

Electrophysiologic Effects of Beta Partial Agonist on the Conduction System in Man

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8232

ヒト刺激伝導系に及ぼす β 交感神経部分刺激薬の影響

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

網谷茂樹

(平成2年11月8日受付)

β 交感神経部分刺激薬のヒト心臓刺激伝導系に対する効果と、それにおよぼす基礎の交感神経活動状態の影響を明らかにするため、xamoterol 0.1mg/kg 投与による心臓電気生理学的所見の変化を単独投与および β 交感神経作働薬前処置後に検討した。不整脈の電気生理学的検査のため入院した30例を対象とした。対象を xamoterol 単独投与群 (X群, n=9), プロプラノロール (propranolol, P) 0.2mg/kg で前処置後 xamoterol を投与した群 (P群, n=7), イソプロテレノール (isoproterenol, I) を 0.01 μ g/kg/min で持続注入 (continuous infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min, IL) 後 xamoterol を投与した群 (IL群, n=7), I を 0.02 μ g/kg/min で持続注入 (continuous infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min, IH) 後 xamoterol を投与した群 (IH群, n=7) の4群に分け、無投薬時および各薬物投与後に繰り返し心臓電気生理学的検査を行った。X群の検討では、xamoterol 投与により洞周期は 888 \pm 112msec から 742 \pm 105msec へ、洞自動能回復時間は 1297 \pm 160msec から 1048 \pm 144msec、心房ペーシング時の AH 時間 (AH interval, AH) は 103 \pm 27msec から 86 \pm 22msec へとそれぞれ有意に短縮した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$) が、洞調律時の AH 時間は変化しなかった。さらに心房有効不応期は 224 \pm 42msec から 203 \pm 36msec、心房機能的不応期は 258 \pm 28msec から 244 \pm 27msec へといずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$)。また最短 1:1 房室結節伝導刺激周期は 399 \pm 91msec から 342 \pm 51msec、房室結節有効不応期は 292 \pm 45msec から 257 \pm 42msec、房室結節機能的不応期は 401 \pm 52msec から 343 \pm 34msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$)。薬物負荷による種々の交感神経緊張状態における xamoterol 投与の効果の比較では、その変化率は洞周期では P群 -17 \pm 6% ($p < 0.05$), X群 -16 \pm 6% ($p < 0.01$), IL群 -8 \pm 3% ($p < 0.05$) と有意に短縮したが、IH群では 2 \pm 27% と不変であった。洞自動能回復時間は xamoterol 投与により P群 -24 \pm 6% ($p < 0.05$), X群 -18 \pm 9% ($p < 0.01$) と有意な変化を認めたが、IL群 -7 \pm 12%, IH群 -4 \pm 15% と有意な変化ではなかった。心房内伝導時間、心房不応期も同様の変化を示した。房室結節については、房室結節有効不応期では xamoterol 投与により P群 -22 \pm 13% ($p < 0.05$), X群 -11 \pm 8% ($p < 0.01$), 房室結節機能的不応期については xamoterol 投与により P群で、-11 \pm 6% ($p < 0.05$), X群で -14 \pm 5% ($p < 0.01$) と有意な変化を認めた。基本心周期 (basic cycle length, BCL) 600msec でのペーシング時の AH 時間に関しても P群 -35 \pm 11% ($p < 0.01$), X群 -15 \pm 10% ($p < 0.05$) と有意な変化を認めた。これに対して IL群, IH群では xamoterol 投与による房室結節不応期と伝導時間の短縮率は小さくそれぞれ有意の変化はなかった。洞結節機能と房室結節機能に対する各 β 受容体作働薬の比較では、洞結節については洞周期、洞自動能回復時間ともに P投与による変化は、xamoterol, IL および IH の投与による変化に比し小さくいずれも有意ではなかった。一方、房室結節機能におよぼす影響については、BCL 600msec でのペーシング時の AH 時間は xamoterol 投与 -15 \pm 10% ($p < 0.05$), P投与 26 \pm 13% ($p < 0.05$), IL 投与 -22 \pm 24% ($p < 0.05$) および IH 投与 -39 \pm 32% ($p < 0.05$) といずれも有意に変化した。房室結節有効不応期については xamoterol 投与 -11 \pm 8% ($p < 0.01$), P投与 17

Abbreviations: AERP, effective refractory period of the atrium; AFRP, functional refractory period of the atrium; AH, AH interval; AVCL 1:1, shortest paced cycle length with 1:1 atrioventricular nodal conduction; AVERP, effective refractory period of the atrioventricular node; AVFRP, functional refractory period of the atrioventricular

±16% ($p < 0.05$), IL 投与-19±20% ($p < 0.05$) および IH 投与-21±18% ($p < 0.05$) と有意な変化を認めた。P 投与による変化率は xamoterol, I 投与と逆方向に同程度であった。

以上, xamoterol は安静時にはヒト刺激伝導系に β 交感神経刺激薬として作用し, その作用の程度には基礎の交感神経活動状態が関与していた。Xamoterol は刺激伝導系の各部位の交感神経調節の程度に応じてその作用を変える薬剤であると考えられた。

Key words conduction system of the heart, sympathetic nervous system, electrophysiological study, partial agonist, β -agonist

心臓活動が自律神経調節を受けることは古くからよく知られており, さまざまな生理学的あるいは薬理学的アプローチにより正常心における神経調節メカニズムの詳細が解明されつつある。ヒト刺激伝導系は自律神経の強い影響を受けるため, 洞結節自動能や房室伝導能, 房室結節不応期の評価においては自律神経の関与を検討することは重要である。不整脈発生にも自律神経は密接な関連を持ち, 過度の自律神経活動の亢進や抑制が直接不整脈の発生をもたらす, また病的状態においては不整脈発生の促進および抑制因子となっている¹⁾。自律神経と不整脈発生との密接な関係から, 臨床的には自律神経作働薬が不整脈治療薬として使用されている^{2,3)}。

β 交感神経を刺激する薬物は強力な強心作用を有し, 徐脈性不整脈や心室機能障害に対する治療薬として理論的に適しているが, これらの薬物は不整脈や過度の頻脈をきたすことがありその臨床への応用には限界がある。また β 遮断薬は頻脈性不整脈の治療や心筋酸素需要の軽減に使用されるが, 高度の徐脈や心筋収縮力の低下をきたすことがありその使用に際しては注意が必要である。特にこの問題は酸素の供給の障害があるときに重大となる⁴⁾。内因性カテコラミン刺激が不十分であったり, 過剰であったりするため生じる不都合な結果を克服するために, 最近, β 1部分刺激薬 (partial agonist) が開発され, β 1受容体の活性を安定化させる合理的な方法として検討が続けられている⁵⁻⁹⁾。心房細動患者で心拍数調節のためジギタリスやカルシウム拮抗薬を投与している患者では日中の心拍数をコントロールしても交感神経緊張の低下する夜間に高度の徐脈を来し, 临床上重要な問題となっている。また洞不全症候群に対してはこれまで確立した

薬物療法がないのが現状である。特に頻脈徐脈症候群の治療としては, 頻脈に対しては抗不整脈薬を投与し, 徐脈に対しては恒久型のペースメーカーを植え込むことが最も有効な治療と考えられている。しかし徐脈, 頻脈のいずれも薬物により治療する方法として, 交感神経緊張が過度のときは β 受容体遮断薬として作用する部分刺激薬がその治療薬として期待されている⁹⁾。今回用いた xamoterol (ICI, London, 英国) は英国 ICI 社によって開発された β 1交感神経受容体作働薬で β 受容体刺激効果はイソプロテレンール (isoproterenol, I) の43%とされ, β 2交感神経受容体刺激作用は β 1交感神経受容体刺激作用の1000分の1以下とされている¹⁰⁾。今日, 部分刺激薬は心不全治療薬として¹¹⁻¹³⁾, また洞不全症候群, 特に頻脈徐脈症候群や心房細動の心拍数コントロールの治療薬として期待されている^{14,15)}。しかしそのヒトの心臓における電気生理学的作用については Bowes ら¹⁶⁾の報告があるが, 十分な検討がなされているとはいえない。そこで本研究では xamoterol のヒトの心臓における電気生理学的作用を明らかにし, さらにその作用におよぼす基礎の交感神経活動状態の影響を検討した。

対象および方法

I. 対 象

1987年4月より1990年3月の間に, 金沢大学第一内科に動悸, 失神, めまいや心電図異常の精査のため入院し, 心臓電気生理学的検査を行った30例 (男20例, 女10例) を対象とした (表1)。年齢は16歳から75歳, 平均42.9歳であった。臨床的に認められた不整脈はWPW 症候群7例, 房室結節回帰性頻拍2例, 発作性心房細動4例, 心室性頻拍3例, 心室性期外収縮5

node; BCL, basic cycle length; BP, blood pressure; HV, HV interval; I, isoproterenol; IH, continuous infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min; IH+X, xamoterol injection under continuous infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min; IL, continuous infusion of

例, 一度房室ブロック 3 例, 洞性頻脈 6 例であった。

II. 方 法

1. 電気生理学的検査

少なくとも48時間以前にすべての薬剤投与を中止し, 安静仰臥位で行った。レントゲン透視下に3ないし4本の電極カテーテル (USCI, 2943, Galway, アイルランド) を大腿静脈より経皮的に心腔内に挿入した。1本の4極カテーテルの先端を上大静脈と右房の接合部付近に置き, カテーテルの近位2極を高位右房電位記録に, 遠位2極を刺激に用い, 1本の双極電極カテーテルを三尖弁中隔付着部付近に置きヒス束電位記録用とした。さらに一本の4極電極カテーテルを右室心尖部付近に置き, 近位2極を右室電位記録に, 遠位2極を刺激に用いた。また必要に応じて4極電極カテーテルを冠静脈洞あるいは卵円孔を通して直接左房におき, 左房電位を記録した。刺激は連続およびプログラム可能な刺激装置 (SEN-7103, 日本光電, 東京) を用い, 持続時間 2msec の矩形波で刺激閾値の2倍の強さで与えた。記録はミンゴグラフ (Simens-Elerna, 82, Solna, スウェーデン) を用い, 紙送り速度 100mm/秒で行った。なお検査中, 自動血圧計にて血圧を10分間隔でモニターした。心臓電気生理学的検査

としてヒス束電位記録後, 心房早期刺激試験, 心房頻回刺激および心室早期刺激試験を施行した。心房早期刺激試験は450から 1000msec の基本心周期で7拍の基本刺激 (S_1) を心房に与え, その8拍目に1拍の早期刺激 (S_2) を加えて連結期を10から20msec ごとに短縮することによって行った。

心房頻回刺激は自己心拍数より10/分多い頻度から200/分の頻度に至る範囲でそれぞれ10/分ごとに増加し, 30秒間の休止時間をおいて30秒間行った。

心室早期刺激試験では450から 1000msec の基本心周期で7拍の基本刺激 (S_1) を心室に与え, その8拍目に1拍の早期刺激 (S_2) を加えて連結期を10から 20 msec ごとに短縮することによって行った。今回求めた電気生理学的諸指標とその定義を以下に示す。

S_1, A_1, H_1, V_1 ; 基本刺激 (S_1) により生ずる下位右房電位 (A_1), ヒス束電位 (H_1) と心室電位 (V_1)。

S_2, A_2, H_2, V_2 ; 早期刺激 (S_2) により生ずる下位右房電位 (A_2), ヒス束電位 (H_2) と心室電位 (V_2)。

PA 時間 (PA, PA interval); 洞周期時の心電図II誘導P波の始まりから, 下部心房電位までの間隔¹⁷⁾。

PQ 時間 (PQ); 洞調律時の心電図II誘導から得られる PQ 時間¹⁷⁾。

Table 1. Clinical diagnosis in each group

Diagnosis	Group				Total
	X	P	IL	IH	
WPW	2	2	1	2	7
AVNRT	2	0	0	0	2
PAF	2	2	0	0	4
VT	1	0	0	2	3
PVC	1	2	1	1	5
AV block grade I	1	0	2	0	3
Sinus tachycardia	0	1	3	2	6
Total	9	7	7	7	30
Age(yr)	49±22	39±15	37±16	45±13	43±17

WPW : WPW syndrome,
 AVNRT : Atrioventricular nodal reentrant tachycardia,
 PAF : Paroxysmal atrial fibrillation,
 VT : Ventricular tachycardia,
 PVC : Premature ventricular contraction,
 AV block : Atrioventricular block,

Arabic numerals in the table show number of cases in each group.
 The age is presented as mean \pm standard deviation.

isoproterenol 0.01 μ g/kg/min; IL+X, xamoterol injection under continuous infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min; P, propranolol; PA, PA interval; PQ, PQ interval; P+X, xamoterol injection after propranolol injection; QT, QT interval; SACT; sinoatrial

QT 時間 (QT); 洞周期時の心電図II誘導の QT 時間¹⁷⁾.

房室結節伝導時間 (AH interval, AH); 洞調律時, または心房頻回刺激時にヒス束電位記録によりえられる AH 間隔¹⁷⁾¹⁸⁾.

ヒス心室伝導時間 (HV interval, HV); 洞調律時ヒス束電位記録により得られる HV 間隔¹⁷⁾.

洞房伝導時間 (sinoatrial conduction time, SACT); Strauss ら¹⁹⁾の方法によって求めた洞結節心房伝導時間.

洞自動能回復時間 (sinus node recovery time, SRT); 心房頻回刺激の最後の刺激による高位右房電位から最初の自発興奮の開始までの時間²⁰⁾.

