

薬剤紹介

カルベジロール

安達 仁*

はじめに

カルベジロールはドイツのペーリンガー・マンハイム社で開発された α_1 遮断による血管拡張作用を併せ持つ非選択制の β 遮断薬であり^{1,2)}、本邦では1993年5月に第一製薬より商品名アーチストとして発売された。当誌ではすでに1994年にカルベジロールの基礎的な内容について詳細に報告した³⁾。しかしその後、カルベジロールに関する知見が集積するにつれて、本剤は単に血圧を下げ、心筋酸素消費量を抑制させる薬物ではないことがわかってきた。特に動脈硬化および心不全に対する効果は特筆に値する。

近年の虚血性心疾患の治療法の進歩はめざましく、特に冠動脈形成術を代表とする coronary intervention の技術や器具の進歩はとどまるところを知らない。しかし、常に臨床医を悩ませ、未だ解決されていない問題の一つに再狭窄がある。血管内皮細胞あるいは平滑筋細胞が増殖し、intervention 後約3カ月で30%が再狭窄する。カルベジロールは、この血管壁細胞の異常増殖に少なからぬ影響を有していることがわかってきた。本稿では、血管壁構成細胞の異常増殖におよぼすカルベジロールの影響について概説する。

一方、心不全は、いうまでもなく、心機能が低下して酸素供給が不足した状態になる症候群であるが、血行動態の悪化、ホルモン環境の変化、さらに心筋細胞数の減少等、心不全が発生し悪化するまでにはさまざまな要素が関与している。そしてその各病態に対する効果をカルベジロールは擁している。本号ではカルベジロールの慢性心不全に対する効果についても概説する。

生化学的特性 (抗酸化作用)

カルベジロールおよびその代謝物は抗酸化作用を有する。その主な治験の要約は以下のとおりである。

- ① カルベジロールは電子捕捉付加体形成反応を直接阻害する。血管内皮細胞を電子スピン捕捉剤である2-methyl-nitrosopropane (MNP) や5,5-dimethylpyrroline-1-oxide (DMPO) とカルベジロールとともにインキュベートし、電子常磁性共鳴スペクトル測定により検討すると、カルベジロール存在下では濃度依存的に電子捕捉付加体形成が抑制されていることが示された(図1)⁴⁾。この現象はプロプラノロールや他の β 遮断薬では現在までのところ観察されていない。
- ② カルベジロールは心筋細胞膜において、化学物質 (DHF/Fe³⁺-ADP, Fe²⁺+vitamin C) ・酵素 (キサンチン, キサンチン酸化酵素) ・マクロファージ・血管内皮細胞・平滑筋細胞などによって生成されるO₂ラジカルによる過酸化脂質生成を阻害する⁵⁾。
- ③ O₂ラジカルから血管内皮細胞と平滑筋細胞を保護する⁶⁾。
- ④ O₂ラジカルに接触したLDLが酸化LDLに変化することを阻害する⁷⁾。
- ⑤ 活性化した好中球からのスーパーオキシドイオン (O₂⁻) の放出を抑制する⁸⁾。
- ⑥ カルベジロールは、ビタミンEと比べて約10倍抗酸化作用が強い。カルベジロールの代謝産物 (おそらくSB-209995) は特に強力な抗酸化物であり、カルベジロールそのものの30から80倍、ビタミンEの1000倍の抗酸化作用をもっている⁹⁻¹¹⁾。
- ⑦ カルベジロールは、神経細胞を *in vitro* にお

