SHORT COMMUNICATION

α -, β -受容体遮断薬 Labetalol の内分泌動態に及ぼす影響

梅田 照久* 大石 誠一* 岩岡 大輔*
三浦 央博* 藤井 弓子* 佐藤 辰男*

(受付: 1981年8月26日)

Effects of Labetalol, α - and β -Adrenoceptor Blocking Agent, on the Endocrine Homeostasis

Teruhisa UMEDA* Seiichi OHISHI* Taisuke IWAOKA*
Fumihiko MIURA* Yumiko FUJII* and Tatsuo SATO*

* 3rd Department of Internal Medicine, Kumamoto University
Medical School

Labetalol which has the combined α - and β -adrenoceptor blocking actions was administered in doses of 300 to 600 mg/day for one month to a patient with essential hypertension to observe endocrine homeostatic action.

Antihypertensive effect was noted from the first day of administration and the effect became more marked with dose-dependency with neither any side effect nor remarkable change in the laboratory findings as the dose was increased from 300 mg/day to 400 mg and 600 mg/day. Marked suppressions on PRA, secretion of aldosterone and manifestation of borderline diabetic data in glucose tolerance test were noted after labetalol. No difference in THS levels between before and after the administration, but lowering of the prolactin level and increase in LH and FSH responses were noted.

Key words: labetalol, endocrine homeostasis

* 熊本大学医学部第三内科
〒860 熊本市本荘 1-1-1

緒 言

最近、英国 Glaxo 社で開発された降圧薬 labetalol は、 β 受容体遮断作用とともに α 受容体遮断作用を併せ持つため、従来の β 遮断薬には見られなかった特異な薬理作用が期待される。たとえば、従来の β 遮断薬ではカバーできないとされていた早期の血圧上昇の抑制¹⁾や、褐色細胞腫での単独使用も可能とされており²⁾、いずれも、 α 、 β 両受容体遮断作用を有する本剤の特色といえよう。等量における β 遮断作用は、propranolol や pindolol のそれより弱い³⁾が、用量を増すことにより renin-angiotensin 系および交感神経系を抑制することが証明されている^{3,4)}。

一方、下垂体 hormone、甲状腺 hormone、消化管 hormone などの分泌機構に関する研究も今日

さかんに行われているが、これらへの交感神経系の関与が注目されている。したがって、本剤のごとく α 、 β 遮断作用を有する薬物の長期連用が、これら hormone の分泌動態に影響を及ぼす可能性がある。そこで今回われわれは、1 例ではあるが本態性高血圧患者に本剤を使用し、その治療前後における内分泌動態について比較検討したので、その結果を報告する。

方 法

1) 症例：32 歳、女性。当科初診時 200/110 mmHg (坐位) の高血圧を認めたため、原因精査の目的で入院。入院後、食塩摂取量 10 g/日 (1800 cal) で経過観察したが、170-190/100-120 mmHg (坐位) の高血圧が持続し、若年であったため、二次性高血圧を疑って検査を行ったが、最終的に

Tab. 1 一般検査所見

Urinalysis		Biochemical examination	
yellow, clear, pH 6.5,		T-Bil.	0.7mg/dl
protein (+), Sugar (-),		GOT	18u/l
Urobilinogen (+),		GPT	16u/l
Bilirubin (-),		Alpase	76u/l
Sediments : RBC 0-2, WBC 0-2		LDH	205u/l
Peripheral blood		T-cholesterol	218mg/dl
RBC	483×10 ⁴	Blood sugar	108mg/dl
Hb	13.9g/dl	BUN	14mg/dl
Ht	39.0%	Creatinine	0.8mg/dl
WBC	7800	Electrolytes	
ESR 10mm/hr, 24mm/2hr		Na 145, K 3.9, Cl 103mEq/L,	
CRP (-), RA (-), ASLO 60 Todd u.		Ca 8.7, Pi 3.5mg/dl	
STS (-)		Blood gas	
Renal function		pH	7.397
Urine volume	800-1400ml/day	pO ₂	81.1mmHg
Fishberg (max)	821mOsm/l	pCO ₂	43.8mmHg
PSP (15min)	33%	HCO ₃ ⁻	26.5mEq/l
GFR	85.9ml/min	Base excess	1.7mEq/l
RPF	312ml/min		
F.F.	0.276		
Rapid sequence IVP : normal finding			
Renal arteriography : normal finding			
Urine catecholamine output : normal range, VMA 2.0mg/day			

Supine B.P.

Fig. 1 臨床経過.

本態性高血圧と診断した (Tab. 1).

