



# 心筋梗塞患者における $\beta$ 遮断薬の作用種別にみた 心血管事故二次予防効果

武輪光彦 木村彰男 益永信隆 西岡慎夫 石川欽司

近畿大学医学部内科学教室 (循環器内科部門)

## 抄 録

心血管事故 (心筋梗塞再発, 心臓突然死, 心不全死, 脳出血, 脳梗塞) 二次予防に, より有効な  $\beta$  遮断薬の作用種別を明らかにする目的で1989年から2002年に近畿大学医学部附属病院循環器内科で治療したすべての心筋梗塞患者1,615人 (発症時平均年齢 $60.6 \pm 11.0$ 歳, 平均観察期間 $16.3 \pm 18.9$ ヶ月) を対象にカルテで後ろ向き調査し,  $\beta$  遮断薬非投与群と投与群で心血管事故発生率を比較して心血管事故二次予防効果を判定した.  $\beta$  遮断薬非投与群の心血管事故発生率714人中50人 (7.0%;  $57.4$ 人/1,000人・年) に対し, 投与群は901人中41人 (4.6%;  $31.1$ 人/1,000人・年) と有意 ( $p < 0.01$ ) に低かった.  $\beta$  遮断薬作用種別の心血管事故発生率は  $\beta_1$  選択性 (+) 698人中31人 (4.4%;  $30.2$ 人/1,000人・年),  $\beta_1$  選択性 (-) 92人中6人 (6.5%;  $37.2$ 人/1,000人・年), MSA (+) 103人中6人 (5.8%;  $49.8$ 人/1,000人・年), MSA (-) 783人中35人 (4.5%;  $29.7$ 人/1,000人・年), ISA (+) 37人中2人 (5.4%;  $38.2$ 人/1,000人・年), ISA (-) 849人中39人 (4.6%;  $31.3$ 人/1,000人・年), 脂溶性 (+) 720人中34人 (4.7%;  $34.0$ 人/1,000人・年), 脂溶性 (-) 143人中7人 (4.9%;  $26.0$ 人/1,000人・年) で,  $\beta_1$  選択性 (+), MSA (-), ISA (-), 脂溶性 (+) の心血管事故発生率が有意に少なかった ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ). したがって,  $\beta_1$  選択性 (+), MSA (-), ISA (-) には強力な心拍数と致死性不整脈の抑制効果があるため心血管事故二次予防に有効であったと考えられた.

**Key words:** 心筋梗塞,  $\beta$  遮断薬, 心血管事故, 二次予防,  $\beta_1$  選択性, 内因性交感神経活性 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA), 膜安定化活性 (membrane stabilizing activity: MSA), 脂溶性

## 緒 言

1965年 Snow<sup>1</sup> は91人の急性心筋梗塞患者を28日間調査し, 院内死亡率は  $\beta$  遮断薬非投与群より  $\beta$  遮断薬投与群のほうが有意に低かったと世界で初めて発表した. 当時  $\beta$  遮断薬は左心機能を悪化させるとされていたため, Snow<sup>1</sup> の発表は大きな反響を呼んだ. その後, 欧米では次々と大規模臨床試験が実施され, 1985年 Yusuf ら<sup>2</sup> のメタアナリシスで心筋梗塞患者に対する  $\beta$  遮断薬の有効性はほぼ確立した. さらに続々と大規模臨床試験が積み重ねられ, 1998年の European Secondary Prevention Study Group<sup>3</sup> と1999年の ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) Task Force on Practice Guidelines<sup>4</sup> は, 急性心筋梗塞の治療ガイドラインで心筋梗塞二次予防を目的に  $\beta$

遮断薬を薦めている.

海外での心筋梗塞患者に対する  $\beta$  遮断薬の投与率は2000年のイスラエルの報告で38%<sup>5</sup>, 2001年の米国の報告で男性72%, 女性63%<sup>6</sup>, 1998年のスウェーデンやフィンランドの報告で80%<sup>3</sup> と高いが, 本邦での心筋梗塞患者に対する  $\beta$  遮断薬の投与率は2000年の報告で循環器専門6施設の平均で37%<sup>7</sup> と低かった. また,  $\beta$  遮断薬には多くの作用種別があり, 有効な  $\beta$  遮断薬の作用種別に関する報告は, 欧米でも少ない. 本邦では, 心筋梗塞に対する  $\beta$  遮断薬の投与率が低く, 効果に関する報告も少なく,  $\beta$  遮断薬の作用種別に関する報告についてはほとんど無い<sup>8-11</sup>.

本邦では冠攣縮の頻度が3倍多い<sup>12</sup> と報告されており, また,  $\beta$  遮断薬によって冠攣縮が誘発され心筋梗塞の原因となりうる<sup>13</sup> とした報告の影響や, 糖尿病

や慢性呼吸器疾患合併例における $\beta$ 遮断薬投与の躊躇で、 $\beta$ 遮断薬の投与率が少ない可能性がある<sup>13</sup>。本邦では欧米に比べ脳血管障害の頻度が多く、虚血性心疾患の頻度は少ない<sup>14-16</sup>。

このような欧米と本邦の違いだけでなく、 $\beta$ 遮断薬は70種を越える種類が開発され、患者の病態に応じた適切な $\beta$ 遮断薬の作用種別を選択できるエビデンスが求められる。本邦の心筋梗塞患者における予後改善に貢献するためには、本邦独自の患者データを用いて心筋梗塞患者に対する $\beta$ 遮断薬の効果を判定する必要がある。そこで、ほとんど本邦では報告のない心筋梗塞患者に対する $\beta$ 遮断薬の効果について、当科で使用した20種以上ある $\beta$ 遮断薬を作用種別に調査し、心血管事故二次予防に、より効果的な $\beta$ 遮断薬の作用種別を明らかにする目的で研究した。

## 方 法

### 調査対象

1989年から2002年の14年間に近畿大学医学部附属病院循環器内科で入院または通院治療したすべての心筋梗塞患者1,615人(男性1,277人,女性338人,発症時平均年齢 $60.6 \pm 11.0$ 歳,平均観察期間 $16.3 \pm 18.9$ ヶ月)を調査対象とした。対象となる急性心筋梗塞患者の診断は、特徴的な現病歴,心電図変化(ST上昇やQ波),心筋逸脱酵素の上昇に基づいて行った。陳旧性心筋梗塞患者の診断は、特徴的な現病歴,心電図変化(Q波)と心筋梗塞と確認できる前医の医学資料に基づいて行った。

### 除外基準

急性心筋梗塞発症後7日以内に死亡した症例は除外した。治療薬投与期間が1ヶ月に至らず、なんらかの理由で中断した場合、理由が心事故でない限り調査対象から除外した。当科への外来通院を中止した患者については、中止理由、薬剤変更や心事故の見落とし予防のため、できうる限り追跡調査した。連絡がとれない症例は脱落症例とした。心筋梗塞患者に対する投薬内容が一種類でも途中で変更された場合、変更前の期間は調査対象とせず、最終的な投薬内容の期間を用いて調査した。

