

# 本態性高血圧症におけるストレス下血行動態に対する $\beta$ 受容体急性遮断の効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9065">http://hdl.handle.net/2297/9065</a>

## 本態性高血圧症におけるストレス下血行動態に対する $\beta$ 受容体急性遮断の効果

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

山 本 嘉 治

(昭和58年3月2日受付)

本論文の要旨は第3回日本高血圧学会 (1980年10月, 福岡市) において発表した。

本態性高血圧症における各種ストレス下の血行動態およびそれらに対する  $\beta$  受容体急性遮断の効果を検討した。軽ないし中等症の本態性高血圧症入院患者 19 例に、暗算、運動、寒冷刺激を加え、プロプラノロールによる  $\beta$  受容体急性遮断の前後で、各負荷時の血行動態を比較した。動脈圧は直接法により、心拍出量はキューベットを用いた色素希釈法により測定した。安静時  $\beta$  遮断により、心拍数、心係数は低下したが、全末梢抵抗係数は増加し、平均血圧は変化しなかった。暗算により、心拍数、心係数は増加し、平均血圧は上昇した。 $\beta$  遮断後には、暗算による心拍数、心係数の増加はみられなくなったが、全末梢抵抗係数の増加があり、平均血圧は  $\beta$  遮断前と同程度に上昇した。運動により、全末梢抵抗係数は低下したが、心拍数、心係数、一回拍出量係数は増加し、平均血圧は上昇した。 $\beta$  遮断後には、運動による全末梢抵抗係数の低下はより大となり、平均血圧の上昇は抑制された。寒冷刺激により、心拍数、心係数、全末梢抵抗係数は増加し、平均血圧は上昇した。 $\beta$  遮断後には、寒冷刺激により全末梢抵抗係数は変化しなかったが、心拍数、心係数は増加し、 $\beta$  遮断前と同程度に昇圧した。安静時血行動態と各負荷時血行動態の関係について検討すると、暗算、寒冷刺激において、高心拍出量群は全末梢抵抗係数増加を、低心拍出量群は心係数増加を示し、正心拍出量群は、高、低心拍出量群の中間の態度を示した。 $\beta$  遮断後には、低心拍出量群では、暗算、寒冷刺激による昇圧が抑制されたが、高心拍出量群では、暗算により全末梢抵抗係数が、寒冷刺激により心係数が増加したため昇圧は抑制されなかった。運動については安静時血行動態と負荷時血行動態に明らかな関係はなく、 $\beta$  遮断後、高、正心拍出量群では全末梢抵抗係数の低下により、低心拍出量群では心係数の増加抑制により昇圧は抑制された。以上の成績より、ストレスによる血行動態の変化は、運動時には安静時血行動態のいかんを問わずほぼ同一の機序によるものであり、暗算ならびに寒冷刺激については症例によりかなり異なる機序に基づくものであると考えられる。 $\beta$  遮断の効果は、運動による心血管系の反応の抑制に有効であることが確認されたが、暗算ならびに寒冷刺激による変化については、低心拍出量を呈する一部の症例を除いては、その効果を期待し難いことが判明した。

**Key words** essential hypertension, stress, hemodynamics, beta-adrenergic blockade, propranolol

高血圧におけるストレスの意義については、高血圧とストレスの疫学的研究<sup>1)2)</sup>、ストレスによる実験的高血圧の作製<sup>3)4)</sup>などによりストレスの高血圧発症における重要性が明らかにされている。また本態性高血圧症患者では、各種ストレスに対する心血管反応が正常血圧者と異なることが示され<sup>5)6)</sup>、高血圧維持においても

ストレスに対する反応の特異性が明らかにされてきている。さらに高血圧症の治療、管理の面からは、高血圧症患者が日常各種のストレスに遭遇した際の血圧の著しい変動を防ぐことが重要と考えられる。

近年降圧薬療法により、脳出血、左心不全などの高血圧性合併症の頻度は減少したが、心筋梗塞に代表さ

Modifications of Hemodynamic Changes during Various Stresses in Patients with Essential Hypertension by Acute Beta-adrenergic Blockade. Yoshiharu Yamamoto, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

れる粥状硬化性疾患の頻度は必ずしも減少していないと報告されている<sup>8)</sup>。 $\beta$  受容体遮断薬(以下  $\beta$  遮断薬と略)は降圧薬として広く使用されはじめて久しいが、最近本剤には高血圧症患者の心筋梗塞の発生を予防する可能性のあることを示唆する報告がみられる<sup>9)~12)</sup>、これには  $\beta$  遮断薬による降圧作用に加え、心筋酸素消費の低減、抗不整脈作用、抗血小板凝集作用などに基づく心保護作用が関与するものとされている。さらに、高血圧症患者にみられる種々のストレス下の心血管系の過剰反応に対する  $\beta$  遮断薬の抑制効果<sup>13)14)</sup>も心保護的に作用している可能性があると考えられる。しかし高血圧症患者の各種のストレス下の血行動態の特徴、およびそれらに対する  $\beta$  遮断薬の効果についてはまだ十分な検討が加えられていない。今回、著者は本態性高血圧症患者に、暗算、運動、寒冷刺激の3種のストレスを負荷し、ストレス下における血行動態の特徴を明らかにするとともに、それらに対する  $\beta$  受容体急性遮断(以下  $\beta$  遮断と略)の効果を検討した。

#### 対象と方法

金沢大学第1内科に入院した本態性高血圧症患者19例(男15例,女4例)を対象とした。年齢は23~69歳,平均46.7 $\pm$ 9.9歳(mean $\pm$ standard deviation)で,全例WHOの高血圧症病期分類の第1期ないし第2期の軽ないし中等症であった。神経症を伴った糖尿病,虚血性心疾患,甲状腺機能亢進症ならびに低下症,非代償性肝硬変など血行動態に影響を与えらる疾患の合併例は除外した。全例に血液生化学検査,胸部X線写真,心電図,眼底検査,腎機能検査,排泄性腎盂撮影を施行し,さらに必要な場合には腎血管撮影,内分泌学的検査を加え,二次性高血圧症を除外した。食塩15g食を少なくとも1週間以上与えた後,原則として朝食約2時間後より,静かな18°C前後の快適な室内において30分間臥位安静の後,血行動態検査を臥位にて施行した。なお既治療例では2週間以上降圧薬を中止した。

動脈圧は上腕動脈を穿刺し,18ゲージポリエチレン製カテーテルを動脈内に挿入し,圧トランスデューサー(Statham P 50, Gould)に接続した。ポリグラフの血圧増幅器(日本光電)により得られた動脈圧曲線をinstrumentation tape recorder(NFR 3515, ソニー)により磁気テープ(SIT-80, ソニー)上に連続記録した。心拍出量はインドシアニンググリーン(indocyanine green, ジアグノグリーン®, 第一製薬)5mgを生食塩水10mlとともに,肘静脈より急速に注入し,上腕動脈内のカテーテルより0.5ml/secで血液を吸引し,キュベット法により得られた色素希釈曲線よ

り,cardiac output computer(デイルタックMLC-4200,日本光電)を用いて算出した。吸引した血液は心拍出量測定後ただちに輸血用フィルターを通し,肘静脈より返血した。

