

心エコー図連続記録法による運動負荷循環動態の解析(第2報): 心臓選択性および非選択性ベータ遮断剤を用いた検討

Effects of cardioselective and non-selective beta-blockade on hemodynamics during supine bicycle exercise in normal subjects: An echocardiographic assessment

今應 耕二  
山沖 和秀  
永井 良三  
伴野 祥一  
上田 清悟  
矢崎 義雄

Kouji IMATAKA  
Kazuhide YAMAOKI  
Ryozo NAGAI  
Shoichi TOMONO  
Seigo UEDA  
Yoshio YAZAKI

**Summary**

We previously reported the inhibitory effect of non-selective  $\beta$ -blockade with propranolol on the increase in left ventricular end-diastolic dimension (Dd) during supine exercise.

To assess the mechanism of the suppression of Dd induced by propranolol, the effect of cardioselective  $\beta$ -blockade with metoprolol on left ventricular dimensional changes was compared with that of propranolol. Eleven healthy men aged 21 to 26 years were tested by supine bicycle ergometer exercise during continuous echocardiographic recording. In control exercise, immediate increase in the heart rate (63 to 91 beats/min), gradual increase in the Dd (28.2 to 29.4 mm/m<sup>2</sup>) and decrease in the end-systolic dimension (Ds, 18.6 to 17.3 mm/m<sup>2</sup>) were observed. Intravenous administration of 5 mg propranolol suppressed an increase in the Dd during exercise (27.9 to 28.4 mm/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ) as well as the heart rate, and induced transient increase in the Ds. When 5 mg of metoprolol was given, there was no difference from the results with propranolol in the heart rate and Ds, but an increase in Dd was observed to the similar degree in controls.

These results suggest that the negative chronotropic and negative inotropic effect of these two drugs are almost equivalent, but the difference in the Dd changes during exercise is introduced by  $\beta_2$  action of propranolol which appears to constrict venous vessels and reduce systemic venous return.

**Key words**

Exercise echocardiography

Cardioselective  $\beta$ -blockade

Left ventricular dimension

東京大学医学部 第三内科  
東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113)

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Presented at the 18th Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Sound held in Tokyo, April 2-3, 1979  
Received for publication June 22, 1979

### はじめに

我々はこれまで、 $\beta$ 遮断剤 propranolol の臥位運動中の循環動態に及ぼす影響について検討を行い、運動時の左室拡張末期径 (以下 Dd) の増大を propranolol が抑制する成績を報告してきた<sup>1)</sup>。Propranolol は心臓に対する作用と同時に、末梢に対する  $\beta$  遮断作用を有しており、Dd の増加抑制がその末梢血管に対する作用に基づくのではないかと考察した。今回はこの点をさらに明らかにする目的で、同一例における心臓選択性  $\beta$  遮

断剤 metoprolol, および非選択性の propranolol の効果を比較検討したので報告する。

### 方 法

対象は 21~26 歳の健常男子で、臥位運動中にも良好な心エコーが記録できた 11 症例である。運動負荷にはベッド上 20 cm に回転軸を固定した臥位エルゴメーターを用い、負荷量は 50 watt, 6 分間とした。まず臥位安静ののち、下肢をペダルにかけた状態を運動前とし、運動開始後は 15 秒, 30 秒, 1 分, 1 分半, 2 分, 以降 1 分ごとに