### 調査期間

当科では、1986年から2002年まで心筋梗塞患者を調査してきたが、薬物治療から血栓溶解療法,経皮的冠動脈形成術へと心筋梗塞の治療方法の変化に伴い、心筋梗塞後の心事故の発生率に減少傾向がみられる<sup>10</sup>。そこで冠動脈形成術が多く行われるようになった1989年から2002年までを調査期間とした。調査開始日(1989年1月)以前から当科に外来通院や

入院していた陳旧性心筋梗塞患者は1989年1月から観察し、それ以降に当科で入院あるいは外来治療したすべての心筋梗塞患者は来院時から観察を開始した。患者調査開始時、急性心筋梗塞発症直後は病状が不安定で治療薬が固定されない場合が多いため、発症8日目を調査開始日として登録した。

### 心血管事故(エンドポイント)

致死性及び非致死性心筋梗塞再発,心臓突然死,心不全死を心事故,致死性及び非致死性脳出血と致死性及び非致死性脳梗塞を脳血管事故,心事故と脳血管事故を合わせて心血管事故と定義し,エンドポイントとした。心筋梗塞再発の診断は急性心筋梗塞と同じ基準で行った。心不全死は鬱血性心不全が直接死因となったものと定義した。心臓突然死はBraunwald<sup>17</sup>の定義に従った。一過性脳虚血発作は診断が正確に出来ないため脳血管事故に含めなかった。脳出血と脳梗塞はclassification of cerebrovascular disease III (CVD-III)<sup>18</sup>の分類と診断基準に従い,特徴的な神経学的所見,頭部CTまたは頭部MRI等の画像と他の医療機関からの医学資料に基づいて診断した。

### 投薬基準

$\beta$ 遮断薬の成分に対する過敏症,重症の糖尿病,閉塞性動脈硬化症,高度の徐脈や房室ブロック,重症心不全状態や気管支喘息の既往を有するなど, $\beta$ 遮断薬投与が禁忌となる病態を除き,当科では可能な限り心筋梗塞患者に $\beta$ 遮断薬を投与してきた。 $\beta$ 遮断薬を投与するかどうかの判断,投与薬の種類や投与量の決定は,主治医が禁忌にあたらぬか判断し,患者の病態に合わせて,インフォームドコンセントを得られた場合に行った。

### 調査項目

表1の如く51項目について調査した。入院患者の心拍数と血圧は毎日の定時測定値の平均値を用いた。外来患者の心拍数と血圧は原則的に検査室で午前中に行った心電図の心拍数と外来受診時の平均血圧を用いた。いずれの場合も観察期間中で最も病状の安定している時の値を用いた。血液検査,運動負荷心電図,心臓超音波検査は,入院中の心筋梗塞患者については数回,外来患者においては年に2回行った。心筋梗塞急性期の重症度は,Forrester分類<sup>19</sup>およびKillip分類<sup>20</sup>に従って評価した。左心機能は心臓超音波法で診断し,wall motion index(WMI)<sup>21</sup>を算出した。梗塞部位は心電図所見で診断し,QRSスコア<sup>22</sup>を算出した。狭心症はニトログリセリン舌下投与で,ただちに改善する特徴的な症状で診断した。異型狭心症は,特徴的な症状,発作時における心電図上のST上昇,または心臓カテーテル検査で

表 1 患者背景

		β 遮断薬	
		非投与群 n=714	投与群 n=901
全症例中の入院患者の割合	%	20.5	15.6*
全症例中の男性患者の割合	%	77.9	80.0
心筋梗塞発症時年齢	歳	62±11	60±11**
発症から登録までの期間	月	50±57	55±55
平均観察期間	月	15±17	18±20**
梗塞部位			
前壁	%	37.0	39.1
下壁	%	32.2	30.2
非 Q 波	%	18.2	20.9
その他	%	12.6	9.9
梗塞後狭心症	%	15.1	18.0
運動負荷心電図陽性率	%	27.1	33.2*
異型狭心症	%	11.5	3.2**
心房細動	%	8.5	4.8**
血圧			
収縮期	mmHg	126±18	126±18
拡張期	mmHg	72±11	72±11
心拍数	bpm	71±12	65±11**
Forrester 分類 (II 以上)	%	35.6	31.1
Killip 分類 (II 以上)	%	17.0	13.9
罹患血管数 (2 枝以上)	%	48.8	51.7
Peak CK 活性	IU/l	2,647±2,565	2,884±2,315
慢性期心エコー WMI		6.9±6.1	6.5±5.2
慢性期心電図 QRS スコア		4.7±3.5	4.7±3.5
検査成績			
尿酸	mg/dl	5.9±1.6	6.0±1.5
空腹時血糖	mg/dl	117±44	116±42
BUN	mg/dl	20±11	18±8**
クレアチニン	mg/dl	1.2±1.2	1.1±1.0
白血球数	/mm <sup>3</sup>	6,345±2,038	6,303±1,883
総コレステロール	mg/dl	191±36	194±35
中性脂肪	mg/dl	137±75	148±85**
HDL コレステロール	mg/dl	44±13	43±13
Apo A1	mg/dl	114±26	114±25
Apo B	mg/dl	103±29	102±22
血漿ノルアドレナリン	ng/ml	530±532	517±443
血漿レニン活性	ng/ml/hr	3.8±7.4	2.2±3.4
BNP	pg/ml	123±129	167±291
冠動脈治療			
血栓溶解療法	%	35.6	39.1
経皮的冠動脈形成術	%	33.9	44.0**
冠動脈バイパス術	%	18.2	11.6**
冠危険因子			
高脂血症	%	44.2	51.7**
高血圧	%	46.2	51.5*
喫煙	%	64.9	71.0*
糖尿病	%	35.2	28.3**
肥満	%	24.7	29.8*
高尿酸血症	%	13.2	13.6
併用薬			
カルシウム拮抗薬	%	41.7	36.2*
硝酸薬	%	43.8	42.8
抗血小板薬	%	74.5	83.0**
ACE 阻害薬	%	36.3	37.3
高脂血症治療薬	%	38.4	51.3**
ワルファリン	%	13.9	21.2**
抗不整脈薬	%	14.7	7.9**

C K：血清クレアチンキナーゼ

HDL：高比重リポ蛋白

ACE：アンジオテンシン変換酵素

WMI：壁運動指数

Apo：アポ蛋白

平均±標準偏差

BUN：血液尿素窒素

BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

アセチルコリンまたはエルゴノピンによる薬物負荷を行い、冠動脈攣縮を伴う心電図 ST 上昇で診断した。運動負荷試験はダブルマスター運動負荷心電図又はトレッドミル運動負荷心電図を用いた。ダブルマスター運動負荷心電図陽性基準は心電図で0.5 mm 以上の虚血性 ST 低下、ST 上昇と重症の不整脈の出現など、トレッドミル運動負荷心電図陽性基準は心電図で1.0 mm 以上の ST 上昇または1.0 mm 以上の ST 低下と3連発以上の心室性期外収縮の出現などとした。運動負荷検査と心臓カテーテル検査での冠攣縮誘発検査は1975年のヘルシンキ宣言の原則を遵守して、患者に検査内容を十分に説明し、承諾を受けた上で倫理的に正しく施行した。高血圧は1986年、本調査開始当時の WHO 専門委員会による分類にしたがって、随時血圧で収縮期160 mmHg 以上または拡張期95 mmHg 以上あるものと定義し