上腕動脈穿刺15分後より以下の3負荷を加え,それぞれ動脈圧を記録し,心拍出量を測定した。ついでプロプラノロール(propranolol, インデラル®, ICI)0.2mg/kgを約10分間で静注し,静注15分後より同様に3負荷を加え,動脈圧を記録し,心拍出量を測定した。用いた負荷は以下の3負荷で,暗算負荷,運動負荷,寒冷刺激の順に約10分間隔で施行した。

1)暗算負荷:4桁の数より17を連続して減ずる暗算を4分間行なわせた。暗算は被検者の答えが誤っている場合にも訂正を求めることなく,できるだけすみやかに暗算をつづけるように指示した。心拍出量は負荷開始3分後より測定を開始した。血圧は心拍出量測定開始直前の16秒間の平均値を,心拍数は圧曲線より算出した。

2)運動負荷:臥位にて自転車エルゴメーター(建部青州堂)を用い,男1ワット/kg,女0.5ワット/kgの運動負荷を4分間施行した。心拍出量は暗算負荷と同じく負荷開始3分後より測定を開始し,血圧および心拍数は心拍出量測定開始直前の16秒間の値を用いた。

3)寒冷刺激:0°Cの氷水中に片足を踝まで1分間浸させた。心拍出量は,負荷開始1分後片足を氷水中よりあげると同時に測定を開始し,血圧,心拍数は心拍出量開始直前の16秒間の値を用いた。

動脈圧曲線の記録より計測した収縮期血圧(systolic arterial pressure以下SAPと略),拡張期血圧(diastolic arterial pressure以下DAPと略),心拍数(heart rate以下HRと略)および,心拍出量の実測値より下記の諸式を用いて,平均血圧(mean arterial pressure以下MAPと略),心係数(cardiac index以下CIと略),全末梢抵抗係数(total peripheral resistance index以下TRRIと略),一回拍出量係数(stroke volume index以下SIと略),double product(以下DPと略)を算出した。

$$\text{MAP (mmHg)} = 1/3 \times (\text{SAP (mmHg)} + 2 \times \text{DAP (mmHg)})$$

$$\text{CI (l/min} \cdot \text{m}^2) = \text{心拍出量 (l/min)} / \text{体表面積 (m}^2)$$

$$\text{TPRI (dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2) = \text{MAP (mmHg)} / \text{CI (l/min} \cdot \text{m}^2) \times 80$$

$$\text{SI (ml/beat} \cdot \text{m}^2) = \text{CI (l/min} \cdot \text{m}^2) / \text{HR (beats/min)} \times 1,000$$

$$\text{DP (mmHg} \cdot \text{beats/min)} = \text{SAP (mmHg)} \times \text{HR (beats/min)}$$

なお体表面積(m<sup>2</sup>)は下記の式に従い算出した。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 0.00784$$

成績はt検定を用い推計学的に検討を加え、危険率5%以下を有意とした。

## 成 績

### I. 安静時ならびにストレス負荷時血行動態指標の再現性

軽ないし中等症の本態性高血圧症患者11例において、ストレス負荷検査をくり返した際の安静時ならびにストレス負荷時血行動態各指標の再現性を検討した。 $\beta$ 遮断の効果を検討した19例と負荷の種類、負荷の順序について同一のプロトコールにより、プロプラノロールに換えて生理食塩水を15ml静注前後で、安静時ならびにストレス負荷時血行動態を測定した。表1に示すように、すべての血行動態指標について生理食塩水投与前後でまったく差はなく、再現性は良好であった。

### II. 安静時血行動態におよぼす $\beta$ 受容体急性遮断の効果

$\beta$ 遮断前の安静時血行動態各指標を表2に示した。

$\beta$ 遮断によりHRは $10 \pm 6$  beats/min (13.0 $\pm$ 6.1%), CIは $0.8 \pm 0.6$  l/min $\cdot$ m<sup>2</sup> (21.2 $\pm$ 12.6%), SIは $5 \pm 6$  ml/beat $\cdot$ m<sup>2</sup> (9.4 $\pm$ 11.7%), DPは $1 \pm 1 \times 10^3$

mmHg $\cdot$ beats/min (11.2 $\pm$ 9.5%)それぞれ有意に低下し、TPRIは $810 \pm 490$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup> $\cdot$ m<sup>2</sup> (34.3 $\pm$ 22.4%)有意に増加した。DAPは $4 \pm 7$  mmHg (5.0 $\pm$ 7.7%)有意の上昇を示したが、SAP, MAPに明らかな変化はみられなかった。

### III. 暗算負荷、運動負荷および寒冷刺激時の血行動態におよぼす $\beta$ 受容体急性遮断の効果

$\beta$ 遮断前および後における暗算負荷、運動負荷、寒冷刺激時の血行動態各指標を表2に、MAP, HR, CI, TPRI, DPの安静時に対する変化率を図1に示した。

#### 1. 暗算負荷時血行動態におよぼす $\beta$ 受容体急性遮断の効果

$\beta$ 遮断前、暗算負荷により安静時に比し、SAPは $24 \pm 16$  mmHg, DAPは $12 \pm 9$  mmHg, MAPは $16 \pm 11$  mmHgいずれも有意の上昇を示した。またHRは $5 \pm 7$  beats/min, CIは $0.3 \pm 0.6$  l/min $\cdot$ m<sup>2</sup>, DPは $3 \pm 2 \times 10^3$  mmHg $\cdot$ beats/minいずれも有意に増加したが、TPRIは増加傾向を示すのみであり、SIは不変であった。

$\beta$ 遮断後には、暗算負荷により安静時に比し、SAPは $18 \pm 16$  mmHg, DAPは $9 \pm 8$  mmHg, MAPは $12 \pm 11$  mmHgそれぞれ有意に上昇した。HR, CI, SIに変化はなかったが、TPRIは $340 \pm 540$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup> $\cdot$ m<sup>2</sup>有意に増加した。DPは $\beta$ 遮断後も $1 \pm 2 \times 10^3$  mmHg $\cdot$

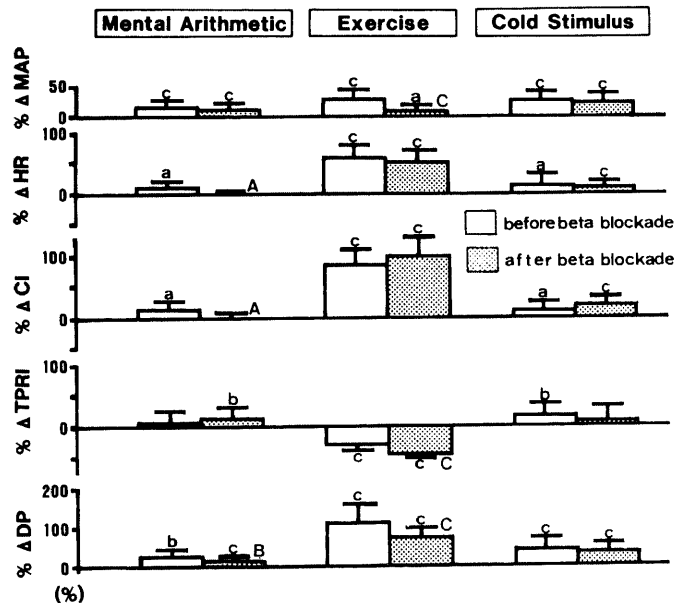


Fig. 1. Changes in systemic hemodynamics during mental arithmetic, exercise, and cold stimulus. Bars indicate standard deviation. For abbreviations see Table 1. a,  $p < 0.05$ ; b,  $p < 0.01$ ; c,  $p < 0.001$ , significantly different from the corresponding values at rest. A,  $p < 0.05$ ; B,  $p < 0.01$ ; C,  $p < 0.001$ , significantly different from the values before beta blockade.

