自律神経と不整脈

β 遮断薬による心臓突然死の予防

池田隆徳

β 遮断薬は、 Na^+ あるいは K^+ チャネル遮断作用を有する狭義の抗不整脈薬に比べて、不整脈に対する作用効果は弱い。しかし、交感神経活動の緊張緩和や頻拍時の心拍数減少などの二次的な効果を有するため、不整脈治療に使用される頻度は高い。また、狭義の抗不整脈薬は強力な不整脈抑制作用を有する反面、心収縮力低下や危険性の高いほかの不整脈を惹起することがあり、この点においても β 遮断薬は重篤な副作用の発現が比較的少なく、使用しやすい薬物といえる。さらに不整脈領域では、持続性心房細動・心房粗動のレートコントロール目的での使用頻度が最も高く、交感神経緊張が関与する心室不整脈の抑制や予防、心不全や心筋梗塞患者の心臓突然死の予防目的でも広く用いられている。 β 遮断薬には経口薬のみならず静注薬もあり、急性期の心室不整脈の管理においてなくてはならない薬物となっている。心室不整脈の薬物治療の中心はⅢ群抗不整脈薬であるが、それが無効である症例に対しては、 β 遮断薬が有効であることが多い。

(心電図, 2016 ; 36 : 64 ~ 73)

I. はじめに

心臓突然死の多くは、心室細動や心室頻拍などの致死性心室不整脈により生じる。そのため、心臓突然死を予防するには、これらの不整脈を抑制するよりほかはない。心室不整脈の抑制には、主にアミオダロンやニフェカランのようなⅢ群抗不整脈薬が使用されるが、ガイドラインでは β 遮断薬も有用で

あるとされており、その有用性を示すエビデンスも数多く報告されている。

本稿では、まず不整脈治療において使用する場合の β 遮断薬の作用機転と期待される薬理作用について、次いでこれまでの臨床研究の結果を交えながら、心室不整脈の管理と心臓突然死の予防における β 遮断薬の選択基準や使い方について概説する。

II. β 遮断薬の電気生理学的作用機転

心臓における交感神経の活性化は、不整脈の発現や心不全の悪化をもたらすことが知られている(図1)。交感神経が活性化すると、交感神経終末から遊離するノルアドレナリンが各領域の心筋細胞の β 受容体に結合する。これにより、細胞内のGタンパクお

Keywords

- β 遮断薬
- 心臓突然死
- 抗不整脈作用
- 自律神経

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野
(〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1)

Prevention of Sudden Cardiac Death Using β -Blockers
Takanori Ikeda

図 1
交感神経活性化による細胞レベルでの受容体を介した作用機転
G：Gタンパク、PKA：プロテインキナーゼ A

よびアデニル酸シクラーゼが活性化され、環状アデノシンリン酸(cyclic adenosine monophosphate：cAMP)濃度が上昇する。cAMPはリン酸化酵素の活性化を介して、 Ca^{2+} チャネルからの Ca^{2+} の流入を増大させるとともに、筋小胞体の機能を向上させ、心収縮力の増強と心拍数の上昇に寄与する¹⁾。心収縮力の増強と心拍数の上昇は、心筋を疲弊させる重要な要因であるため、その結果として不整脈の発現や心不全の悪化を助長することになる。β遮断薬を投与した場合、このカスケードが遮断されるため、心不全や不整脈の改善につながると考えられる。

このような細胞レベルでの受容体を介した作用機転とは別に、β遮断薬は心房あるいは心室筋細胞に対して間接的に作用することが知られている。β遮断薬によって洞結節と房室結節の伝導が抑制されると、心筋の活動電位持続時間(action potential duration：APD)が延長する。APDの短縮は不整脈の持続に関与するリエントリーの重要な成立要因であるため、β遮断薬でAPDを延長させれば、リエントリーの成立が困難となり、ひいては持続性不整脈の抑制につながると考えられる。

