運動負荷時の血漿カテコラミンおよび血行動態に及ぼす β 遮断薬—metoprololとpropranolol—の影響

☆五十嵐 秀 夫

群馬大学第二内科学教室 (主任：村田和彦教授)

(昭和63年3月7日受付, 5月12日採択)

β 遮断薬は、高血圧症、狭心症、不整脈等の循環器疾患の治療に広く用いられている。 β 遮断薬が運動負荷時の血圧上昇ならびに心拍数増加を抑制することはよく知られているが、本薬物の血漿カテコラミンへの影響についてはこれまで定説がない。また、運動時の血漿カテコラミンと血行動態との関係、さらにこれに対する β 遮断薬の効果は、臨床的に重要な問題であるにもかかわらず、ほとんど検討されていない。そこで、運動負荷時における血行動態、血漿カテコラミンの変動に及ぼす β 遮断薬の影響を明らかにするため、以下の検討を行った。なお、 β 遮断薬は、内因性交感神経刺激作用の有無、膜安定化作用の有無、 β 選択性 (心選択性) の有無、 α 遮断作用の有無によって分類されているが^{1,2)}、本研究では、純粹に β 遮断作用だけを期待できる薬物という意味で、内因性交感神経刺激作用を持たない β 遮断薬を選び、心選択性を有する薬物として metoprolol、心選択性のない薬物として propranolol を採用した。

対象および方法

対象は22歳~34歳の健康な成人男子6名で、平均年齢 28.0 ± 1.8 歳、すべて志願者であり、いずれも理学的所見には異常を認めず、心拍数・血圧も正常であった。

運動負荷は仰臥位にて施行し、自転車エルゴメーター (Simens Elema 型) を用いた。すなわち、前もって測定しておいた各人の最大運動耐容能の30%、50%、80%量をそれぞれ4分間ずつ連続して負荷した。2日以上の間隔をあけた日を3回選定し、運動負荷は placebo, metoprolol 40mg, propranolol 20mg の内服後1~2時間の間に施行した。また、検査前30分間の安静臥床をとらせ、前腕肘静脈に翼状針を留置し、運動前・運動中各運動量の4分・運動終

了後1分および10分の6時点で採血し、血液サンプルは、採血後直ちに氷冷、冷却遠心にて血漿分離し、 -20°C にて凍結保存し、3ヶ月以内に血漿カテコラミン・血漿レニン活性を測定した。

血漿カテコラミンの測定は、従来当教室で慣用されている方法³⁾、すなわち、COMT を用いた酵素-アイソトープ法である Passon⁴⁾の変法を用いた。

血漿レニン活性 (PRA) はダイナボット社の Renin-Riakit を用いて標識免疫検定法により測定した。

運動負荷前および50%量運動負荷時の2時点で、indocyanine green を用いた earpiece 法による色素希釈法にて心拍出量を測定し、心係数 (CI)、全末梢血管抵抗 (TPR) を算定した。また、運動負荷直前の血漿 metoprolol 量を藤沢薬品株式会社中央研究所に、血漿 propranolol 量を住化分析センターに依頼し、それぞれガスクロマトグラフィーにより測定した。

それぞれの値は平均 $\pm$ 標準誤差で示し、placebo 内服時を対照とした。統計学的有意差の検定は paired t test により行った。

成 績

1 安静時 (表1)

安静時の心拍数・収縮期血圧については、対照と β 遮断薬内服時とで有意な差はみられなかった。拡張期血圧は、metoprolol 内服時には 75.3 ± 3.7 mmHg で対照の 72.8 ± 2.8 mmHg と差はなかったが、propranolol 内服時には 67.5 ± 3.7 mmHg と有意に低下していた。心係数は β 遮断薬内服時に有意に低下し、全末梢血管抵抗は有意に上昇しており、その程度は propranolol 内服時に強かった。血漿ノルエピネフリンは、対照 221 ± 35 pg/ml, metoprolol