Table 1. Reproducibility of hemodynamic determinations at rest and during stresses in patients with essential hypertension

	Rest		Mental Arithmetic		Exercise		Cold Stimulus	
	First	Second	First	Second	First	Second	First	Second
SAP (mmHg)	152±18	152±14	175±23	170±26	203±23	201±24	177±21	180±23
DAP (mmHg)	84±10	84±9	95±11	94±15	99±18	98±19	100±8	103±11
MAP (mmHg)	107±12	107±10	122±15	120±18	133±19	132±20	126±11	128±14
HR (beats/min)	74±10	74±9	81±11	80±13	116±11	117±13	83±11	85±9
CI (l/min·m <sup>2</sup> )	3.6±0.6	3.6±0.6	4.1±1.1	4.2±1.2	7.0±1.6	7.1±1.4	4.1±0.8	4.0±0.8
TPRI (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	2410±490	2450±520	2500±630	2410±670	1580±400	1550±420	2520±410	2670±560
SI (ml/beat·m <sup>2</sup> )	49±7	49±9	50±10	53±11	62±17	62±12	48±6	47±10
DP (×10 <sup>3</sup> mmHg·beats/min)	11±2	11±2	14±4	14±4	24±5	24±5	15±3	15±3

n=11. Values are means±standard deviation. SAP=systolic arterial pressure; DAP=diastolic arterial pressure; MAP=mean arterial pressure; H<sub>1</sub>=heart rate; CI=cardiac index; TPRI=total peripheral resistance index; SI=stroke index; DP=double product

Table 2. Systemic hemodynamics at rest and during stresses and their changes by acute beta-adrenergic blockade in patients with essential hypertension

	Rest		Mental Arithmetic		Exercise		Cold Stimulus	
	before beta blockade	after beta blockade	before beta blockade	after beta blockade	before beta blockade	after beta blockade	before beta blockade	after beta blockade
SAP (mmHg)	153±18	156±29	176±25 <sup>c</sup>	173±30 <sup>c</sup>	208±22 <sup>c</sup>	174±22 <sup>b,c</sup>	188±27 <sup>c</sup>	192±36 <sup>c</sup>
DAP (mmHg)	85±13	89±12 <sup>A</sup>	97±12 <sup>c</sup>	98±14 <sup>c</sup>	100±12 <sup>c</sup>	92±13 <sup>c</sup>	106±15 <sup>c</sup>	108±18 <sup>c</sup>
MAP (mmHg)	108±14	112±16	124±16 <sup>c</sup>	123±19 <sup>c</sup>	136±15 <sup>c</sup>	119±16 <sup>a,c</sup>	133±18 <sup>c</sup>	136±23 <sup>c</sup>
HR (beats/min)	76±10	65±8 <sup>C</sup>	81±10 <sup>b</sup>	67±9 <sup>C</sup>	118±15 <sup>c</sup>	99±9 <sup>c</sup>	84±16 <sup>b</sup>	71±10 <sup>c,c</sup>
CI (l/min·m <sup>2</sup> )	3.7±1.0	2.8±0.6 <sup>C</sup>	4.0±1.1 <sup>a</sup>	2.8±0.6 <sup>C</sup>	6.6±1.1 <sup>c</sup>	5.5±1.2 <sup>c,c</sup>	3.8±0.8 <sup>a</sup>	3.2±0.7 <sup>c,c</sup>
TPRI (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	2480±610	3290±850 <sup>C</sup>	2610±650	3700±900 <sup>a,c</sup>	1680±340 <sup>c</sup>	1810±440 <sup>c</sup>	2900±580 <sup>b</sup>	3500±1100 <sup>B</sup>
SI (ml/beats/m <sup>2</sup> )	49±10	44±9 <sup>B</sup>	49±10	42±8 <sup>B</sup>	57±12 <sup>c</sup>	55±11 <sup>c</sup>	46±11	45±10
DP (×10 <sup>3</sup> mmHg·beats/min)	12±3	10±2 <sup>C</sup>	14±3 <sup>c</sup>	12±3 <sup>b,c</sup>	25±5 <sup>c</sup>	17±3 <sup>c,c</sup>	16±3 <sup>c</sup>	13±2 <sup>c,B</sup>

n=19. Values are means±standard deviation. For abbreviations see Table 1.

a, p<0.05; b, p<0.01; c, p<0.001, significantly different from the corresponding values at rest.

A, p<0.05; B, p<0.01; C, p<0.001, significantly different from the values before beta blockade.

beats/min 有意に増加した。

暗算負荷時の血行動態各指標を  $\beta$  遮断前後で比較すると, SAP, DAP, MAP に差はなかったが,  $\beta$  遮断後 HR, CI, SI, DP は有意に小, TPRI は有意に大であった。

暗算負荷による血行動態各指標の変化率は,  $\beta$  遮断前に比し後では HR, CI, DP について有意に小であったが, 他の指標については  $\beta$  遮断前後で差はなかった(図1)。

## 2. 運動負荷時の血行動態におよぼす $\beta$ 受容体急性遮断の効果

$\beta$  遮断前の男女の安静時血行動態各指標は男 (n=15) および女 (n=4) でそれぞれ, MAP は  $106 \pm 14$  mmHg,  $115 \pm 12$  mmHg, HR は  $75 \pm 10$  beats/min,  $79 \pm 12$  beats/min, CI は  $3.5 \pm 0.9$  l/min $\cdot$ m $^2$ ,  $4.5 \pm 1.0$  l/min $\cdot$ m $^2$ , TPRI は  $2,570 \pm 610$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$  $\cdot$ m $^2$ ,  $2,150 \pm 550$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$  $\cdot$ m $^2$  であり, 女で高心拍出量の傾向がみられた。 $\beta$  遮断前における運動負荷時の変化率については男女それぞれで MAP は  $28 \pm 11\%$ ,  $23 \pm 16\%$ , HR は  $60 \pm 19\%$ ,  $49 \pm 8\%$ , CI は  $90 \pm 27\%$ ,  $68 \pm 13\%$ , TPRI は  $-32 \pm 9\%$ ,  $-26 \pm 10\%$  と男女間に差はなく, 以下の成績は男女を一括して示した。

$\beta$  遮断前, 運動負荷により安静時に比し, SAP は  $55 \pm 19$  mmHg, DAP は  $14 \pm 10$  mmHg, MAP は  $28 \pm 12$  mmHg いずれも有意に上昇した。HR は  $42 \pm 11$  beats/min, CI は  $2.9 \pm 0.5$  l/min $\cdot$ m $^2$ , SI は  $8 \pm 6$  ml/beat $\cdot$ m $^2$ , DP は  $13 \pm 4 \times 10^3$  mmHg $\cdot$ beats/min それぞれ有意に増加した。一方 TPRI は  $790 \pm 370$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$  $\cdot$ m $^2$  有意に低下した。