2) 使用薬剤および投与方法: 入院後3週間の観察期を経て, 第4週目より labetalol を投与した (Fig. 1). まず本剤 300 mg/日 (分3) を6日間, 次に 400 mg/日 (分2) を6日間, さらに 600 mg/日 (分3) を18日間と漸増し, その後 trichloromethiazide 2 mg/日 (朝1回) を併用した (Fig. 1).

3) 内分泌学的検査: 観察期および治療期にそれぞれ1回ずつ全く同様な条件で行った. いずれも朝食を抜き, 午前9時に開始したが, 治療期には試験開始前1hrに朝服用予定の本剤を投与した. 各種 hormone 基礎レベルの測定用には, Fig. 1の(A)および(B)で採血し, cortisol, aldosterone, renin 活性 (PRA), T_4 , T_3 , reverse T_3 (rT_3), TSH, prolactin, LH, FSH の測定に供した. Renin 分泌刺激試験は(a)および(a')で行い, furosemide 1 mg/kg 静注と立位歩行2hrの二者負荷刺激とした. 経口ブドウ糖負荷には50gブドウ糖を用い, (b)および(b')で施行した. TRH

試験は(c)および(c')で行い, TSH, prolactin, T_4 , T_3 , rT_3 の反応を調べた. LH-RH 試験は(a)および(a') (いずれも月経期) に行い, LH および FSH の反応を調べた.

PRA 測定には EDTA 加採血を, 他の hormone 測定用には真空採血を行った. 測定には全て市販の RIA キットを用い, duplicate で行った.

結果および考察

1. Labetalol の降圧効果:

観察期血圧は 168-202/102-122 mmHg (臥位) で持続性高血圧を示した. ECG および胸部 X 線像にて心肥大を認め, 尿蛋白は持続陽性で, 眼底は KW-II a の所見を呈し, 重症度指数7で, 中等度高血圧に分類された. 第4週目より labetalol 300 mg/日投与を開始したが, 翌日より降圧効果を認め, 3日目には収縮期 162 mmHg, 拡張期 92 mmHg に降圧した. さらに 400 mg/日および 600 mg/日と増量するにつれ, それぞれ 154/94 mmHg および 138/92 mmHg まで降圧した. この

間、全身倦怠感、めまい、立ちくらみなどの副作用の発現はみられず、臨床検査値にも有意な変化を認めなかった。Trichlormethiazide 2 mg/日を追加したところ、本剤の降圧効果はさらに増強され、124/82 mm Hg まで下降した。

2. 各種 hormone 基礎レベル (Tab. 2):

Labetalol 投与中の PRA, aldosterone, T_4 , prolactin, FSH は低値を示し、逆に TSH および T_3 , rT_3 は高値を示し、cortisol および LH は不変であった。これらの変化が labetalol の内分泌腺に及ぼす直接作用によるのか、あるいは降圧に伴う変化であるのか、今回の観察のみでは判定できない。しかし、PRA および aldosterone の抑制は著明であり、Lijnen ら³⁾の報告とも一致する所見である。

3. 各種内分泌試験:

a. Renin 分泌刺激試験 (Fig. 2):

観察期においては二者負荷刺激に対して PRA も血中 aldosterone (PAC) も反応しているが、本剤投与後はその反応は著しく抑制されている。これは上述の Lijnen ら³⁾, あるいは Salvetti ら⁴⁾の報告とも良く一致する所見であり、本剤の β 遮断作用を介した降圧機序の一端を担うものであろう。

b. 経口ブドウ糖負荷試験 (Fig. 3):

血糖曲線 (静脈血) より、本例は元来、境界型糖尿病と思われる。Labetalol 投与下の血糖曲線

Tab. 2 Labetalol 投与前後における血中各種 hormone 基礎レベル

		(A) before Labetalol	(B) after Labetalol
Cortisol	(μ g/dl)	13.6	13.3
Aldosterone	(ng/dl)	23.0	5.0
PRA	(ng/ml/hr)	2.61	0.43
T_4	(μ /dl)	11.5	7.0
T_3	(ng/ml)	0.61	1.29
rT_3	(pg/ml)	145	323
TSH	(μ /ml)	1.25	2.7
Prolactin	(ng/ml)	12.2	8.6
LH	(μ IU/ml)	11.2	11.5
FSH	(μ IU/ml)	10.6	2.0

Fig. 2 Renin 分泌刺激試験.

Fig. 3 50 g ブドウ糖負荷試験.

Fig. 4 TRH 試験.

Fig. 5 LH-RH 試験.