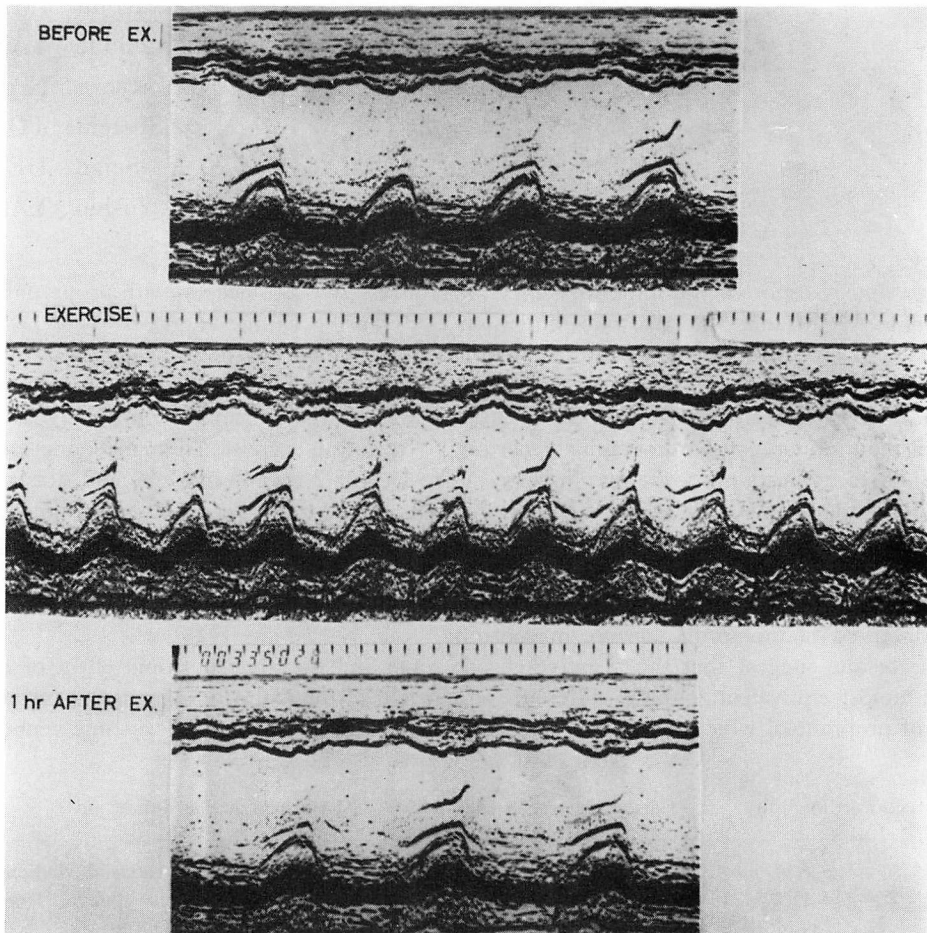


Fig. 1. Echocardiograms during supine bicycle exercise with external work load 50 watt for 6 minutes in a representative subject.

6分まで心エコーを記録した。運動終了後、約1時間の安静ののち、血圧および心拍数が運動前の状態に復したのを確認したのち、propranololあるいはmetoprololをいずれの場合も、5mgを5分間で静注した。引きつづいて同一の運動を反復させ、同様の方式で心エコー記録を行った。

以上の運動を1~2週の間隔をおき、投与薬剤を入れ替えて繰り返した。運動の反復による慣れを考慮し、6例では1回目にpropranololを、2回目にmetoprololを投与し、5例ではその逆の順序で行った。

心エコーはすでに報告した固定装置<sup>2)</sup>を用いて、探触子を胸骨左縁第4肋間で通常の左室短軸径をみる位置に固定し、東芝製連続記録装置OR-O1Aを使用、紙送り速度5cm/secとした。運動中の心エコー記録の1例をFig. 1に示す。全経過を通じ、ほぼ一定の部位を記録しており、反復する運動負荷の比較に耐えうることを示している。計測はDdを心電図R波の頂点で、収縮末期径(以下Ds)を心音図II音の開始点、あるいは左室後壁の頂点で行い、連続10心拍を平均し、

それぞれ体表面積で補正し、DdIおよびDsIとした。心拍出量、駆出分画等はD<sup>3</sup>法を用いて算出した。

今回と同様の固定方法を用いて測定した心エコー図法による心拍出量と、同時に行った色素希釈法による心拍出量の関係では、両者はよく相関した( $r=0.915$ )。

## 結 果

心拍数は対照の運動では15秒で63→91/minへと急速な増加を示し、30秒後にはほぼ最大心拍数に達した。Propranolol投与により、この運動開始直後の立ち上がりが抑制され、最大心拍数も対照の90%に抑制された。この心拍数増加抑制はmetoprolol投与によっても同程度に認められ、両薬剤の陰性的変時作用はほぼ同等であった(Fig. 2)。