$\beta$  遮断後には, 運動負荷により SAP は  $18 \pm 19$  mmHg, MAP は  $7 \pm 13$  mmHg それぞれ有意の上昇を示したが, DAP に変化はなかった。HR は  $33 \pm 7$  beats/

min, CI は  $2.7 \pm 0.9$  l/min $\cdot$ m $^2$ , SI は  $12 \pm 9$  ml/beat $\cdot$ m $^2$ , DP は  $7 \pm 2 \times 10^3$  mmHg $\cdot$ beats/min それぞれ有意に増加し, TPRI は  $1,540 \pm 590$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$  $\cdot$ m $^2$  有意に低下した。

運動負荷時の血行動態各指標を  $\beta$  遮断前後で比較すると, SAP, DAP, MAP, HR, CI, DP いずれも  $\beta$  遮断により有意に小となった。なお, TPRI, SI には  $\beta$  遮断前後で差はなかった。

運動負荷時の血行動態各指標の変化率は,  $\beta$  遮断後には前に比し, SAP, DAP, MAP, DP についてはいずれも小であり, TPRI については大であった。HR, CI, SI については  $\beta$  遮断前後で差はなかった(図1)。

## 3. 寒冷刺激時血行動態におよぼす $\beta$ 受容体急性遮断の効果

$\beta$  遮断前, 寒冷刺激により安静時に比し SAP は  $35 \pm 19$  mmHg, DAP は  $20 \pm 11$  mmHg, MAP は  $25 \pm 13$  mmHg それぞれ有意の上昇を示した。また HR は  $10 \pm 13$  beats/min, CI は  $0.3 \pm 0.5$  l/min $\cdot$ m $^2$ , TPRI は  $340 \pm 420$  dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$  $\cdot$ m $^2$ , DP は  $4 \pm 2 \times 10^3$  mmHg $\cdot$ beats/min いずれも有意に増加したが, SI に変化はなかった。

$\beta$  遮断後寒冷刺激により SAP は  $34 \pm 22$  mmHg, DAP は  $17 \pm 14$  mmHg, MAP は  $23 \pm 6$  mmHg それぞれ有意に上昇した。HR は  $6 \pm 6$  beats/min, CI は  $0.5 \pm 0.4$  l/min $\cdot$ m $^2$ , DP は  $3 \pm 1 \times 10^3$  mmHg $\cdot$ beats/min それぞれ有意に増加したが, TPRI, SI に変化はなかった。

寒冷刺激時の血行動態各指標を  $\beta$  遮断前後で比較すると, SAP, DAP, MAP に差はなかったが,  $\beta$  遮断後 HR, CI, DP は有意に小, TPRI は有意に大であった。

寒冷刺激による血行動態各指標の変化率は, SI をのぞき  $\beta$  遮断の影響をうけなかった。SI の変化率は  $\beta$  遮

Table 3. Systemic hemodynamics at rest and its changes by acute beta-adrenergic blockade in the three groups with high, normal, and low cardiac index

	Before beta blockade			Changes after beta blockade (%)		
	High	Normal	low	High	Normal	low
MAP (mmHg)	117 $\pm$ 15	103 $\pm$ 11	107 $\pm$ 15	1.2 $\pm$ 8.1	5.0 $\pm$ 9.4	4.0 $\pm$ 6.4
HR (beats/min)	83 $\pm$ 9	73 $\pm$ 9	72 $\pm$ 12	-18.6 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	-12.5 $\pm$ 4.3 <sup>c</sup>	-10.8 $\pm$ 6.5 <sup>a</sup>
CI (l/min $\cdot$ m $^2$ )	5.1 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 0.1	-28.5 $\pm$ 5.2 <sup>c</sup>	-23.9 $\pm$ 9.9 <sup>c</sup>	-11.6 $\pm$ 17.0 <sup>a</sup>
TPRI (dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ $\cdot$ m $^2$ )	1880 $\pm$ 390	2370 $\pm$ 310	3120 $\pm$ 460	41.9 $\pm$ 14.0 <sup>b</sup>	39.6 $\pm$ 25.2 <sup>b</sup>	21.0 $\pm$ 21.0 <sup>a</sup>
DP( $\times 10^3$ mmHg $\cdot$ beats/min)	14 $\pm$ 2	11 $\pm$ 1	11 $\pm$ 3	-18.7 $\pm$ 8.9 <sup>b</sup>	-8.7 $\pm$ 9.2 <sup>a</sup>	-8.1 $\pm$ 9.2 <sup>b</sup>

Values are means $\pm$ standard deviation For abbreviations see Table 1.

a, p<0.05; b, p<0.01, c, p<0.001.

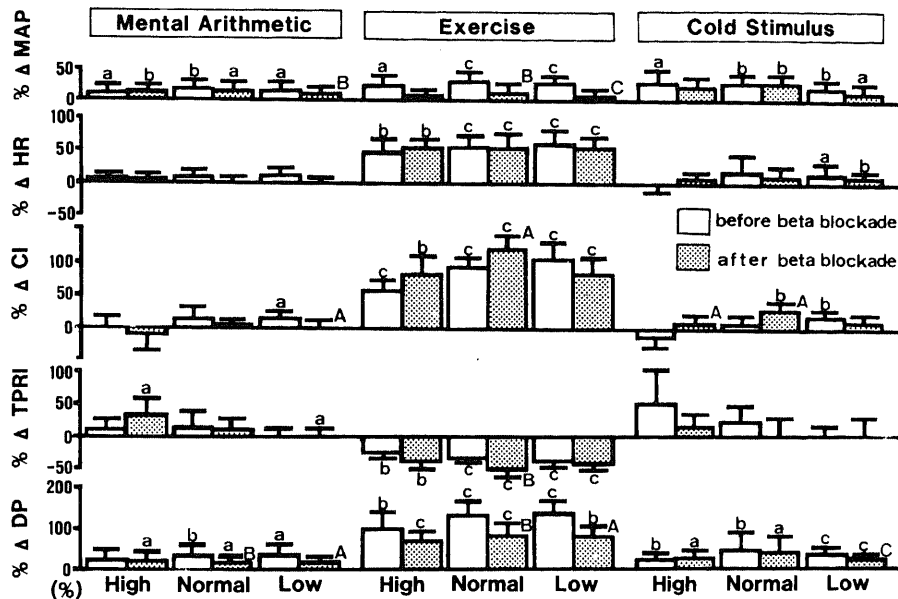


Fig. 2. Changes in systemic hemodynamics during mental arithmetic, exercise, and cold stimulus before and after beta blockade in the three groups with high, normal, and low cardiac index. Bars indicate standard deviation. For abbreviations see Table 1. a,  $p < 0.05$ ; b,  $p < 0.01$ ; c,  $p < 0.001$ , significantly different from the corresponding values at rest. A,  $p < 0.05$ ; B,  $p < 0.01$ ; C,  $p < 0.001$ , significantly different from the values before beta blockade.

