特集

「循環器系薬剤のトレンド2」

 β 遮断薬（経口薬）

樋口 義治

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

 β -Blockers

Yoshiharu HIGUCHI

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

The effectiveness of β -blockers in the management of chronic heart failure has been widely validated. Patients with simple hypertension are not good candidates for β -blockers. β -blockers should be used for complicated cardiovascular diseases, including coronary artery disease, heart failure, and arrhythmia.

Key words: β blocker, heart failure, ventricular arrhythmia, cardiovascular continuum

ベータ遮断薬, 心不全, 心室性不整脈, 心血管系イベント連鎖

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2014; 73 (1): 20–21)

はじめに—最近の適応

β 遮断薬は降圧薬として分類されているが, 単純に降圧目的の使用は減少している。現在では, 慢性心不全治療と抗不整脈目的での使用が主流である。日本高血圧学会 2009 年版高血圧治療ガイドラインでも心疾患（心不全, 頻脈, 狭心症, 心筋梗塞後）を合併した高血圧に対しては積極的な適応が示されている。

慢性心不全, 不整脈への使える β 遮断薬とは

β 遮断薬は 1966 年のプロプラノロール（インデラル[®]）の承認・発売に始まり, 以来非選択性 β 遮断薬, 内因性交感神経刺激作用 (ISA) のないもの, β_1 選択性, $\alpha\beta$ 遮断薬が開発され臨床導入された。最近の使用は臨床効果の高い数種類へと絞られてきている。 β 遮断薬の Prichard 分類（表）では, まず β_1 選択性および α 遮断作用の有無によってまず分類し, ISA の有無によってさらに分ける。さらに水溶性／脂溶性の分類があり, 脂溶性 β 遮断薬は血液脳関門を通過するので心臓だけではなく, 中枢性に交感神経系の活性亢進を抑制すること

が期待できる。慢性心不全に対して使用する場合には ISA がなく, 長時間作用型であることが絶対条件となる。慢性心不全治療薬としての β 遮断薬の地位は, 1990 年代半ばからの大規模臨床試験によって確立された。有効性が示された薬剤は 3 つ, ビソプロロール（メインテート[®]）, カルベジロール（アーチスト[®]）, メトプロロールである。メトプロロールは海外での試験ではコハク酸塩であるが, 本邦では酒石酸塩（セロケン[®]）が発売されていて半減期の違いがある。本邦で使用可能なものはメインテート, アーチストの 2 剤である。アーチストは β_1 非選択性であるが, α 遮断作用を併せ持つ。一般に β 遮断薬を使用すると相対的に α 作用が強くなるために代謝系（糖代謝, 脂質代謝）への悪影響が懸念されるが, α 遮断作用を追加しておくことでこれらのある程度回避できる。いわゆるメタボリックシンドロームが心血管系の大きなリスクと認識されている今日では, 代謝系に悪影響しないことは大きな利点。慢性心不全治療薬として $\alpha\beta$ 遮断薬のアーチストがよく使用されるが, エビデンスの蓄積以外にも好ましい特性がある。あまり

表 主要な β 遮断薬の Prichard 分類

	一般名	主要商品名	一日投与回数	ISA	水溶性／脂溶性
I 類 非選択性	プロプラノロール	インデラル	3	—	脂溶性
	カルテオロール	ミケラン	3	++	水溶性
II 類 β_1 選択性	アセブトロール	アセタノール	1	+	脂溶性
	セリプロロール	セレクトール	1	+++	水溶性
	メトプロロール	セロケン	3	—	脂溶性
	アテノロール	テノーミン	1	—	水溶性
	ビソプロロール	メインテート	1	—	水溶性
	ベタキシロール	ケルロング	1	—	脂溶性
	カルベジロール	アーチスト	1	—	脂溶性
III 類 $\alpha\beta$ 遮断	アモスラロール	ローガン	2	—	水溶性
	アロチノロール	アルマール	2	—	水溶性

Effect of β blockers in the progress of CV Continuum

図 基本的に加齢により continuum は進行し、喫煙・炎症・酸化ストレスにより加速する。continuum の進行には交感神経活性の亢進が深くかかわっている。

心拍数を下げないので、いわゆる β 遮断薬らしさはメインテートに譲る。

β 遮断薬が心不全に効く理由として、最近では心筋細胞内カルシウムハンドリングの改善が注目されている¹⁾。アーチストにおいては筋小胞体上でカルシウムの放出を調整するタンパク質である Ryanodine receptor の開放時間を短縮し細胞質内への calcium leak を抑制することが示されている²⁾。

不整脈，特に心室性不整脈に対しては β 遮断薬により交感神経活性を抑えることが有効である．さらに前述のように心筋細胞内カルシウムハンドリングを改善し，心筋細胞内 calcium overload（カルシウム過負荷）を抑制することにより致死的不整脈予防につながるとされる．頻拍発作の抑制のみが目的であれば，どの β 遮断薬を使っても問題はない．しかし危険な致死的心室性不整脈は低心機能患者に合併することを考えると，アーチストとメインテートを選択するのがよいと考えられる．

CV continuum の流れの中での β 遮断薬の位置づけ

CV continuum (Cardiovascular disease continuum) の概念は心血管系危険因子（高血圧，脂質異常症，糖尿病，メタボリックシンドロームなど）を出発点として動脈硬

化、心筋虚血、組織障害が出現し、病態が複雑になっていくにつれて左室リモデリング、末期心不全、末期臓器障害に至るという一連の流れである³⁾。Continuum の進行の過程には神経体液性因子の活性化、特に内因性交感神経活性の亢進がある。β遮断薬はそれを抑制する方向へ働くので、Continuum の病態が複雑化する前からβ遮断薬は有効である（図）。心筋梗塞や心不全の発症はContinuum の中でみると終末像であり、ガイドライン通りに心不全発症後や心筋梗塞発症後早期にβ遮断薬を投与しても実は too late であることを理解しなければならない。それでも“better late than never”と大規模臨床試験は教えてくれている。

文 献

- 1) Doi M, Yano M, Kobayashi S, et al. Propranolol prevents the development of heart failure by restoring FKBP12.6-mediated stabilization of ryanodine receptor. *Circulation* 2002; **105**: 1374–1379.
- 2) Zhou Q, Xiao J, Jiang D, et al. Carvelilol and its analogs suppress arrhythmogenic store overload—induced Ca^{2+} release. *Nature Medicine* 2011; **17**: 1003–1009.
- 3) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes. *Circulation* 2006; **114**: 2850–2870.