

虚血心筋に及ぼす Ca^{2+} 拮抗剤の影響に関する研究

第1編 臨床的検討

— 労作狭心症における Ca^{2+} 拮抗剤 (Diltiazem)
の運動耐容能に及ぼす効果 —

川崎医科大学 内科循環器部門
(指導: 沢山俊民教授)

原 田 頼 統

(昭和59年2月29日受付)

A Study of the Effect of Ca-antagonist on Myocardial Ischemia

Part 1: Clinical Study

— Effect of Ca-antagonist (Diltiazem) on
Exercise Tolerance in Patients with
Stable Effort Angina —

Yoritsugu Harada

Division of Cardiology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 29, 1984)

狭心症は、冠動脈の機能的・器質的障害にもとづく心筋の酸素需要と供給の不均衡により生じる一過性の心筋虚血状態である。狭心症には、その病態により心筋の酸素需要増加に対し供給が不十分な結果生じる労作狭心症と、需要とは無関係に主として冠動脈攣縮により供給が一義的に減少する結果生じる安静狭心症とが存在する。その治療には需要を減じる薬剤または供給を増加させる薬剤ないしは攣縮を抑制する薬剤が適応となる。

Ca^{2+} 拮抗剤である diltiazem を用い冠動脈造影にて有意冠狭窄を証明した11例について、トレッドミル運動負荷法を用いて運動耐容能を検討した。Diltiazem は運動負荷試験4時間前にそれぞれ 30 mg, 60 mg, 90 mg の1回投与を行った。Diltiazem は最大運動時間、狭心痛発現時間、ST低下 (0.1 mV) 発現時間をそれぞれ有意に延長させた。これらの延長は diltiazem 投与量の増加とともに明らかとなった。Diltiazem 投与により安静時および一定運動負荷時の収縮期血圧・心拍数・pressure-rate product はともに減少したが、最大運動時の値はいずれも有意な変動を示さなかった。また ST 低下 (0.1 mV) 時の pressure-rate product は有意ではないが増加傾向にあった。

以上の成績より、diltiazem の運動耐容能に及ぼす効果には、主として心筋酸素需要量の低下による因子が大きい。冠血流量増加や心筋細胞レベルでの保護作用など虚血心筋に対する効果も関与している可能性が示された。

In order to evaluate the effects of diltiazem, a Ca-antagonist, on exercise tolerance, a treadmill exercise test was performed in 11 patients with stable effort angina and with angiographically-proved fixed coronary artery disease. Four hours before the treadmill exercise test, a single oral dose of diltiazem was administered. Three-dose levels (30, 60, 90 mg) were evaluated in each patient. Diltiazem significantly prolonged the duration of maximal exercise, the time to the onset of angina and the time to ST depression (0.1mV). These effects of diltiazem seemed to be dose-dependent. Analysis of exercise variables indicated a significant reduction in heart rate, systolic blood pressure, the pressure-rate product at rest and the duration of submaximal exercise time after any dosis of diltiazem, but these variables at maximal exercise were unchanged. Compared with the placebo, diltiazem also increased the pressure-rate product at the time of ST depression (0.1 mV), but not significantly. Diltiazem thus proved to be effective in treating patients with stable effort angina. Regarding the beneficial effect of the drugs, the reduction in the pressure-rate product at submaximal exercise was thought to be a possible mechanism. The beneficial effect on ischemic myocardium itself might also be considered.

Key Words ① Diltiazem ② Treadmill exercise test ③ Effort angina

はじめに

主な抗狭心症薬として従来より亜硝酸剤¹⁾および β -blocker^{2),3)}がその主役を演じてきたが、近年 Ca^{2+} 拮抗剤が注目されている。本剤は血管平滑筋の収縮機構に關与する Ca^{2+} 流入を抑制し、血管平滑筋を弛緩させ血管拡張を起す結果、冠血流を増加させる作用がある⁴⁾。一般に Ca^{2+} 拮抗剤の冠攣縮の抑制効果についての有効性は広く認められている^{5)~7)}。しかし、労作狭心症に対する効果についての報告は少なく(diltiazem^{8)~13)}, nifedipine^{14)~16)}, verapamil^{17),18)}、その作用機序については不明な点が多い。そこで今回著者は、 Ca^{2+} 拮抗剤であるdiltiazemを用いトレッドミル運動負荷試験にて労作狭心症に対する運動耐容能および本剤の作用機序について検討した。