表1 安静時および50%運動量負荷時の諸測定値

	対 照		metoprolol		propranolol	
	安 静 時	50%運動時	安 静 時	50%運動時	安 静 時	50%運動時
脈 拍 数 (拍/分)	70.3±4.6	110.0±2.3	63.6±4.0	94.6±2.9	64.0±3.1	100 ±4.0
収 縮 期 血 圧 (mmHg)	120.5±3.0	148.7±2.8	119.8±4.6	140.3±3.6	116.3±2.9	136.3±2.4
拡 張 期 血 圧 (mmHg)	72.8±2.8	83.7±2.1	75.3±3.7	85.0±2.4	67.5±3.7*	80.3±4.0
心 係 数 (l/min/m ²)	4.1±0.2	6.9±0.4	3.6±0.2*	5.6±0.3*	3.0±0.2*	4.8±0.4*
全 末 梢 血 管 抵 抗 (dyne·sec·cm ⁻⁵)	945 ±54	669 ±61	1139 ±79*	810 ±23*	1267 ±82*	907 ±69**
血漿ノルエピネフリン (pg/ml)	221 ±35	321 ±49	204 ±37	388 ±54	189 ±34	331 ±55
血漿エピネフリン (pg/ml)	29.0±3.2	36.8±9.4	48.3±6.1*	77.3±19.3	33.0±5.0	40.5±5.8
血漿レニン活性 (ng/ml/hr)	4.1±0.7	3.8±0.5	1.6±0.4**	1.4±0.3**	1.5±0.4*	1.8±0.4*
血 漿 濃 度 (ng/ml)			31.2±6.1		14.4±3.9	

平均±標準誤差 * : P<0.05, ** : P<0.01

対照との比較

内服時204±37pg/ml, propranolol 内服時189±34 pg/ml で差はみられなかった。血漿エピネフリンは、対照29.0±3.2pg/ml に比して metoprolol 内服時には48.3±6.1pg/ml と有意に上昇していたが, propranolol 内服時には33.0±5.0pg/ml で差はなかった。血漿レニン活性は β 遮断薬内服時に有意に低下した。なお, metoprolol の血漿濃度は31.2±6.1ng/ml, propranolol では14.4±3.9ng/ml であった。

2 運動負荷時及び負荷後心拍数・血圧 (図1.2)

運動負荷時の心拍数増加は β 遮断薬内服時に有意に抑制され, 負荷後1分でも有意に抑制されていた。その程度は metoprolol 内服時に強い傾向であったが, propranolol 内服時との差は有意ではなかった。運動による収縮期血圧の上昇も β 遮断薬投与により有意に抑制された。その程度は propranolol 内服時に強い傾向がみられたが, metoprolol 内服時との差は有意ではなかった。拡張期血圧については, 対照時と β 遮断薬内服時との間に差はなかった。

3 運動負荷時心係数・全末梢血管抵抗 (図3)

心係数も β 遮断薬内服時に有意に低下し, pro-

pranolol 内服時に強い傾向が見られた。しかし, metoprolol 内服時との差は有意ではなかった。全末梢血管抵抗は β 遮断薬投与時に有意に上昇し, propranolol 内服時に強い傾向が見られた。しかし, propranolol 内服時と metoprolol 内服時との間に有意差はなかった。

4 運動負荷時及び負荷後血漿カテコラミン

図4・5は各時点での血漿カテコラミンの変化をみたものである。血漿ノルエピネフリン濃度は対照時と β 遮断剤投与時とで有意の差は見られなかった。血漿エピネフリン濃度は, metoprolol 内服時には高い傾向がみられ, 30%量・50%量運動負荷時には対照に比して有意に高かった。

図6は各運動量負荷時及び運動終了後1分・10分時の血漿ノルエピネフリンの安静時との差を比べたものである。運動量の増加とともに血漿ノルエピネフリンは上昇し, metoprolol 内服時には全ての運動量負荷時に, propranolol 内服時には80%量負荷時に対照に比して有意に増加していた。運動負荷後1分では, metoprolol 内服時に対照に比べて有意に増加していた。しかし, metoprolol・propranolol・対