Ⅲ. 不整脈治療において期待される作用

β遮断薬は本来、β受容体を遮断することによって交感神経活動を低下させ、薬理学的効果を発揮する薬物である。しかし近年、β遮断薬は様々な作用を併せもつことが知られるようになり、不整脈の抑制あるいは心臓突然死の予防においても使用されている。

表1に示すように、β遮断薬は様々な作用を有するが、不整脈治療においては、①β受容体遮断作用の強度、②心臓(β_1)選択性、③内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity：ISA)の有無、が重視される²⁾。心機能低下(心不全合併)患者では、脂溶性の有無も重要な要因となる。脂溶性の薬剤は、心保護作用(生命予後の改善)効果を期待することができる。以前、重要視された Na^+ あるいは K^+ チャネル遮断による膜安定化作用(membrane stabilizing activity：MSA)は、通常の使用量では発現しないため、現在では考慮されなくなっている。

不整脈治療には、β受容体遮断作用が強く、 β_1 選択性が高く、ISAがない薬剤が理想的である。いうまでもなく、β受容体に対する遮断力が高ければ、それだけ交感神経活動の緊張緩和が期待でき

る。しかし、これを左右するのがISAの有無であり、ISAが存在すると、心拍数の調節や不整脈の抑制に対する効果は期待できない。β遮断薬を投与すると、心拍数の減少と心収縮の抑制が生じるが、β₁受容体の選択性が高い薬剤ほど、心拍数減少が心収

縮抑制よりも強く現れる傾向にある。そのため、頻脈性不整脈の治療については、心臓(β₁)選択性もISAと同等に重要な要因となる。

IV. 心臓突然死予防におけるβ遮断薬の位置づけ

近年に発刊された欧州心臓病学会のガイドライン³⁾、あるいは過去の米国心臓協会／米国心臓病学会／欧州心臓病学会のガイドライン⁴⁾を見ても、心室不整脈の管理および心臓突然死の予防におけるβ遮断薬の位置づけは高いことがわかる。薬物として推奨されているのはβ遮断薬とⅢ群抗不整脈薬のみであり、しかもβ遮断薬はⅢ群抗不整脈薬よりも優先順位が高くなっている。その理由を図2に示した。

持続する心室不整脈(持続性心室頻拍、心室細動)のメカニズムは、主に旋回興奮(リエントリー)である。このリエントリーを抑制するには、K⁺チャンネル遮断作用(不応期の延長作用)を中心としたⅢ群抗不整脈薬が適する。そのため、ガイドラインではⅢ群抗不整脈薬を優先的に推奨しているように感じられる。しかし、リエントリーが成立するには、トリガーとなる局所からの巣状興奮(心室期外収縮、非持続性心室頻拍)の存在が必要である。局所巣状興奮のメカニズムは、主に異常自動能(もしくはトリ

表1 β遮断薬で考慮される薬理作用

- ・β受容体の遮断作用(=交感神経刺激抑制)の強さ*
- ・心臓(β₁)選択性*
- ・α受容体遮断作用の有無
- ・内因性交感神経刺激作用(ISA)の有無*
- ・Na⁺/K⁺チャンネル遮断による膜安定化作用(MSA)の有無
- ・脂溶性(=心筋保護作用)の有無*
- ・血管内皮NO増加作用の有無
- ・サイトカイン産生抑制作用の有無
- ・抗エンドセリン作用の有無
- ・抗増殖作用の有無
- ・インスリン抵抗性の改善
- ・電気的リモデリング(=不応期短縮)の抑制
- ・心拍数の減少(洞結節の刺激生成抑制)作用の強さ
- ・房室結節の伝導抑制作用の強さ
- ・心収縮の抑制作用の強さ
- ・降圧作用の強さ
- ・半減期の長さ

*：不整脈治療において重視される作用

図2
心臓突然死の予防においてβ遮断薬を重視する理由

図3 心筋梗塞後患者におけるβ遮断薬群とプラセボ群の予後改善効果を比較したメタ解析
心筋梗塞発症早期にβ遮断薬を導入すると、急性期あるいは長期(慢性期)の予後改善効果が得られる。