断前後に不変, 後には増加傾向を示したため,  $\beta$  遮断前後では  $-2 \pm 18\%$  より  $+8 \pm 19\%$  へと有意の差を認めた。

#### IV. 安静時血行動態とストレス負荷時血行動態の関係

安静時血行動態とストレス負荷時血行動態および  $\beta$  遮断の効果との関係を検討した。症例を  $CI$  が  $4.0 l/min \cdot m^2$  以上の高心拍出量群 5 例,  $3.0 l/min \cdot m^2$  未満の低心拍出量群 6 例, 残りの正心拍出量群 8 例の 3 群に分け, それぞれについて安静時ならびにストレス負荷時の血行動態を検討した。3 群の年齢は高心拍出量群  $43 \pm 11$  歳, 正心拍出量群  $45 \pm 9$  歳, 低心拍出量群  $52 \pm 10$  歳と 3 群間に差はなかった。

高, 正, 低心拍出量群の安静時血行動態各指標およびこれらの  $\beta$  遮断による変化を表 3 に示した。MAP には 3 群間で差はなかったが, HR は高心拍出量群で正および低心拍出量群に比し多い傾向 (それぞれ  $0.05 < p < 0.1$ ,  $0.1 < p < 0.2$ ) を示した。TPRI は高, 正, 低心拍出量群の順に大であり, 3 群間に有意の差を認めた。DP は高心拍出量群で, 正心拍出量群に比し有意に大きく, 低心拍出量群に比し大きい傾向 ( $0.05 < p < 0.1$ ) を示した。

$\beta$  遮断によりいずれの群においても, HR, CI, DP

は有意に減少し, TPRI は有意に増加したが, MAP は不変であった。3 群間にみられた差異は CI の低下率が高心拍出量群で, 正心拍出量群に比し有意に大であった点のみであった。

図 2 に, 暗算負荷, 運動負荷, 寒冷刺激による MAP, HR, CI, TPRI, DP の安静時に対する変化率を  $\beta$  遮断前および後それぞれについて示した。

$\beta$  遮断前, 暗算負荷により MAP は 3 群いずれにおいても増加した。低心拍出量群では HR, CI の増加による昇圧を, 高心拍出量群では, 主に TPRI の増加による昇圧がみられた。正心拍出量群は高ならびに低心拍出量群の中間の態度を示した。暗算負荷時の昇圧は低心拍出量群でのみ  $\beta$  遮断によりわずかに抑制された。これは CI の増加抑制によるものであった。なお, TPRI は  $\beta$  遮断後低, 正, 高心拍出量群の順に増加する傾向を示した。

運動負荷時にはいずれの群においても HR, CI は増加, TPRI は低下し, 3 群とも同程度の昇圧率を示した。CI の増加および TPRI の低下は, 高, 正, 低心拍出量群の順に大となる傾向を示した。運動負荷時の昇圧は,  $\beta$  遮断により正ならびに低心拍出量群で抑制され, 高心拍出量群においても同様の傾向がみられた。低心拍出

量群では $\beta$ 遮断によりHR, CIの増加が抑制され, 正, 高心拍出量群ではTPRIの減少がさらに大となり昇圧が抑制された

寒冷刺激によりMAPはいずれの群においても有意に上昇した. 高心拍出量群においてはTPRIの増加により, 低心拍出量群では, HR, CIの増加により昇圧した. 正心拍出量群は, 高ならびに低心拍出量群の中間の態度を示した. $\beta$ 遮断後においても, 寒冷刺激により有意の昇圧がみられた. ただし, 低心拍出量群の昇圧率は小となる傾向を示した( $0.05 < p < 0.1$ ).  $\beta$ 遮断後の昇圧は3群いずれにおいても, HR, CIの増加による傾向を示した.

DPはいずれの負荷によっても各群で増加した. $\beta$ 遮断によるDP増加の抑制効果は, 暗算負荷, 運動負荷については正ならびに低心拍出量群において, 寒冷刺激については低心拍出量群でのみ認められた.

#### 考 察

今回用いたプロプラノロールは, 心臓選択性, 内因性交感神経刺激作用を有しない $\beta$ 遮断薬に分類されている<sup>18)</sup>. 本態性高血圧症の安静時血行動態に対する $\beta$ 受容体急性遮断の効果については, HR, CI, SIは低下するが, TPRIの増加によりMAPは変化しないとされている<sup>19)</sup>. 今回も同様の成績であった. HR, CI, SIの低下は心臓の $\beta_1$ 受容体を介した変時性, 変力性作用の低下に基づく. 一方, TPRIの増加は末梢血管の $\beta_2$ 受容体を介する血管拡張作用が $\beta$ 遮断により減弱するため,  $\alpha$ 受容体優位となり末梢血管が収縮するためと考えられている<sup>17)18)</sup>. その他Morgantiら<sup>19)</sup>は, プロプラノロールの急性投与時, 血漿ノルアドレナリン, アドレナリンの増加を認め, 心拍出量低下に対する代償的な交感神経系の緊張亢進も末梢抵抗の増加に働らくとしている.

暗算負荷時の血行動態の特徴は, HR, CIの増加に伴う昇圧反応であった. CIの増加は, SIに変化はなく, 主としてHRの増加によるものであった. 同様の成績はBrodら<sup>20)</sup>, Ulrych<sup>21)</sup>により報告されている.

暗算負荷による昇圧の機序として, Bonelliら<sup>22)</sup>は, 血漿ノルアドレナリンは不変であるが, 血漿アドレナリンの増加することを認め, アドレナリンの $\beta_1$ 受容体刺激作用に基づき, HRが増加し, 昇圧するものとしている. しかし, Hjendahlら<sup>23)</sup>は20分間の心理テスト(Stroop's colour word conflict test)によっても血漿カテコールアミンは変化しないと報告している. いずれにせよ暗算開始数秒後にすでにみられる血圧, 心拍数の反応を体液性因子の関与のみで説明することは困難であると考えられる.

一方, Sleightらは, 暗算中には動脈圧受容体反射の感受性が低下するため, 昇圧に伴う心拍数の減少がみられず, 昇圧すると説明している<sup>24)</sup>. 動脈圧受容体反射は数秒以内に作動するものであり<sup>25)</sup>, 暗算開始直後の昇圧を動脈圧受容体反射感受性の低下により説明することも可能であると考えられる. ただし, Sleightらはフェニレフリン(phenylephrine)の1回静注法を用いており, 血圧が著しく変動する暗算中の昇圧度に対するR-R間隔の比で動脈圧受容体反射感受性を表わすことは必ずしも適切ではないと考えられる. この点については今後neck chamber method<sup>26)</sup>など他の方法による検討が必要であろう.

今回 $\beta$ 遮断前には暗算負荷により, TPRIは増加傾向を示すのみであった. TPRIは全身血管床の抵抗の総和であるので, TPRIに変化のないことが諸臓器の血管床の抵抗に変化のないことを必ずしも意味しない. 暗算負荷ないし, 情動ストレス時には, 腎, 腸管の血管収縮と骨格筋の血管拡張が観察されている<sup>27)28)</sup>. したがって腎, 腸管の血管抵抗の増大と骨格筋の血管抵抗の減少が相殺し, TPRIの変化としてはとらえられなかった可能性が考えられる. この暗算負荷時の腎, 腸管の血管収縮は $\alpha$ 受容体を, 骨格筋の血管拡張は $\beta$ 受容体を介したものと考えられている<sup>21)</sup>.