最短一対一房室伝導刺激周期 (shortest paced cycle length with 1:1 atrioventricular nodal conduction, AVCL 1:1); 心房頻回刺激により房室結節を介してヒス束に1対1に伝導しうる最短の心房刺激周期²¹⁾²²⁾.

Wenckebach point (WBP); 心房頻回刺激にて, すべての刺激に心房波を伴い, かつ Wenckebach 型房室ブロックの出現する刺激周期長のうちで, 最も長い周期長を WBP とした.

心房の有効不応期 (effective refractory period of the atrium, AERP) と機能的な不応期 (functional refractory period of the atrium, AFRP); 心房早期刺激試験により S_2 が心房を捕捉しない最大の $S_1 S_2$ 間隔を AERP とし, S_2 が心房を捕捉する $A_1 A_2$ 間隔のうち最短のものを AFRP とした²³⁾.

房室結節の有効不応期 (effective refractory period of the atrioventricular node, AVERP) と機能的な不応期 (functional refractory period of the atrioventricular node, AVFRP); 心房早期刺激試験により房室結節を介してヒス束に伝導しない最大の $A_1 A_2$ 間隔を AVERP, 房室結節を介してヒス束に伝導する最短の $H_1 H_2$ 間隔を AVFRP とした²³⁾.

心室の有効不応期 (effective refractory period of the ventricle, VERP) と機能的な不応期 (functional refractory period of the ventricle, VFRP); 心室早期刺激試験により S_2 が心室を捕捉しない最大の $S_1 S_2$ 間隔を VERP とし, S_2 が心室を捕捉する $V_1 V_2$ 間隔のうち最短のものを VFRP とした²³⁾.

2. プロトコール

1) Xamoterol 投与群 (X群, n=9)

コントロールの電気生理学的検査を施行した後, xamoterol 0.1mg/kg を5分間で静注した. 静注終了10分後より電気生理学的検査を再度行い, 各種電気生理学的パラメーターを測定し比較検討した. 投与後の電気生理学的検査は約30分間で終了した.

2) Propranolol 投与群 (P群, n=7)

コントロールの電気生理学的検査を施行した後, プロプラノロール (propranolol, 以下ではPと略記) 0.2 mg/kg を10分間で静注し, 10分後に電気生理学的検査を再度行い, 各種電気生理学的パラメーターを測定した. P投与後の電気生理学的検査は約30分間で終了した. ついで xamoterol 0.1mg/kg を生理食塩水に希釈し5分間で静注し, 静注終了後10分後に3度目の電気生理学的検査を行い, 各種電気生理学的パラメーターを測定し比較検討した. Xamoterol 投与後 (xamoterol injection after propranolol injection, 以下ではP+Xと略記) の電気生理学的検査は約30分間で終了した.

3) Isoproterenol 0.01 μ g/kg/min 投与群 (IL群, n=7)

コントロールの電気生理学的検査を施行した後, I を0.01 μ g/kg/min で持続静注 (continuous infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min, 以下ではILと略記) した. 静注開始10分後に電気生理学的検査を再度行い, 各種電気生理学的パラメーターを測定した. IL時の電気生理学的検査は約30分間で終了した. ついで xamoterol 0.1mg/kg を5分間で静注し, 静注終了後10分後からIL下に3度目の電気生理学的検査を行い, 各種電気生理学的パラメーターを測定し比較検討した. Xamoterol 投与後 (xamoterol injection under continuous infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min, 以下ではIL+Xと略記) の電気生理学的検査は約30分間で終了した.

4) Isoproterenol 0.02 μ g/kg/min 投与群 (IH群, n=7)

コントロールの電気生理学的検査を施行した後, I を0.02 μ g/kg/min で持続静注 (continuous infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min, 以下ではIHと略記) した. 静注開始10分後に電気生理学的検査を再度行い, 各種電気生理学的パラメーターを測定した. IH時の電気生理学的検査は約30分間で終了し, その

conduction time; SCL, sinus cycle length; SRT, sinus node recovery time; VERP, effective refractory period of the ventricle; VFRP, functional refractory period of the ventricle; WBP, Wenckebach point

後 xamoterol 0.1mg/kg を 5 分間で静注した。静注終了後 10 分後から IH 下に 3 度目の電気生理学的検査を行い、各種電気生理学的パラメーターを測定し比較検討した。Xamoterol 投与後 (xamoterol injection under continuous infusion of isoproterenol 0.02 μg/kg/min, 以下では IH+X と略記) の電気生理学的検査は約 30 分間で終了した。

Xamoterol の投与に関しては、金沢大学付属病院薬事審議会の承認を受けたものを使用し、検査に際し、患者の了解を得た。

III. 推計処理

成績は平均±標準偏差で示した。推計学的検討は、同一群の多重比較の場合は一元配置分散分析した後、Scheffé の方法を用いた。危険率 0.05 以下を有意とした。

成 績

I. 各群での成績

1. X 群 (表 2)

Xamoterol 投与により洞周期 (sinus cycle length, SCL) は 888±112msec から 742±105msec へ、SRT は 1297±160msec から 1048±144msec へといずれも有意に短縮した (それぞれ P<0.01)。PA 時間は 33±23msec から 32±23msec, PQ 時間は 161±40msec から 160±39msec といずれも有意な変化はなかった。QT 時間は xamoterol 投与により 402±35msec から 381±39msec と有意に短縮した (P<0.01) が、SACT は 92±44msec から 99±31msec, 洞調律時の

AH 時間は 80±20msec から 73±15msec といずれも有意な変化はなかった。しかし基本心周期 (basic cycle length, BCL) 600msec でのペーシング時の AH 時間は xamoterol 投与により 103±27msec から 86±22msec と有意に短縮した (P<0.05)。WBP は xamoterol 投与により 375±81msec から 324±46msec へ、AVCL 1:1 は 399±91msec から 342±51msec といずれも有意に短縮した (それぞれ P<0.05)。HV 時間は 35±16msec から 33±18msec と不変であった。次に心房筋の不応期におよぼす xamoterol の効果では xamoterol 投与により AERP は 224±42msec から 203±36msec, AFRP は 258±28msec から 244±27msec といずれも有意に短縮した (それぞれ P<0.05)。房室結節の不応期も、AVERP は 292±45msec から 257±42msec, AVFRP は 401±52msec から 343±34msec といずれも有意に短縮した (それぞれ P<0.01)。しかし心室筋の不応期は VERP は 238±16msec から 232±15msec, VFRP は 260±20msec から 261±16msec と有意な変化はなかった。Xamoterol の血圧におよぼす変化については、収縮期血圧は 128±19mmHg から 142±16mmHg と有意に上昇した (P<0.05) が、拡張期血圧は 71±11mmHg から 74±13mmHg と有意な変化はなかった。

2. P 群 (表 3)

SCL はコントロール 919±150msec から P 投与後 945±138msec と有意な変化はなかったが、P+X 投与後では 780±118msec とコントロール時、P 投与後に比し有意に短縮した (それぞれ P<0.05)。SRT につ

Table 2. Electrophysiological studies in group X

	SCL	SRT	PA	PQ	QT	SACT	AH	AH (600msec)
Control	888±112	1297±160	33±23	161±40	402±35	92±44	80±20	103±27
Xamoterol	742±105	1048±144	32±23	160±39	381±39	99±31	73±15	86±22
P	P<0.01	P<0.01	ns	ns	P<0.01	ns	ns	P<0.05
	WBP	AVCL1:1	HV	AERP	AFRP	AVERP	AVFRP	VERP
Control	375±81	399±91	35±16	224±42	258±28	292±45	401±52	238±16
Xamoterol	324±46	342±51	33±18	203±36	244±27	257±42	343±34	232±15
P	P<0.05	P<0.05	ns	P<0.05	P<0.05	P<0.01	P<0.01	ns
	VFRP	Systolic BP	Diastolic BP					
Control	260±20	128±19	71±11					
Xamoterol	262±16	142±16	74±13					
P	ns	P<0.05	ns					

Values are expressed as mean ± standard deviation. ns=not significant.

いてはコントロール 1354±287msec, P投与後 1407±207msec で両者間で有意な変化は認められなかったが, P+X 投与後 1054±142msec と変化しコントロール時と P投与後の SRT に比し有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$).

PA 時間はコントロール 35±7 msec に比較して, P投与後 37±6 msec, P+X 投与後 34±5 msec といずれも有意な変化はなかった. PQ 時間はコントロール 167±37msec に比し, P投与後 176±32msec, P+X 投与後 162±29msec では有意な変化はなかった. しかし P投与後の PQ 時間に比して P+X 投与後では有意に短縮した (176±32msec vs 162±29msec, $P < 0.05$). QT 時間は P投与により 395±26msec から 381±28msec と不変であり, さらに P投与後と P+X 投与後 368±35msec の比較でも有意な変化は認められなかった. しかしコントロールの QT 時間に比し P+X 投与後の QT 時間は有意に短縮した (395±26 msec vs 368±35msec, $P < 0.05$). SACT は P投与により 101±47msec から 142±39msec と増加したが有意差はなく, P+X 投与では 95±20msec と P投与による SACT にくらべて有意に短縮した ($P < 0.05$). しかしコントロール時の SACT と P+X 投与後の

SACT (101±47msec vs 95±20msec) では有意な変化を認めなかった. 洞周期での AH 時間はコントロール 82±33msec から P投与後 91±31msec と有意に延長した ($P < 0.05$) が, P+X 投与後は 76±30msec と P投与後に比し有意に短縮した ($P < 0.05$). しかしコントロール時と P+X 投与後の AH 時間の間 (82±33msec vs 76±30msec) に有意な変化は認められなかった.

BCL 600msec における AH 時間については Pにより 120±51msec から 152±61msec と有意に延長した ($P < 0.05$) が, P+X 投与後では 100±55msec と P投与後に比し有意に短縮した ($P < 0.01$). またコントロールに比べ P+X 投与後では有意な AH 時間の短縮を認めた (120±51msec vs 100±55msec, $P < 0.05$). HV 時間は P投与により 42±9 msec から 40±9 msec へ, P+X 投与後では 41±8 msec であり, 3者間で互いに有意差はなかった.

WBP に関しては, P投与により 406±49msec から 446±54msec と有意に延長し ($P < 0.05$), P+X 投与後では 364±66msec と P投与後の WBP に比し有意に短縮した ($P < 0.05$). しかし, コントロールと P+X 投与後では WBP は有意な変化はなかった.

Table 3. Electrophysiological studies in group P

	SCL	SRT	PA	PQ	QT	SACT	AH	AH (600msec)
Control	919±150	1354±287	35±7	167±37	395±26	101±47	82±33	120±51
Propranolol	945±138	1407±207	37±6	176±32	381±28	142±39	91±31	152±61
P	ns	ns	ns	ns	ns	ns	$P < 0.05$	$P < 0.05$
Propranolol+Xamoterol	780±118	1054±142	34±5	162±29	368±35	95±20	76±30	100±55
P	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	ns	$P < 0.05$	ns	ns	$P < 0.05$
P'	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	$P < 0.05$	ns	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.01$
	WBP	AVCL1:1	HV	AERP	AFRP	AVERP	AVFRP	VERP
Control	406±49	436±54	42±9	194±29	250±33	300±57	455±58	231±35
Propranolol	446±54	486±63	40±9	197±31	249±34	350±70	491±65	232±33
P	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	ns	ns	$P < 0.05$	ns	ns
Propranolol+Xamoterol	364±66	389±75	41±8	185±24	240±29	265±43	431±51	224±26
P	ns	ns	ns	ns	ns	$P < 0.05$	ns	ns
P'	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	ns	ns	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns
	VFRP	Systolic BP	Diastolic BP					
Control	257±43	121±19	74±14					
Propranolol	257±24	120±16	81±16					
P	ns	ns	ns					
Propranolol+Xamoterol	247±22	125±19	81±12					
P	ns	ns	ns					
P'	$P < 0.05$	ns	ns					

Values are expressed as mean ± standard deviation. ns=not significant; P=probability compared with value of control; P'=provability compared the value of xamoterol and propranolol with the value of propranolol alone.

AVCL 1:1 は P 投与により 436 ± 54 msec から 486 ± 63 msec と有意に延長し ($P < 0.05$), P+X 投与では 389 ± 75 msec と P 投与後と比べて有意に短縮した ($P < 0.05$). コントロールと P+X 投与後の AVCL 1:1 との間には有意な変化は認められなかった. 心房筋の不応期に対する影響では, AERP はコントロール時 194 ± 29 msec, P 投与後 197 ± 31 msec, P+X 投与後 185 ± 24 msec で, AFRP はコントロール 250 ± 33 msec, P 投与後 249 ± 34 msec, P+X 投与後 240 ± 29 msec であり, いずれもコントロールと P 投与後, P 投与後と P+X 投与後, コントロールと P+X 投与後との間に有意な変化は認められなかった.

房室結節の不応期への影響では, AVERP はコントロール 300 ± 57 msec に比し P 投与後 350 ± 70 msec と有意に延長し ($P < 0.05$), これに対して P+X 投与後では 265 ± 43 msec と有意に短縮した ($P < 0.05$). さらに P+X 投与後の AVERP はコントロール時のそれと比べて有意に短縮していた ($P < 0.05$). 一方, AVFRP に関しては, P 投与により 455 ± 58 msec から 491 ± 65 msec, P+X 投与により 431 ± 51 msec と変化した, コントロールと P 投与後, コントロールと P+X 投与後の AVFRP との間には有意な変化は認められなかった. しかし P 投与後に比し P+X 投与後

では有意な短縮を示した (491 ± 65 msec vs 431 ± 51 msec, $P < 0.05$).