[文献5)より引用改変]

図4 心筋梗塞後患者におけるβ遮断薬群とプラセボ群の突然死予防効果を比較した5つの臨床試験のメタ解析

β遮断薬群のほうがプラセボ群よりも突然死の発現率を減少させる。

[文献6)より引用改変]

ガードアクティビティ)であるため、これらを抑制することが、ひいてはリエントリーの成立の抑制につながる。異常自動能を抑制する薬物は、いうまでもなくβ遮断薬である。欧米のガイドラインではこのような考え方にしたがって、まずはβ遮断薬を考慮し、次にⅢ群抗不整脈薬を推奨するような内容になっている。

V. β遮断薬の心臓突然死予防におけるエビデンス

心筋梗塞後、あるいは心不全患者の突然死予防効果におけるβ遮断薬の位置づけは高い。これまで多くの臨床試験によって、そのエビデンスは確立されてきた。図3に、心筋梗塞後患者におけるβ遮断薬とプラセボの予後改善効果を比較したメタ解析の結果を示す⁵⁾。心筋梗塞発症早期にβ遮断薬を導入すると、急性期あるいは長期(慢性期)の予後改善効果が得られることが示されている。図4は心筋梗塞後患者の突然死予防におけるβ遮断薬(メトプロロール)の効果を検証した、5つの二重盲検比較試験のメタ解析の結果である⁶⁾。心筋梗塞後患者全5,474例をβ遮断薬群とプラセボ群に分類して評価したところ、β遮断薬群のほうが突然死の発現率を有意に減少(-42%)させた。図5に心不全患者の突然死予防における効果をβ遮断薬群(メトプロロールまたはビソプロロール)とプラセボ群で比較した、2つの臨床試験(MERIT-HFおよびCIBIS II)のサブ解析の結果を示す^{7), 8)}。両試験とも、β遮断薬群はプラセボ群と比べて突然死の発現を有意に減少させており、その減少率はメトプロロールでは-42%、ビソプロロールでは-44%であった。

Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC)は、植込み型除細動

図5 心不全患者におけるβ遮断薬群とプラセボ群の突然死予防効果を検証した2つの臨床試験のサブ解析

MERIT-HF試験(左)とCIBIS II試験(右)ともに、β遮断薬群はプラセボ群と比較して、突然死の発現率が低い。

〔文献7) 8)より引用改変〕

器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)植込み患者において、β遮断薬、ソタロール、アミオダロン+β遮断薬の3薬間でICD作動率減少効果を検証した臨床試験である(図6)⁹⁾。よく知られたことではあるが、ソタロールはβ遮断薬として分類されることもあれば、抗不整脈薬として分類されることもある薬剤である。また、アミオダロンの抗不整脈効果はソタロールよりも高いが、β受容体遮断作用はソタロールよりも明らかに弱いことも周知の通りである。先に述べたように、欧米では心室不整脈の抑制においてβ遮断作用(β遮断薬)を重視しているため、OPTICによりβ遮断薬に抗不整脈薬を付加すると、さらに心室不整脈が抑制されるか否かを検証した。結果としては、アミオダロン+β遮断薬、ソタロール、β遮断薬の順でICD作動の減少効果があること、β遮断作用に抗不整脈作用を付加するとICD作動が減少することが示された。

図6 ICDが植込まれた患者におけるβ遮断薬を中心とした薬剤のICD作動率を比較したOPTIC試験

β遮断作用に抗不整脈作用を付加すると、ICD作動が減少する。

〔文献9)より引用改変〕

VI. 不整脈治療に適したβ遮断薬と選択基準

β遮断薬(経口)には多くの種類がある(表2)が、これらで不整脈治療に用いられることが多いのは、ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、プロプラノロールである(心不全を合併した不整脈患者であれば、ビソプロロールとカルベジロールのみが保険適応)。これら以外のβ遮断薬は、主に降圧目的で使用されており、不整脈をターゲットとして用いられることは少ない。近年、水溶性の高いβ遮断薬(アテノロールなど)は、心不全患者に使用できず、予後改善効果も期待できないことから、使用頻度が減少している。