DsIは対照の運動とともに18.6 mm/m<sup>2</sup>から徐々に減少し、6分後には17.3 mm/m<sup>2</sup>へと7%の減少を認めた( $p<0.001$ )。これに対し、propranolol投与後の運動では、運動開始とともにや

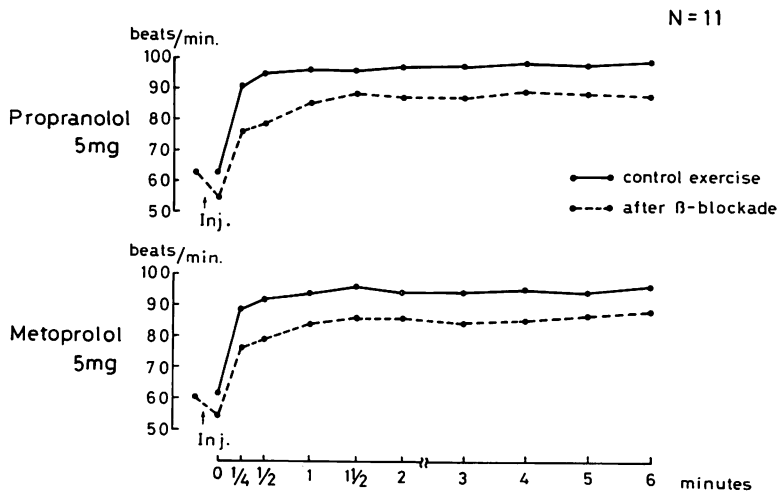
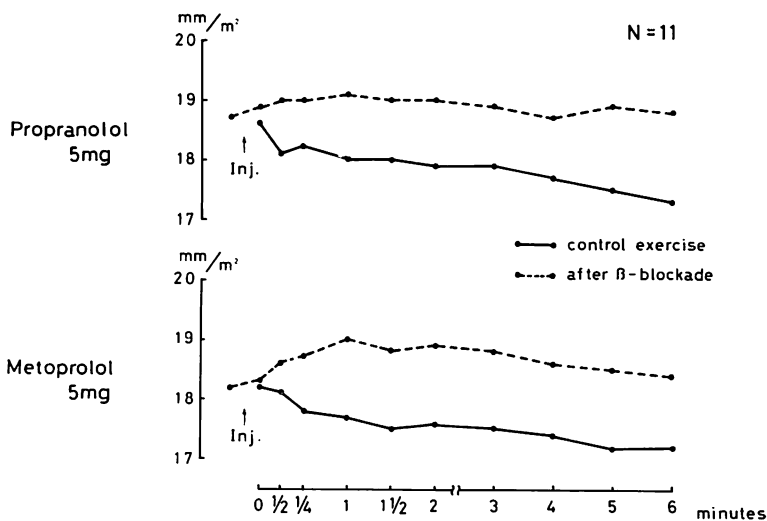


Fig. 2. Time course of heart rate changes during control exercise and after the intravenous administration of  $\beta$ -blocking drugs.

Negative chronotropic effects of these two  $\beta$ -blockades with propranolol and metoprolol are almost equivalent.



**Fig. 3. Time course of Ds I changes during exercise.**  
 Negative inotropic effects of these two drugs are almost equivalent.