心室筋の不応期では, VERP はコントロール時 231 ± 35 msec, P 投与後 232 ± 33 msec, P+X 投与後 224 ± 26 msec であり, いずれの間にも有意な変化はみられなかった. VFRP についてもコントロール 257 ± 43 msec に比較して P 投与 257 ± 24 msec, P+X 投与後 247 ± 22 msec では, それぞれ有意な変化は認められなかった. しかし P 投与後と P+X 投与後での VFRP の比較では, P+X 投与後で有意に VFRP は短縮した ($P < 0.05$).

血圧の変化では, P 投与により収縮期血圧は 121 ± 19 mmHg から 120 ± 16 mmHg, P+X 投与後では 125 ± 19 mmHg で, コントロールと P 投与後, P 投与後と P+X 投与後, コントロールと P+X 投与後との間に有意な変化はなかった. 拡張期血圧に関してもコントロール時 74 ± 14 mmHg, P 投与後 81 ± 16 mmHg, P+X 投与後 81 ± 12 mmHg と 3 者間で互いに有意差はなかった.

3. IL 群 (表 4)

SCL は IL 投与によりコントロール 849 ± 108 msec から 681 ± 99 msec と有意に短縮し ($P < 0.05$), IL+X 投与によりさらに 621 ± 76 msec とコントロールお

Table 4. Electrophysiological studies in group IL

	SCL	SRT	PA	PQ	QT	SACT	AH	AH (600msec)
Control	849±108	1234±172	27±10	162±69	395±20	108±50	111±64	170±91
Isoproterenol	681±99	1009±142	27±11	155±66	378±28	91±13	102±71	124±72
P	P<0.05	P<0.05	ns	ns	ns	ns	ns	P<0.05
Isoproterenol+Xamoterol	621±76	909±59	30±11	158±65	375±46	88±18	99±54	112±51
P	P<0.05	P<0.05	ns	ns	ns	ns	ns	P<0.05
P'	P<0.05	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	WBP	AVCL1:1	HV	AERP	AFRP	AVERP	AVFRP	VERP
Control	399±108	428±128	18±31	208±25	253±32	367±92	453±118	234±22
Isoproterenol	346±89	358±109	19±34	200±23	238±78	288±78	369±86	215±28
P	P<0.05	P<0.05	ns	P<0.05	ns	P<0.05	P<0.05	ns
Isoproterenol+Xamoterol	316±74	326±89	15±40	190±19	222±17	265±58	342±75	205±24
P	P<0.05	P<0.05	ns	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05
P'	ns	ns	ns	P<0.05	P<0.05	ns	ns	ns
	VFRP	Systolic BP	Diastolic BP					
Control	260±14	110±13	61±17					
Isoproterenol	235±18	118±9	60±16					
P	P<0.05	ns	ns					
Isoproterenol+Xamoterol	237±30	121±14	67±13					
P	ns	P<0.05	ns					
P'	ns	ns	P<0.05					

Values are expressed as mean ± standard deviation. ns=not significant; P=probability compared with value of control; P' =probability compared the value of xamoterol and isoproterenol with the value of isoproterenol alone.

よび IL 投与後の SCL に比べ有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$). SRT については 1234 ± 172 msec から IL 投与後 1009 ± 142 msec, IL+X 投与により 909 ± 59 msec と, コントロールに比べて IL 投与と IL+X 投与による SRT はいずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$). しかし IL 投与後と IL+X 投与後の間には有意差はなかった.

PA 時間はコントロール 27 ± 10 msec, IL 投与後 27 ± 11 msec, IL+X 投与後 30 ± 11 msec であり, 3 者間で互いに有意差はなかった. PQ 時間についてもコントロール 162 ± 69 msec, IL 投与後 155 ± 66 msec, IL+X 投与後 158 ± 65 msec と 3 者間で互いに有意差はなかった. QT 時間に関してはコントロール 395 ± 20 msec, IL 投与後 378 ± 28 msec, IL+X 投与後 375 ± 46 msec と 3 者間で互いに有意差はなかった. SACT についてはコントロール 108 ± 50 msec, IL 投与後 91 ± 13 msec, IL+X 投与後 88 ± 18 msec と同様に 3 者間で互いに有意差はなかった.

AH 時間に対する影響では, 洞周期における AH 時間はコントロール 111 ± 64 msec, IL 投与後 102 ± 71 msec, IL+X 投与後 99 ± 54 msec とコントロールと IL 投与後, IL 投与後と IL+X 投与後, コントロールと IL+X 投与後との間に有意な変化はみられなかった. これに対して, BCL 600 msec における AH 時間はコントロール 170 ± 91 msec に対して IL 投与後 124 ± 72 msec, IL+X 投与後 112 ± 51 msec とコントロールに比しいずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$). しかし IL 投与後と IL+X 投与後との間に有意な変化はなかった.

HV 時間についてはコントロール 18 ± 31 msec, IL 投与後 19 ± 34 msec, IL+X 投与後 15 ± 40 msec と 3 者間で互いに有意差はなかった.

WBP は IL 投与により 399 ± 108 msec から 346 ± 89 msec と有意に短縮した ($p < 0.05$). IL+X 投与後では 316 ± 74 msec とコントロールの WBP に比べて有意に短縮した ($p < 0.05$) が, IL 投与後との間には有意な変化はなかった. AVCL 1:1 に関してはコントロール 428 ± 128 msec に比較して IL 投与後 358 ± 109 msec, IL+X 投与後 326 ± 89 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$). しかし IL 投与後と IL+X 投与後との間には有意な変化はなかった.

心房筋の不応期では AERP はコントロール 208 ± 25 msec に比し IL 投与後 200 ± 23 msec, IL+X 投与後 190 ± 19 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$). さらに IL 投与後に比し IL+X 投与での AERP も有意に短縮した ($p < 0.05$). AFRP について

はコントロール時 253 ± 32 msec, IL 投与後 238 ± 78 msec, IL+X 投与後 222 ± 17 msec とコントロール時に比べて IL+X 投与後では有意な AFRP の短縮を認めた ($p < 0.05$). また IL 投与後に比し IL+X 投与後でも AFRP の有意な短縮がみられた (238 ± 78 msec vs 222 ± 17 msec, $p < 0.05$).

房室結節の不応期では AVERP はコントロール 367 ± 92 msec から IL 投与により 288 ± 78 msec と有意に短縮し ($p < 0.05$), また IL+X 投与後では 265 ± 58 msec とコントロールに比べ有意な短縮を示した ($p < 0.05$) が, IL 投与後との間では有意な変化はなかった. AVFRP はコントロール 453 ± 118 msec に比べ IL 投与後 369 ± 86 msec, IL+X 投与後 342 ± 75 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $p < 0.05$). しかし IL 投与後と, IL+X 投与後との間で有意な変化はなかった.

次に心室筋の不応期についてみると, VERP は IL 投与により 234 ± 22 msec から 215 ± 28 msec と有意な変化はみられなかった. IL+X 投与後の VERP は 205 ± 24 msec となり, コントロールに比し有意に短縮した ($p < 0.01$) が, IL 投与後とでは有意な変化はなかった. VFRP はコントロール 260 ± 14 msec, IL 投与後 235 ± 18 msec, IL+X 投与後 237 ± 30 msec であり, コントロール時に比べて IL 投与後では VFRP は有意に短縮した ($p < 0.05$) が, コントロールと IL+X 投与後および IL 投与後と IL+X 投与後の VFRP との間には有意な変化は認められなかった.

IL および IL と xamoterol 併用投与による血圧におよぼす影響については, 収縮期血圧は IL により 110 ± 13 mmHg から 118 ± 9 mmHg と有意な変化はなく, さらに IL+X 投与後では 121 ± 14 mmHg と変化しこれは IL 投与後のそれに比べて不変であった. しかしコントロールに比し IL+X 投与後では有意に収縮期血圧は上昇した ($p < 0.05$). 拡張期血圧はコントロール 61 ± 17 mmHg に比較して IL 投与後 60 ± 16 mmHg と不変であったが, IL+X 投与後 67 ± 13 mmHg となり, IL 投与後に比し有意に拡張期血圧は上昇した ($p < 0.05$). コントロールと IL+X 投与後との間に有意な変化はなかった.

4. IH 群 (表 5)

SCL は IH 投与により 915 ± 188 msec から 661 ± 148 msec と有意に短縮した ($p < 0.05$) が, IH+X 投与後は 650 ± 125 msec と IH 投与後に比べ有意な変化は認められなかった. コントロールに比し IH+X 投与後の SCL は有意に短縮していた ($p < 0.05$). SRT についてはコントロール 1744 ± 1401 msec に比

較して IH 投与後 972 ± 220 msec, IH+X 投与後 912 ± 189 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$). しかし IH 投与後と IH+X 投与後との間に有意な変化は認められなかった.

PA 時間については IH 投与により 35 ± 8 msec から 26 ± 6 msec と有意に短縮した ($P < 0.05$). しかし IH+X 投与後は 29 ± 7 msec となり, コントロール時および IH 投与後に比し有意な変化はみられなかった. PQ 時間は IH 投与により 149 ± 26 msec から 125 ± 26 msec と有意に短縮した ($P < 0.05$) が, IH+X 投与後 134 ± 11 msec となりコントロール時および IH 投与後に比し有意な変化はみられなかった. QT 時間はコントロール 417 ± 50 msec に比し, IH 投与後 367 ± 53 msec, IH+X 投与後 370 ± 45 msec といずれも有意な短縮を示した (それぞれ $P < 0.05$) が, IH 投与後および IH+X 投与後との間には有意な変化はみられなかった. SACT についてはコントロール 83 ± 42 msec, IH 投与後 82 ± 50 msec, IH+X 投与後 97 ± 32 msec と 3 者間で互いに有意差はなかった.

AH 時間に対する影響では洞周期における AH 時間は, コントロール 80 ± 28 msec, IH 投与後 78 ± 31 msec, IH+X 投与後 76 ± 26 msec と 3 者間で互いに

有意差はなかった. BCL 600msec における AH 時間はコントロール 175 ± 104 msec に比し IH 投与後 87 ± 37 msec, IH+X 投与後 95 ± 29 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$). しかし IH 投与後と IH+X 投与後との間に有意な変化は認められなかった. HV 時間はコントロール 19 ± 37 msec, IH 投与後 19 ± 37 msec, IH+X 投与後 20 ± 36 msec と 3 者間で互いに有意差はなかった.

WBP についてはコントロール 388 ± 77 msec に比べて, IH 投与後 296 ± 12 msec, IH+X 投与後 300 ± 24 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$). しかし IH 投与後と IH+X 投与後との間には有意な変化は認められなかった. AVCL 1:1 はコントロール 416 ± 89 msec に比べ, IH 投与後 301 ± 14 msec, IH+X 投与後 309 ± 30 msec と有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$). しかし IH 投与後と IH+X 投与後との間には有意な変化は認められなかった.

心房の不応期に関しては, AERP はコントロール 202 ± 16 msec から IH 投与により 181 ± 16 msec, IH+X 投与により 181 ± 14 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$) が, IH 投与後と IH+X 投与後との間に有意な変化は認められなかった. AFRP は

Table 5. Electrophysiological studies in group IH

	SCL	SRT	PA	PQ	QT	SACT	AH	AH (600msec)
Control	915±188	1744±1401	35±8	149±26	417±50	83±42	80±28	175±104
Isoproterenol	661±148	972±220	26±6	125±26	367±53	82±50	78±31	87±37
P	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	ns	$P < 0.05$
Isoproterenol+Xamoterol	650±125	912±189	29±7	134±11	370±45	97±32	76±26	95±29
P	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	ns	$P < 0.05$	ns	ns	$P < 0.05$
P'	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	WBP	AVCL1:1	HV	AERP	AFRP	AVERP	AVFRP	VERP
Control	388±77	416±89	19±37	202±16	268±10	335±44	446±71	232±22
Isoproterenol	296±12	301±14	19±37	181±16	239±44	260±56	353±41	221±17
P	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	$P < 0.05$	ns	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns
Isoproterenol+Xamoterol	300±24	309±30	20±36	181±14	229±22	238±27	362±41	222±14
P	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	ns
P'	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	VFRP	Systolic BP	Diastolic BP					
Control	256±23	123±10	69±2					
Isoproterenol	244±12	155±33	73±11					
P	ns	$P < 0.05$	ns					
Isoproterenol+Xamoterol	241±15	128±17	71±8					
P	$P < 0.05$	ns	ns					
P'	ns	$P < 0.05$	ns					

Values are expressed as mean ± standard deviation. ns=not significant; P=probability compared with value of control; P'=probability compared the value of xamoterol and isoproterenol with the value of isoproterenol alone.