図1 運動負荷時の心拍数の変化

図2 運動負荷時の血圧の変化

図3 50%運動量負荷時の心係数 (C. I) 末梢血管抵抗 (TPR) の変化

図4 運動負荷時の血漿ノルニペネフリンの変化

図5 運動負荷時の血漿エピネフリンの変化

図6 各運動量負荷時および負荷後の血漿ノルエピネフリンの増加量

照ともに、80%運動量負荷時と負荷後1分の間には有意の変化はみられなかった。血漿エピネフリンの安静時との差(図7)も同様に運動量の増加とともに上昇していく傾向がみられたが、各群間に有意差はなかった。

5 血圧・心拍数と血漿カテコラミン

図8は、各運動量負荷時の心拍数の変化量と血漿ノルエピネフリンの変化量とをプロットしたもので

ある。対照で有意の正の相関($r=0.717$, $P<0.01$)がみられ、また、metoprolol 内服時($r=0.775$, $P<0.01$)、propranolol 内服時($r=0.812$, $P<0.01$)にも同様の正の相関が見られた。心拍数の変化量と血漿エピネフリンの変化量との間にも(図9)、対照、metoprolol 内服時、propranolol 内服時いずれについても $P<0.01$ の有意の正の相関がみられ、収縮期血圧の上昇度と血漿ノルエピネフリンの変化量との

図7 各運動量負荷時および負荷後の血漿エピネフリンの増加量

図8 運動負荷時の心拍数の変化量と血漿ノルエピネフリンの変化量との相関

間にも (図10), 対照及び metoprolol 内服時; $P < 0.01$, propranolol 内服時; $P < 0.05$ の有意な正の相関がみられた。血漿カテコラミンの変化量に対する心拍数・収縮期血圧の増加の割合は, 同一人物では, 一方の上昇量が多いものでは他方の上昇量も大き

い傾向がみられ, 対照・propranolol 内服時・metoprolol 内服時の順で小となった。

6 運動負荷時及び運動負荷後の血漿レニン活性 (図11)

対照・ β 遮断薬内服時ともに運動負荷時及び運動

図9 運動負荷時の心拍数の変化量と血漿エピネフリンの変化量との相関

図10 運動負荷時の収縮期血圧の変化と血漿ノルエピネフリンの変化量との相関

負荷後のいずれも血漿レニン活性に有意な変化はみられなかった。

7 β 遮断薬血漿濃度と運動時の心拍数増加の抑制度 (図12)

各 β 遮断薬の血漿濃度と50%運動量負荷時におけ

る心拍数増加の抑制の程度 (対照時心拍増加数- β 遮断薬内服時心拍増加数) との間の相関を見ると, metoprolol・propranolol ともに $P<0.05$ の有意の相関を示し, その回帰直線はほぼ一致した。

図11 運動負荷時の血漿レニン活性 (PRA) の変化

図12 50%運動量負荷時の心拍数増加の抑制度と β 遮断剤血漿濃度との相関

考 案

β 遮断薬急性投与の安静時循環動態への影響としては、心拍数の減少、心収縮力の低下、およびそれらによる心拍出量の低下が主なもので、その結果として降圧効果が惹起される。本研究では、metoprolol 内服時及び propranolol 内服時とも心係数の有意の低下がみられ、propranolol 内服時には拡張期血圧が有意に低下した。本研究で心拍数、収縮期血圧が有意に低下しなかったのは、従来の報告⁵⁻⁷⁾に比べて我々の β 遮断薬の投与量が少なかった為である。