や増大し、4分以降でようやく運動前の値に復した。この propranolol の心臓に対する陰性の変力作用は、metoprolol 投与によってもほぼ同等か、あるいはむしろやや強く認められた (Fig. 3)。

一方、DdI は安静時 28.2 mm/m<sup>2</sup> から、運動開始約1分でほぼ正常となり、6分後には 29.4 mm/m<sup>2</sup> を示し 4.3% 増加した。Propranolol 投与直後には Dd は減少した。さらに運動負荷を加えてもその増大は抑制されており、安静時に比べ運動開始6分後では 27.9→28.4 mm/m<sup>2</sup> と 1.8% の増加にとどまった。これに対し、metoprolol 投与では対照の運動により、28.0→29.3 mm/m<sup>2</sup> と 4.6% 増大し、metoprolol 投与後の運動では 27.8→28.9 mm/m<sup>2</sup> と 4.0% の増大を示し、ほぼ対照と等しかった (Fig. 4)。

この結果、駆出分画は propranolol 投与では、対照の運動負荷時の 8% 増大に比べ、3% 増大にとどまったのに対し、metoprolol 投与では対照時の 7% 増大に比べ 4% 増大と、やや対照に近い増大を示した (Fig. 5)。心拍出量は対照の運動で 3.0~5.7 l/min/m<sup>2</sup> へと 90% の増大を示したのに対し、propranolol 投与では 75% の増大に、

metoprolol 投与では 80% の増大にとどまった (Fig. 6)。

### 考 案

運動負荷に対する循環動態の変化、ことに Dd の変化については、負荷量や体位などの負荷方法、あるいは対象者の過去の運動量などいくつかの因子により異なった反応を示すと考えられる<sup>2-6)</sup>。若年者を対象とした我々の臥位エルゴメーター軽度負荷では、心拍出量の増大には交感神経カテコラミンのドライブによる心拍数の急速な増大が主要部分を占め、これに心収縮力の増大による Ds の減少、および muscle pump 作用や末梢 blood reservoir からの動員による、active circulating blood volume の増大、すなわち Dd の増大が加わってくるものと考えられる。

非選択性 β 遮断剤 propranolol は運動時の心拍数増加の抑制、心収縮力増加の抑制とともに Dd の増加も抑制したが、これは前回の成績とも一致する所見である。前二者は propranolol の陰性変時作用および陰性変力作用によるが、Dd の増加抑制に関しては、心拍数減少により左室充満

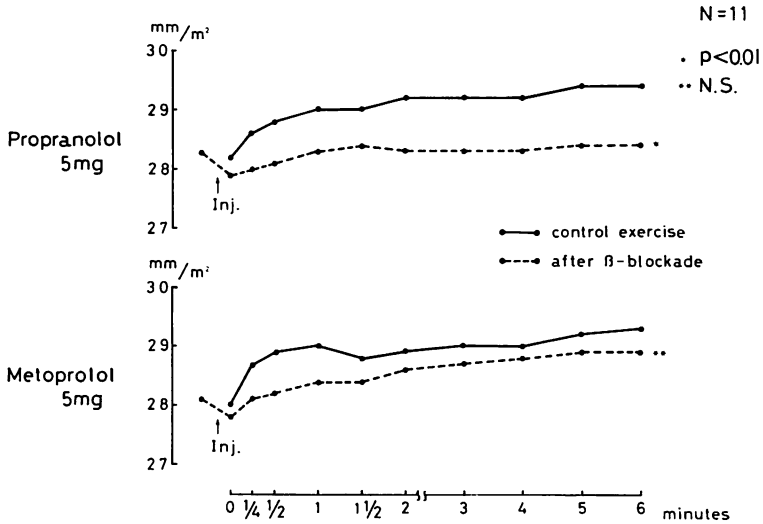


Fig. 4. Time course of Dd I changes during exercise.

Propranolol suppresses the increase in Dd I during exercise ( $p < 0.01$ ), but after metoprolol there are no differences from controls.