*群馬県立循環器病センター

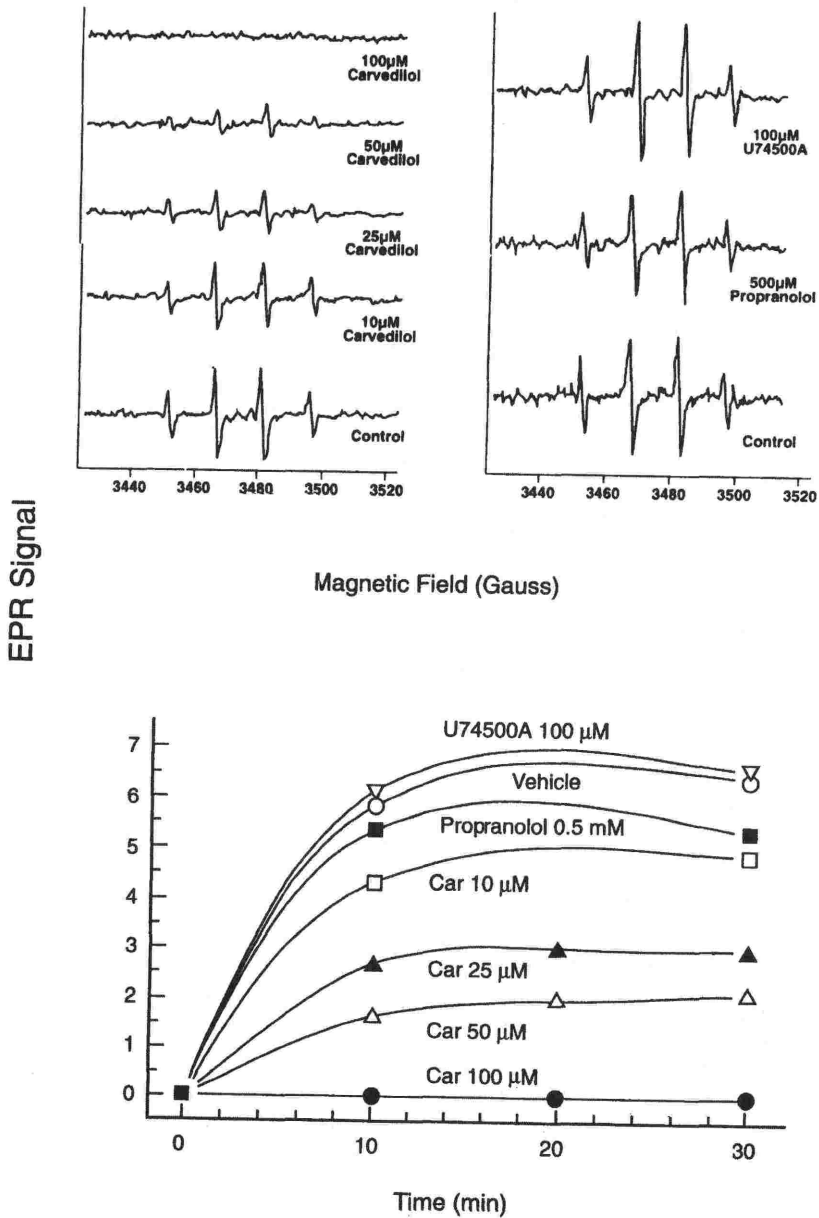


図1 DMPOのDHF/Fe³⁺-ADP（スーパーオキシド・水酸化ラジカル生成系）とインキュベートした時の電子常磁性共鳴スペクトル（EPR）. カルベジロールは濃度依存的にDMPOの電子負荷を抑制し、この効果は実験終了時まで持続した。

いてO₂ラジカルの障害から守り、in vivoにおいては虚血と再灌流による障害から守る¹²⁾。

⑧ 通常、組織や臓器は、酸化ストレスに曝されると、ビタミンEやグルタチオンによる内因性の抗酸化システムが働くが、徐々にこれらは消費されてしまう。カルベジロールはこの内因

性抗酸化システムを保護する¹³⁾。

⑨ 血管内皮細胞は虚血再灌流や高コレステロール状態などになると、機能が低下し、一酸化窒素(NO)による血管拡張反応が低下するが、カルベジロールはそれを保護する^{14,15)}。

⑩ 高脂血症動物において、カルベジロールは

peroxynitrite (ONOO⁻) による細胞障害を阻止し、血中グルタチオンレベルを増加せしめ、一酸化窒素産生能を亢進させることによって血管拡張能を保護する¹⁶⁾。

- ① ヒトにおいてもカルベジロールは25 mg/day で治療された場合に抗酸化作用を示すことが証明されている。すなわち、LDL 酸化を抑え、抗酸化 LDL 抗体の減少を抑制する¹⁷⁾。

以上のごとく、カルベジロールは様々な抗酸化作用を有するが、臨床上特記すべき作用は、O₂ラジカルによる血管内皮細胞の傷害を抑えて血中コレステロールや単球などの細胞内進入を抑制する作用と、酸化 LDL を阻害して単球からマクロファージ・泡沫細胞への変化を阻害する作用であろう。これらはアテローム硬化巣の発生・進展に対するカルベジロールの予防効果といえよう。

また、心筋細胞がカルベジロールの抗酸化作用により保護されている点も看過できない。慢性心不全における心筋細胞数の減少は、後述のごとく、アポトーシスによるものが多いと思われるが、一部は、過酸化物質による心筋の壊死が原因であり、この点でもカルベジロールは不全心の細胞数減少を抑制している可能性がある。