特定疾患に限定せず、世界市場において使用頻度の高いβ遮断薬といえばカルベジロールとビソプロロールで、この2剤の薬理作用は両極端である。カルベジロールは心臓(β₁)以外にもβ₂やα受容体に対する作用、さらには多くの付随的な作用を有している薬剤であるため、「マルチβ遮断薬」、ビソプロロールは心臓に対するβ遮断作用のみを有している

表2 不整脈治療に用いる上で考慮すべき経口 β 遮断薬の薬理作用の違い

β 遮断薬	β 遮断力 (プロプラノロール=1.0)	β_1 選択性	ISA	脂溶性	作用時間(時)	付加的効果
アロチノロール	<0.1	—	—	?	9~11	α 遮断
アセブトロール	0.3	○	◎	○	6~7	
ラベタロール	0.3	—	—	—	3~4	α 遮断
ソタロール	0.3	—	—	—	8~10	K^+ チャネル遮断
プロプラノロール	1.0	—	—	◎	3~4	
ナドロール	1.0	—	—	—	12~24	
アテノロール	1.0	○	—	—	8~10	
メトプロロール	1.0	○	—	○	3~4	
ベタキソロール	4.0	○	—	○	12~18	
ピンドロール	6.0	—	◎	○	3~4	
セリプロロール	9.4	○	○	?	4~6	
カルテオロール	10.0	—	○	?	4~6	
カルベジロール	10.0	—	—	◎	7~9	α 遮断+多数
ビソプロロール	10.3	◎	—	○	8~10	

◎：きわめて強い，○：強い，—：弱い，もしくはない

表3 静注用 β 遮断薬の薬物動態の比較

	ランジオロール	エスモロール	プロプラノロール
半減期	4 分間	9 分間	2 時間
β_1/β_2	277	20	0.6

薬剤といっても過言ではないため、「ピュア β_1 遮断薬」と名付けると、両薬剤の違いを容易に理解することができる。両薬剤の最も大きな違いは心拍数の減少効果であり、ビソプロロールのほうがカルベジロールに比べて圧倒的に高い。

緊急時の不整脈治療において、静注用の β 遮断薬が使用される場合がある。現在、日本で使用可能な静注用 β 遮断薬は、ランジオロール、エスモロール、プロプラノロールの3剤であり、これらの薬物動態は大きく異なる(表3)。

近年、 β_1 選択性が高く、半減期が極めて短い静注用 β 遮断薬ランジオロールが注目されている。交感神経活動の亢進で心室頻拍や心室細動などの危険な不整脈が頻発する病態をelectrical stormとよぶが、このelectrical stormの抑制にランジオロール

が有効であることが示されている(図7)¹⁰⁾。Electrical storm時に β 遮断薬を使用する場合、即効性があり、心臓(β_1)選択性の優れた静注薬が必要となる。即効性がなければ、すぐに不整脈を抑制することができず、 β_2 遮断作用を有する薬剤では気管支攣縮による呼吸不全を悪化させ、血管拡張による血圧低下を助長する可能性がある。これらを回避できる薬剤がランジオロール(超短時間作用型 β_1 選択的遮断薬)である。日本循環器学会の不整脈薬物治療に関するガイドラインにおいても、electrical stormの抑制に(静注用)Ⅲ群抗不整脈薬と並列して、 β 遮断薬が推奨されている(図8)¹¹⁾。

図 7

electrical storm をきたした心疾患患者に対するランジオロールの効果を検証した臨床研究

静注用 III 群抗不整脈薬抵抗性の electrical storm に対してランジオロールを用いると、最終的に 60% の患者を救命することが可能であった。

〔文献 10) より引用改変〕

図 8

持続性心室頻拍の再発予防

*：基礎疾患がある例でもカテーテルアブレーションの有効例がある。

**：ソタロールまたはアミオダロン + β遮断薬で作動の減少が図れる。

#：心不全例で有用

〔文献 11) より引用〕

Ⅶ. β遮断薬が心室不整脈の抑制に奏功した症例の呈示

症例は 23 歳の男性。数ヵ月前から通勤途中や日中活動時に動悸を自覚するようになった。安静で消失することから様子を見ていた。朝方、歩行中に出現した動悸が治まらず、冷汗を伴うようになったため、救急外来を受診した。そのときに記録された 12 誘導心電図により(図 9)、頻拍レート 184/分の持続性心室頻拍が認められた。左脚ブロック + 右軸