IH 投与により 268 ± 10 msec から 239 ± 44 msec, IH+X 投与後では 229 ± 14 msec と, コントロールに比し IH+X 投与後に有意な AFRP の短縮を認めた ($P < 0.05$) が, コントロールと IH 投与後, IH 投与後と IH+X 投与後との間に有意な変化はなかった。

房室結節の不応期に関しては, AVERP はコントロール 335 ± 44 msec に比較して IH 投与により 260 ± 56 msec, IH+X 投与により 238 ± 27 msec と有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$) が, IH 投与後と IH+X 投与後との間に有意な変化はなかった。AVFRP も同様にコントロール 446 ± 71 msec に比し, IH 投与により 353 ± 41 msec, IH+X 投与により 362 ± 41 msec といずれも有意に短縮した (それぞれ $P < 0.05$) が, IH 投与後と IH+X 投与後との間に有意な変化はなかつ

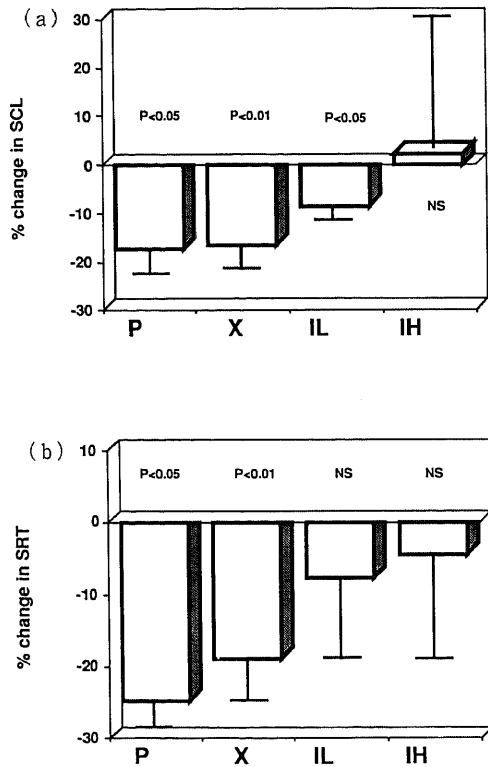


Fig. 1. Effects of xamoterol on SCL (a) and SRT (b) in group P, group X, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg were described in group X. In other groups, the percent changes from before xamoterol to after xamoterol 0.1mg/kg were described. p=probability compared value before xamoterol with after xamoterol in each group.

た。

心室不応期では VERP はコントロール 232 ± 22 msec, IH 投与後 221 ± 17 msec, IH+X 投与後 222 ± 14 msec と 3 者間で互いに有意差はなかった。VFRP については IH 投与により 256 ± 23 msec から 244 ± 12 msec と不変であった。IH+X 投与後は VFRP は 241 ± 15 msec となり IH 投与後に比し有意な変化は認められなかったが, コントロールに比し有意な短縮を

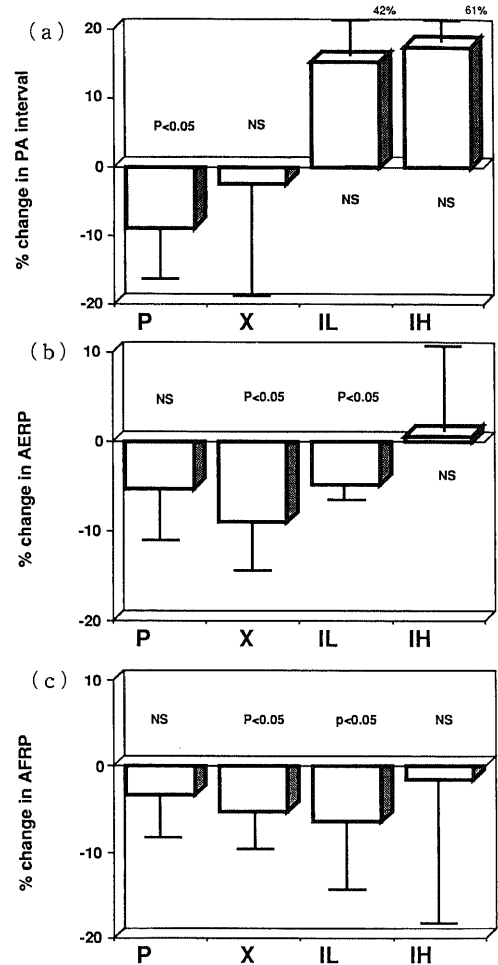


Fig. 2. Effects of xamoterol on PA interval (a), AERP (b) and AFRP (c) in group P, group X, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg were described in group X. In other groups, the percent changes from before xamoterol to after xamoterol 0.1mg/kg were described. p=probability compared value before xamoterol with after xamoterol in each group.

示した ($P < 0.05$).

血圧におよぼす IH および IH+X の影響については、収縮期血圧は IH 投与により $123 \pm 10 \text{ mmHg}$ から $155 \pm 33 \text{ mmHg}$ と有意に上昇し ($P < 0.05$), さらに xamoterol を加えた IH+X 投与後では $128 \pm 17 \text{ mmHg}$ と IH 投与後に比し有意に低下した ($P < 0.05$). しかしコントロールと IH+X 投与後では有意な変化は認められなかった. 拡張期血圧はコントロール $69 \pm 2 \text{ mmHg}$, IH 投与後 $73 \pm 11 \text{ mmHg}$, IH+X 投与後 $71 \pm 8 \text{ mmHg}$ と 3 者間で互いに有意差はなかった.

II. Xamoterol の刺激伝導系への作用におよぼす交感神経活動状態の影響

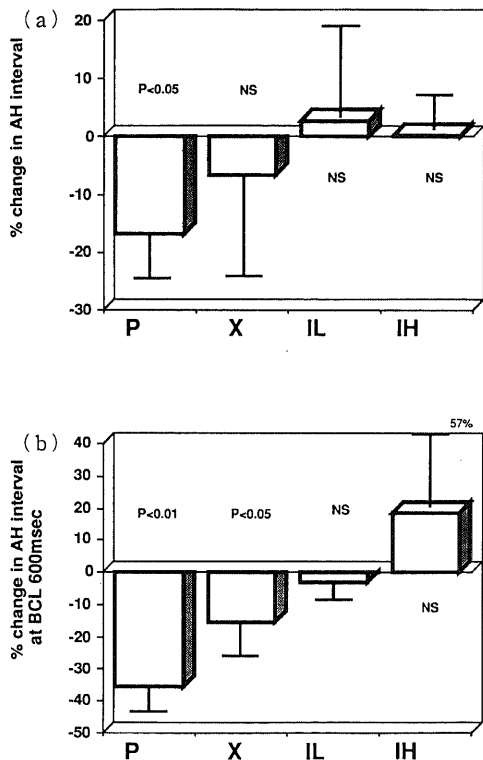


Fig. 3. Effects of xamoterol on AH interval (a) and AH interval at BCL 600msec (b) in group P, group X, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg were described in group X. In other groups, the percent changes from before xamoterol to after xamoterol 0.1mg/kg were described. p=probability compared value before xamoterol with after xamoterol in each group.

Xamoterol の刺激伝導系への作用におよぼす基礎の交感神経活動状態の影響を明らかにするため、無投薬下、P 投与後、IL 投与後および IH 投与後における xamoterol の効果を変化率で示し比較検討した.

1. 洞結節自動能 (図1)

SCL の変化率については (図1. a), xamoterol 投与により P 群 $-17 \pm 6 \%$, X 群 $-16 \pm 6 \%$, IL 群 $-8 \pm$

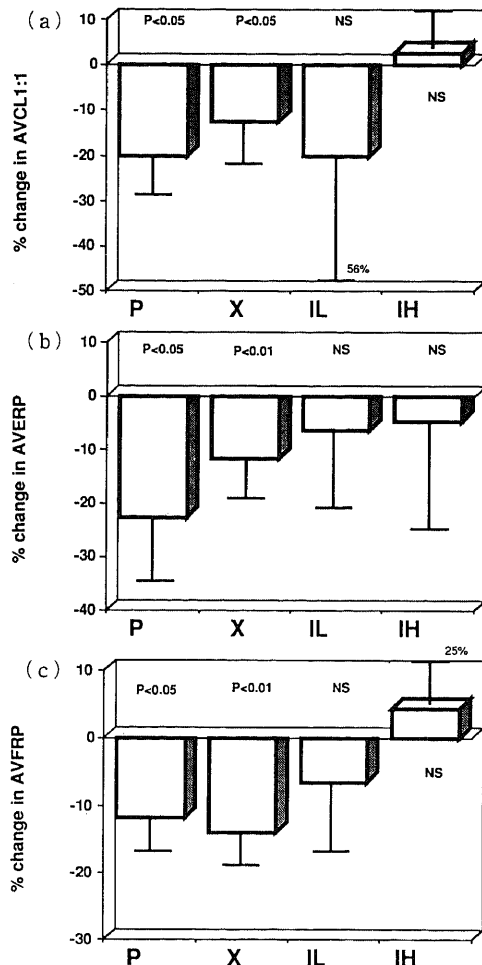


Fig. 4. Effects of xamoterol on AVCL 1:1 (a), AVERP (b) and AVFRP (c) in group P, group X, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg were described in group X. In other groups, the percent changes from before xamoterol to after xamoterol 0.1mg/kg were described. p=probability compared value before xamoterol with after xamoterol in each group.

3%といずれも有意に減少した(それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$)が, IH群では $2 \pm 27\%$ と不変であった. SRTの変化率は(図1.b), xamoterol投与によりP群 $-24 \pm 6\%$, X群 $-18 \pm 9\%$ といずれも有意に減少した(それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)が, IL群 $-7 \pm 12\%$, IH群 $-4 \pm 15\%$ は有意な変化ではなかった.

2. 心房内伝導時間および心房不応期(図2)

PA時間の変化率については(図2.a), xamoterol投与によりP群 $-8 \pm 9\%$ と有意な減少を示した($P < 0.05$)が, X群 $-2 \pm 19\%$, IL群 $15 \pm 27\%$, IH群 $17 \pm 42\%$ と xamoterol投与前後で有意な変化ではなかった. AERPの変化率については(図2.b), xamoterol投与によりP群 $-5 \pm 6\%$ と有意な変化は認めなかったが, X群 $-9 \pm 6\%$, IL群 $-4 \pm 2\%$ と xamoterol投与前後でいずれも有意な減少を認めた(それぞれ $P < 0.05$). しかしIH群ではAERPは $1 \pm 10\%$ と有意な変化ではなかった. AFRPの変化率についてみると(図2.c), xamoterol投与によりP群 $-3 \pm 5\%$ と有意な変化は認めなかったが, X群 $-5 \pm 4\%$, IL群 $-6 \pm 8\%$ といずれも有意な減少を示した(それぞれ $P < 0.05$). しかしIH群 $-1 \pm 17\%$ と有意な変化ではなかった.

3. 房室結節伝導能と不応期(図3, 4)

洞調律時のAH時間の変化率については(図3.a), P群 $-16 \pm 9\%$ と xamoterol投与前後で有意な減少を認めた($P < 0.05$)が, X群 $-6 \pm 18\%$, IL群 $2 \pm 15\%$, IH群 $0 \pm 7\%$ で有意な変化ではなかった. 一方, BCL 600msecでのペースング時のAH時間の変化率については(図3.b), xamoterol投与によりP群 $-35 \pm 11\%$, X群 $-15 \pm 10\%$ とそれぞれ有意な減少を認めた(それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.05$)が, IL群 $-1 \pm 8\%$, IH群 $18 \pm 39\%$ と有意な変化ではなかった. AVCL 1:1の変化率(図4.a)については, xamoterol投与によりP群 $-20 \pm 8\%$, X群 $-12 \pm 9\%$ とそれぞれ有意な減少を認めた(それぞれ $P < 0.05$)が, これに対してIL群 $-20 \pm 36\%$, IH群 $2 \pm 8\%$ と xamoterol投与前後で有意な変化ではなかった. AVERPの変化率(図4.b)に関しては, P群 $-22 \pm 13\%$, X群 $-11 \pm 8\%$ と xamoterol投与前後でいずれも有意な減少を認めた(それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)が, IL群 $-6 \pm 15\%$, IH群 $-4 \pm 21\%$ といずれも有意な変化ではなかった. AVFRPの変化率(図4.c)については, P群 $-11 \pm 6\%$, X群 $-14 \pm 5\%$ といずれも xamoterol投与前後で有意な減少を認めた(それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)が, IL群 $-6 \pm 10\%$,

IH群 $4 \pm 19\%$ といずれも有意な変化ではなかった.

4. HV時間および心室不応期

HV時間に関しては, xamoterol投与によりP群 $5 \pm 12\%$, X群 $-8 \pm 33\%$, IL群 $-2 \pm 6\%$ およびIH群 $-16 \pm 37\%$ といずれも有意な変化は認めなかった. VERPの変化率(図5.a)については, xamoterol投与によりP群 $-3 \pm 3\%$, X群 $-2 \pm 3\%$, IL群 $-4 \pm 6\%$ およびIH群 $1 \pm 5\%$ とそれぞれ有意な変化は示さなかった. VFRPの変化率(図5.b)についてみると, xamoterol投与によりP群 $-4 \pm 3\%$ と有意な減少を認めた($P < 0.05$)が, X群 $0.5 \pm 5\%$, IL群 $1 \pm 13\%$ およびIH群 $-1 \pm 6\%$ といずれも有意な変化を示さなかった.

III. 刺激伝導系の部位別にみた交感神経系の役割 刺激伝導系の各部位により交感神経系の関与の程度

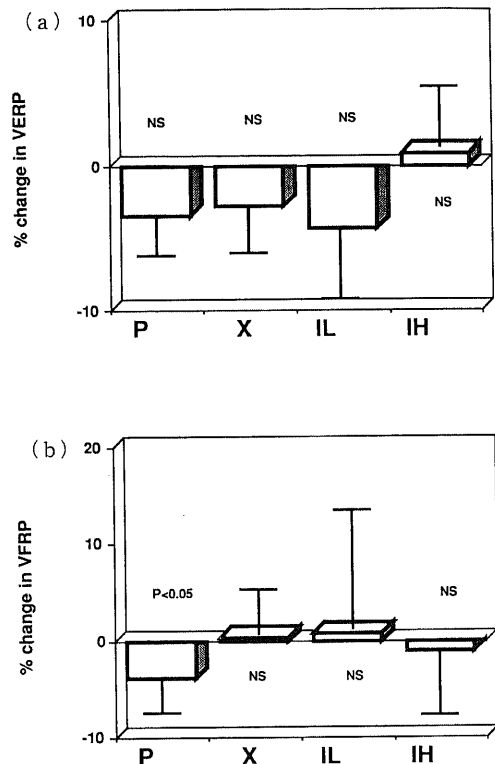


Fig. 5. Effects of xamoterol on VERP (a) and VFRP (b) in group P, group X, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg were described in group X. In other groups, the percent changes from before xamoterol to after xamoterol 0.1mg/kg were described. p=probability compared value before xamoterol with after xamoterol in each group.