さらに、慢性心不全における血管拡張能の低下は、心機能をさらに低下させる因子になるとともに、労作時呼吸困難感や易疲労感という自覚症状を発現させるうえで極めて重要な病態である。すなわち、骨格筋における血管拡張不全は酸素供給不全を招き、易疲労感を導く。また、肺における血管拡張不全は換気血流不均等分布の増大を引き起こし、労作時息切れ感の原因となっている。慢性心不全の場合、肺血管の拡張不全は一酸化窒素産生不足に由来すると考えられている¹⁸⁾が、カルベジロールが過酸化物質から血管内皮細胞を保護して一酸化窒素産生能を保持し、血管拡張能を維持するという作用は、慢性心不全の治療の上で極めて有用である。

血管保護作用

カルベジロールは、上記のごとく、抗酸化作用による血管機能保護作用の他に、何らかの機序で血管平滑筋細胞の増殖を抑制することも報告されている¹⁹⁾。ラットの頸動脈をバルーン・カテーテルで障害して動脈硬化をつくるモデルは、ヒトに

おける PTCA (経皮的冠動脈形成術) 後の再狭窄をシミュレートするモデルと考えられる。このモデルで、カルベジロールは、バルーン血管形成術数日後に起こる内膜新生と血管狭窄を抑制した (図2)²⁰⁾。カルベジロールのこの効果は、他の実験結果より降圧作用によるものではなく、またβ遮断作用によるものでもα遮断作用によるものでもないといわれており、カルベジロール特有の作用であると考えられている。そしてこの血管構成細胞増殖阻害能力も他剤に比し、強力であるといわれている。本剤は、この観点からみて、PTCA 等の coronary intervention 後、あるいは施行前から、再狭窄発症予防目的で投与される価値のある薬物と考えられる。この点について、大規模な臨床治験が望まれる。

アポトーシスにおよぼす影響

前述のごとく、慢性心不全の心筋細胞数減少には細胞壊死とともにアポトーシスが重要な役割を担っていることが最近わかってきた。アポトーシスはプログラムされた細胞死であるが、壊死と異なり、炎症を伴わないのが特徴である。化学的・生物学的・生理的な様々な刺激が誘因となることが知られており、O₂ラジカルも誘因の一つであると報告されている²¹⁾。ウサギの虚血再灌流モデルでは心筋にアポトーシスが生じるが、カルベジロールはこの系において、アポトーシス細胞の出現をほぼ完全にブロックした (図3)²²⁾。

TNFα スーパーファミリーの一角である Fas receptor はアポトーシスを引き起こすことが知られているが、カルベジロールは Fas receptor の発現を抑制することにより心筋アポトーシスを抑制している可能性がある²²⁾。そして、抗アポトーシスタンパクである Bcl-2 が虚血状態でもカルベジロール存在下では減少しないこともわかった²²⁾。

この他、SAPK (Stress Activated Protein Kinases) のようなアポトーシスに関与する情報伝達系の作用をカルベジロールが抑制する²²⁾など、少しずつ、アポトーシスに対するカルベジロールの効果が報告されてきつつあり、今後、臨床とどのように結びついてゆくか、さらなる発展が期待される。