対象と方法

対象は安定した労作狭心症11例(男10例、女1例、年齢47~65歳、うち陳旧性心筋梗塞の合併3例)である。いずれも冠動脈造影にて50%以上の有意冠狭窄を有し、運動負荷試験に

て狭心痛と0.1 mV以上の水平ないしは下向型ST低下を認める症例である(**Table 1**)。ただし弁膜症、高血圧症、心室内伝導障害、心筋症、安静時狭心症、電解質異常、ジギタリスや β -blocker投与例などは除外した。

運動負荷試験:トレッドミルを用いKuttusの方法による多段階負荷法(stage 1.2.3……と3分ごとに運動負荷を増す方法)を施行した。負荷試験のend pointはST低下とは関係なく中度等の胸痛出現時、呼吸困難又は下肢疲労感出現時とした。運動負荷試験は慣れの効果を除外するために、薬物投与前3日間に連日3回行い、最後の2回の試験の平均をcontrolとし、その翌日からdiltiazem投与時の負荷試験を3日間に連日3回行った(11例中最後の3例については投与前の運動負荷試験は2日間に連日2回行い、2回目の結果をcontrolとした)。運動負荷中・負荷後は12誘導心電図、血圧を各1分間隔で記録・測定した。

薬物投与方法:負荷試験3日前より亜硝酸剤を除くすべての薬物投与を中止した。亜硝酸剤は少なくとも負荷試験8時間前に服用を中止した。負荷試験は午後4時とし、diltiazem投与

Table 1. Clinical manifestations of coronary disease patients studied

Case	Age Sex	Previous OMI	Coronary	Angiography	EF (%)	LVEDP (mmHg)	Exercise Response Angina
1	M. T. 59 F	—	75% LAD 50% RCA	90% LCX	67.6	15.0	+
2	T. Y. 65 M	—	50% LMCA 75% LCX	90% LAD	60.6	7.0	+
3	K. K. 51 M	—	100% LAD 90% RCA	75% LCX	70.5	8.0	+
4	J. T. 60 M	inferior	50% LMCA	50% LCX	47.0	10.0	+
5	M. K. 47 M	—	90% LAD	75% LCX	73.0	12.0	+
6	Y. H. 52 M	—	90% LAD 90% RCA	90% LCX	73.6	11.0	+
7	K. S. 53 M	inferior	50% LAD 50% RCA		58.0	—	+
8	M. O. 54 M	—	50% LAD		72.0	8.0	+
9	S. I. 56 M	—	50% LAD		70.0	—	+
10	R. N. 58 M	inferior	75% LAD	75% LCX	73.9	17.0	+
11	H. Y. 61 M	—	75% LMCA 90% LCX	90% LAD 50% RCA	73.4	—	+

Abbreviation: OMI=old myocardial infarction; LMCA=left main coronary artery; LAD=left anterior descending coronary artery; LCX=left circumflex coronary artery; RCA=right coronary artery; EF=ejection fraction; LVEDP=left ventricular end diastolic pressure.

Table 2. Reproducibility of treadmill exercise test in control state

	Duration of Max. Ex. (min)	Max. ST-seg depression (mV)	Time to 0.1 mV ST-seg depression (min)	HR (beats/min)		SBP (mmHg)		PRP (beats/min mmHg)	
				Before Ex.	Max. Ex.	Before Ex.	Max. Ex.	Before Ex.	Max. Ex.
C ₁	7.34±0.92	0.21±0.02	4.11±0.63	76.75 ±2.76	145.00 ±5.27	128.75 ±9.88	183.50 ±7.84	9851.0 ±761.4	26665.0 ±1623.2
C ₂	7.51±1.14	0.21±0.02	3.85±0.51	74.75 ±2.83	144.38 ±6.97	132.00 ±9.36	183.00 ±5.45	9918.8 ±897.7	26603.3 ±1921.4
P value	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Abbreviations: C₁=second day; C₂=third day; Max. Ex.=maximal exercise; HR=heart rate; SBP=systolic blood pressure; PRP=pressure rate product. (Mean±SE)