β 遮断薬投与時の安静時血漿ノルエピネフリン濃度についての報告は決して少なくない。しかし、投与方法、 β 遮断薬の種類など条件が多様であり、結果も、上昇^{5,8,9)}、低下^{10,11)}、不変^{5,12)}と一定していない。我々の成績では、安静時に関する限り、対照時と β 遮断薬内服時との間で差は見られなかった。血漿エピネフリン濃度については、もともと血中に存在する遊離型エピネフリン濃度の低い点やその測定方法の困難さなどの問題がある為、言及している報告は少ない。我々の成績では、metoprolol 内服時に有意の上昇がみられた。Vandogen¹⁴⁾は、propranolol・metoprolol の投与時の血漿エピネフリン濃度は対照と差がなかったと報告しているが、彼等は高血圧者を対象とし、利尿剤を併用しているものを含んでいるなど方法論的に今回の検討とはかなり相違している。

運動時の心拍数の変化と血漿カテコラミンの変化の相関について言及している報告は少ない。Christensen¹⁵⁾らによれば、運動時の心拍数の増加量と血漿総カテコラミンの増加量は正の相関を示すという。しかしながら、 β 遮断薬内服時の心拍数の変化と血漿カテコラミンの変化の相関については報告されていない。今回の検討では、 β 遮断薬内服の有無にかかわらず、運動負荷中の血漿ノルエピネフリンの増加は心拍数の増加と正の相関を示した。また、血漿ノルエピネフリンの増加と収縮期血圧の上昇、血漿エピネフリンの増加と心拍数の増加との間にも正の相関がみられたが、 β 遮断薬内服の有無にかかわらず、このような正の相関のみられることは、これまで報告されていない。 β 遮断薬投与下での運動中の血漿ノルエピネフリンについては、我々の成績と同様に内因性交感神経刺激作用をもたない β 遮断薬で

は上昇するとの主張が多いが¹⁶⁾、心選択性の有無による差はないとの報告¹⁴⁾もある。その上昇については、[1]心拍出量や血圧低下による交感神経系の緊張増加を反映する¹⁷⁾、[2]肝血流量の低下による血漿カテコラミンクリアランスの低下による¹⁸⁾、[3]神経末端での再吸収抑制による¹⁹⁾等の可能性も推測されるが、これも未解決である。 β 遮断薬の交感神経系の作用部位としては、交感神経中枢・交感神経末端のシナプス前 β_2 受容体・シナプス後 β_1 受容体及び β_2 受容体などの様々な部位を考えることができる。中枢神経系に対する作用については不明な点が多いが、中枢神経組織への移行性の少ない薬剤でも同様の降圧作用を示すことから²⁰⁾、 β 遮断薬の主要な作用である可能性は少ないとされている。交感神経末端のシナプス前 β_2 受容体はノルエピネフリンの遊出を促進させるように働くことが知られており²¹⁾、 β 遮断薬はシナプス前 β_2 受容体に作用し、ノルエピネフリンの遊出を抑制し、シナプス後 α 受容体の興奮を軽減させるように作用する可能性が指摘されている。しかし、ラットの門脈壁の電気刺激に対する収縮反応は propranolol または metoprolol の継続投与によってはじめて抑制されること²²⁾、脳脊髄破壊ラットにおける脊髄電気刺激による昇圧反応は practolol の短時間投与により一時的に増加するが、長期投与によっては抑制されること²³⁾が知られており、 β 遮断薬のシナプス前 β_2 受容体遮断効果の発現にはある程度の時間を必要とすると考えられている。 β 遮断薬内服下の運動時においても、心拍数の増加量と血漿ノルエピネフリンの増加量との間に対照と同様に正の相関がみられたこと、また、運動終了後1分の血漿ノルエピネフリンの増加は対照時に比して大きくはなかったことなどにより、 β 遮断薬1回投与時の β 遮断効果はシナプス後 β 受容体により強く作用し、その末梢での競合的障害の為、交感神経系の緊張増加をおこしているのではないかと推論することができる。

運動時の血漿エピネフリンの上昇については Dimsdale²⁴⁾らの報告がある。しかし、血漿エピネフリンは副腎髄質由来のため、血漿ノルエピネフリンに比して濃度も低く、その生理的レベルでの循環動態への影響については未だ完全には解明されていない。Nezu らは²⁵⁾、血中に放出されたエピネフリンは交感神経終末に取り込まれ、ついで神経刺激によって神経終末よりノルエピネフリンと共に放出された