$\beta$ 遮断後には, HR, CIの増加がほぼ消失したにもかかわらず, TPRIは増加し昇圧は抑制されたなかった. HR, CIの増加抑制は,  $\beta$ 遮断による心臓の $\beta_1$ 受容体を介する変時性作用の減弱によるものと考えられる. TPRIの増加は, 安静時におけると同様,  $\beta_2$ 受容体による血管拡張作用が $\beta$ 遮断により減弱し,  $\alpha$ 受容体による血管収縮が前面にあらわれたためと考えられる. 各血管床に対する $\beta$ 遮断の効果については, 暗算による腎, 腸管の $\alpha$ 受容体を介する血管収縮はさらに大となり, 骨格筋の $\beta$ 受容体を介する血管拡張はみられなくなるものと考えられる.  $\beta$ および $\alpha$ 受容体遮断作用を有するラベタロール(labetalol)は, 暗算負荷による昇圧を抑制すると報告されている<sup>29)30)</sup>. 今回の成績とあわせてみると, これは暗算負荷時の昇圧に $\alpha$ 受容体を介する血管収縮が関与することを支持するものと考えられる.

高心拍出量群では, 暗算負荷時には主としてTPRIの増加による昇圧がみられた. $\beta$ 遮断後にはCIは低下傾向を示したが, TPRIの増加はさらに大となり, 昇圧することが判明した. これはCIが低下しても,  $\beta$ 受容体を介する血管拡張が抑制されると, 暗算負荷による $\alpha$ 受容体を介しての血管収縮が明らかとなり, 昇圧するものと考えられる. 一方, 低心拍出量群では, 暗算負荷によりHR, CIの増加による昇圧がみられた. $\beta$ 遮断



によりこれらの変化が抑制されると昇圧も抑制された。このことは低心拍出量群では暗算負荷による昇圧が主として心臓の  $\beta$  受容体を介したものであり、末梢の  $\alpha$  受容体による血管収縮作用は重要でないことを示唆している。正心拍出量群の暗算負荷に対する反応は、高、低心拍出量群の中間の態度を示した。心筋酸素消費量とよく相関するとされる DP は<sup>31)</sup>暗算負荷により増加するが、 $\beta$  遮断によりいずれの群においても小となることが明らかにされた。

プロプラノロールの慢性効果については、投与 10 週後に暗算負荷時の昇圧率はプラセボ投与群と差がなかったと報告されている<sup>32)</sup>。急性効果をみた今回の成績と同様、プロプラノロールは慢性に用いても、暗算による昇圧を抑制し得ないものと考えられる。

運動負荷時には、運動にあずかる骨格筋の血管拡張により TPRI は低下するが、CI の増加がこれをうわまわり昇圧する。 $\beta$  遮断後 CI の増加に変化はないが、TPRI はさらに減少し、昇圧は抑制された。これは運動時には骨格筋局所に生ずる代謝産物などによる直接の血管拡張が主に関与し、交感神経系を介した血管拡張はほとんど関与しないためと考えられる<sup>33)34)</sup>。運動時 MAP, HR, CI, DP のいずれもが  $\beta$  遮断により小となった成績は、これまでの報告<sup>35)36)</sup>と同様、本態性高血圧症における運動ストレスに対する  $\beta$  遮断の防衛的作用を示唆している。

安静時血行動態により分類した 3 群は、運動負荷によりいずれも同程度の昇圧率を示した。これは CI の増加が大きい低心拍出量群では TPRI の減少率が大、CI の増加が小さい高心拍出量群では TPRI の減少率が小となったことによる。 $\beta$  遮断による運動時の昇圧抑制は、低心拍出量群では CI の減少により、正・高心拍出量群では TPRI がより減少するためであることが判明した。

寒冷刺激は、寒冷昇圧試験に広く用いられてきたが<sup>37)</sup>、その昇圧機序については一定の見解がない<sup>38)~40)</sup>。

Andrén ら<sup>41)</sup>は、全末梢抵抗の増加によるとし、Murakami ら<sup>42)</sup>は、心拍出量増加による場合と、全末梢抵抗増加による場合があるとしている。今回の成績では、CI, TPRI の両者の増加による昇圧反応であった。 $\beta$  遮断により TPRI の増加はみられなかったが、CI はさらに増加し、昇圧は影響をうけなかった。CI の増加は SI の変化を伴わず、HR の増加によるものであった。プロプラノロールは 0.2 mg/kg という充分量<sup>16)</sup>を用いており、実際暗算時の HR の増加を抑制した。一方、寒冷刺激による HR 増加は抑制されなかった。これには暗算負荷に比し、寒冷刺激時には交感神経の緊張亢進が大である可能性がまず考えられる。しかし、 $\beta$  遮断前の HR の増加率は、寒冷刺激で 11%、暗算負荷で 8%

と大差なく、両負荷の与える交感神経緊張の差によって HR 増加抑制の差を説明することは困難である。HR の増加が、迷走神経の緊張低下に起因する可能性については、アトロピン (atropine) によっても寒冷刺激による HR の変化は影響をうけないと報告されており<sup>38)</sup>、迷走神経の関与も否定的である。寒冷刺激による HR の増加については今後さらに検討する必要がある。

安静時血行動態により分類した 3 群については、高心拍出量で TPRI の増加、低心拍出量群で HR, CI の増加による昇圧がみられ、正心拍出量群は両者の中間の態度を示した。この血行動態変化の特徴は、暗算負荷時のそれに類似していた。

$\beta$  遮断後においては、 $\beta$  遮断前にみられた 3 群間の血行動態上の差は明らかではなくなった。高、正、低心拍出量群のいずれにおいても、HR, CI の増加ないし、増加傾向があり、TPRI は不変であった。ただし、低心拍出量群のみで  $\beta$  遮断による昇圧の抑制傾向がみられたが、これは低心拍出量群での昇圧が、主として  $\beta$  受容体を介したものであることを示唆する。

従来より  $\beta$  遮断薬は安静時心拍出量の多い hyperdynamic state の若年の高血圧症患者に有効である<sup>43)</sup>とされてきた。しかし今回の成績では、 $\beta$  遮断は安静時血行動態のいかにかわらず運動負荷による昇圧をほぼ同程度に抑制することが明らかである。また暗算ないし寒冷刺激による心血管系の反応に対しては、 $\beta$  遮断の効果は期待し難いが、一部低心拍出量群に有効である可能性を示唆する成績が得られた。しかし、心拍出量低減作用を有する  $\beta$  遮断薬は心拍出量の低い症例には用い難い。また今回の成績は  $\beta$  遮断の急性効果を検討したものであり、この点については慢性投与下のストレス反応およびそれに対する効果を検討した上結論をだすべきものと考えられる。

## 結 論

軽ないし中等症の本態性高血圧症患者 19 例に、暗算、運動、寒冷刺激を負荷し、その負荷時血行動態およびプロプラノロール投与による  $\beta$  受容体急性遮断の効果を検討し、次の結論を得た。

1.  $\beta$  受容体急性遮断により、安静時平均血圧に変化はなかったが、心拍数、心係数、一回拍出量係数、double product は低下し、全末梢抵抗係数は増加した。
2. 暗算負荷により、平均血圧、心拍数、心係数、double product は増加した。 $\beta$  受容体急性遮断により、暗算負荷による心拍数、心係数の増加は消失したが、全末梢抵抗係数の増加により、平均血圧の上昇は影響をうけなかった。
3. 運動負荷により、平均血圧、心拍数、心係数、