に差がみられるか否かを明らかにするため、各刺激伝導系部位別にβ遮断薬およびβ刺激薬による変化の程度を比較した。

1. 洞結節自動能 (図6)

SCLの変化率(図6.a)については、xamoterol投与により $-16 \pm 6\%$ と有意な減少を認めた($P < 0.01$)が、P投与により $3 \pm 14\%$ と有意な変化ではなかった。しかしILおよびIH投与によりSCLの変化率はそれぞれ $-18 \pm 16\%$ 、 $-25 \pm 20\%$ といずれも有意な減少を認めた(それぞれ $P < 0.05$)。SRTの変化率(図6.b)についてはxamoterol投与により $-18 \pm 9\%$ とコントロールに比べて有意な減少を認めた($P <$

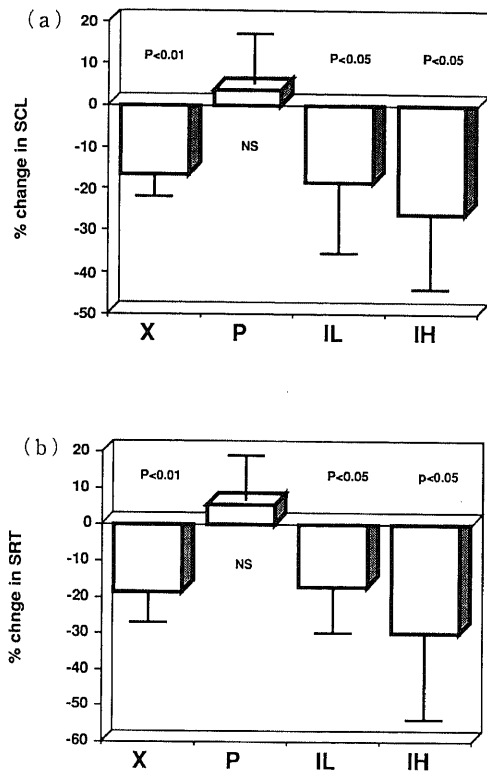


Fig. 6. Effects of beta adrenergic agents on SCL (a) and SRT (b) in group X, group P, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg/kg in group X, after propranolol 0.2mg/kg in group P, after infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min in group IL and after infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min in group IH were described. p=probability compared value of control with after each beta adrenergic agent.

0.01)が、P投与したとき $5 \pm 11\%$ と変化したが有意な増加ではなかった。一方、ILおよびIH投与によるSRTの変化率はそれぞれ $-16 \pm 14\%$ 、 $-30 \pm 26\%$ とコントロールに比べていずれも有意な減少がみられた(それぞれ $P < 0.05$)。

2. 心房内伝導時間および心房不応期 (図7)

まずPA時間の変化率についてみると(図7.a),

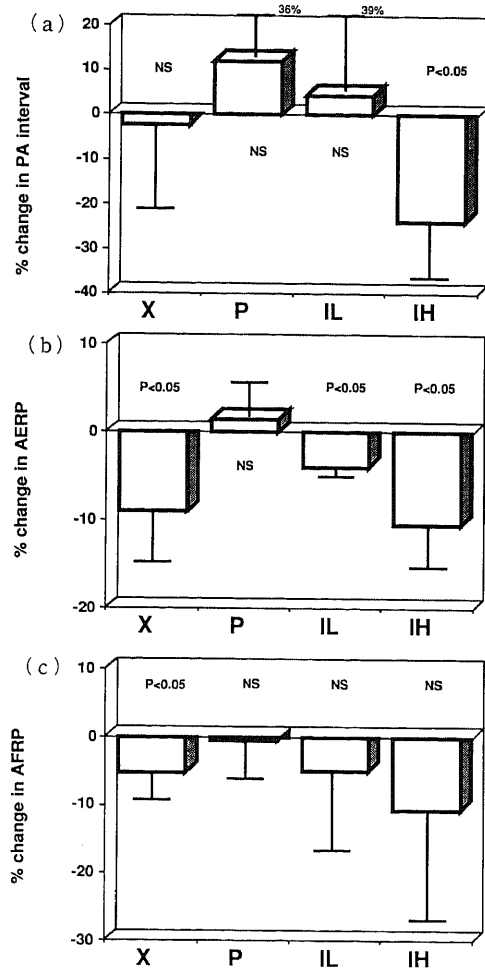


Fig. 7. Effects of beta adrenergic agents on PA interval (a), AERP (b) and AFRP (c) in group X, group P, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg/kg in group X, after propranolol 0.2mg/kg in group P, after infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min in group IL and after infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min in group IH were described. p=probability compared value of control with after each beta adrenergic agent.

xamoterol 投与により $-2 \pm 19\%$, P 投与により $12 \pm 24\%$, IL 投与により $4 \pm 35\%$ と変化しそれぞれコントロールに比較して有意な変化ではなかったが, IH 投与により $-23 \pm 14\%$ と有意な減少を示した ($P < 0.05$). これに対して AERP の変化率 (図7.b) に関しては xamoterol 投与により $-9 \pm 6\%$ と有意な減少を認めた ($P < 0.05$) が, P 投与により $1.5 \pm 3\%$ と有意な変化はなかった. 一方, この AERP の変化率は IL および IH 投与によりそれぞれ $-4 \pm 1\%$, $-10 \pm 5\%$ といずれもコントロールに比べて有意な減少を示した (それぞれ $P < 0.05$). AFRP の変化率 (図7.c) については xamoterol 投与により $-5 \pm 4\%$ と有意な

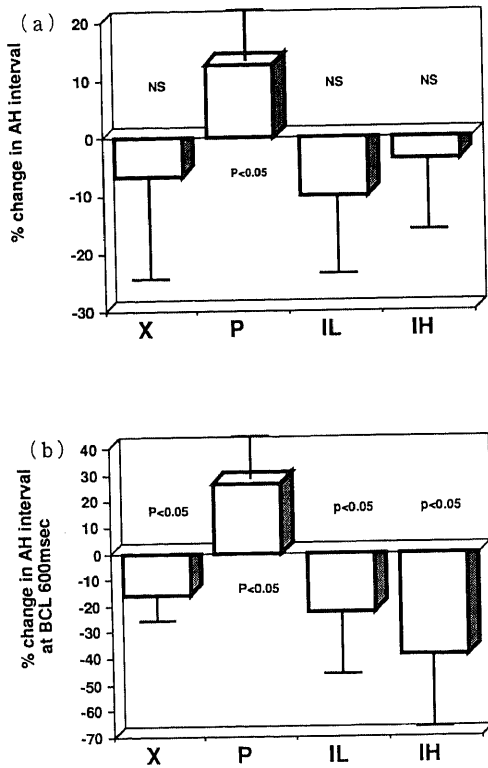


Fig. 8. Effects of beta adrenergic agents on AH interval (a) and AH interval at BCL 600msec (b) in group X, group P, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg/kg in group X, after propranolol 0.2mg/kg in group P, after infusion of isoproterenol $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in group IL and after infusion of isoproterenol $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in group IH were described. p =probability compared value of control with after each beta adrenergic agent.

減少がみられた ($P < 0.05$) が, P, IL および IH 投与によりそれぞれ $-1 \pm 5\%$, $-5 \pm 11\%$, $-10 \pm 17\%$ といずれもコントロールに比べて有意な変化を示さなかった.

3. 房室結節伝導能と不応期 (図8, 9)

洞調律時の AH 時間の変化率 (図8.a) についてみる

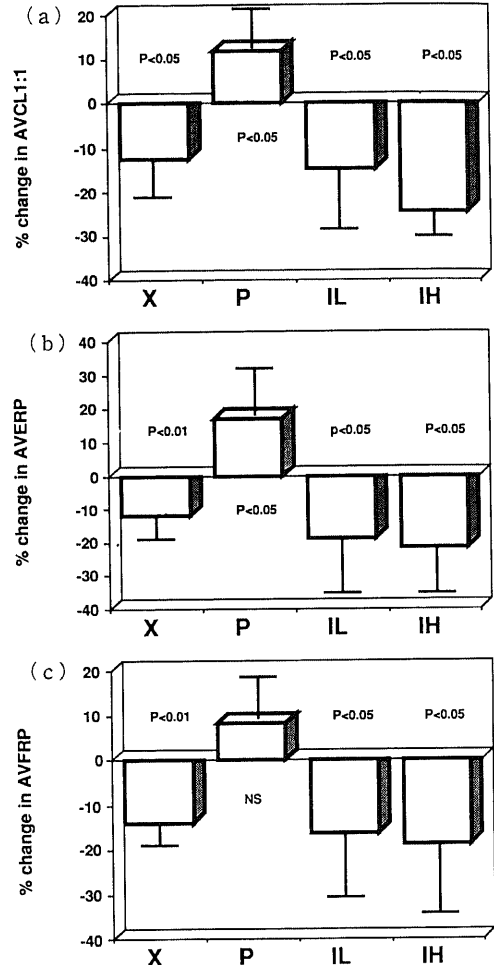


Fig. 9. Effects of beta adrenergic agents on AVCL 1: 1 (a), AVERP (b) and AVFRP (c) in group X, group P, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg/kg in group X, after propranolol 0.2mg/kg in group P, after infusion of isoproterenol $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in group IL and after infusion of isoproterenol $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in group IH were described. p =probability compared value of control with after each beta adrenergic agent.

と, xamoterol 投与により $-6 \pm 18\%$ と有意な変化ではなかったが, P 投与により $12 \pm 9\%$ と有意な増加がみられた ($P < 0.05$). しかし IL および IH 投与により洞調率時の AH 時間の変化率はそれぞれ $-10 \pm 15\%$, $-3.6 \pm 12\%$ といずれも有意な変化ではなかった. これに対して BCL 600msec でのペーシング時の AH 時間の変化率について検討すると (図 8. b), xamoterol 投与 $-15 \pm 10\%$, P 投与 $26 \pm 13\%$, IL 投与 $-22 \pm 24\%$, IH 投与 $-39 \pm 32\%$ といずれもコントロールに対して有意な変化が認められた (それぞれ $P < 0.05$). 次に各種薬剤の AVCL 1:1 の変化率 (図 9. a) におよぼす成績では xamoterol 投与 $-12 \pm 9\%$, P 投与 $12 \pm 8\%$, IL 投与 $-15 \pm 14\%$, IH 投与

$-24 \pm 15\%$ とそれぞれコントロールに比較して有意な変化がみられた (それぞれ $P < 0.05$). AVERP の変化率 (図 9. b) についてはコントロールに比較して xamoterol 投与により $-11 \pm 8\%$ と有意な減少を示し ($P < 0.01$), P 投与 $17 \pm 16\%$, IL 投与 $-19 \pm 20\%$, IH 投与 $-21 \pm 18\%$ といずれも有意な変化がみられた (それぞれ $P < 0.05$). AVFRP の変化率 (図 9. c) は xamoterol 投与により $-14 \pm 5\%$ と有意な減少がみられた ($P < 0.01$) が P 投与により $8 \pm 9\%$ と有意な変化ではなかった. しかし AVFRP の変化率は IL 投与 $-16 \pm 15\%$, IH 投与 $-19 \pm 17\%$ とそれぞれコントロールに対して有意な減少を示した (それぞれ $P < 0.05$).

4. HV 時間および心室不応期

HV 時間は P $5 \pm 13\%$, xamoterol $-8 \pm 33\%$, IL $-6 \pm 13\%$ および IH 投与 $-2 \pm 14\%$ といずれも有意な変化を示さなかった. VERP の変化率 (図 10. a) は xamoterol $-2 \pm 3\%$, P $1 \pm 3\%$, IL $-8 \pm 9\%$ および IH 投与 $-4 \pm 7\%$ といずれもコントロールに対して有意な変化を示さなかった. VFRP の変化率 (図 10. b) については, IL 投与により $-9 \pm 8\%$ と有意な減少を示した ($P < 0.05$) が, xamoterol, P および IH 投与ではそれぞれ $0.5 \pm 5\%$, $1 \pm 8\%$ および $-4 \pm 8\%$ といずれも有意な変化はみられなかった.

考 察

ヒト刺激伝導系は自律神経の強い影響を受けるため, 洞結節自動能, 房室伝導能および房室結節不応期の評価においては自律神経の関与を検討することは重要である. 不整脈の発生に自律神経は密接な関連を持ち, 過度の自律神経活動の亢進や抑制がこれに関与するとされている⁹⁾. 自律神経と不整脈発生との密接な関係から, 臨床的には自律神経作働薬が不整脈治療薬として使用されている²⁰⁾. β 交感神経を刺激する薬物は強力な強心作用を有し, 徐脈性不整脈や心室機能障害に対する治療薬として理論的に適しているが, これらの薬物は不整脈や過度の頻脈をきたすことがあり, その臨床への応用には限界がある. 一方, β 遮断薬は頻脈性不整脈の治療や心筋酸素需要の軽減に使用されるが高度の徐脈や心筋収縮力の低下をきたすことがあり, その使用に際しては注意が必要である. 特にその問題は酸素の供給の障害があるときに重大となる⁹⁾.