は 30, 60, 90 mg をそれぞれ負荷試験 4 時間前に 1 回投与 (1 部は 1 日 3 回) し効果を判定した。また、負荷試験終了約 20 分後に採血し diltiazem の血中濃度を測定した。

運動負荷試験の再現性 (Table 2): 薬物投与前に連日 3 回の負荷試験を施行した 8 例について最後の 2 回の成績を比較すると、最大運動負荷時間、最大 ST 低下度、ST 低下 (0.1 mV)

発現時間、収縮期血圧、心拍数、Pressure-rate product (以下 PRP) の各値とも有意な変動はなく、いずれも良い再現性を認めた。

検討項目: Diltiazem 投与前後における ① 最大運動負荷時の症状, ② 運動負荷時の血行動態に及ぼす作用, ③ 最大運動負荷時の ST 低下度, ④ ST 低下 (0.1 mV) 時の運動時間とその時の PRP, ⑤ diltiazem 投与時の血中濃

度および⑥副作用について、それぞれ検討した。

推計学的解析：収縮期血圧，心拍数，PRP，最大運動負荷時間，狭心痛発現時間，ST低下(0.1 mV)発現時間などについて無投薬下とdiltiazem投薬下での推計学的有意差をt検定法にて解析した。

成 績

① 最大運動負荷時の症状 (Fig. 1)：無投薬時は全例で狭心痛が運動中止の end point で

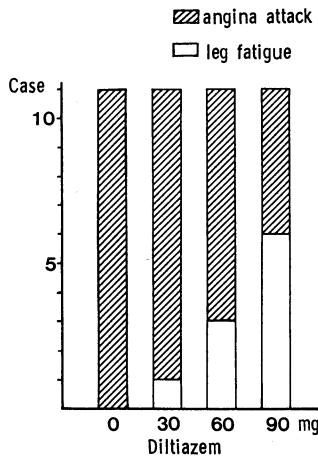
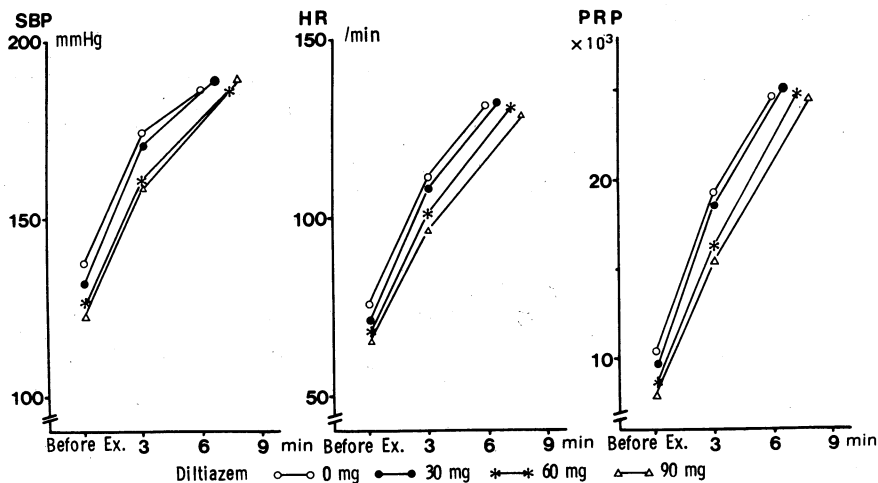


Fig. 1. Changes of symptoms at maximal exercise.