一回拍出量係数, double product は増加し, 全末梢抵抗係数は低下した。 $\beta$  受容体急性遮断により, 全末梢抵抗係数の低下はより大となり, 平均血圧, double product の上昇は抑制された。

4. 寒冷刺激により, 平均血圧, 心拍数, 心係数, 全末梢抵抗係数は増加した。 $\beta$  受容体急性遮断により, 全末梢抵抗係数の増加はみられなかったが, 心拍数, 心係数の増加により平均血圧の上昇に影響はなかった。

5. 安静時血行動態により対象を高心拍出量群 5 例, 正心拍出量群 8 例, 低心拍出量群 6 例の 3 群に分類し, それぞれの各負荷時血行動態を検討した。高心拍出量群は, 暗算負荷, 寒冷刺激においては全末梢抵抗係数増加による昇圧を, 低心拍出量群は心係数増加による昇圧を示した。正心拍出量群は, 高心拍出量群と低心拍出量群の中間の態度を示した。

6.  $\beta$  受容体急性遮断後, 低心拍出量群では暗算負荷, 寒冷刺激による昇圧は抑制された。高心拍出量群では, 暗算負荷では全末梢抵抗係数の増加により, 寒冷刺激では心係数増加により昇圧は影響をうけなかった。正心拍出量群においても, 暗算負荷, 寒冷刺激による昇圧は影響をうけなかった。

7. 運動負荷時血行動態は 3 群間で差はなかった。 $\beta$  受容体急性遮断後, 高・正心拍出量群では全末梢抵抗係数の低下により, 低心拍出量群では心係数の増加抑制により昇圧は抑制された。

8.  $\beta$  受容体急性遮断の double product 増加抑制効果は運動および暗算時にみられたが, 寒冷刺激時には認められなかった。高心拍出量群における double product の増加は  $\beta$  受容体急性遮断により抑制されなかったが, 低心拍出量群では明らかに抑制された。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った服部信教授, 現久留米大学第 3 内科野村岳而教授に対し, 衷心より深謝の意を表わします。さらに御指導, 御援助を賜った金沢大学第 1 内科高島利一講師に衷心より深謝の意を表わします。また終始御協力と御援助を戴いた第 1 内科高血圧班の諸先生に深謝致します。

#### 文 献

- 1) **Graham, J. D. P.**: High blood-pressure after battle. *Lancet*, **1**, 239-240 (1945).
- 2) **Andrén, L., Hansson, L., Björkman, M. & Jonsson, A.**: Noise as a contributory factor in the development of elevated arterial pressure. *Acta Med. Scand.*, **207**, 493-498 (1980).
- 3) **Henry, J. P., Stephens, P. M. & Santisteban, G. A.**: A model of psychosocial hypertension showing reversibility and progression of cardiovascular complications. *Circ. Res.*, **36**, 156-164 (1975).
- 4) **Lawler, J. E., Barker, G. F., Hubbard, J. W. & Schaub, R. G.**: Effects of stress on blood pressure and cardiac pathology in rats with borderline hypertension. *Hypertension*, **3**, 496-505 (1981).
- 5) **Falkner, B., Onesti, G., Angelakos, E. T., Fernandes, M. & Langman, C.**: Cardiovascular response to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents. *Hypertension*, **1**, 23-30 (1979).
- 6) **Falkner, B., Kushner, H., Onesti, G. & Angelakos, E. T.**: Cardiovascular characteristics in adolescents who develop essential hypertension. *Hypertension*, **3**, 521-527 (1981).
- 7) **Hollenberg, N. K., Williams, G. H. & Adams, D. F.**: Essential hypertension: Abnormal renal vascular and endocrine response to a mild psychological stimulus. *Hypertension*, **3**, 11-17 (1981).
- 8) **Kaplan, N. M.**: *Clinical Hypertension*, 3rd ed., p 98-108, Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1982.
- 9) **Stewart, I. McD.**: Compared incidence of first myocardial infarction in hypertensive patients under treatment containing propranolol or excluding beta-receptor blockade. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **51**, 509s-511s (1976).
- 10) **Berglund, G., Wilhelmsen, I., Sannerstedt, R., Hansson, L., Andersson, O., Solvettsson, R., Wedel, H. & Wikstrand, J.**: Coronary heart disease after treatment of hypertension. *Lancet*, **1**, 1-5 (1978).
- 11) **Bühler, F. R., Bolli, P., Burkart, F. & Bourkhardt, P.**: Beta-adrenoceptor blockade for primary and secondary prevention of cardiac mortality and morbidity, p 3-20. *In Advances in Beta-blocker Therapy II*. A. Zanchetti (ed.) Excerpta Medica. International Congress Series. ICS, Amsterdam, 1982.
- 12) **Doyle, A. E.**: Primary prevention of myocardial infarction in hypertensive patients, p 240-243. *In Modulation of Sympathetic Tone in the Treatment of Cardiovascular Diseases*. F. Gross (ed.), Hans Huber Publishers, Bern, 1979.
- 13) **Taggart, P. & Carruthers, M.**: Suppression by oxprenolol of adrenergic response to stress. *Lancet*, **2**, 256-258 (1972).