のち、クレフト内でシナプス前 β_2 受容体に作用して、ノルエピネフリンの放出を促進させるとの仮説を示した。この説に従い、また、今回の検討で運動時の心拍数の増加量と血漿エピネフリン増加量との間に正の相関がみられたことから推論すると、運動量が増えるに従って交感神経の緊張が強くなり、副腎髄質よりのエピネフリンの分泌量が増加し、分泌された血漿エピネフリンは神経終末でのノルエピネフリンの分泌増加を助けるように働いていると考えられる。また、運動時と異なり、精神的ストレス下では血漿ノルエピネフリンの上昇より血漿エピネフリンの上昇の方が優位であると報告されているが²⁴⁾、副腎髄質よりのエピネフリンの分泌がどのような刺激、機序で行なわれているのかは完全に解明されておらず、今後の研究を待たねばならない。

β 遮断薬、特に内因性交感神経刺激作用をもたないもののレニン分泌抑制作用はよく知られている。レニン分泌に関与するのは、propranolol が metoprolol より PRA 抑制作用が大であることより β_2 受容体であろうとの説²⁶⁾もあるが、本研究では両 β 遮断薬内服時に差はみられず、レニン分泌に関与する受容体が β_1 か β_2 かについては更に検討を要すると思われる。

metoprolol と propranolol はともに内因性交感神経刺激作用をもたない β 遮断薬であり、その β_1 受容体に対する陰性変時作用は同等²⁷⁾とされている。今回の検討でも、両薬剤内服時の50%運動量負荷時の抑制心拍数と血漿濃度とは、ほぼ同一の回帰直線上にあり、その陰性変時作用は同等と思われた。しかし、血清濃度の差にもかかわらず、心係数の抑制は propranolol 内服時に強い傾向がみられ、metoprolol の心選択性を示唆していた。

ま と め

健康成人男子6例を対象とし、運動中の血漿カテコラミンならびに血行動態に対する metoprolol および propranolol の影響について検討した。成績は以下の通りである。

1 運動負荷時および負荷直後の心拍数の増加、収縮期血圧の上昇は、metoprolol および propranolol の投与により有意に抑制された。なお、心拍数増加の抑制は metoprolol 投与時に、収縮期血圧上昇の抑制は propranolol 投与時により著名な傾向を認めたが、有意差はなかった。

2 血漿ノルエピネフリンは metoprolol 内服後の30%, 50%, 80%運動量負荷時、propranolol 内服後の80%運動量負荷時に対照に比して有意に増加した。血漿エピネフリンについては、有意な差はみられなかった。

3 β 遮断薬内服の有無にかかわらず、運動負荷時の血漿ノルエピネフリンの増加は心拍数の増加、収縮期血圧の上昇に対し正の相関を示し、血漿エピネフリンの増加は心拍数の増加に対し正の相関を示した。

4 metoprolol, propranolol の血漿濃度と50%運動量負荷時の心拍数増加の抑制の程度との間に正の相関がみられ、その回帰直線はほぼ一致した。

5 β 遮断薬1回投与時、負荷運動量増加に従って血漿ノルエピネフリン、血漿エピネフリンが増加したが、その上昇が対照より大きいから、 β 遮断効果はシナプス後 β 受容体により強く作用しているものと推論された。

謝 辞

稿を終るに臨み、ご指導と御校閲を賜りました群馬大学第2内科学教室、村田和彦教授に深く感謝の意を表しますとともに、御援助いただいた笠原浩一郎講師、山梨医科大学野口寿一講師、田島病院田島郁文博士に感謝します。

文 献

- 1) Fitzgerald, J. D.: Beta adrenergic blocking drugs. Present position and future developments. Acta Cardiol., 15 (Suppl): 199-216, 1972.
- 2) Prichard, B. N. C.: β -adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. Br. J. clin. Pharmac., 5: 379-399, 1978.
- 3) 田島郁文, 笠原浩一郎: 若年性本態性高血圧症における血漿カテコラミン—自転車エルゴメーター運動負荷の影響について—。北関東医学, 32: 361-368, 1982.
- 4) Passon, P. G. and Peuler, J. D.: A simplified radiometric assay for plasma norepinephrine and epinephrine. Anal. Biochem., 51: 618-638, 1973.
- 5) Maling, T. J. B., Ferrara, A., Mucklow, J. C., Reid, J. L., Hamilton, C. A. and Dollery, C.