あった。Diltiazem 30 mg 投与時は10例，60 mg 投与時は8例，90 mg 投与時は5例で狭心痛が出現したため中止した。他の例では狭心痛が出現する以前に下肢疲労感が出現したため中止し，diltiazem 投与量が増すにつれて下肢疲労感出現で中止した例が増加した。

② 運動負荷前・負荷中の血行動態に及ぼす作用：安静時および負荷時の diltiazem 投与前後での収縮期血圧，心拍数，PRP の変化を (Table 3) および Fig. 2 (A, B) に示す。安静時の収縮期血圧，心拍数，PRP は，diltiazem 投与により無投薬下に比し，また投与量の増加とともに有意に減少した。また，stage 1 (3分) 終了時これら3項目の値は，安静時同様 diltiazem 投与により有意に減少した。一方，最大運動負荷時の収縮期血圧，心拍数，PRP は，diltiazem 投与後も有意な変化は示さなかった。

③ 運動負荷時間と ST 低下度：最大運動負荷時の運動時間とその時の ST 低下度を (Table 3) および Fig. 3 に示す。運動時間および ST 低下はそれぞれ，無投薬時 5.93 ± 0.79 分および 0.21 ± 0.02 mV，diltiazem 30 mg 投与時 6.57 ± 0.79 分および 0.20 ± 0.02 mV，60 mg 投与時 7.36 ± 0.76 分および 0.19 ± 0.02 mV，90 mg 投与時 7.93 ± 0.72 分および $0.18 \pm$



(A)

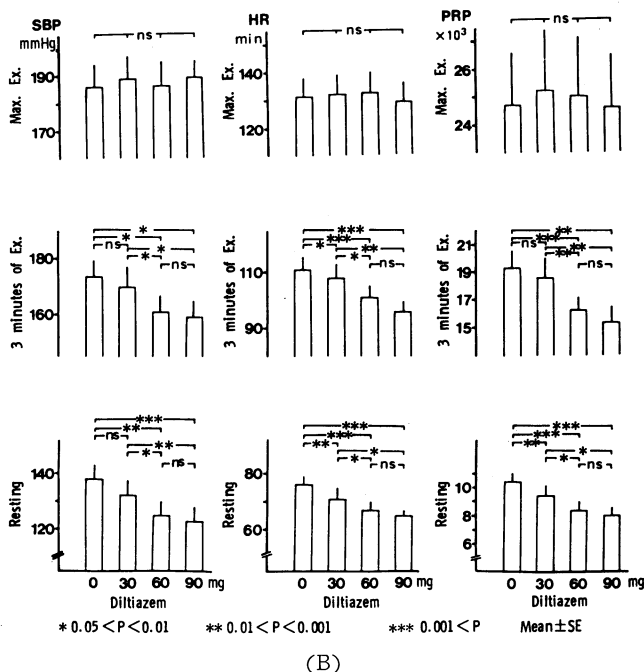


Fig. 2. A. B. Comparison of average systolic blood pressure, heart rate and pressure-rate product at rest (standing) and during exercise following placebo and diltiazem.

A: mean values B: statistical analysis
Abbreviations: See Table 2.

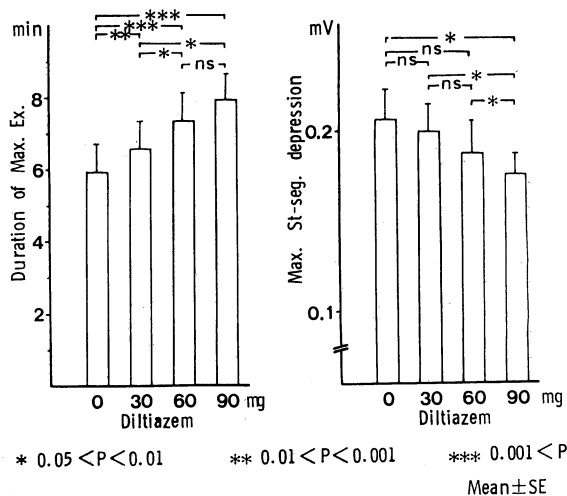


Fig. 3. Effects of placebo and diltiazem on the duration of maximal exercise time, pressure-rate product and maximum ST-segment depression before maximal exercise.
Abbreviations: See Table 2.