本研究の目的の一つは, 交感神経緊張状態が異なるとき, 部分刺激薬である xamoterol がヒト刺激伝導系に対してどの様に作用するのかを明らかにすること

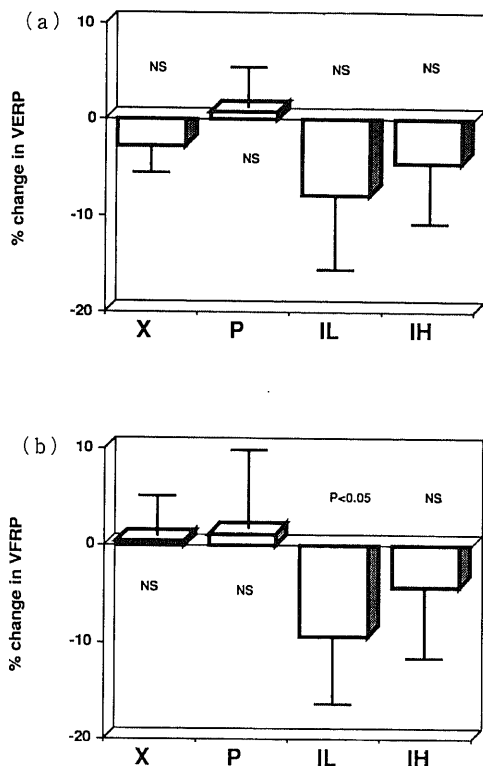


Fig. 10. Effects of beta adrenergic agents on VERP (a) and VFRP (b) in group X, group P, group IL and group IH. Vertical bars signify 1 SD. NS, statistically not significant. The percent changes from control after xamoterol 0.1mg/kg in group X, after propranolol 0.2mg/kg in group P, after infusion of isoproterenol 0.01 μ g/kg/min in group IL and after infusion of isoproterenol 0.02 μ g/kg/min in group IH were described. p=probability compared value of control with after each beta adrenergic agent.

であった。このため交感神経緊張の低い状態のモデルとして propranolol を、交感神経緊張の高い状態のモデルとして isoproterenol を用いた。

従来より自律神経の影響を除外するために交感神経を遮断する β 遮断薬と副交感神経を遮断するアトロピンが用いられている²⁴⁾²⁵⁾。この薬物学的自律神経遮断は洞不全症候群の病態解明に用いられている²⁶⁾²⁷⁾。Kontani ら²⁸⁾は、薬物学的自律神経遮断に対する心拍反応の違いから洞不全症候群患者は、正常者と同様の反応を示すもの、アトロピンに対する反応が正常者に比し低下し propranolol による心拍数減少が20%以上であるもの、およびアトロピンに対する反応が正常者に比し低下し propranolol による心拍数減少が20%以下であるものの3群に分けられるとしている。さらに松下²⁹⁾によれば、この3群間で予後に違いがみられ薬物学的自律神経遮断は洞不全症候群の予後判定に有用であるとしている。薬物学的自律神経遮断に用いられる β 遮断薬は β 受容体でカテコールアミンと拮抗するが、Shand ら³⁰⁾によれば、propranolol 0.1mg/kg を1mg/分の速度で静注すると約10分間完全に β 遮断効果が得られるという。さらに Jose ら³¹⁾は propranolol 0.2mg/kg の静注により完全な β 遮断効果は30分間持続すると報告している。この成績を基に今回の検討では完全な β 遮断効果が得られる propranolol 0.2mg/kg を投与した。今回の検討での安静時における propranolol 投与の成績では SCL には有意の変化はなかったが、それぞれの症例をみると、SCL は propranolol 投与によって7例中4例で延長、3例で短縮という結果であった。そして propranolol 投与によって心房内伝導時間は変化せず、房室伝導時間は延長した。また心房不応期、心室不応期の変化は認められず、房室結節の有効不応期と AVCL 1:1 はいずれも延長を示した。

Propranolol の電気生理学的検討に関しては、これまでいくつかの報告がみられる²⁸⁾²⁹⁾。Berkowitz ら²⁸⁾は8名の心疾患患者を対象とし propranolol 0.1mg/kg を経静脈的に投与し検討している。彼ら²⁸⁾によれば、右房ペースング時の房室伝導時間は propranolol 投与により BCL 600msec ではコントロール 169 ± 29.3 msec から 188 ± 34.9 msec へと有意に延長し、BCL 500msec, 429msec でもそれぞれ有意に延長し、これらの電気生理学的作用は propranolol の β 遮断作用によるとしている。また心房ペースング時の心室内伝導時間は8例全例で propranolol 投与により変化しないとしている²⁸⁾。Seides ら²⁹⁾の不整脈患者16名に対して、propranolol 0.1mg/kg を静注し検討した成績による

と、SCL は16名中15名でコントロール 792msec から propranolol 投与後 920msec と平均 128msec 延長し、洞調律時および心房ペースング時の AH 時間は16名中13名で延長したという。さらに WBP は9名中7名で延長したが、ヒスプルキンエ伝導時間は洞調律時、心房ペースング時のいずれにおいても propranolol 投与前後で不変であったが、QT 時間は、propranolol 投与前後で不変であったのにもかかわらず QTc は短縮したという。そして彼ら²⁹⁾の成績のうち AERP については15名中9名で延長し、4名で不変、2名で短縮し、AVERP と AVFRP については、いずれも有意に延長し、これに対して VERP は不変であったとしている。

今回の検討では propranolol 投与で SCL は有意の変化はなかったが、それぞれの症例をみると、SCL は propranolol 投与によって7例中4例で延長、3例で短縮という結果であった。この原因として症例によっては、安静臥位時での血圧低下や自律神経緊張度の変化が関与したものと考えられる。事実、外畑ら³⁰⁾によると、 β 遮断による血圧低下は圧受容体を介して迷走神経緊張低下をきたし、これが洞自動能や房室伝導に対する β 遮断効果を相殺するとし、上述の成績の違いを支持するものである。心房内伝導時間については本研究では propranolol 投与によって変化はみられなかったが、房室伝導時間は延長した。これはこれまでの報告²⁸⁾²⁹⁾と一致するものである。また本研究では propranolol により心房の不応期および心室の不応期の変化はなく、これに対して房室結節の有効不応期は延長した。さらに房室結節の不応期をよく反映するとされる²¹⁾²²⁾ AVCL 1:1 は延長した。これらの成績はこれまでの報告²⁸⁾²⁹⁾に一致するものであった。

ヒト刺激伝導系におよぼす isoproterenol の影響については、これまでいくつかの報告²⁸⁾³¹⁾がある。Isoproterenol は純粋 β 刺激薬で臨床的に完全房室ブロックや心不全治療薬として使用されるが、心臓に対するその陽性変力作用と陽性変時作用は広く心臓の交感神経刺激薬として用いられている²⁸⁾³¹⁾³²⁾。今回の検討では交感神経緊張状態のモデルとして isoproterenol を用いたが、その投与方法に関しては、isoproterenol を $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与した。これは WPW 症候群の頻拍誘発や不応期の検討に用いられている量である³²⁾。さらにその倍量である $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量でも検討を行った。しかし後者の isoproterenol 量では軽度の動悸を訴え始める患者があり、電気生理学的検討を行うにあたって isoproterenol 投与により短縮した SCL よりさらに短い BCL 時

に検討を行う理由から、これ以上の量での心臓ペーシングは事実上困難であった。今回の成績では、isoproterenol 0.01 μg/kg/min の持続投与で SCL, SRT, 心房ペーシング時の AH 時間, AERP, AVERP, AVFRP, AVCL 1:1, WBP および VFRP の短縮を認めた。また isoproterenol 0.02 μg/kg/min の持続投与でも上述のいずれの諸指標も短縮を示した。

これまでの isoproterenol の電気生理学的検討では、Berkowitz ら²⁹⁾は、isoproterenol は心房ペーシング時の房室伝導時間を短縮するが、心房ペーシング時の心室内伝導時間を変化させなかったとしている。また Vargas ら³⁰⁾は16名の心疾患患者で isoproterenol を 1 μg/min の速度で持続静注して電気生理学的指標について検討し、SCL は投与前 906 ± 165 msec から isoproterenol 投与後 666 ± 136 msec と平均 240 msec 短縮するとともに洞調律時 AH 時間は全例短縮したが、HV 時間は不変であったとしている。そして BCL 500 msec のペーシング時には、AH 時間は平均 62 msec 短縮し WBP も短縮するとした。彼ら³⁰⁾によると、心房の有効不応期は短縮した例と延長した例があり、全体としては有意差はみられなかったという。しかし BCL 600 msec でみたとき、心房不応期は10例中8例で10から40 msec 短縮し、残りの2例は20から30 msec 延長したという³⁰⁾。AVERP については11例中5例で短縮し6例では心房の不応期より低値を示し測定不能で、AVFRP は有意に短縮したとしている³⁰⁾。今回の成績では SCL, 心房ペーシング時の AH 時間, 心房不応期, 房室結節不応期, AVCL 1:1 および心室不応期のいずれの指標も短縮を示した。これらの成績は前述の成績^{29,30)}と一致するものであった。しかし AH 時間に関しては、洞周期時の AH 時間は従来までの報告^{29,30)}によれば短縮するとされているが、今回の検討では不変であった。この違いを説明するものとして、今回心房ペーシング時の AH 時間の短縮がみられたことから、SCL の短縮により AH 時間の延長効果が現われ、isoproterenol による AH 時間の短縮効果を打ち消したためと考えられた。以上の成績から刺激伝導系に関する電気生理学的諸指標については、propranolol は延長の方向に、逆に isoproterenol は短縮の方向に作用するものと解釈してよいと考えられ、換言すれば、propranolol は交感神経緊張低下、isoproterenol は交感神経緊張亢進の方向に働くものと考えてよいと思われた。

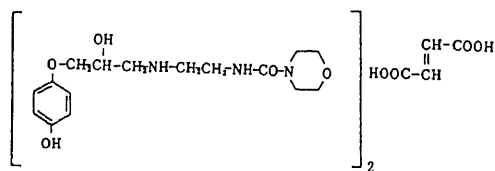
心臓活動が自律神経調節を受けることは古くからよく知られており、さまざまな生理学的あるいは薬理学

的アプローチにより正常心における神経調節メカニズムの詳細が解明されつつある¹⁹⁾。またうつ血性心不全の治療や不整脈の治療においても自律神経調節の理解が重要とされている。内因性カテコラミン刺激が不十分であったり過剰であったりするため生じる徐脈性あるいは頻脈性不整脈を克服するために、β 1 部分刺激薬が最近開発され、β 1 受容体の活性を安定化させる合理的な方法として検討が続けられている³¹⁻³³⁾。

今回の研究で用いた部分刺激薬である xamoterol の構造式を図11に示す。Xamoterol に関しては、ヒトでの吸収率は9%で、経口投与時の生物学的利用率は5%である³⁴⁾。Xamoterol の吸収の個体差は小さく、半減期は13から16時間である³⁴⁾。サルフェイト化合物として腎から排泄される³⁴⁾。Xamoterol はβ 1 交感神経受容体作働薬であり、そのβ 受容体刺激効果は isoproterenol の43%とされ、そのβ 2 交感神経受容体刺激作用はβ 1 交感神経受容体刺激作用の1000分の1以下とされている³¹⁾。本薬剤は動物実験で交感神経緊張が低下しているときには促進 (agonist) 作用を、これに対して、交感神経緊張が亢進しているときは拮抗 (antagonist) 作用を示すことが知られている³¹⁾。心血管反応を除去した麻酔イヌを用いた Nuttall ら³⁰⁾の報告によると、xamoterol の心血管系への効果を以下のように報告している。

- 1) 用量依存性に陽性変時、陽性変力作用をもつ。
- 2) 心拍数増加作用はイソプレナリンによる心拍数増加作用の約43%である。
- 3) 本薬剤あるいはイソプレナリンにより生じた同一の心拍数増加効果出現時で比べると、両薬剤の陽性変力作用は等しい。
- 4) 心臓への直接刺激作用を持つが、血管平滑筋には直接作用を持たない。

一方、Hashimoto ら³⁵⁾は、脊髄除去したネズミで xamoterol と isoproterenol の心拍数増加作用を比較



Chemical name: (±)-1-(4-hydroxyphenoxy)-3-(2-(4-morpholinylcarboxamido) ethylamino)-propan-2-ol, hemifumarate

Molecular weight: Salt: 794.9

Base: 339.4

Fig. 11. Xamoterol

している。彼らによれば、xamoterol の持つ最大心拍増加作用は、isoproterenol の 71% で前述の Nuttall ら¹⁰⁾ の報告に比べて明らかに高く、この差異は動物種の違いによるものか、実験系の違いによるものか明らかではないとしている。ヒトでの投与量は一回静注量としては、0.1mg/kg から 0.2mg/kg を 5 分間で投与するのが一般的であるが、Ikäheimo ら³⁰⁾ は xamoterol 0.1mg/kg でも心機能に対して最大刺激効果を持つとしている。そのため今回の検討では、xamoterol を 0.1mg/kg 投与し安静時の刺激伝導系におよぼす xamoterol の影響を検討した。今回の成績では、安静時 xamoterol 投与によって SCL, SRT, AVCL 1:1, 心房筋の不応期の AERP と AFRP および房室結節の不応期の AVERP と AVFRP はいずれも有意に短縮を示した。しかし BCL 600msec でのペースング時の AH 時間は xamoterol 投与により有意に短縮したが、洞調律時では変化なく、また心室筋の不応期には有意の変化はなかった。