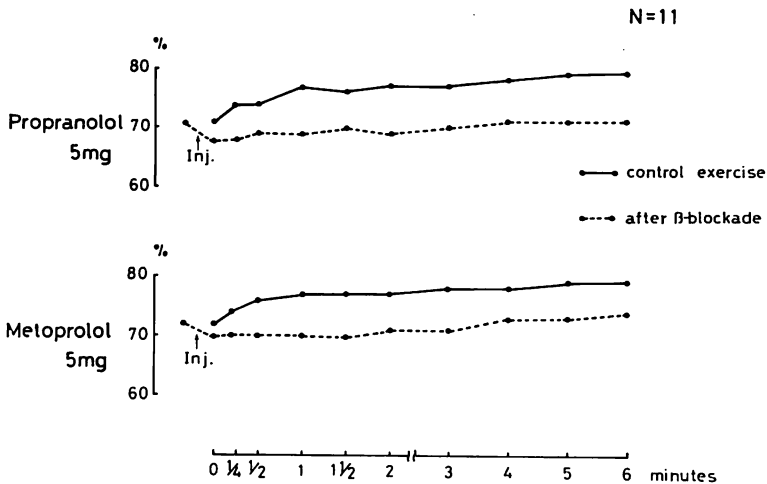


Fig. 5. Time course of ejection fraction changes during exercise.

時間が延長している点、および心収縮力低下時の心筋固有の適応としての Starling 機序から推測される Dd の変化とは矛盾する所見といえる。この propranolol 投与時の Dd 増加抑制の機序として、心拍出量の低下、あるいは心筋 compliance

の低下の可能性とともに、propranolol の extra-cardiac の作用に基づく静脈環流量の減少も考えられる。

今回行った心臓選択性β遮断剤 metoprolol 投与下の運動負荷では、心拍数減少および Ds の

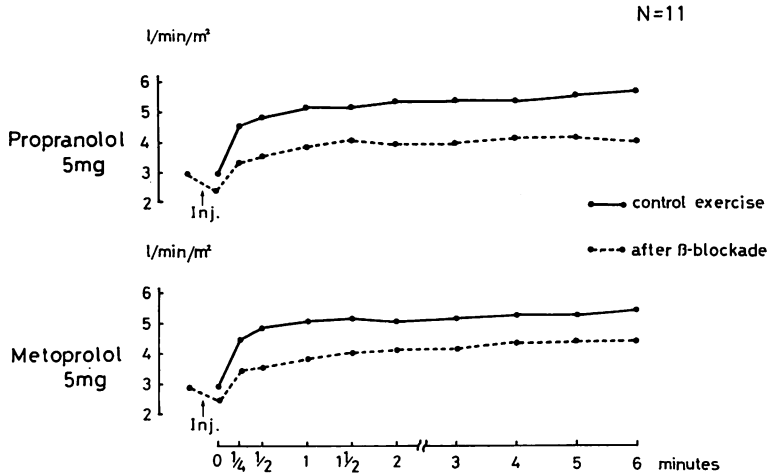


Fig. 6. Time course of cardiac index changes during exercise.

増大の程度は propranolol とほぼ同等であるにもかかわらず, Dd は propranolol 投与に比べ有意に増大していた. これは propranolol 投与下では, その末梢作用, すなわち運動時の非活動部位からの血液の動員を抑制する作用により Dd が抑制された可能性を支持する所見と考えられる.

Metoprolol 投与時には, 安静時あるいは運動時の心拍数および心拍出量の減少, 血圧の低下にもかかわらず末梢血管抵抗は変化せず, この点が propranolol とは異なる作用であり, 臨床的に心臓選択性の根拠とされる<sup>2,7)</sup>. Johansen ら<sup>8)</sup>は metoprolol の長期投与により平均血圧は 12% 低下し, 心係数も 22% 減少したが, 末梢血管抵抗は変化せず, この傾向は運動負荷に対する反応でも同様であったと報告している.

直接に皮膚温あるいは <sup>133</sup>X を用いて, 骨格筋の血流を測定した臨床研究でも, metoprolol は propranolol 投与に比べ皮膚温の低下が少なく, 筋血流も減少しない<sup>9)</sup>.

Johnsson<sup>10)</sup> はアドレナリン投与による心拍数上昇, 血管抵抗減少, 血流量増加および平均血圧の低下などのパラメーターの変化に及ぼす, propranolol および metoprolol の効果を比較した.