た。

#### 統計解析

統計解析は、2群間の頻度差は $\chi^2$ 検定を用い、odds比と95%信頼限界(95% confidence intervals: 95% CI, 下限(lower limit)～上限(upper limit))を算出した<sup>23</sup>。 $\beta$ 遮断薬非投与群と投与群の2群間比較をする際、患者数の違いと観察期間の違いによる心血管事故への影響をできるだけ除外して $\beta$ 遮断薬の効果を正確に検証するために、患者1,000人、観察期間1年あたりの心血管事故発生率(人/1,000人・年)を求め、 $\chi^2$ 検定法による2群間比較を用いた。患者背景などの平均値の差の検定の際、2群間ではStudentのunpaired t検定を用い、3群間以上では分散分析(ANOVA)を用いた。患者背景(表1)の差異を補正するために、Cox-Hazard modelを用いた多変量解析を行い、患者背景因子に

表2  $\beta$ 遮断薬の作用種別にみた心血管事故への影響( $\chi^2$ 検定)

$\beta$ 遮断薬の作用種別				薬品名	心血管事故			有意差 $\beta$ 遮断薬 非投与群 との差
$\beta_1$	M S A	I S A	脂 溶性		n/N	1,000人・年	(%)	
無	-	+	-	カルテオロール	0/9		(0.0%)	ns
無	-	+	-	ピンドロール	2/5		(40.0%)	ns
無	+	-	+	プロプラノロール	3/17		(17.6%)	ns
無	-	-	-	ナドロール	0/13		(0.0%)	ns
無	-	-	+	ニブラジロール	1/48		(2.1%)	ns
$\beta_1$ 選択性(-)の合計					6/92	37.2	(6.5%)	ns
有	-	+	-	セリプロロール	0/22		(0.0%)	ns
有	+	+	+	アセプトロール	0/1		(0.0%)	ns
有	-	-	+	メトプロロール	23/423		(5.4%)	ns
有	-	-	-	アテノロール	4/83		(4.8%)	ns
有	-	-	+	ビソプロロール	4/146		(2.7%)	ns
有	-	-	±	ベタキソロール	0/22		(0.0%)	ns
有				その他	0/1		(0.0%)	ns
$\beta_1$ 選択性(+)の合計					31/698	30.2	(4.4%)	p<0.05
	-	-	-	アロチノロール	1/11		(9.1%)	ns
	+	-	+	カルベジロール	3/85		(3.5%)	ns
$\alpha\beta$ 遮断薬の合計					4/96	36.0	(4.2%)	ns
その他					0/15		(0.0%)	ns
MSA			+		6/103	49.8	(5.8%)	ns
			-		35/783	29.7	(4.5%)	p<0.01
ISA			+		2/37	38.2	(5.4%)	ns
			-		39/849	31.3	(4.6%)	p<0.05
脂溶性			+		34/720	34.0	(4.7%)	p<0.05
			-		7/143	26.0	(4.9%)	ns
$\beta$ 遮断薬投与群					41/901	31.1	(4.6%)	p<0.01
$\beta$ 遮断薬非投与群					50/714	57.4	(7.0%)	
心筋梗塞患者					91/1,615		(5.6%)	

MSA: 膜安定化活性, ISA: 内因性交感神経活性

よる補正済み相対危険率として Hazard 比を求めた。心血管事故回避曲線は Kaplan-Meier 法により Log-rank test を用いて検定した。各種検査値は、平均値±標準偏差 (SD: standard deviation) で示し、統計的有意水準は、 $p < 0.05$  とした。

成 績

1. 心血管事故

1) β 遮断薬全体

β 遮断薬非投与群に対し、β 遮断薬投与群で心血管事故が有意に少なかった (odds 比 0.53, 95% CI: 0.32-0.86) (表 2)。

2) β 遮断薬作用種別

β 遮断薬非投与群に対し、β<sub>1</sub> 選択性 (+) (odds 比 0.51, 95% CI: 0.30-0.88), 膜安定化活性 (membrane stabilizing activity: MSA) (-) (odds 比 0.50, 95% CI: 0.30-0.85), 内因性交感神経活性 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) (-) (odds 比 0.53, 95% CI: 0.32-0.87), 脂溶性 (+) (odds 比 0.58, 95% CI: 0.35-0.97) で有意に心血管事故が少なかった。その他の作用種別も有意ではないが、心血管事故は少ない傾向にあった (表 2)。

3) 心血管事故の内容別比較

β 遮断薬全体の心血管事故の内容別比較を示す (図 1)。

4) 心血管事故回避曲線

Kaplan-Meier 法を用いた心血管事故回避曲線 (図 2~6) では、β 遮断薬非投与群と比較して、β 遮断薬投与群、β<sub>1</sub> 選択性 (+) の β 遮断薬投与群、MSA (-) の β 遮断薬投与群、ISA (-) の β 遮断薬投与群、脂溶性 (+) の β 遮断薬投与群で有意に心血管事故が少なかった ( $p < 0.05$ )。

5) 多変量解析

Cox-Hazard model を用いた多変量解析 (表 3) では、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術、高脂血症治療薬、β<sub>1</sub> 選択性 (+), ISA (-), MSA (-), 脂溶性 (+) が心血管事故回避因子として算定された。

6) β 遮断薬作用種別複数条件

β<sub>1</sub> 選択性 (+), MSA (-), ISA (-), 脂溶性 (+) の条件をすべて満足する β 遮断薬投与群の心血管事故は 569 人中 27 人 (4.7%; 33.2 人/1,000 人・年), それ以外の作用種別の β 遮断薬投与群の心血管事故は 332 人中 14 人 (4.2%; 27.6 人/1,000 人・年) であった。β<sub>1</sub> 選択性 (+), MSA (-), ISA (-) の条件をすべて満足する β 遮断薬投与群の心血管事故は 675 人中 31 人 (4.6%; 31.2 人/1,000 人・年), それ以外の作用種別の β 遮断薬投与群の心血管事故