- T. : Blood pressure and plasma noradrenaline during single high-dose beta adrenoceptor blockade. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 15 : 353-379, 1979.
- 6) Planz, G. and Planz, R. : Dissociation between duration of plasma catecholamine and blood pressure responses to beta-adrenergic blockade in normotensive subjects during physical exercise. *Eur. J. clin. Pharmacol.* 19 : 83-88, 1981.
 - 7) van Baak, M. A., Kho, T. L., Thijssen, H., and Rahn, K. H. : Effects of acute and long-term beta-adrenoceptor blockade with propranolol on haemodynamics, plasma catecholamines and renin in essential hypertension. *Eur. J. clin. Pharmacol.* 23 : 377-382, 1982.
 - 8) Barontini, M. B., Feldstein, C. A., Armando, M. I., Marchezotti, A., Lovin, G. M., Vilches, A., Olivieri, A. and Burucua, J. E. : Sympathetic nervous system response to graded exercise : Effect of beta-blockade. *Hypertension*. 3 : II-155-II-159, 1981.
 - 9) Lijnen, P. J., Amery, A. K., Fagard, R. H., Reybrouck, T. M., Moerman, E. J. and De Schaepestryver, A. F. : The effects of β -adrenoceptor blockade on renin, angiotensin, aldosterone and catecholamines at rest and during exercise. *Br. J. clin. Pharmacol.* 7 : 175-181, 1979.
 - 10) Benedict, C. R., Pickering, T. G. and Raine, A. E. G. : Acute and long term effects of β -adrenergic blockade on blood pressure and sympathetic activity in man. *J. Physiol.*, 271 : 35-36, 1977.
 - 11) Virtanen, K., Janne, J. and Frick, M. H. : Response of blood pressure and plasma norepinephrine to propranolol, metoprolol and clonidine during isometric and dynamic exercise in hypertensive patients. *Eur. J. clin. Pharmacol.* 21 : 275-279, 1982.
 - 12) Kirsten, R., Heintz, B., Bohmer, D., Nelson, K., Roth, S. and Welzel, D. : Relationship of the plasma catecholamines to blood pressure in hypertensive patients during β -adrenoceptor blockade with and without intrinsic sympathomimetic activity. *Br. J. clin. Pharmacol.* 13 : 397S-406S, 1982.
 - 13) Trap-Jensen, J., Carlsen, J. E., Hartling, O. J., Svendsen, T. L., Tango, M. and Christensen, N. J. : β -adrenoceptor blockade and psychic stress in man. A comparison of the acute effects of labetalol, metoprolol, pindolol and propranolol on plasma levels of adrenaline and noradrenaline. *Br. J. clin. Pharmacol.* 13 : 391S-395S, 1982.
 - 14) Vandongen, R., Margetts, B., Beilin, L. J., deKlerk, N. and Rogers, P. : Blood pressure and catecholamines following exercise during selective beta-blockade in hypertension. *Eur. J. clin. Pharmacol.* 30 : 283-287, 1986.
 - 15) Christensen, N. J. and Brandsborg, O. : The relationship between plasma catecholamine concentration and pulse rate during exercise and standing. *Europ. J. clin. Invest.* 3 : 299-306, 1973.
 - 16) Distler, A., Keim, H. J., Cordes, V., Philipp, T. and Wolff, H. P. : Sympathetic responsiveness and antihypertensive effect of beta-receptor blockade in essential hypertension. *Am. J. Med.* 64 : 446-451, 1978.
 - 17) Morganti, A., Pickering, T. G., Lopez-Ovejero, J. A. and Laragh, J. H. : Contrasting effects of acute β -blockade with propranolol on plasma catecholamines and renin in essential hypertension : a possible basis for the delayed anti-hypertensive response. *Am. Heart J.* 98 : 490-494, 1979.
 - 18) Cryer, P. E., Rizza, R. A., Haymond, M. W. and Gerich, J. E. : Epinephrine and norepinephrine are cleared through beta-adrenergic, but not alpha adrenergic, mechanisms in Man. *Metabolism*, 29 : 114-118, 1980.
 - 19) Weinstock, M. : The presynaptic effects of β -adrenoceptor antagonists on noradrenergic neurons. *Life Sci.* 19 : 1453-1466, 1976.
 - 20) Neil-Dwyer, G., Bartlett, J., McAinsh, J. and