0.01 mV であった。最大運動時間は Diltiazem 投与時有意に延長し、投与量が増すにつれても延長した。一方、ST低下度は diltiazem 投与量増加とともに減少した。

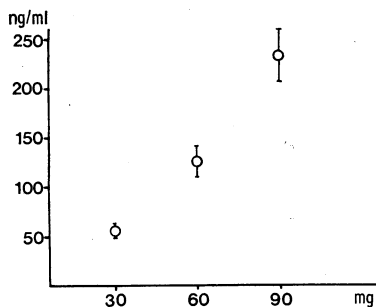
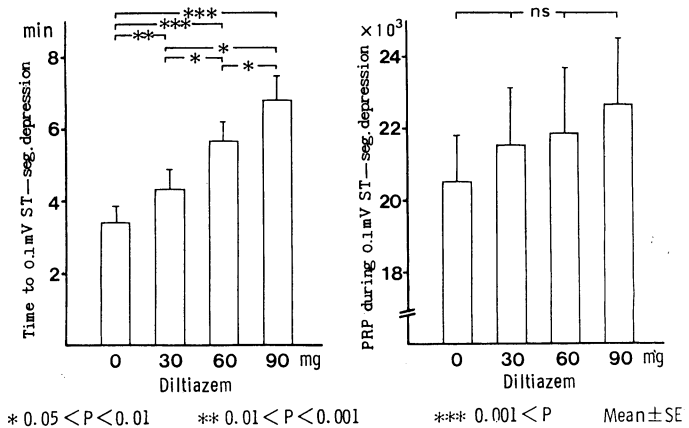
④ ST低下(0.1 mV)時の運動時間とその時の PRP (Table 3, Fig. 4): 運動時間および PRP はそれぞれ無投薬時、3.38 ± 0.4 分および 20547 ± 1249, diltiazem 30 mg 投与時 4.30 ± 0.55 分および 21567 ± 1601, 60 mg 投与時 5.64 ± 0.56 分および 21875 ± 1725, 90 mg 投与時 6.77 ± 0.71 分および 22684 ± 1837 であった。ST低下(0.1 mV) 達するまでの運動時間は、diltiazem 投与により有意に延長し、投与量が増すにつれても延長した。ST低下(0.1 mV)時の PRP は、diltiazem 投与により有意差はないが増加傾向を示した。

Table 3. Effects of diltiazem on circulatory and exercise variables before and during maximum exercise

		No Drug	Diltiazem		
			30 mg	60 mg	90 mg
HR (beat/min)	Before Ex.	75.7±3.15	71.3±3.21	67.0±2.49	65.3±1.59
	Max. Ex.	131.4±6.45	132.1±7.07	132.5±6.84	128.6±7.14
SBP (mmHg)	Before Ex.	138.3±5.24	131.8±5.45	125.3±5.01	123.0±5.00
	Max. Ex.	186.3±8.23	188.5±8.69	186.4±8.52	189.2±6.03
DBP (mmHg)	Before Ex.	89.9±2.90	88.2±4.34	84.0±3.90	79.8±3.22
	Max. Ex.	98.1±4.50	97.5±4.28	97.0±4.56	88.8±5.02
PRP (beat/min mmHg)	Before Ex.	10453±560	9429±646	8417±529	8049±426
	Max. Ex.	24669±1904	25227±2255	24984±2175	24581±1929
Duration of Max. Ex. (min)		5.93±0.79	6.57±0.79	7.36±0.76	7.93±0.72
Max. ST-seg depression (mV)		0.21±0.01	0.20±0.02	0.19±0.02	0.18±0.01
Time to 0.1mV ST-seg depression (min)		3.38±0.45	4.30±0.55	5.64±0.56	6.77±0.71
PRP during 0.1mV ST-seg depression		20547±1249	21567±1601	21875±17.72	22684±1837

Abbreviations: DBP=diastolic blood pressure. See Table 2.