この結果, まず propranolol 前投与ではアドレナリンの  $\beta_2$  作用が抑制されるため, 末梢血管抵抗の増大がみられ, これに伴い平均血圧は上昇, 心拍数は減少し, 血流量は不変であった. これに対し, metoprolol 前投与ではいずれのパラメーターも, アドレナリンのみ投与した場合とほぼ同じ方向への変化を示したことから, metoprolol では末梢血管に対する  $\beta$  遮断作用が弱く, このためアドレナリンによる血流量の増大を抑制しないと述べている.

アドレナリンの代りにイソプロテノールを用いた研究でも<sup>11)</sup>, propranolol はイソプロテノールの末梢血管拡張作用に基づく反射性頻脈を抑制するのに対し, 同量の metoprolol ではその程度が弱く, 用量を増加させることにより propranolol に近い心拍数の抑制が生じ, 両薬剤の末梢作用の相違が示されている.

### 要 約

非選択性  $\beta$  遮断剤 propranolol が運動時の Dd の増大を抑制する成績をすでに報告したが, それが propranolol の末梢血管への作用に基づく可能性を検討するため, 心臓選択性  $\beta$  遮断剤 meto-

prolol を用いて比較した。若年男子 11 名を対象とした、臥位エルゴメーターによる 50 watt 6 分間の運動負荷中の心エコーを記録し、心拍数、Dd および Ds の変化を観察した。この結果、対照時の運動では心拍数の急速な上昇、Dd のやや緩徐な増大、および Ds の減少を認めたが、propranolol 投与では心拍数の増加抑制、Ds の一時的増大とともに、Dd の増加抑制を認めた ( $p < 0.01$ )。これに対し、metoprolol 投与では心拍数の増加抑制、Ds の増大は propranolol 投与時とほぼ同程度に認められ、両薬剤は陰性変時作用および陰性変力作用においてほぼ同等であったが、Dd は propranolol 投与時とは異なり、対照に近い増加を示した。以上の所見は propranolol の Dd 増加抑制が、その末梢作用に基づく可能性を支持している。

#### 文 献

- 1) 今鷹耕二, 加藤洋一, 伴野祥一, 上田清悟, 夏目隆史, 矢崎義雄: 心エコー図連続記録による運動負荷循環動態の解析: とくにベータ遮断剤との関連. *J Cardiography* **8**: 729, 1978
- 2) Rushmer RF: Constancy of stroke volume in ventricular responses to exertion. *Amer J Physiol* **196**: 745, 1959
- 3) Braunwald E, Goldblatt A, Harrison DC, Mason DT: Studies on cardiac dimensions in intact, unanesthetized man. III Effects of muscular exercise. *Circ Res* **13**: 460, 1963
- 4) Horwitz LD, Atkins JM, Leshin SJ: Role of the Frank-Starling mechanism in exercise. *Circ Res* **31**: 868, 1972
- 5) Thadani V, Parker JO: Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Amer J Cardiol* **41**: 52, 1978
- 6) Gorlin R, Cohen LS, Elliott WC, Klein MD, Lane FJ: Effect of supine exercise on left ventricular volume and oxygen consumption in man. *Circulation* **32**: 361, 1965
- 7) Sannerstedt R, Wasir H: Acute haemodynamic effects of metoprolol in hypertensive patients. *Brit J Clin Pharmacol* **4**: 23, 1977
- 8) Johansen PL, Ohm OJ: Haemodynamic long-term effects of metoprolol at rest and during exercise in essential hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* **4**: 147, 1977
- 9) Mc Sorley PD, Warren DJ: Effects of propranolol and metoprolol on the peripheral circulation. *Brit Med J* **2**: 1598, 1978
- 10) Johnsson G: Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work. *Acta Pharmacol et toxicol* **36**: 59, 1975
- 11) Johnsson G, Nyberg G, Sölvell L: Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by physical work and isoprenaline. *Acta Pharmacol et toxicol* **36**: 69, 1975