偏位型の心室頻拍であったことから、起源は右室流出路近傍と推察された。循環動態は保たれていたものの、症状が強かったことから、静脈麻酔下で電氣的カルディオバージョンによる停止が試みられた。頻拍は一旦停止したが、その後も心室期外収縮の頻発、あるいは非持続性心室頻拍の出現が認められたため、アミオダロンの点滴静注が開始された。24 時間ホルター心電図で不整脈の出現状況を観察したところ、日中に持続性心室頻拍を含む心室不整脈が頻回に出現するものの、夜間睡眠中にはほぼ消失す

図 9
発作時の12誘導心電図記録
頻拍レート 184/分の持続性心室頻
拍が記録されている。

図 10 ソタロール投与前後でのホルター心電図における心室不整脈減少効果の比較
上段：投与前，下段：投与後．日中に頻回に出現していた心室不整脈がソタロール投与後，ほぼ完全に消失しているのがわかる．

ることが観察された(図 10 上段)。そのため、心室不整脈の出現には交感神経の緊張が深く関与していると考えられた。アミオダロンの点滴静注に替えて、Ⅲ群抗不整脈薬で強力な β 遮断作用を併せもつソタロールの経口投与を開始した(180 mg/日)。その結果、心室不整脈は心室期外収縮を含めてほぼ完全に消失した(図 10 下段)。

このように交感神経の緊張が関与する心室不整脈には、 β 遮断薬もしくは β 遮断作用を併せもつ抗不整脈薬が有効であると考ええる。

VIII. おわりに

致死性の高い心室不整脈による心臓突然死の予防において、ICDが有用であることはいうまでもない。しかし、ICDの補助的な治療あるいは心室不整脈(心臓突然死)の抑制において、薬物治療が選択されることも多い。交感神経活動の亢進が関与する心室不整脈の抑制には β 遮断薬が有用であり、Ⅲ群抗不整脈薬とともに考慮されるべき薬物といえる。

〔文 献〕

- 1) Lindemann JP, Watanabe AM : Sympathetic control of cardiac electrical activity. Cardiac electrophysiology : From cell to bedside (Zipes DP, Jalife J) , Saunders, Philadelphia, 1990 ; 277 ~ 283
- 2) Singh BN : Beta-blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. Cardiac electrophysiology : From cell to bedside (Zipes DP, Jalife J) , 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995 ; 1317 ~ 1330
- 3) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ : 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) . Eur Heart J, 2015(online publication)
- 4) European Heart Rhythm Association ; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL ; American College of Cardiology ; American Heart Association Task Force ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines : ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol, 2006 ; 48 : e247 ~ e346
- 5) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK ; American College of Cardiology ; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ; Canadian Cardiovascular Society : ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) . Circulation, 2004 ; 110 : e82 ~ e292
- 6) Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger Cats V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneckblick EH : Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality : pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J, 1992 ; 13 : 28 ~ 32
- 7) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) . Lancet, 1999 ; 353 : 2001 ~ 2007
- 8) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. Lancet, 1999 ; 353 : 9 ~ 13
- 9) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH ; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators : Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for

prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators : the OPTIC Study : a randomized trial. JAMA, 2006 ; 295 : 165 ~ 171

- 10) Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Yusu S, Yoshino H : Effects of landiolol, an ultra-short-acting β_1 -selective blocker, on electrical storm refractory to

class III antiarrhythmic drugs. Circ J, 2010 ; 74 : 856 ~ 863

- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)：不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版). (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf) (2016年2月閲覧)