではこの用量を採用した。

ランブ最大坐位自転車負荷試験を1週間隔で3回行った。試験2時間前に、1) metoprolol 5mgとdenopamine 20mg、2) metoprolol 5mgとdenopamineのプラセボ、3) 両薬剤のプラセボを二重盲検法により経口投与した。運動中10秒毎に心拍数を測定し、1分毎に血圧を測定した。呼気ガス分析により最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値および運動時間を求め、運動能力の指標とした。

### 【成績】

予備試験の成績と同様に、安静時の心拍数はプラセボ投与時(すなわち対照時)に比較して、metoprolol 単独では平均10/min低下したが、denopamine 併用時には不変であった。対照運動時には心拍数は運動強度にしたがって増加した。metoprolol の心拍数減少効果は運動強度にしたがって増強し、最大運動時には平均21/min減少した。安静時に認めたdenopamine 併用による心拍数減少の抑制は運動時には減弱し、metoprolol の効果が優位となった。

併用による最大運動時心拍数の減少は平均14/minであり、metoprolol 単独と有意差を認めなかった。すなわち metoprolol 5 mgと denopamine 20mgの同時投与は安静時には心拍数を変化させず、運動時に有効な陰性変時作用を示すことが明らかになった。

metoprolol 単独投与、metoprolol と denopamine の併用とも収縮期血圧には有意な効果を認めなかった。

最大酸素摂取量、運動時間、嫌気性代謝閾値はいずれも metoprolol により有意に低下し、denopamine 併用でも同程度の低下を認めた。この有酸素性運動能力の低下は $\beta$ 遮断作用によると考えられた。

#### 【総括】

選択的 $\beta_1$ 受容体遮断薬の metoprolol と選択的 $\beta_1$ 刺激薬の denopamine の同時単回投与の臨床薬理学的効果を運動時血行動態反応により検討した。metoprolol 単独投与と異なり、metoprolol 5 mgと denopamine 20mgの同時投与は安静時心拍数を変化させず、運動時のみ $\beta$ 遮断作用を示した。 $\beta$ 遮断薬と刺激薬の併用により交感神経活動の低い安静時にはほとんど心機能に効果を示さず、運動時など交感神経活動が高まったときのみ有効な $\beta$ 遮断作用を示す処方が可能であることが明らかになった。本処方の基本的な作用は、内因性交感神経刺激作用 (ISA) をもつ $\beta$ 遮断薬に類似しているが、刺激薬の容量により ISA を自在に至適レベルに設定できることが特徴である。例えば、交感神経活動の亢進している慢性心不全患者や高齢者では、 $\beta$ 刺激薬の比率を増加させることで夜間の過度の心拍数の低下を回避することが可能になる。 $\beta$ 受容体遮断薬と刺激薬の併用は慢性心不全や高齢者に対する $\beta$ 遮断薬療法の安全性を高めるうえで有望な処方と考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

慢性心不全の $\beta$ 遮断薬療法においては、夜間の心機能抑制とそのための急性増悪が最も重要な問題である。その解決のためには夜間安静時に心機能抑制を示さず、日中の有害な交感神経刺激から不全心筋を遮断する新しい処方が望まれる。本研究では、健康志願者を対象とした単回投与試験において、 $\beta$ 遮断薬と $\beta$ 刺激薬を適切な比率で同時投与すると安静時には $\beta$ 遮断作用も刺激作用も認めず、運動時のみ有効な $\beta$ 遮断作用を認めることを明らかにした。さらに慢性心不全患者を対象とした連用試験で本処方が夜間にはほとんど作用せず、日中の有効な $\beta$ 遮断作用を示すことを確認した。

本研究は、 $\beta$ 遮断薬と $\beta$ 刺激薬の同時投与が単純加算ではなく、特徴的な臨床薬理的作用を発揮することを明らかにした点で重要である。この成果は循環器疾患治療の進歩に寄与するところ大であり、学位の授与に値すると考える。