(Mean±SE)

Fig. 4. Effects of placebo and diltiazem on the time to 0.1 mV ST-segment depression. Abbreviations: See Table 2.**Fig. 5.** Plasma diltiazem concentration of single oral dose (30, 60, 90 mg) of diltiazem.

⑤ Diltiazem の血中濃度 (Fig. 5): Diltiazem 30, 60 および 90 mg 投与 4 時間後における血中濃度はそれぞれ, 55.6±6.2, 126.7±17.5 および 235.5±30.7 ng/ml であった.

⑥ Diltiazem 投与時の副作用: 従来より報告されているような房室ブロック, めまい, 肝機能障害などはみられなかった.

考 案

従来より diltiazem には, 末梢血管拡張による後負荷減少作用¹⁹⁾⁻²¹⁾, 心拍数減少作

用^{19)~21)}、冠血管拡張作用^{19), 20), 22), 23)}、側副血行路拡張作用^{20), 21), 24)}、心筋代謝改善による効果^{25), 26)}および心筋収縮力抑制作用^{27), 28)}など、運動耐容能に対して有利に働く作用が認められているが、臨床常用量では冠拡張や心筋収縮力抑制作用などは少ないとの報告²⁷⁾もある。労作狭心症の運動耐容能を検討した報告では、心筋酸素需要量の指標とされる PRP^{29), 30)}の減少による効果が主であるとの報告が多く、一部心筋シンチグラムで欠損部の改善をみた報告^{13), 31)}や、Nifedipine で冠静脈洞血流量を増加させたとする報告¹⁶⁾もあり、需要側のみでなく供給側の影響も考えられる。

今回の研究において著者は、diltiazem の労作狭心症における運動耐容能に及ぼす効果と投与量の影響ならびにその作用機序について研究した。

運動耐容能に及ぼす影響について：Diltiazem 投与後は最大運動時間 (Fig. 3) や ST 低下 (0.1 mV) 発現までの時間 (Fig. 4) が有意に延長したので、運動耐容能は明らかに増大したと考えられた。この効果は diltiazem の投与量を増すにつれて増大する結果が得られ、また diltiazem 血中濃度 (Fig. 5) も投与量が増すにつれて高値を示したので、少なくとも 90 mg 1 回投与量までは diltiazem の効果は dose dependent であると考えられる。また、diltiazem 投与後は、狭心痛発現以前に下肢疲労感で中止する例がみられ、しかもそのような例が投与量を増すにつれて増加したことも (Fig. 1), diltiazem の労作狭心症に対する効果を示すものと思われる。最大運動負荷時の ST 低下の程度は diltiazem 投与後有意に軽減したが、これは下肢疲労感で中止する例が出現したため、狭心痛で中止した例では ST 低下の程度には有意な変動はみられなかった。

Diltiazem の作用機序について：Diltiazem の血圧・心拍数に及ぼす影響を検討すると、diltiazem は安静時および一定運動負荷時の収縮期血圧、心拍数、PRP を減少させたが、最大運動負荷時の PRP には有意な変化を認めなかった (Fig. 2A, B)。このことは、diltiazem

の末梢血管拡張作用による後負荷減少作用や心拍数減少作用^{19)~21)}が運動負荷時にも効果的に生じるためと思われた。また臨床常用量では収縮力²⁷⁾や運動時の左室容量¹²⁾は変化しないと報告もあるので、著者の成績の diltiazem による運動耐容能の増しは、PRP の減少による心筋酸素需要側の抑制が主たる作用機序と考えられた。この結果、diltiazem の労作狭心症に対する効果は PRP の減少が主であるとする従来の報告^{8), 11), 13)}を支持する成績であった。しかし、心電図上虚血を示すとされる ST 低下 (0.1 mV) 時の PRP をみると (Fig. 4) 有意ではないが増加傾向にあったことは、diltiazem の虚血心筋への血流量の増加あるいは心筋細胞レベルでの保護作用なども関与している可能性も考慮される。