Tab. 3 Labetalol投与前後における各種内分泌負荷試験

a. Renin stimulation test :

(i) PRA (ng/ml/h)

	0	600	120 (min)
Before labetalol	2.20	2.75	3.20
After "	0.66	1.02	1.30

(ii) Plasma aldosterone (ng/dl)

	0	60	120 (min)
Before labetalol	14.0	44.0	54.0
After "	3.4	12.0	17.0

b. 50g-glucose tolerance test :

Blood glucose (mg/dl)

	0	30	60	90	120	180 (min)
Before labetalol	104	182	174	106	116	80
After "	102	158	184	182	148	116

c. TRH test :

(i) TSH (μ U/ml)

	0	15	30	60	120 (min)
Before labetalol	1.25	1.25	17.5	12.2	9.5
After "	2.70	13.6	15.4	12.6	6.6

(ii) Prolactin (ng/ml)

	0	15	30	60	120 (min)
Before labetalol	10.0	110	80	48	35
After "	8.6	85	66	42	14

d. LH-RH test :

(ii) LH (mIU/ml)

	0	15	30	60	120	180 (min)
Before labetalol	10.6	25.7	27.2	19.5	18.0	12.5
After "	2.0	30.1	34.4	31.6	27.4	20.6

(ii) FSH (mIU/ml)

	0	15	30	60	120	180 (min)
Before labetalol	11.2	16.1	19.4	16.5	18.1	16.6
After "	11.5	17.2	23.4	24.0	22.0	23.1

は明らかな糖尿病型を呈しており、本剤の β 遮断作用を介した insulin 分泌の抑制が考えられるが、本例では insulin 値を測定していない。ただし治療期においても尿糖は陰性で、臨床的には支

障ないものと思われるが、thiazide 系利尿剤との長期連用に際しては注意が必要である。

c. TRH 試験 (Fig. 4) :

TRH (protirelin tartrate) 500 μ g 静注後の血

中 TSH, prolactin および甲状腺 hormone の動態を Fig. 4 に示した。

Zgliczynski ら⁵⁾は、ヒトに α 遮断薬 phentolamine を投与し、TRH 刺激による TSH 分泌が著明に抑制されることを観察しているが、本例では labetalol 投与前後の TSH の反応に差はみられなかった。

一方、 β 作働薬である isoproterenol や α 遮断薬の phentolamine は下垂体からの prolactin の分泌を亢進させることが知られている⁶⁾が、本例においては labetalol 投与後の prolactin の反応はむしろ低下している。また、甲状腺に対する TSH の刺激の一部は、 α および β 受容体を介すると考えられている⁷⁾、本例では labetalol 投与後の T₄分泌が著しく低下していた。

d. LH-RH 試験 (Fig. 5) :

合成 LH-RH 0.1 mg 静注後の血中 LH および FSH の反応を Fig. 5 に示した。本例は32歳の女性で性的活動期にあり、LH-RH に対する反応はその性周期に密接に関連するため、観察期、治療期いずれも月経期間中に施行した。本例では、labetalol 投与期間中 LH-RH に対する LH および FSH の反応が亢進していたが、その機序は不明である。

結 論

新しく開発された降圧薬 labetalol は従来のものと異なり、 α 、 β 遮断作用を併せ持つため、その内分泌動態に及ぼす影響が予想された。1例ではあるが、本態性高血圧患者の治療に本剤を投与

する機会を得たので、その投与前後における内分泌動態を比較検討した (Tab. 3)。今回得られた知見を参考に今後症例を増して検討したい。

最後に本剤の提供をお願いした新日本実業株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Balasubramanian, V., Mann, S., Raftery, E. B. et al. : Effect of labetalol on continuous ambulatory blood pressure. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **8** : 119-123 (1979).
- 2) Agabiti, R. E., Brown, J. J., Lever, A. F. et al. : Treatment of pheochromocytoma and of clonidine withdrawal hypertension with labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **3** : 809-815 (1976).
- 3) Lijnen, P. J., Amery, A. K., Fagard, R. H. et al. : Effects of labetalol on plasma renin, aldosterone and catecholamines in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1** : 625-629 (1979).
- 4) Salvetti, A., Pedrinelli, R., Sassano, P. et al. : Effect of increasing doses of labetalol on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone in hypertensive patients. *Clinical Science*, **57** : 401 (1979).
- 5) Zgliczynski, S. and Kaniewski, M., Evidence for α -adrenergic receptors mediated TSH release in men. *Acta Endocrinol.*, **95** : 172 (1980).
- 6) 加藤 譲, 大郷勝三, 千原和夫 : 脳内アミンとプロラクチン分泌. *最新医学*, **28** : 2177-2180 (1973).
- 7) Yamashita, K., Yamashita, S. and Ogata, E. : Regulation of cyclic AMP levels in canine thyroid slices by α -adrenergic action. *Life Sciences*, **21** : 607-612 (1977).