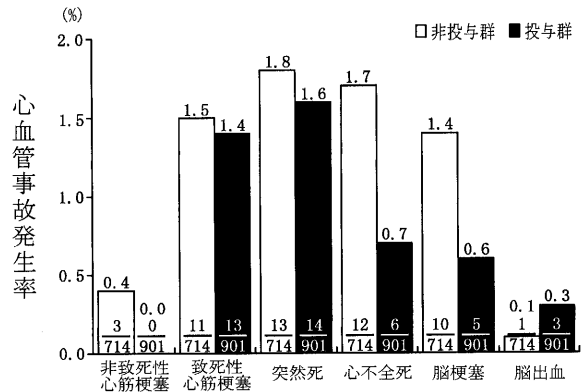


図 1 β 遮断薬と心血管事故のうちわけ

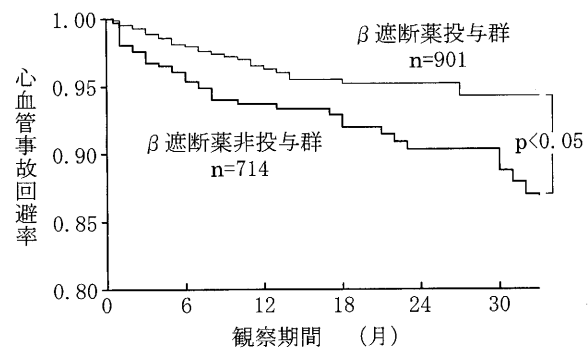


図 2 β 遮断薬と Kaplan-Meier Analysis

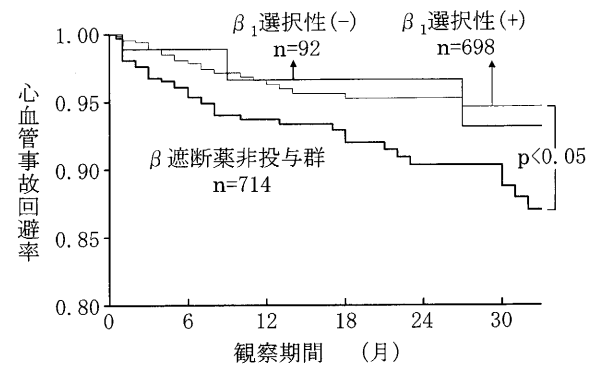


図 3 β<sub>1</sub> 選択性と Kaplan-Meier Analysis

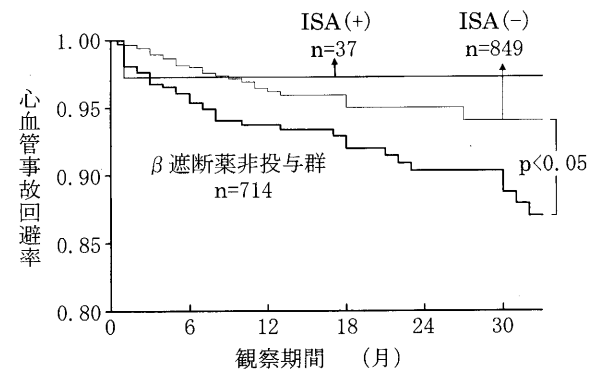


図 4 MSA と Kaplan-Meier Analysis

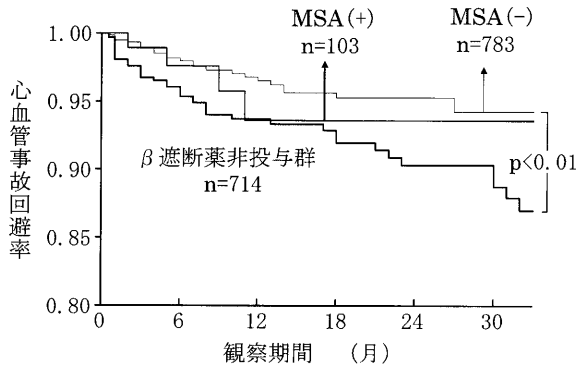


図5 ISAとKaplan-Meier Analysis

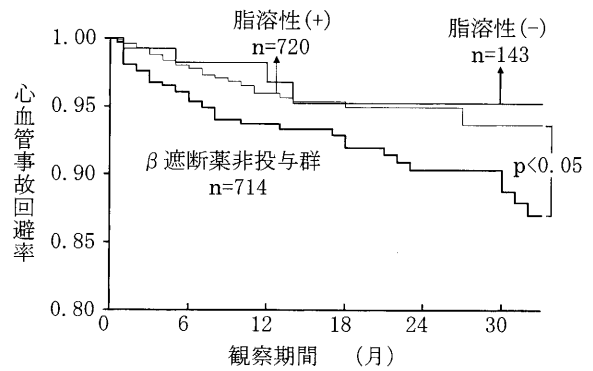


図6 脂溶性とKaplan-Meier Analysis

表3 多変量解析 (β遮断薬作用種別・心血管事故)

	Hazard 比	95% CI		有意差
		lower	upper	
心血管事故予防因子				
経皮的冠動脈形成術	0.38	0.20	0.70	p<0.01
冠動脈バイパス術	0.41	0.21	0.82	p<0.05
高脂血症治療薬	0.48	0.31	0.76	p<0.01
β遮断薬 β <sub>1</sub> 選択性(+)	0.55	0.36	0.86	p<0.01
β遮断薬 ISA(-)	0.59	0.39	0.88	p<0.05
β遮断薬 MSA(-)	0.60	0.39	0.92	p<0.05
β遮断薬脂溶性(+)	0.61	0.40	0.93	p<0.05
心血管事故に影響なし				
ワルファリン	0.73	0.43	1.24	
性別	0.75	0.45	1.23	
β遮断薬脂溶性(-)	0.77	0.36	1.63	
β遮断薬 MSA(+)	0.78	0.40	1.53	
喫煙	0.86	0.54	1.36	
β遮断薬 β <sub>1</sub> 選択性(-)	0.89	0.48	1.65	
ニコランジル	0.91	0.54	1.52	
抗血小板薬	0.92	0.61	1.40	
Ca拮抗薬	0.92	0.63	1.36	
血栓溶解療法	0.95	0.61	1.47	
発症年齢	1.00	0.98	1.02	
Forrester 分類	1.16	0.89	1.52	
Killip 分類	1.19	0.84	1.68	
高血圧症	1.29	0.86	1.94	
糖尿病	1.32	0.88	1.99	
β遮断薬 ISA(+)	1.34	0.56	3.18	
高脂血症	1.38	0.90	2.12	
ACE阻害薬	1.45	0.98	2.17	
負荷心電図陽性	1.47	0.91	2.39	
心血管事故増加因子				
硝酸薬	1.60	1.06	2.42	p<0.05
罹患血管数	1.70	1.32	2.18	p<0.01
狭心症	2.75	1.78	4.27	p<0.01
抗不整脈薬	3.07	2.00	4.70	p<0.01

ACE：アンジオテンシン変換酵素，CI：信頼限界

は226人中10人(4.4%；30.7人/1,000人・年)であった。β<sub>1</sub> 選択性(+), ISA(-)の条件を満足する

β遮断薬投与群の心血管事故は675人中31人(4.6%；31.2人/1,000人・年), それ以外の作用種別のβ

表4 β 遮断薬の作用種別にみた心事故への影響(χ<sup>2</sup> 検定)