従って今回のトレッドミル試験での成績から、diltiazem の労作狭心症に対する運動耐容能の増しは、労作時の PRP の減少が主ではあるが、それ以外に虚血心筋への血流量の増加や心筋細胞レベルでの保護作用などの局所心筋に対する効果も示唆された。

また、トレッドミル試験の再現性は非常に良好であったことは (Table 2), diltiazem 投与の結果が運動に対する慣れの現象にもとづくものでないものと思われた。また近年、労作狭心症の例にも一部冠攣縮の関与がある⁶⁾とされているが、今回対象とした症例は安静時の胸痛を全く認めず、また胸痛の再現性も良好であったため、狭心症は全例が冠攣縮には無関係であると考えられた。従って今回の成績で diltiazem 投与により運動耐容能が増大した機序には、慣れの効果や冠攣縮の関与は除外できるものと思われる。

臨床的意義について：Diltiazem は、有意冠狭窄を有する労作狭心症に対して運動耐容能を延長させる成績が示された。また副作用もみられず、従来の治療薬を使用しにくい慢性肺疾患やうっ血性心不全などを伴う器質的冠動脈疾患例に対しても、本剤は心肺機能を抑制することなく有効であることが示された。

稿を終わるにあたり御指導御校閲を賜った川崎医科大学循環器内科沢山俊民教授に深甚の感謝の意を表し、同時に直接御指導頂いた同内科鼠尾祥三助教授に

深謝いたします。また本研究に御協力いただいた同内科教室各位および同大学中央検査心電図室技師各位に深く感謝いたします。

文 献

- 1) DeMaria, A. N., Vismare, L. A., Auditore, K., Amsterdam, E. A., Zelis, R. and Mason, D. T.: Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am. J. Med.* 57: 754—760, 1974
- 2) Mason, D. T., Spann, J. F., Zelis, R. and Amsterdam, E. A.: Physiologic approach to the treatment of angina pectoris. *New Engl. J. Med.* 281: 1225—1228, 1969
- 3) Thadani, U. and Parker, J. O.: Propranolol in angina pectoris: duration of improved exercise tolerance and circulatory effects after acute oral administration. *Am. J. Cardiol.* 44: 118—125, 1979
- 4) Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 149—166, 1977
- 5) Yasue, H., Omoto, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K., Kato, H., Tanaka, S. and Akiyama, F.: Pathogenesis and treatment of angina pectoris at rest as seen from its response to various drugs. *Jpn. Circ. J.* 42: 1—10, 1978
- 6) Yasue, H., Omoto, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K. and Tanaka, S.: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: effects of various drugs. *Am. J. Cardiol.* 43: 647—652, 1979
- 7) Nakamura, M. and Koiwaya, Y.: Beneficial effect of diltiazem, a new antianginal drug, on angina pectoris at rest. *Jpn. Heart J.* 20: 613—621, 1979
- 8) Koiwaya, Y., Nakamura, M., Mitsutake, A., Tanaka, S. and Takeshita, A.: Increased exercise tolerance after oral diltiazem, a calcium antagonist, in angina pectoris. *Am. Heart J.* 101: 143—149, 1981
- 9) Hossack, K. F. and Bruce, R. A.: Improved exercise performance in persons with stable angina pectoris receiving diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 47: 95—101, 1981
- 10) Pool, P. E., Seagren, S. C., Bonanno, J. A., Salel, A. F. and Dennish, G. W.: The treatment of exercise-inducible chronic stable angina with diltiazem: effect on treadmill exercise. *Chest* 78: 234—238, 1980
- 11) Wagnart, P., Ferguson, R. J., Chaitman, B. R., Achard, F., Benacerraf, A., Delanguenhagen, B., Morin, B., Pasternac, A. and Bourassa, M. G.: Increased exercise tolerance and reduced electrocardiographic ischemia with diltiazem in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 66: 23—28, 1982
- 12) Petru, M. A., Crawford, M. H., Sorensen, S. G., Chaudhuri, T. K., Levine, S. and O'Rourke, R. A.: Short-and long-term efficacy of high-dose oral diltiazem for angina due to coronary artery disease: a placebo-controlled, randomized, double-blind crossover study. *Circulation* 68: 139—147, 1983
- 13) 三羽邦久, 神原啓文, 吉田 章, 田巻俊一, 河合忠一: 虚血性心疾患における Diltiazem の効果, 一運動負荷試験と ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィによる検討一. *心臓* 14: 328—334, 1982
- 14) Moskowitz, R. M., Piccini, P. A., Nacarelli, G. V. and Zelis, R.: Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response. *Am. J. Cardiol.* 44: 811—816, 1979
- 15) 山辺 裕, 小林克也, 井上智夫, 田尻英一, 藤谷和夫, 福崎 恒: 労作性狭心症における nifedipine と isosorbide dinitrate の抗狭心効果. *脈管学* 23: 965—969, 1983