Xamoterol のヒト刺激伝導系におよぼす影響については Bowes ら¹⁰⁾ の冠動脈疾患患者での検討がある。彼らによると、今回用いた 0.1mg/kg の xamoterol の投与量では SCL には変化がなかったが、SACT と洞調律時の AH 時間および同一周期長での AVFRP は短縮したという。今回の著者の成績のうち SCL および心房の不応期の短縮は Bowes ら¹⁰⁾ の成績に比し xamoterol はより β 促進的に作用しており、これは動物実験での Hashimoto ら³⁰⁾ の成績に近かった。この xamoterol による電気生理学的諸指標の変化について、著者と Bowes ら¹⁰⁾ の成績の違いについては次のように考えられる。すなわち、Bowes ら¹⁰⁾ の検討では、xamoterol によって洞自動能の亢進が認められなかったのに対して、房室伝導能に関しては促進効果が AH 時間の短縮として出現した。これに対して著者の成績では xamoterol により洞自動能に関して促進効果が出現し SCL は短縮した。したがって xamoterol が洞調律時の AH 時間に有意の変化を与えなかったのは洞周期短縮による AH 時間延長と Bowes ら¹⁰⁾ の xamoterol による AH 時間の短縮とが相互に関連した結果によるものと考えられた。事実、今回周期長 600msec で心房ペースングした時の AH 時間は短縮した。これは xamoterol の房室伝導促進効果によって短縮したものと考えられた。

以上のことから xamoterol により洞自動能の促進効果が現われるレベルでは、心房筋の不応期は短縮することが明らかとなった。そして xamoterol は少量では、先ず房室伝導能を改善し、次いで洞結節自動能を

促進するものと解釈された。ここで問題となることは今回の成績で明らかとなったように、xamoterol が洞結節、心房不応期および房室伝導能に同程度に影響を与えていないことである。これを説明するものとして従来より洞結節の自動能については副交感神経優位であるのに対し、房室結節伝導能に対しては、迷走神経緊張と交感神経緊張は反対方向に同じ程度影響を与えているとの成績³⁷⁾³⁸⁾があることである。福田ら¹⁵⁾ は、xamoterol 200mg 投与下で心拍数の変化を検討しているが、洞調律例では交感神経活性の高い昼間では心拍数は不変であるのに対し、心房細動例では洞調律例と異なり昼間の平均心拍数においても抑制効果を認め、その原因の一つとして洞結節と房室結節に対する作用が異なる点を挙げている。このことは今回の成績と同様に xamoterol は洞結節自動能よりも房室結節伝導能に大きな影響を与えているということを支持する成績と考えられた。しかしここで注意することは xamoterol によって安静時心拍数が増加するという成績^{10)39)~42)}と変化しないとする成績⁴³⁾とがあり、この違いについては xamoterol の投与量の違い、基礎疾患の違い、あるいは対象例の自律神経緊張度の変化を考慮する必要があるものと思われる。

さて前述したように今回の研究の目的の一つは交感神経緊張状態が異なる時、ヒト刺激伝導系に対して xamoterol がどの様に作用するのかを明らかにすることであった。Xamoterol の刺激伝導系に対する電気生理学的検討を運動負荷中に行うことは難しいため、本研究では propranolol と isoproterenol 負荷による 4 種類の異なった交感神経緊張状態での xamoterol の刺激伝導系に対する効果を検討した。Xamoterol の洞結節に対する影響については、propranolol 負荷後の状態および isoproterenol 低濃度の負荷状態では SCL は xamoterol により有意な短縮を示したが、isoproterenol 負荷量が大きくなると xamoterol による SCL の変化はみられなかった。このことは xamoterol は交感神経緊張が低下したときは洞自動能を亢進させ、交感神経緊張が高度となると影響を与えないものと考えられた。SRT については、今回の検討では propranolol により延長を示したが、xamoterol 投与により逆にコントロール時の値の方向に向かった。しかし低、高濃度のいずれの isoproterenol 負荷でも短縮を示した SRT は xamoterol により変化を示さなかった。心房の不応期に関しても、今回の成績では AERP と AFRP のいずれも X 群、IL 群では、短縮を示したのに対し、IH 群では有意の変化を示さなかった。次に房室結節に関しては、今回

洞調律時の AH 時間は xamoterol 投与により P 群で有意な短縮を示したが, X 群, IL 群および IH 群では有意な変化はなかった. 一方, BCL 600msec でのペース時の AH 時間は xamoterol 投与により P 群と X 群のいずれの群でもその変化率は有意な減少を示したが, IL 群と IH 群では有意な変化はなかった. そして房室結節不応期を反映する AVCL 1:1 は xamoterol 投与により P 群と X 群とでその変化率は有意な減少を認めたが, IL 群 IH 群では有意な変化ではなかった. このような成績の傾向は房室結節の不応期の AVERP と AVFRP についてもみられた. すなわち AVERP と AVFRP は xamoterol 投与により P 群と X 群とでその変化率はそれぞれ有意な減少を認めたが, IL 群と IH 群では有意な変化ではなかった.

以上より房室結節の伝導時間と不応期は, 交感神経緊張が低いとき, P 群と X 群では xamoterol 投与によりそれぞれ短縮の傾向を示すのに対して, 交感神経緊張が高いとき, IL 群と IH 群では xamoterol 投与による短縮率はいずれも小さくなる傾向がみられた. 心室の不応期については一定の傾向が認められなかった.

SCL と SRT を洞結節機能の指標とし, 房室結節伝導能と房室結節不応期を房室結節機能の指標と考えるとき, 上述の成績については次のように解釈することが可能であると思われる. すなわち propranolol 投与によって交感神経緊張度を低い状態にした状態では, 安静時には, xamoterol は洞結節機能と房室結節機能の両者に対して β 促進薬として作用し, 低濃度の isoproterenol 投与により交感神経緊張度が軽度亢進した状態では, 洞周期を短縮するが, 洞自動能回復時間, 房室結節伝導能および房室結節不応期には有意な減少を呈さないのに対して, 交感神経緊張度が更に亢進している状態では, 今回用いた xamoterol の量では洞結節機能および房室結節機能のいずれに対しても β 拮抗薬としての作用がみられなかった.

これまで, propranolol と isoproterenol を前投与したときの部分刺激薬の影響についての実験的検討としてはイヌをつかった Ohyagi ら⁴⁰⁾の報告がある. 彼らの成績によると, まず安静時の心拍数はコントロールと比較して isoproterenol 投与および isoproterenol と xamoterol の併用では, いずれも心拍数は有意に増加したが, isoproterenol 投与後と isoproterenol と xamoterol の併用による心拍数の間には, 有意な変化はなかったとしている. Propranolol を投与したとき心拍数はコントロールと比較して変化はなかったが, この状態で xamoterol を投与するとコント

ロールおよび propranolol 投与後の状態に比していずれも有意に心拍数は増加したという⁴⁰⁾. この実験事実⁴⁰⁾は今回の著者の成績を支持するものである. さらに運動時における xamoterol の心拍数の影響に関しては, 軽度の運動負荷では xamoterol は β 促進薬として働き, 中等度の運動負荷では xamoterol は心拍数に影響を与えず, 高度の運動負荷では xamoterol は β 拮抗薬として働いたとしている. またヒトでの検討では Harry ら⁴¹⁾によると, 正常例では xamoterol 投与により安静時および運動時の心拍数が100/分から120/分では心拍数は変化せず, 運動時の心拍数が150/分以上になってはじめて心拍数は減少したという. そして xamoterol 量を 0.1mg/kg と 0.2mg/kg としたとき, 両者の心拍数に与える変化に差はみられなかったとしている⁴¹⁾.

心機能不全例での xamoterol の心拍数におよぼす検討について Detry ら³⁹⁾によると軽度ないし中等度の心機能低下例では xamoterol 0.2mg/kg を投与すると, 安静時での心拍数は75/分から88/分と有意に増加したが, 軽度の運動負荷では xamoterol 投与前後で103/分から101/分へと心拍数は不変であった. そして中等度の運動負荷および高度の運動負荷での心拍数はそれぞれ121/分から111/分, 149/分から125/分と逆に有意に減少したとしている³⁹⁾. Xamoterol により運動負荷中の血中カテコールアミン濃度がどのように変化するかについて検討した Sato ら¹⁹⁾の成績によると, 軽度ないし中等度心不全患者例で xamoterol 0.15 mg/kg を1回静注してエルゴメーター負荷試験を行ったとき, xamoterol の内因性交感神経活性作用は血漿ノルエピネフリン 400から500pg/ml に相当し, 血漿ノルエピネフリンがこの値以下のとき xamoterol は促進薬として働き, この値以上のとき逆に拮抗薬として作用するとしている. 換言するならば, 軽度ないし中等度の心不全例では xamoterol は交感神経の活性の程度によって異なる作用を示し, 安静時心機能を改善し, 運動負荷状態では交感神経の活性が高まるので β 遮断薬としての効果が出現するとしている. 今回, 高濃度の isoproterenol を投与したときの心拍数は, SCL の平均 661 ± 148 msec の数値から勘算すると平均90/分(74から116/分)であり, これは上述の運動負荷時の心拍数が xamoterol により心拍数がほとんど変わらなかった成績^{39,45)}と一致するものである. このように xamoterol は正常例および心不全例でも交感神経緊張度の違いにより, 心拍数の反応は異なるものと解される. 自律神経の緊張度の日内変動についてみた成績^{44,45)}があるが, これによると基本的には日中交

感神経緊張が亢進し夜間には交感神経緊張が低下し、副交感神経緊張が亢進するという。このことを勘案して xamoterol の心拍数の日内変動についてみた成績¹⁹⁾があるが、これによると洞調律例で xamoterol を 400mg 投与したとき、日中では最小および平均心拍数に対する陽性変時作用はないものの最大心拍数を減少し、これに対して夜間の陽性変時効果はより強く認められるとしている。そして24時間平均でみると心拍数100/分以上で xamoterol は抑制的に働くとしている。以上の成績と今回の成績を合わせ考えると、xamoterol は心拍数を100/分前後に安定化する効果を持つと考えられた。

さて今回の成績では各種 β 受容体作動薬投与によって洞結節と房室結節の機能を示す両者の諸指標の反応に差異が認められた。すなわち従来²⁰⁾と同様に安静時には房室結節は洞結節に比べて交感神経の調節をより強く受けていることである。

このような事実を考慮したとき、洞結節と房室結節の機能におよぼす交感神経緊張度に違いがあるとすると、交感神経部分刺激薬である xamoterol は当然のことながら、それぞれの電気生理学的諸指標に違った影響を与えるはずである。今回の成績では propranolol により交感神経緊張の低下したときには、xamoterol は洞結節機能と房室結節機能の両者に対して促進薬として作用し、交感神経緊張度が軽度亢進した状態では、SCL を短縮し、SRT、房室結節伝導能および房室結節不応期には有意の変化をおよぼさなかった。そして交感神経緊張度が高度に亢進している状態では xamoterol は洞結節機能および房室結節機能に対して有意の影響をおよぼさなかった。すなわち交感神経緊張の軽度亢進した状態では、xamoterol は洞結節機能に関して、SCL を短縮する点で一部促進薬として作用したのに対して、房室結節機能に影響をおよぼさなかった。そして交感神経緊張度がさらに亢進した状態では xamoterol は洞結節機能および房室結節機能のいずれにも影響を与えなかった。この違いを説明するものとして洞結節および房室結節機能における基礎の交感神経緊張度の違いがその理由として重要な意味を持つと考えられ、xamoterol は刺激伝導系の各部位の基礎の交感神経調節の違い^{27,28)}に応じてその作用を変える薬剤であると考えられた。しかし交感神経緊張時における迷走神経の関与の程度については今後の課題と考えられた。

今回の検討で明らかとなったように、xamoterol は交感神経緊張の程度に応じて作用が異なり、刺激伝導系においてはその部位の自律神経調節の程度に応じて

異なった反応を示した。このことから本薬剤は心不全治療薬としてだけでなく、自律神経の異常が関与した心室性不整脈治療の補助薬 (adjuvant therapy)^{40,47)}として、また心拍数安定化作用を利用した洞不全症候群の治療⁹⁾、心房細動症例の心拍数コントロール¹⁵⁾に有用であると考えられた。

結 論

Xamoterol のヒト心臓における電気生理学的作用およびその作用におよぼす基礎の交感神経活動状態の影響を検討し、以下の結論を得た。

1. 部分刺激薬である xamoterol は、交感神経緊張度が低いとき安静時には洞周期、洞結節自動能、房室結節伝導能および房室結節不応期に対して β 受容体刺激薬として作用した。
2. Xamoterol は交感神経緊張度が軽度のときには、洞周期を短縮したが、房室結節伝導能と房室結節不応期には有意の変化をおよぼさなかった。
3. Xamoterol は交感神経緊張度が高いときには、洞自動能、房室結節伝導能、房室結節不応期、心房不応期および心室不応期には有意の変化をおよぼさなかった。
4. Xamoterol はヒト交感神経緊張の程度に応じた働きをする薬剤と考えられる。
5. 安静時の洞結節機能に対する β 遮断薬の効果は房室結節機能に対する効果に比し小さく、安静時の洞結節機能におよぼす交感神経の影響は房室結節機能に対する影響に比し少ないと考えられる。
6. 安静時の房室結節機能に対する β 受容体遮断薬と β 受容体刺激薬のおよぼす変化は逆方向に同程度であった。一方、洞結節機能に対しては β 受容体遮断薬のおよぼす変化に比し β 受容体刺激薬による変化は逆方向に大きかった。以上より房室結節では洞結節に比し安静時交感神経調節がより大きな役割をはたしていると考えられる。
7. Xamoterol は交感神経緊張が軽度のときは、洞結節機能に対して促進作用を示し、房室結節機能には影響を与えなかった。一方、交感神経緊張が高度のときは、洞結節機能、房室結節機能の両方に対して影響を与えなかった。Xamoterol は刺激伝導系の各部位の交感神経調節の違いに応じてその作用を変える薬剤であると考えられる。