- Cruickshank, J. M.: β -adrenoceptor blockers and the blood-brain barrier. *Br. J. clin. Pharmac.* 11 : 549-553, 1981.
- 21) Strke, K.: Presynaptic receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21 : 7-30, 1981.
- 22) Ljung, B., Ablad, B., Dahlof, C., Henning, M. and Hultberg, E.: Impaired vasoconstrictor nerve function in spontaneously hypertensive rats after long-term treatment with propranolol and metoprolol. *Blood Vessels* 12 : 311-315, 1975.
- 23) Lewis, M. J.: Effect of acute and chronic treatment with practolol on cardiovascular responses in the pithed rat. *J. Pharm. Pharmac.* 26 : 783-788, 1974.
- 24) Dimsdale, J. E. and Moss, J.: Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA* 243 : 340-342, 1980.
- 25) Nezu, M., Miura, Y., Adachi, M., Adachi, M., Kimura, S., Tsoriyabe, S., Ishizuka, S., Ohashi, Sugawara, T., Takahashi, M., Noshiro, T., and Yoshinaga, K.: The effects of epinephrine on norepinephrine release in essential hypertension. *Hypertension* 7 : 187-195, 1985.
- 26) Weber, M. A., Stokes, G. S. and Gain, J. M.: Comparison of the effects on renin release of beta adrenergic antagonists with differing properties. *J. Clin. Invest.* 54 : 1413-1419, 1974.
- 27) Williams, F. M., Singh, B. N., Ambler, P. K., and Dorrington, R.: The effects of propranolol, practolol and metoprolol on exercise-induced tachycardia in relation to plasma levels in man. *Clin. Exp. Pharmacol. & Physiol.* 3 : 473-482, 1976.

**THE EFFECTS OF BETA-BLOCKING AGENTS, METOPROLOL AND
PROPRANOLOL, ON THE HEMODYNAMICS AND PLASMA
CATECHOLAMINES DURING EXERCISE**

HIDEO IGARASHI

Second Department of Internal Medicine, Gunma University
School of Medicine, Maebashi, Japan.
(Director : Prof. Kazuhiko Murata)

To study the effects of two beta-blocking agents without intrinsic sympathomimetic actions, metoprolol and propranolol, on hemodynamics and the plasma catecholamines, 6 young male volunteers exercised with a bicycle ergometer .

Increases in the heart rate and systolic blood pressure during the exercise were significantly suppressed by both beta-blocking agents. But plasma norepinephrine increased appreciably during exercise following the administration of the beta-blocking agents, although the plasma norepinephrine level at rest remained unchanged. There was a significant positive correlation between the increases in the heart rate and the systolic blood pressure and the increase in the plasma norepinephrine during the exercise, both with and without beta-blocking agents. There was a significant negative correlation between the plasma concentration of the beta-blocking agents and the increase in heart rate during the 50% maximal exercise. There was no obvious difference between the effects of metoprolol and propranolol.

From these results, the author deduced that the effects of the beta-blocking agents may be more potent on the post-synaptic than on the pre-synaptic beta-receptors of the cardiovascular system.

key words : Beta-blocking agents, Exercise, Plasma norepinephrine, Plasma epinephrine.