- 16) Specchia, G., Servi, S., Falcone, C., Angoli, L., Gavazzi, A., Bramucci, E., Mussini, A., Ferrario, M., Salerno, J. and Montemartini, C.: Effects of nifedipine on coronary hemodynamic findings during exercise in patients with stable exertional angina. *Circulation* 68: 1035—1043, 1983
- 17) Tan, A. T. H., Sadick, F. N., Kelly, F. D. T., Harris, F. P. J., Freedman, S. B. and Bautorich, F. G.: Verapamil in stable effort angina: effects on left ventricular function evaluated with exercise radionuclide ventriculography. *Am. J. Cardiol.* 49: 425—430, 1982
- 18) Leon, M. B., Rosing, D. R., Bonow, R. O., Lipson, L. C. and Epstein, S. E.: Clinical efficacy of verpamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 48: 131—139, 1981
- 19) Kusakawa, R., Kinoshita, M., Shimono, Y., Tomonaga, G. and Hoshino, T.: Hemodynamic effects of a new antianginal drug diltiazem hydrochloride. *Arzneim. Forsch.* 27: 878—883, 1977
- 20) Nagao, T., Murata, S. and Sato, M.: Effects of diltiazem (CRD-401) on developed coronary collaterals in the dog. *Jpn. J. Pharmacol.* 25: 281—288, 1975
- 21) Sato, M., Nagao, T., Yamaguchi, I., Nakajima, H. and Kiyomoto, A.: Pharmacological studies on new 1.5-benzothiazepine derivative (CRD-401) I. Cardiovascular actions. *Arzneim. Forsch.* 21: 1338—1343, 1971
- 22) Takeda, K., Nakagawa, Y., Katano, Y. and Imai, S.: Effects of coronary vasodilators on large and small coronary arteries of dogs. *Jpn. Heart J.* 18: 92—101, 1977
- 23) Bourassa, M. G., Cote, P., Theroux, P., Tubau, J. F., Genain, C. and Waters, D. D.: Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and humans. *Chest* 78 (suppl): 224—230, 1980
- 24) Franklin, D., Millard, R. W. and Nagao, T.: Response of coronary collateral flow and dependent myocardial mechanical function to the calcium antagonist, diltiazem. *Chest* 78 (supple): 200—204, 1980
- 25) Weishaar, R., Ashikawa, K. and Bing, R. J.: Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 43: 1137—1143, 1979
- 26) Henry, P. D., Schuchleib, R., Davis, J., Weiss, E. S. and Sobel, B. E.: Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 233: H677—684, 1977
- 27) Henry, P. D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46: 1047—1058, 1980
- 28) Nabata, H.: Effects of calcium antagonistic coronary vasodilators on myocardial contractility and membrane potentials. *Jpn. J. Pharmacol.* 27: 239—249, 1977
- 29) Gobel, F. L., Nordstrom, L. A., Nelson, R. R., Jorgensen, C. R. and Wang, Y.: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 57: 549—556, 1978
- 30) Holmberg, S., Serzysko, W. and Varnauskas, E.: Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta med. Scand.* 190: 465—480, 1971
- 31) Zacca, N. M., Verani, M. S., Chahine, R. A. and Miller, R. R.: Effect of nifedipine on exercise-induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. *Am. J. Cardiol.* 50: 689—695, 1982