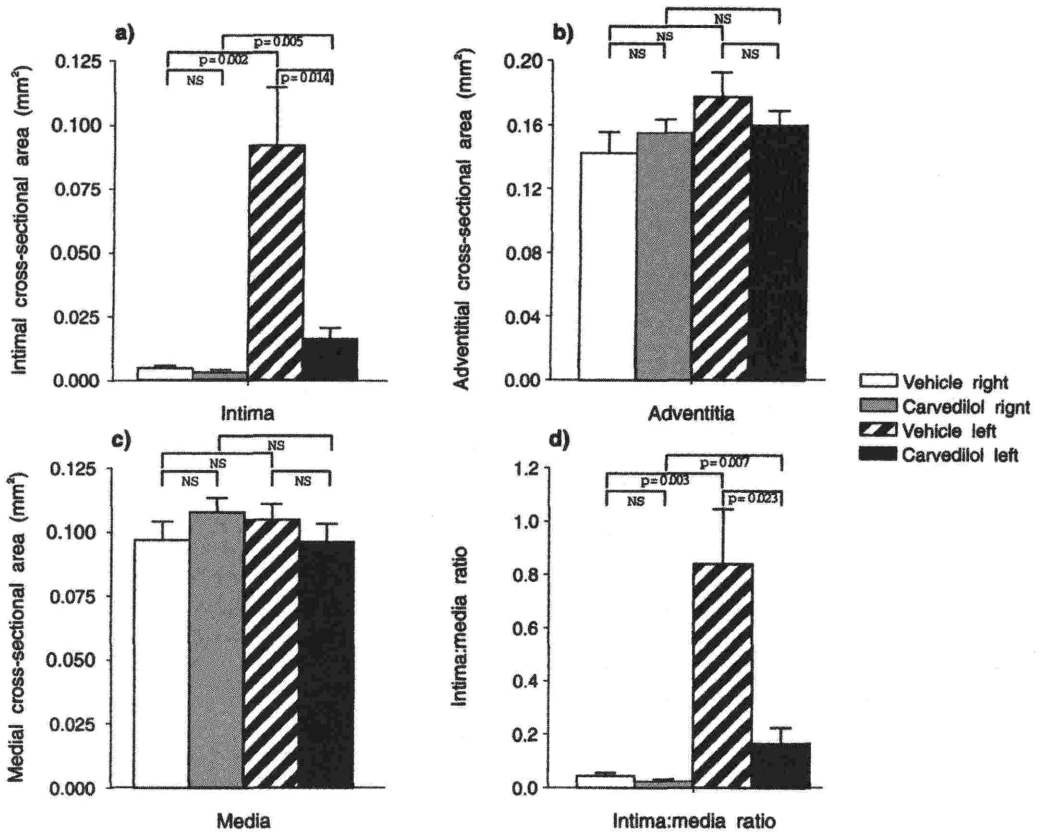


図2 ラット左総頸動脈の a) 内膜 b) 中膜 c) 外膜の断面積。カルベジロールは血管形成術に伴う内膜増殖を抑制し、対側の内膜サイズには影響をおよぼしていないことを示す。

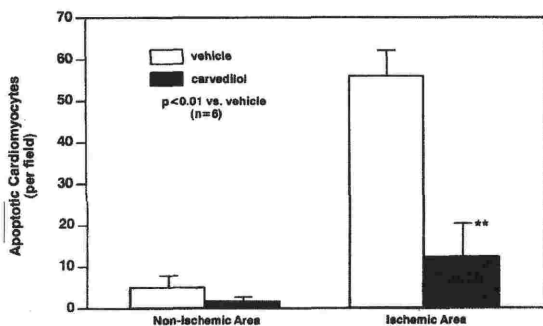


図3 虚血再灌流モデルにおけるアポトーシス細胞におよぼすカルベジロールの影響。カルベジロールはアポトーシス細胞の出現を著明に抑制した。

カルベジロール投与により運動耐容能が改善した拡張型心筋症の一例

以上述べたごとく、カルベジロールは、心不全患者の血管拡張能を維持し、さらに不全心のアポトーシスを抑制する可能性が考えられる。ここで一例、カルベジロールにより運動耐容能が著明に改善した拡張型心筋症患者の例を紹介する。

症例は70歳男性。左室駆出率 (LVEF) 27%。カルベジロールを1997年3月から2.5 mgより開始し、徐々に増量。15 mgで維持量とした。カルベジロール開始前とその1年後に2回 CPX (cardiopulmonary exercise testing: 心肺運動負荷試験) を行った。CPXは自転車エルゴメータを用い、10 watt/min の ramp 負荷を症候限界性におこなった。呼気ガス分析はミナト医科学の AE 280S を用い、breath-by-breath にサンプリングした。

表1に運動耐容能 (AT ($\dot{V}O_2$), AT (watt), peak $\dot{V}O_2$, peak work rate), 運動中の心機能 (peak $\dot{V}O_2/HR$, τ , $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RC point), 呼吸数 (RR), 一回換気量 (TV), 心拍数 (HR), 収縮期血圧 (SBP) の変化を示す。運動耐容能は著明に改善し, より強い負荷に耐えられるようになっていることがわかる。本例では, 同じ負荷量での酸素摂取量が減少するという, 酸素利用効率の改善も生じており, みかけの酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) はあまり増加していない。

運動中の心機能の一つである最高酸素脈 (peak $\dot{V}O_2/HR$) は, β 遮断薬による徐脈効果があるため, 単純に増加したことを評価できないが, その他の心機能の指標である時定数 (τ) と $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RC point は著明に改善していることがわかる。 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RC point は, 換気血流不均等分布が小さいほど少ない値をとり, 心不全患者の場合, 肺血流量の多寡がこのパラメータに影響をあたえる²³⁾。カルベジロール投与により, 肺血管の内皮細胞機能が改善し, 肺血管血流が増加したことが $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RC point の改善につながったものと思われる。