- 14) **Taylor, S. H. & Meeran, M. K.** : Different effects of adrenergic beta-receptor blockade on heart rate response to mental stress, catecholamine and exercise. *Br. Med J.*, 4, 257-259 (1973).
- 15) **Frishman, W.** : Clinical pharmacology of the effects of adrenergic beta-receptor blockade on new beta-adrenergic blocking drugs. Part 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Am. Heart J.*, 97, 663-670 (1979).
- 16) **Hansson, L., Zweifler, A. J., Julius, S. & Hunyor, S. N.** : Hemodynamic effects of acute and prolonged  $\beta$ -adrenergic blockade in essential hypertension. *Acta Med. Scand.*, 196, 27-34 (1974).
- 17) **Price, H. L., Cooperman, L. H. & Warden, J. C.** : Control of the splanchnic circulation in man. *Circ. Res.*, 21, 334-340 (1967).
- 18) **Hansen, J. F., Hesse, B. & Christensen, N. J.** : Enhanced sympathetic nervous activity after intravenous propranolol in ischemic heart disease : Plasma noradrenaline, splanchnic blood flow and pulmonary artery oxygen saturation at rest and during exercise. *Europ. J. Clin. Invest.*, 8, 31-36 (1978).
- 19) **Morganti, A., Pickering, T. G., Lopez-Ovejero, J. A. & Laragh, J. H.** : Contrasting effects of acute beta-blockade with propranolol on plasma catecholamine and renin in essential hypertension : A possible basis for the delayed antihypertensive response. *Am. Heart J.*, 98, 490-494 (1979).
- 20) **Brod, J., Fencl, V., Hejl, Z. & Jirka, J.** : Circulating changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin. Sci.*, 18, 269-279 (1959).
- 21) **Ulrych, M.** : Changes of general haemodynamics during stressful mental arithmetic and non-stressing quiet conversation and modification of the latter by beta-adrenergic blockade. *Clin. Sci.*, 36, 453-461 (1969).
- 22) **Bonelli, J., Hortnagl, H., Brucke, Th., Magometschnigg, D., Lochs, H. & Kaik, G.** : Effect of calculation stress on hemodynamics and plasma catecholamines before and after  $\beta$ -blockade with propranolol and mepindolol sulfate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 15, 1-8 (1979).
- 23) **Hjemdahl, P. & Eliasson, K.** : Sympathoadrenal and cardiovascular response to mental stress and orthostatic provocation in latent hypertension. *Clin. Sci.*, 57, 189s-191s (1979).
- 24) **Sleight, P., Fox, P., Lopez, R. & Brooks, D. E.** : The effects of mental arithmetic on blood pressure variability and baroreflex sensitivity in man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 55, 381s-382s (1978).
- 25) **Smyth, H. S., Sleight, P. & Pickering, G. W.** : Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circ. Res.*, 24, 109-121 (1969).
- 26) **Ludbrook, J., Mancina, G., Ferrari, A. & Zanchetti, A.** : Factors influencing the carotid baroreceptor responses to pressure change in a neck chamber. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51 (suppl. 3), 347s-349s (1976).
- 27) **Barcroft, H., Brod, J., Hejl, Z., Hirsjarvi, E. A. & Kitchin, A. H.** : The mechanism of the vasodilatation in the forearm muscle during stress (mental arithmetic). *Clin. Sci.*, 19, 577-586 (1960).
- 28) **Caraffa-Braga, E., Granata, L. & Pinotti, O.** : Changes in blood-flow distribution during acute emotional stress in dogs. *Pflugers Arch.*, 339, 203-216 (1973).
- 29) **Bahlman, J., Brod, J., Pretschner, P. & Hubrich, W.** : Acute effects of labetalol on hemodynamics and response to emotional stress in hypertensive patients. p99-109. *In Hypertension Mechanism and Management*, T. Philip & A. Distler (ed.), Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- 30) **Trap-Jensen, J., Clausen, J. P., Hartling, O. J., Suendsen, T. L. & Krogsgaard, A. R.** : Immediate effects of labetalol on central, splanchnic-hepatic and forearm hemodynamics during pleasant emotional stress in hypertensive patients. *Postgra. Med. J.*, 56 (Suppl. 2), 37-42 (1980).
- 31) **Gobel, F. L., Nordstrom, L. A., Nelson, R. R., Jorgensen, C. R. & Warg, Y.** : The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*, 57, 549-556 (1978).
- 32) **Nyberg, G., Graham, R. M. & Stokes, G. S.** : The effects of mental arithmetic in normotensive and hypertensive subjects, and its modification by  $\beta$ -adrenergic receptor blockade. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 4, 469-474 (1977).
- 33) **Smith, E. E., Guyton, A. C., Manning, R. P. & White, R. J.** : Integrated mechanisms of cardiovascular response and control during exer-

cise in the normal human, p1-33. *In Exercise and Heart Disease*. E. H. Sonnenblick & M. Lesch (ed.). Grune & Stratton, New York, 1977.

- 34) **Clement, D. L., & Shepherd, J. T.** : Regulation of peripheral circulation during muscular exercise, p77-85. *In Exercise and Heart Disease*. E. H. Sonnenblick & M. Lesch (ed.) Grune & Stratton, New York, 1977.
- 35) **Epstein, S. E., Robinson, B. F., Kahler, R. L. & Braunwald, E.** : Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J. Clin. Invest.*, **44**, 1745-1753 (1965).
- 36) **Magometschnigg, D., Bonelli, J., Kaik, G. & Rameis, H.** : Hemodynamic changes in hypertensive patients at rest and during physical exercise before and after acute i. v. administration of bufuralol - HCl or propranolol. *Int. J. Clin. Pharmac., Biopharm.*, **17**, 334-340 (1979).
- 37) **Hines, E. A. & Brown, G. E.** : A standard stimulus for measuring vasomotor reactions; its application in the study of hypertension. *Proc.*

*Staff. Meet., Mayo Clin.*, **7**, 332-335 (1932).

- 38) **Cuddy, R. P., Smulyan, H., Keighley, J. F., Markason, C. R. & Eich, R. H.** : Hemodynamic and catecholamine changes during a standard cold pressor test. *Am. Heart J.*, **71**, 446-454 (1966).
- 39) **Greene, M. A., Boltex, A. J., Lustig, G. A. & Rogow, E.** : Circulatory dynamics during the cold pressor test. *Am. J. Cardiol.*, **16**, 54-64 (1965).
- 40) **Boyer, J. T., Fraser, J. R. E. & Doyle, A. E.** : The hemodynamic effects of cold immersion. *Clin. Sci.*, **19**, 539-550 (1960).
- 41) **Andrén, L. Hansson, L.** : Circulatory effects of stress in essential hypertension. *Acta Med. Scand.*, (suppl.), **646**, 69-72 (1981).
- 42) **Murakami, E., Hiwada, K. & Kokubu, T.** : Pathphysiological characteristics of labile hypertensive patients determined by the cold pressor test. *Jap. Circ. J.*, **44**, 438-442 (1980).
- 43) **Holland, O. B. & Kaplan, N. M.** : Propranolol in the treatment of hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **294**, 930-936 (1976).

**Modifications of Hemodynamic Changes during Various Stresses in Patients with Essential Hypertension by Acute Beta-adrenergic Blockade** Yoshiharu Yamamoto, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - *J. Juzen Med. Soc.*, **92**, 322-333 (1983)

**Key words:** essential hypertension, stress, hemodynamics, beta-adrenergic blockade, propranolol.

#### Abstract

Hemodynamic changes during various stresses and their modifications by acute beta-adrenergic blockade were investigated in 19 patients with mild to moderate essential hypertension. Stresses were given by mental arithmetic, bicycle ergometer exercise on supine position and ice-water immersion of one foot (cold stimulus). Acute beta-adrenergic blockade was performed by infusing propranolol intravenously (0.2mg/kg). Intra-arterial pressure was monitored continuously and cardiac output was measured by the dye-dilution technique using cuvette. At rest, beta blockade reduced heart rate (HR) and cardiac index (CI), but the mean arterial pressure (MAP) was not altered because of an increase in total peripheral resistance index (TPRI). Mental arithmetic increased MAP, HR, and CI without changing TPRI. Beta blockade abolished the increases in HR and CI, but did not inhibit the increase in MAP because of a concomitant increase in TPRI. Exercise increased MAP, HR, CI and stroke index and decreased TPRI. After beta blockade the increase in MAP was small because HR and CI were increased only slightly and TPRI was reduced. Cold stimulus caused a pressor response with increases in HR, CI, and TPRI.

Beta blockade did not affect this pressor response because increases in HR and CI were not altered. When the patients were divided into three groups according to CI at rest, mental arithmetic and cold stimulus induced pressor response by increasing TPRI in the high CI group and by increasing CI in the low CI group. Beta blockade attenuated the pressor responses during mental arithmetic and cold stimulus by decreasing CI in the low CI group, but not in the high and normal CI groups because of greater increases in TPRI. The patterns of exercise-induced hemodynamic changes were not different among the three groups. Beta blockade reduced the pressor response during exercise by decreasing TPRI in the high and normal CI groups and by decreasing CI in the low CI group. These results indicate that hemodynamic patterns during mental arithmetic and cold stimulus are diverse, whereas those during exercise are rather uniform. Acute beta blockade reduces a pressor response during exercise irrespectively of the hemodynamic patterns at rest. During mental arithmetic and cold stimulus, the effects of beta blockade on the pressor response might not be expected in the patients with normal to high cardiac output at rest.