β 遮断薬の作用種別		心事故			有意差 β 遮断薬 非投与群 との差
		n/N	1,000人・年	(%)	
β <sub>1</sub> 選択性	+	25/698	24.4	(3.6%)	p<0.05
	-	5/92	31.0	(5.4%)	ns
MSA	+	5/103	41.5	(4.9%)	ns
	-	28/783	23.8	(3.6%)	p<0.05
ISA	+	1/37	19.1	(2.7%)	ns
	-	32/849	25.7	(3.8%)	p<0.05
脂溶性	+	30/720	30.0	(4.2%)	ns
	-	3/143	11.1	(2.1%)	ns
β 遮断薬投与群		33/901	25.0	(3.7%)	p<0.05
β 遮断薬非投与群		39/714	44.7	(5.5%)	

MSA：膜安定化活性，ISA：内因性交感神経活性

表5 β 遮断薬の作用種別にみた脳血管事故への影響(χ<sup>2</sup> 検定)

β 遮断薬の作用種別		脳血管事故			有意差 β 遮断薬 非投与群 との差
		n/N	1,000人・年	(%)	
β <sub>1</sub> 選択性	+	6/698		(0.9%)	ns
	-	1/92		(1.1%)	ns
MSA	+	1/103		(1.0%)	ns
	-	7/783		(0.9%)	ns
ISA	+	1/37		(2.7%)	ns
	-	7/849		(0.8%)	ns
脂溶性	+	4/720		(0.6%)	ns
	-	4/143		(2.8%)	ns
β 遮断薬投与群		8/901	6.1	(0.9%)	ns
β 遮断薬非投与群		11/714	12.6	(1.5%)	

MSA：膜安定化活性，ISA：内因性交感神経活性

遮断薬投与群の心血管事故は226人中10人(4.4%；30.7人/1,000人・年)であった。β<sub>1</sub> 選択性(+), MSA(-)の条件を満足するβ 遮断薬投与群の心血管事故は697人中31人(4.5%；30.3人/1,000人・年)，それ以外の作用種別のβ 遮断薬投与群の心血管事故は204人中10人(4.9%；33.9人/1,000人・年)であった。MSA(-), ISA(-)の条件を満足するβ 遮断薬投与群の心血管事故は747人中33人(4.4%；29.3人/1,000人・年)，それ以外の作用種別のβ 遮断薬投与群の心血管事故は154人中8人(5.2%；41.3人/1,000人・年)であった。

## 2. 心事故

### 1) β 遮断薬全体

β 遮断薬非投与群に対し，β 遮断薬投与群で有意

に心事故は少なかった(odds比0.55, 95% CI：0.32-0.95)(表4)。

### 2) β 遮断薬作用種別

β 遮断薬非投与群に対し，β<sub>1</sub> 選択性(+)(odds比0.53, 95% CI：0.29-0.97)，MSA(-)(odds比0.52, 95% CI：0.29-0.93)，ISA(-)(odds比0.56, 95% CI：0.32-0.98)のβ 遮断薬投与群で有意に心事故が少なかった。その他の作用種別も有意ではないが，心事故は少ない傾向にあった(表4)。

## 3. 脳血管事故

### 1) β 遮断薬全体

β 遮断薬非投与群に対し，β 遮断薬投与群で少ない傾向であった。(表5)。

### 2) β 遮断薬の作用種別

表6  $\beta$  遮断薬の作用種別にみた全死亡への影響( $\chi^2$  検定)

$\beta$ 遮断薬の作用種別		全死亡			有意差 $\beta$ 遮断薬 非投与群 との差
		n/N	1,000人・年	(%)	
$\beta_1$ 選択性	+	53/698	51.7	(7.6%)	p<0.01
	-	12/92	74.4	(13.0%)	ns
MSA	+	11/103	91.2	(10.7%)	ns
	-	60/783	51.0	(7.7%)	p<0.01
ISA	+	4/37	76.3	(10.8%)	ns
	-	67/849	53.8	(7.9%)	p<0.01
脂溶性	+	61/720	61.0	(8.5%)	p<0.05
	-	9/143	33.4	(6.3%)	p<0.05
$\beta$ 遮断薬投与群		72/901	54.6	(8.0%)	p<0.01
$\beta$ 遮断薬非投与群		84/714	96.4	(11.8%)	

MSA：膜安定化活性，ISA：内因性交感神経活性

$\beta$  遮断薬の作用種別に脳血管事故を比較したが  $\beta$  遮断薬非投与群と各種作用種別にみた  $\beta$  遮断薬投与群との間に有意差は無かった (表5)。

#### 4. 全死亡

##### 1) $\beta$ 遮断薬全体

$\beta$  遮断薬非投与群に対し、 $\beta$  遮断薬投与群で有意に全死亡は少なかった (odds 比0.54, 95% CI: 0.37-0.79) (表6)。

##### 2) $\beta$ 遮断薬の作用種別

$\beta$  遮断薬非投与群に対し、 $\beta_1$  選択性 (+) (odds 比0.51, 95% CI: 0.34-0.78), MSA (-) (odds 比0.50, 95% CI: 0.34-0.75), ISA (-) (odds 比0.53, 95% CI: 0.36-0.79), 脂溶性 (+) (odds 比0.61, 95% CI: 0.41-0.90), 脂溶性 (-) (odds 比0.35, 95% CI: 0.14-0.87) の  $\beta$  遮断薬投与群で全死亡は有意に少なかった (表6)。

##### 5. $\alpha\beta$ 遮断薬全体の心血管事故

$\beta$  遮断薬非投与群に対し、 $\alpha\beta$  遮断薬投与群で心血管事故は少ない傾向にあった (表2)。

#### 6. 異型狭心症を伴う心筋梗塞患者に対する心血管事故と全死亡

心筋梗塞患者連続1,615人中、異型狭心症を合併していた患者は60人 (3.7%) であった。異型狭心症を合併していた60人中16人 (26.7%) に対して、異型狭心症と当時判明していなかったため  $\beta$  遮断薬を投与していた。心血管事故は  $\beta$  遮断薬非投与群44人中2人 (4.5%; 24.8人/1,000人・年) に対して、 $\beta$  遮断薬投与群16人中0人 (0.0%; 0人/1,000人・年)、全死亡は  $\beta$  遮断薬非投与群44人中2人 (4.5%; 24.8人/1,000人・年) に対して、 $\beta$  遮断薬投与群

16人中1人 (6.3%; 44.6人/1,000人・年) と有意な差は無かった。

#### 考 察

本研究では本邦の心筋梗塞患者の心血管事故 (心筋梗塞再発, 心臓突然死, 心不全死, 脳出血, 脳梗塞) を調査し, どの作用種別の  $\beta$  遮断薬にも心血管事故二次予防効果があり, なかでも  $\beta_1$  選択性 (心選択性) (+), MSA (-), ISA (-) のものがより有効であると本邦の心筋梗塞患者で初めて証明された。