謝 辞

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師小林健一教授、ならびに服部信前第一内科教授に衷心より深謝の意

を表します。さらに御指導、ご援助を賜った第一内科池田孝之講師に衷心より深謝の意を表します。また終始ご協力とご援助をいただいた第一内科循環器班の諸先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨は、第5回日本心電学会学術集会、第53回日本循環器学会総会、第5回日本心臓ペースング学会学術大会にて発表した。

文 献

- 1) James, T. N.: Clinical significance of neural control of the heart. In W. C. Randall (ed.), *Nervous Control of Cardiovascular Function*, 1st ed. p435-463, Oxford University Press, New York, 1984.
- 2) Wit, A. L., Hoffman, B. F. & Rosen, M. R.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmia. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergic receptor stimulation and blockade. Part A. *Am. Heart J.*, **90**, 521-533 (1975).
- 3) Wit, A. L., Hoffman, B. F. & Rosen, M. R.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmia. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergic receptor stimulation and blockade. Part B. *Am. Heart J.*, **90**, 665-675 (1975).
- 4) Davidson, S., Maroko, P. R. & Braunwald, E.: Effects of isoproterenol on contractile function of the ischemic and anoxic heart. *Am. J. Physiol.*, **227**, 439-443 (1974).
- 5) Barlow, J. J., Main, B. G. & Snow, H. M.: β -adrenoreceptor stimulant properties of amidoalkylamino-substituted 1-aryl-2-ethanols and 1-(aryloxy)-2 propanols. *Med. Chem.*, **24**, 315-322 (1981).
- 6) Piessens, J. & Vanhaecke, J.: Partial beta-agonists in cardiac failure. *Acta Cardiol. (suppl.)*, **28**, 53-56 (1982).
- 7) Louis, W. J., McNeil, J. J., Jarrott, B. & Drummer, O. H.: Beta-adrenoreceptor-blocking drugs: current status and the significance of partial agonist activity. *Am. J. Cardiol.*, **52**, 104A-107A (1983).
- 8) Vik-Mo, H., Yasay, G., Maroko, P. R. & Riberio, L. G. T.: Comparative effects of dobutamine and corwin, a β 1-adrenergic partial agonist, in experimental left ventricular failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7**, 784-790 (1985).
- 9) Tseu, F. L., Morley, C. A. & Mackintosh, A. F.: Oral xamoterol in patients with sinoatrial disease. *Br. Heart J.*, **56**, 469-472 (1986).
- 10) Nuttall, A. & Snow, H. M.: The cardiovascular effects of ICI 118, 587: A β 1-adrenoceptor partial agonist. *Br. J. Pharmacol.*, **77**, 381-388 (1982).
- 11) Pouleur, H., Van Eyll, C., Hanet, C., Cheron, P., Charlier, A. A. & Rousseau, M.: Long-term effects of xamoterol on left ventricular diastolic function and late remodeling: a study in patients with anterior myocardial infarction and single-vessel disease. *Circulation*, **77**, 1081-1089 (1988).
- 12) The German and Australian Xamoterol Study Group: Double-Blind placebo controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet*, **1**, 489-493 (1988).
- 13) Sato, H., Inoue, M., Matsuyama, T., Ozaki, H., Shimizu, 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**, 213-220 (1987).
- 14) Lewis, R. V., McMurray, J. & McDevitt, D. G.: Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **13**, 1-6 (1989).
- 15) 福田恵一, 半田俊之介, 小川 聡, 中村芳郎, 川村陽一: β 1 partial agonist (Xamoterol) の変時作用及び不整脈誘起性に関する臨床的検討. *呼と循*, **36**, 11, 1227-1233 (1988).
- 16) Bowes, R. J., Gautam, P. C., Graham, D. R. & Harley, A.: The electrophysiological effects of intravenous xamoterol in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 731-734 (1986).
- 17) Josephson, M. E. & Seides, S. F.: *Clinical Cardiac Electrophysiology*, 1st ed., p23-59, Lea and Febiger, Philadelphia, 1979.
- 18) Scherlag, B. J., Lau, S. H., Helfant, R. H., Berkowitz, W. D., Stein, E. & Damato, A. N.: Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation*, **39**, 13-18 (1969).
- 19) Strauss, H. C., Saroff, A. L., Bigger, J. J.

- Jr. & Giardina, E. G. V.: Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. *Circulation*, **47**, 86-93 (1973).
- 20) Mandel, W. J., Hayakawa, H., Danzing, R. & Marcus, H. S.: Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation*, **44**, 59-66 (1971).
- 21) Wu, D., Denes, P., Bauernfeind, R., Kehoe, R., Amat-y-Leon, F. & Rosen, K. M.: Effects of procainamide on atrioventricular nodal re-entrant paroxysmal tachycardia. *Circulation*, **57**, 1171-1179 (1978).
- 22) Denes, P., Wu, D., Amat-y-Leon, F., Dhingra, R., Wyndham, C. & Rosen, K. M.: The determinants of atrioventricular nodal reentrance with premature atrial stimulation in patients with dual A-V nodal pathways. *Circulation*, **56**, 253-259 (1977).
- 23) Damato, A. N., Akhtar, M., Ruskin, J., Caracta, A. & Lau, S. H.: Gap phenomena: antegrade and retrograde. In H. J. J. Wellens, K. I. Lie & M. J. Janse (eds.), *The Conduction System of the Heart*, 2nd ed., p504-528, Martinus Nijhoff, Hague, 1978.
- 24) Shand, D. G., Nuckolls, E. M. & Oates, J. A.: Plasma propranolol levels in adults with observation in four children. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 112-120 (1970).
- 25) Jose, A. D.: Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am. J. Cardiol.*, **18**, 476-478 (1966).
- 26) Kontani, K., Matsushita, S., Matsunuma, K., Ikeda, T. & Inasaka, T.: Altered autonomic mechanisms in the sick sinus syndrome and diurnal variations in the parameters of sinus node function. *Jpn. Circ. J.*, **44**, 518-530 (1980).
- 27) 松下重人: 自律神経系の関与様式に基づく洞不全症候群の分類とその臨床的意義. 十全医会誌, **94**, 781-794 (1985).
- 28) Berkowitz, W. D., Wit, A. L., Lau, S. H., Steiner, C. & Damato, A. N.: The effects of propranolol on cardiac conduction. *Circulation*, **40**, 855-862 (1969).
- 29) Seides, S. F., Josephson, M. E., Batsford, W. P., Weisfogel, G. M., Lau, S. H. & Damato, A. N.: The electrophysiology of propranolol in man. *Am. Heart J.*, **88**, 733-741 (1974).
- 30) 外畑 巖, 横田充弘: プロプラノロール (β 遮断薬). 総合臨床, **32**, 107-113 (1983).
- 31) Vargas, G., Akhtar, M. & Damato, A. N.: Electrophysiological effects of isoproterenol on cardiac conduction system in man. *Am. Heart J.*, **90**, 25-34 (1975).
- 32) Szabo, T. S., Klein, G. J., Sharma, A. D., Yee, R. & Milstein, S.: Usefulness of isoproterenol during atrial fibrillation in evaluation of asymptomatic Wolff-Parkinson-White pattern. *Am. J. Cardiol.*, **63**, 187-192 (1989).
- 33) Kulbertus, H. E. & Franck, G.: *Neurocardiology*, 1st ed., p85-98, Futura Publishing Company Inc., New York, 1988.
- 34) Cruickshank, J. M. & Prichard, B. N. C.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, 1st ed., p963-964, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988.
- 35) Hashimoto, T., Kondo, K., Shiina, A., Toyooka, T., Kawasaki, K., Kimura, K. & Hosoda, S.: The partial agonist activity of xamoterol (ICI 118, 587) studied by heart rate response in pithed rats. *Jpn. Circ. J.*, **52**, 60-65 (1988).
- 36) Ikäheimo, M. J. & Takkunen, J. T.: The effects of betal-adrenoceptor partial agonist ICI 118 587 on left ventricular function in patients with coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.*, **5**, 339-349 (1984).
- 37) Akhtar, M., Damato, A. N., Caracta, A. R., Bastford, W. P., Josephson, M. E. & Lau, S. H.: Electrophysiologic effects of atropine on atrioventricular conduction studied by His bundle electrogram. *Am. J. Cardiol.*, **33**, 333-343 (1974).
- 38) Prystowsky, E. N., Jackman, W. M., Rinkenberger, R. L., Heger, J. J. & Zipes, D. P.: Effect of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. Evidence supporting a direct cholinergic action on ventricular muscle refractoriness. *Circ. Res.*, **49**, 511-518 (1981).
- 39) Detry, J. M. R., Decoster, P. M. & Brasseur, L. A.: Hemodynamic effects of corwin (ICI 118, 587), a new cardioselective beta-adreno-

ceptor partial agonist. *Eur. Heart J.*, **4**, 584-591 (1983).

40) **Rousseau, M. F., Pouleur, H. & Vincent, M. F.**: Effects of cardioselective beta 1 partial agonist (Corwin) on left ventricular function and myocardial metabolism in patients with previous myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **51**, 1267-1274 (1983).

41) **Detry, J. M. R., Decoster, P. M., Buy, J. J., Rousseau, M. F. & Brasseur, L. A.**: Antian-ginal effects of corwin, a new beta-adrenoceptor partial agonist. *Am. J. Cardiol.*, **53**, 439-443 (1984).

42) **Ohyagi, A., Sasayama, S., Nakamura, Y., Lee, J. D., Kihara, Y. & Kawai, C.**: Effect of ICI 118, 587 on left ventricular function during graded treadmill exercise in conscious dogs. *Am. J. Cardiol.*, **54**, 1108-1113 (1984).

43) **Harry, J. D., Marlow, H. F., Wardleworth,**

A. G. & Young, J.: The action of ICI 118, 587 (a β -adrenoceptor partial agonist) on the heart rate response to exercise in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 266-267 (1981).

44) **Smith, J. J. & Kampine, J. P.**: *Circulatory Physiology-the Essentials*, 2nd ed., p118, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984.

45) **Cohn, P. F.**: *Clinical Cardiovascular Physiology*, 1st ed., p86-91, Saunders, Philadelphia, 1985.

46) **Connelly, D., MacAlpine, H., Henderson, E. & Dargie, H.**: Effect of xamoterol on arrhythmia in severe chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, **9** (suppl. 1), 278A (1988).

47) **Paul, V., Griffith, M., Ward, D. E. & Camm, A. J.**: Adjuvant xamoterol or metoprolol in patients with malignant ventricular arrhythmia resistant to amiodarone. *Lancet*, **2**, 302-305 (1989).

Electrophysiologic Effects of Beta Partial Agonist on the Conduction System in Man.

Shigeki Amitani, Department of Internal Medicine (1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., **99**, 1011 - 1034 (1990)

Key words conduction system of the heart, sympathetic nervous system, electrophysiologic study, partial agonist, beta-agonist

Abstract

Xamoterol, a new beta partial agonist, was studied in terms of its electrophysiologic effects on the conduction system of the human heart in 30 patients with arrhythmia. After a control electrophysiologic study, the patients were divided into four groups. One group (X) received only xamoterol 0.1 mg/kg/5min. The second group (P) received 0.2mg/kg propranolol then xamoterol. The third group (IL) received isoproterenol at an infusion rate of 0.01 μ g/kg/min then xamoterol. The fourth group (IH) received isoproterenol at an infusion rate of 0.02 μ g/kg/min and then xamoterol. All groups were studied electrophysiologically under control conditions and after beta adrenergic agent administration. In group X, the sinus cycle length (SCL), sinus node recovery time (SRT), AH interval (AH) under atrial pacing, atrial effective refractory period (AERP), atrial functional refractory period (AFRP), shortest paced cycle length with 1:1 atrioventricular nodal conduction (AVCL1:1), atrioventricular effective refractory period (AVERP) and atrioventricular functional refractory period (AVFRP) were shortened with xamoterol. In sinus rhythm, however, AH was unchanged with xamoterol. Under drug-produced sympathetic tones, xamoterol significantly changed SCL $-17 \pm 6\%$ in group P, $-16 \pm 6\%$ in group X, and $-8 \pm 3\%$ in group IL, but insignificantly $2 \pm 27\%$ in group IH. Xamoterol significantly changed SRT $-24 \pm 6\%$ in group P and $-18 \pm 9\%$ in group X, but insignificantly $-7 \pm 12\%$ in group IL and $-4 \pm 15\%$ in group IH. Xamoterol significantly changed AVERP $-22 \pm 13\%$ in group P and $-11 \pm 8\%$ in group X. Xamoterol significantly changed AVFRP $-11 \pm 6\%$ in

group P and $-14 \pm 5\%$ in group X. Xamoterol significantly changed AH under atrial pacing $-35 \pm 11\%$ in group P and $-15 \pm 10\%$ in group X. However, in groups IL and IH, which had a relatively higher sympathetic tone, xamoterol induced no significant percentage changes in AVERP, AVFRP or AH under atrial pacing. In groups X and P, xamoterol acted as a beta stimulant. In group IL, xamoterol shortened SCL, AERP and AFRP, but other measurements were unchanged. In group IH, xamoterol had no effect on any electrophysiologic measurement. Xamoterol and isoproterenol significantly shortened SCL and SRT, each of which is a marker of sinoatrial node automaticity. Propranolol had no effect on SCL or SRT, but had reverse effects equivalent to those of isoproterenol and xamoterol on atrioventricular node conduction. Xamoterol acted as a beta stimulant on the conduction system of the human heart at rest. However, its effects may be in part modified by basal sympathetic tone in the whole or part of the conduction system .