##### $\beta$ 遮断薬の種類

$\beta$  遮断薬は70種を超える種類が開発されたが大部分は淘汰され, 主なもの約十数種類が使用されている。これらを Prichard<sup>24</sup> は  $\beta_1$  選択性 (心選択性) の有無, 膜安定化活性 (membrane stabilizing activity: MSA) の有無, 内因性交感神経活性 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) の有無, 脂溶性の有無で分類している。Yusuf ら<sup>2</sup> は Prichard<sup>24</sup> の分類を用い, 1985年に約50,000人からなる65治験の心筋梗塞患者に対する  $\beta$  遮断薬の効果をメタアナリシスし, 心筋梗塞発症7日目以内の短期と発症8日目以降の長期に期間をわけて評価している。 $\beta$  遮断薬の短期投与の効果の結論を出すのはまだ早く,  $\beta$  遮断薬長期投与で全死亡が約25%低下し,  $\beta_1$  選択性の有無や MSA の有無は死亡率に影響しないが ISA (+) では ISA (-) に比べ効果が弱く, ISA (-) の  $\beta$  遮断薬投与で死亡率が低下すると報告した。Soriano ら<sup>25</sup> は1997年に71治験を集計し, 8日目以降の長期の  $\beta$  遮断薬投与により,  $\beta_1$  選択性 (+), ISA (-), MSA (-), 脂溶性 (-) の  $\beta$  遮断薬が



心筋梗塞発症 1 週間以内の死亡率を 20% 低下させるが 1 週間以上ではどの種類でも有効と報告している。さらに Freemantle ら<sup>26</sup> は 1999 年に 82 治験を集計し、 $\beta$  遮断薬投与により心筋梗塞患者の全死亡が 23% 低下したと報告した。心筋梗塞後の短期と長期の  $\beta$  遮断薬の効果について、 $\beta_1$  選択性の有無に関しては明確な差は無かったが、ISA (+) より ISA (-) のほうが死亡率を低下させる傾向にあったと述べている。これらのメタアナリシスによる  $\beta$  遮断薬の作用種別の効果と本研究では、同様の結果と異なる結果がある。 $\beta$  遮断薬が心筋梗塞後の全死亡発生率を低下させ、ISA (+) は ISA (-) より効果が弱く、ISA (-) は有意に心事故や死亡率を減少させるという結果は本研究と同様の結果であった。Yusuf ら<sup>2</sup> は  $\beta_1$  選択性の有無や MSA の有無が死亡率に影響しないとしており、Freemantle ら<sup>26</sup> は  $\beta_1$  選択性の有無は死亡率に影響しないとしているが、本研究では Soriano ら<sup>25</sup> と同様に  $\beta_1$  選択性 (+)、MSA (-) で死亡率が低下していた。Freemantle ら<sup>26</sup> らの集計では  $\beta_1$  選択性の有無で有意差は無いが、odds 比 1.1 (95% CI : 0.89-1.39) で  $\beta_1$  選択性 (+) は死亡率低下傾向にあるとしている。また、本研究は心筋梗塞発症から観察開始までの平均期間が 52.4 ヶ月 ± 56 ヶ月と前述の研究と調査期間に違いがある。また、どの作用種別の  $\beta$  遮断薬も心筋梗塞患者の心血管事故や全死亡を低下させる傾向にあり、作用種別の効果の差が大きくないため、それぞれの研究で一部異なった結果が出るのではと考えられる。しかし、 $\beta_1$  選択性 (心選択性) (+) と ISA (-) がより効果的という結果は一致した見解のようである。

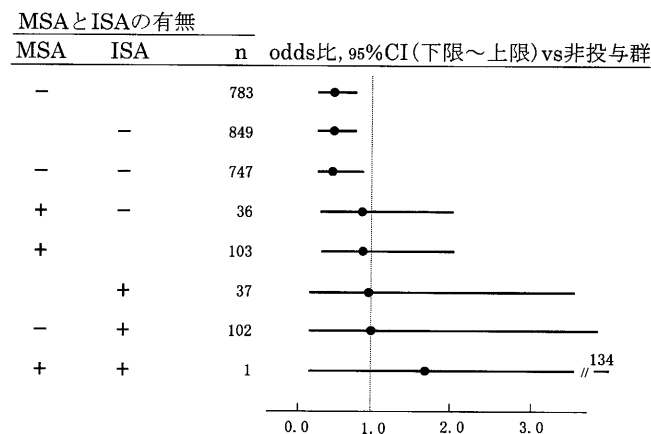
#### $\beta_1$ 選択性 (心選択性) の有無による効果

本研究において  $\beta_1$  選択性 (心選択性) で心筋梗塞患者の心血管事故二次予防に効果があったという結果は、Soriano ら<sup>25</sup> の結果と同じである。Yusuf ら<sup>2</sup> や Freemantle ら<sup>26</sup> は  $\beta_1$  選択性の有無による有意な心血管事故への影響はないと述べているが、 $\beta_1$  選択性 (心選択性) により、悪影響を及ぼすと述べた報告はない。これらを統合すると、 $\beta_1$  選択性 (心選択性) があるほうが心筋梗塞の心血管事故予防に効果があるが、効果の差が少なく、統計学上有意差が出にくいと考えられる。 $\beta_1$  選択性 (心選択性) で心筋梗塞患者の心血管事故二次予防に効果がある理由として、 $\beta_1$  選択性 (心選択性) があることで、気管収縮や末梢血管収縮など閉塞性肺疾患の悪化、後負荷の悪化や全身状態の悪化を生じにくく、末梢循環が改善されることによりフリーラジカルが減少し、代謝状態も改善され、組織の消耗も抑えられ、心疾患以外の全身状態が安定している可能性が考えられ

る。また、 $\beta_1$  選択性 (心選択性) があることで糖代謝への影響も少なくリスクファクターでもある糖尿病への影響も少ないと考えられる。心不全に対する  $\beta$  遮断薬の大規模臨床試験のうち、唯一否定的な結果となった BEST 試験では非選択性 ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  受容体両方に作用) で ISA (+) が使用された。ISA (+) が悪影響を及ぼしている可能性が高いが非選択性であったことも悪影響を及ぼしている可能性がある。1990 年に Kjekshus ら<sup>27</sup> は、2,024 人の心筋梗塞患者を糖尿病の合併の有無で分け、糖尿病を合併した心筋梗塞患者において、 $\beta$  遮断薬が心筋梗塞発症 1 年後の死亡リスクを 17% 低下させたと報告した。本研究でも、糖尿病を合併した心筋梗塞患者の  $\beta$  遮断薬非投与群の全死亡 233 人中 33 人 (14.2% : 129.3 人 / 1,000 人・年) に対し、心筋梗塞患者の  $\beta$  遮断薬投与群の全死亡 239 人中 21 人 (8.8% : 63.9 人 / 1,000 人・年) ( $p < 0.05$ , odds 比 0.50, 95% CI : 0.26-0.96),  $\beta_1$  選択性 (心選択性) の  $\beta$  遮断薬投与群の全死亡 192 人中 17 人 (8.9% : 62.5 人 / 1,000 人・年) ( $p < 0.05$ , odds 比 0.50, 95% CI : 0.26-0.96) と有意に全死亡が少なかった。糖尿病患者は、心事故リスクが高い上、カテコラミン値が高く、心拍数が高い患者が多いので、 $\beta_2$  受容体を介する代謝に影響を及ぼさない  $\beta_1$  選択性 (心選択性) の  $\beta$  遮断薬が心筋梗塞患者に良い適応になると考えられる。

#### 内因性交感神経活性 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) の効果

本研究において ISA (-) で、Yusuf ら<sup>2</sup>、Soriano ら<sup>25</sup> や Freemantle ら<sup>26</sup> と同様に心筋梗塞患者の心血管事故が少なかったのは内因性交感神経刺激作用 (ISA) が無い  $\beta$  遮断薬は心拍数の減少が明らかで死亡率減少効果が強いと考えられる。Kjekshus<sup>27</sup> は内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有するものは心拍数の減少が僅かで、死亡率減少効果も明らかでない傾向にあると述べている。本調査でも、 $\beta$  遮断薬非投与群の平均心拍数 71 ± 12 bpm に対し、ISA (+) 投与群では 68 ± 9 bpm と有意な差は見られなかったが、ISA (-) 投与群では 65 ± 11 bpm ( $p < 0.01$ ) と有意に心拍数が少なかった。Yusuf ら<sup>2</sup> と本調査は心筋梗慢性期の ISA (-) の効果が一致しているが、Soriano ら<sup>25</sup> は 1 週間以上ではどの種類でも有効としているのは、 $\beta$  遮断薬の効果のみをみるうえで、ISA の有無による効果の差が少ないためと考えられる。心筋梗塞患者の突然死の原因として、心室性不整脈などいわゆる致死性の不整脈が原因となっている。ISA (-) は心室性不整脈の発生が ISA (+) より少ない。これも ISA (-) がより有効な理由である。



CI: 信頼限界

図7 MSA と ISA の有無による心血管事故

膜安定化活性 (membrane stabilizing activity: MSA) の効果

MSA については, 見解が研究によってことなる。図7の如く MSA と ISA の有無を用いて, 単一条件または複数条件で  $\beta$  遮断薬非投与群に対する odds 比と 95% 信頼限界を検討してみた。MSA (-), ISA (-), MSA (-) かつ ISA (-) では 95% 信頼限界が 1.0 未満であり, 有意に心血管事故が少なかった。ISA, MSA の両方ともが  $\beta$  遮断薬非投与群と比べ心血管事故予防に効果的であると考えられる。

脂溶性の効果

脂溶性薬剤は, 脂肪細胞中に溶け込み, 末梢の組織 (例えば心筋) で  $\beta$  遮断作用する可能性と血液脳関門を通過し中枢神経的に  $\beta$  遮断効果が生じている機序が考えられる。Rydén ら<sup>28</sup> は急性心筋梗塞および急性心筋梗塞が疑われた患者 1,395 人に脂溶性 (+) の  $\beta$  遮断薬投与群とプラセボ群と比較したところ心室性不整脈の発現頻度が有意に減少していると述べている。また, Åblad ら<sup>29</sup> は動物実験においてウサギに脂溶性 (+)  $\beta$  遮断薬を 3 週間, 前投与して, 交感神経を興奮させるクロラロース麻酔下で冠動脈結紮後, 心室細動の発生率を調べ  $\beta$  遮断薬非投与群や脂溶性 (-) の  $\beta$  遮断薬投与群と比べ有意に減少し, 脂溶性 (+)  $\beta$  遮断薬の脊髄液濃度は血中濃度と同じで, 脂溶性 (-) の  $\beta$  遮断薬の脊髄液濃度は血中の 10% であったことより, 脂溶性 (+)  $\beta$  遮断薬は血液脳関門を通過し, 心室細動を抑制していると述べている。Parker ら<sup>30</sup> は, 豚の脳にプロプラノロールを注射し, 心室細動の抑制効果を示した。脂溶性 (+) の  $\beta$  遮断薬の有効性が実験的に確認されている。当科の結果では, 心血管事故における突然死の割合が欧米のデータより低いのは, 脂溶性の  $\beta$  遮断薬の投与率が  $\beta$  遮断薬投与群 901 人中 720 人と多いためと推察される。

$\alpha\beta$  遮断薬の効果

最近欧米では  $\alpha$  遮断作用を伴う  $\beta$  遮断薬の有効性が報告されている<sup>31-33</sup>。本研究では  $\beta$  遮断薬非投与群と  $\alpha\beta$  遮断薬投与群で心血管事故を人/1,000 人・年で比較したところ  $\alpha\beta$  遮断薬投与群で心筋梗塞患者の心血管事故は少ない傾向にあったが,  $p=0.41$ , odds 比 0.64, 95% CI: 0.24-1.72 と有意な差はなかった。 $\alpha\beta$  遮断薬は抗酸化作用, 抗エンドセリン作用, 悪液質予防作用, NO 放出作用などが言われており, 引き続きの調査が必要であると思われる。異型狭心症を伴う心筋梗塞患者に対する  $\beta$  遮断薬の効果

Hjalmarson と Olsson<sup>34</sup> は,  $\beta$  遮断薬の薬理学的作用に冠動脈の攣縮を悪化させる作用があるが, 実際の臨床的な影響は非常に軽微で無視して良いと述べている。井野ら<sup>35</sup> の報告や本調査結果も Hjalmarson と Olsson<sup>34</sup> の報告と一致している。人種の違いによる冠動脈の攣縮性の違いがあり<sup>36</sup>, 急性心筋梗塞後の冠攣縮発作の頻度が欧米に比べ本邦では 3 倍頻度が高く, 冠攣縮を生じるセグメント以外の冠動脈の冠攣縮性も高い<sup>12</sup> が,  $\beta$  遮断薬投与で心血管事故や全死亡が有意に増加することは無い。調査解析の限界

本研究はカルテによる後ろ向き調査である。American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM) ではエビデンスの信頼性を A, B, C の 3 段階に格づけしている。最も信頼性が高いエビデンスレベル A は, 多数の大規模無作為割付臨床試験によって示されたエビデンスである。エビデンスレベル B は単一の無作為割付試験や非無作為割付試験によって示されたエビデンスである。エビデンスレベル C は専門家の合意によって示された

エビデンスである。本調査解析は ACC/AHA/ACP-ASIM のエビデンスレベル B に格づけされる。β 遮断薬非投与群と投与群の患者背景において平均観察期間が15±17, 18±20ヶ月, 発症から登録までの期間が50±57, 55±55ヶ月と心筋梗塞発症から投薬までの期間に大きな差異があるために, 患者集団が一樣でない。エビデンスレベル A の多くの大規模無作為割付試験と比較して, 後ろ向き調査がエビデンスレベル B となる理由である。患者背景の差による解析結果への影響を補正するために, 心血管事故発生率は1,000人・年を用いて  $\chi^2$  検定を行い, 多変量解析検定と Kaplan-Meier 法による解析を行った。また, 調査対象である連続1,615人の心筋梗塞患者を β 遮断薬の作用種別に分類したところ, 非常に細分化し, 各群の患者人数が少なくなり, 統計学的な評価力が低下する点も本研究の限界である。

また, β 遮断薬非投与群に対し, β<sub>1</sub> 選択性 (心選択性) (+), MSA (-), ISA (-) が効果的であったが, すべてを満足する薬物, あるいは複数条件を満足する薬物は他の薬物と比べて有意な差は無く, 必ずしもいい結果を示していなかった。条件を多くすると特定の薬剤となり, 単一薬剤で固有の特性 (半減期や代謝経路など) が影響している可能性があることも本研究の問題点である。本研究の結果より, 数種類の β 遮断薬を割り付けて予後を検討する調査が可能であれば, 作用種別の検討をさらに明らかにできることが示唆された。

欧米では, 多くの多施設二重盲検大規模臨床試験から得られた結果により, β 遮断薬は虚血性心疾患の中核的治療となっている。β<sub>1</sub> 選択性 (心選択性) (+), MSA (-), ISA (-) の β 遮断薬で強力に心拍数と致死性不整脈を抑えることで本邦の心筋梗塞患者の予後はより改善され, 糖尿病や閉塞性肺疾患においても β 遮断薬の種類に注意し投与すれば投与可能で, 異型狭心症の合併患者も禁忌にはならないと示唆された。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり, 御指導, 御鞭撻を賜りました近畿大学医学部循環器内科学教室の諸先生方に深謝致します。本論文の要旨は2004年9月15日, 第52回日本心臓病学会学術集会上において発表した。

## 文 献

1. Snow PJD (1965) Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 2: 551-553
2. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985) Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27: 335-371
3. Woods KL, Ketley D, Lowy A, Agusti A, Hagn C, Kala R, Karatzas NB, Leizorowicz A, Reikvam A, Schilling J, Seabra-Gomes R, Vasiliauskas D, Wilhelmsen L, the European Secondary Prevention Study Group (1998) Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction: towards an understanding of factors influencing clinical practice. *Eur Heart J* 19: 74-79
4. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE III, Weaver WD (1999) 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 100: 1016-1030
5. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Harpaz D, Mandelzweig L, Khoury Z, Stern S, Behar S for the SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey Groups (2000) Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel: a comparison between 1981-1983 and 1992-1994. *Eur Heart J* 21: 284-295
6. McGovern PG, Jacobs Jr DR, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV (2001) Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota Heart Survey. *Circulation* 104: 19-24
7. 木之下正彦, 石川欽司, 井上 博, 神原啓文, 上松瀬勝男, 齋藤 康, 野々木 宏, 平盛勝彦, 鈴木知己, 中村保幸, 片桐 敬, 白土邦男, 藤田正俊, 丸山幸夫, 三浦 傳 (2000) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1998-1999年度合同研究班報告): 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Jpn Circ J* 64: IV-1081-IV-1127
8. Ishikawa K, Miyataka M, Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, Inoki T, Katayama K, Kimura A, Yabushita H, Kitayama K, Taniwa T, Nakano A (2000) β-blockers reduce the incidence of cardiac events in post-myocardial infarction patients. *Jpn Heart J* 41: 279-294
9. Ishikawa K, Miyataka M, Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, Inoki T, Katayama K, Kimura A, Yabushita H, Kitayama K, on behalf of the Secondary Prevention Group. (2000) Retrospective analysis showing less cardiac events in post-myocardial infarction patients treated with metoprolol. *Jpn Circ J* 64: 358-364
10. Ishikawa K, Kimura A, Taniwa T, Takenaka T, Hayashi T, Kanamasa K on behalf of the Secondary Prevention Group (2002) Modification of treatment strategies over a period of 14 years has markedly reduced cardiac events among post-myocardial infarction patients. *Circ J* 66: 881-885
11. Ishikawa K, Miyataka M, Kimura A, Takeda N, Hirano Y, Hayashi T, Kanamasa K on behalf of the

- Secondary Prevention Group (2004) Beta-blockers prevent cardiac events in Japanese patients with myocardial infarction. *Circ J* 68: 59-67
12. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A (2000) Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 101: 1102-1108
  13. 石川欽司, 金政 健, 林 孝浩, 竹中俊彦, 猪木 達, 片山克彦, 宮高 昌, 木村彰男, 藪下博史, 谷和孝昭, 池田章子 (2000) 心筋梗塞二次予防に有効な薬剤. *J Cardiol* 35: 397-408
  14. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y, Kojima S (1989) Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 79: 503-515
  15. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J (2000) International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 31: 1588-1601
  16. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M (2003) Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke* 34: 2349-2354
  17. Myerburg RJ, Castellanos A (2001) Cardiac arrest and sudden cardiac death, In: Braunwald E (ed): *Heart Disease*, 6th edition. Vol 1. Philadelphia, WB, Saunders, pp 890-931
  18. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, Little JR, Marler JR, Millikan CH, Petito CK, Price TR, Raichle ME, Robertson JT, Thiele B, Walker MD, Zimmerman RA (1990) Special report from the national institute of neurological disorders and stroke: classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21: 637-676
  19. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC (1977) Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 39: 137-145
  20. Killip III T, Kimball JT (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20: 457-464
  21. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H (1980) Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 61: 1113-1118
  22. Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, Harrell, Jr FE, Selvester RH (1982) Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size: I. specificity and observer agreement. *Circulation* 65: 342-347
  23. Miettinen OS (1976) Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 103: 226-235
  24. Prichard BNC (1978)  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 5: 379-399
  25. Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE (1997) Increased survival with  $\beta$ -blockers: importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 39: 445-456
  26. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J (1999)  $\beta$  blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Brit Med J* 318: 1730-1737
  27. Kjekshus JK (1986) Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 57: 43F-49F
  28. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson Å, Holmberg S, Reyes C, Smedgård P, Svedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Wilhelmsson C, Wedel H, Yamamoto M (1983) A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction: Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 308: 614-618
  29. Åblad B, Bjurö T, Björkman JA, Edsuröm T, Olsson G (1991) Role of central nervous beta-adrenoceptors in the prevention of ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone. *J Am Coll Cardiol* 17: 165A
  30. Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, Skinner JE, Entman ML (1990) Central  $\beta$ -adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* 66: 259-270
  31. Yao A, Kohmoto O, Oyama T, Sugishita Y, Shimizu T, Harada K, Matsui H, Komuro I, Nagai R, Matsuo H, Serizawa T, Maruyama T, Takahashi T (2003) Characteristic effects of  $\alpha_1\beta_{1,2}$ -adrenergic blocking agent, carvedilol, on  $[Ca^{2+}]_i$  in ventricular myocytes compared with those of timolol and atenolol. *Circ J* 67: 83-90
  32. Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A (1997) Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 96: 183-191
  33. Wollert KC, Drexler H (2002) Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: Carvedilol as the sun and center of the  $\beta$ -blocker world? *Circulation* 106: 2164-2166
  34. Hjalmarson Å, Olsson G (1991) Myocardial infarction: effect of  $\beta$ -blockade. *Circulation* 84: IV-101-IV-107
  35. 井野 光, 木村彰男 (2004) 異型狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者の各種薬剤による心筋梗塞二次予防. *近畿大医誌* 29: 45-56
  36. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A, (1999) Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 33: 1442-1452