そして, 20 watt 負荷時の呼吸数をみると 30.6回が22.2回と減少し, 同じ労作に対して息切れ感が減少したことがよく理解できる。

おわりに

カルベジロールは高血圧, 狭心症治療薬として発売されたが, 近年, 心不全・動脈硬化にも効果

があることが明らかとなり, その多重作用が注目を浴びている。 β 遮断薬は歴史が古いため, その副作用もよく知られており, そのためにかえって β 遮断薬に異常な恐怖感を抱いて使用を躊躇している場面が多い。しかし, カルベジロールは効果から考えて, 適応があると思われる場面では慎重かつ大胆に処方してもよい薬物なのではないかと考えられる。

文 献

- 1) Eggertsen R : Beta-adrenoceptor blockade and vasodilatation in essential hypertension: Hemodynamic studies at rest and during exposure to stress. *Acta Med Scand* 689 : 1-46, 1984
- 2) Eggertsen R, Sivertsson R, Andren L, et al : Hemodynamic effects of combined beta-adrenoceptor blockade and precapillary vasodilatation in hypertension. *Acta Med Scand* 693 : 115-120, 1985
- 3) 千葉 薫 : 薬剤紹介 カルベジロール. *循環制御* 15 : 316-322, 1994
- 4) Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al : Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 263 : 92-98, 1992
- 5) Yue TL, Liu T, Feuerstein G, et al : Carvedilol: A new vasodilator and β -adrenoceptor antagonist, inhibits oxygen-radical-mediated lipid peroxidation in swine ventricular membranes. *Pharmacol Commun* 1 : 27-35, 1992
- 6) Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, et al : Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension* 22 : 922-928, 1993
- 7) Yue TL, Wang X, Gu JL, et al : Carvedilol, a new vasodilating beta-adrenoceptor blocker, inhibits oxidation of low density lipoproteins by vascular smooth muscle cells and prevents leukocyte adhesion to smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 273 : 1442-1449, 1995
- 8) Yue TL, McKenna PJ, Ruffolo RR, et al : Carvedilol, a new β -adrenoceptor antagonist and vasodilator antihypertensive drug, inhibits superoxide release from human neutrophils. *Eur J Pharmacol* 214 : 277-280, 1992
- 9) Feuerstein R, Yue TL : Carvedilol: A novel multiple action antihypertensive drug that provides major organ protection. *Cardiovasc Drug Rev* 12 : 85-104, 1994
- 10) Yue TL, McKenna PJ, Lysko PG, et al : SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *Eur J Pharmacol* 251 : 237-243, 1994
- 11) Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, et al : Carvedilol, a new vasodilating β -adrenoceptor blocker antihypertensive drug, protects endothelial cells from damage initiated by xanthine-xanthine oxidase and neutrophils. *Cardiol Res* 28 : 400-406, 1994
- 12) Lysko PG, Lysko KA, Yue TL, et al : Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke* 23 : 1630-1636, 1992

表1 カルベジロール投与前後の運動耐容能, 運動中の心機能, 呼吸状態等の変動

		before	after
AT	($\dot{V}O_2$: ml/min/kg)	10.0	10.4
	(watt)	<20	33
peak	($\dot{V}O_2$: ml/min/kg)	14.9	15.3
	(watt)	45	74
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RCP		36.4	35.1
peak $\dot{V}CO_2/HR$	(ml/beat)	6.5	8.3
τ	(sec)	63	27
呼吸数	(n/min)	30.6	22.2
一回換気量	(ml)	900	761
心拍数	(BPM)	125	93
収縮期血圧	(mmHg)	126	104

- 13) Lysko PG, Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr., et al : Carvedilol: A novel multiple action antihypertensive drug (Technical Review). *Pharm News* 2 : 12-16, 1995
- 14) Christopher TA, Yue TL, Feuerstein GZ, et al : Carvedilol, a new β -adrenoceptor blocker, vasodilator and free radical scavenger, exerts an anti-shock and endothelial protective effect in rat splanchnic ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 273 : 64-71, 1995
- 15) Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, et al : Carvedilol, a new β -adrenoceptor blocker antihypertensive drug, protects against free radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 51 : 165-173, 1995
- 16) Ma XL, Lopez BL, Liu GL, et al : Hypercholesterolemia impairs a detoxification mechanism against peroxynitrite and renders the vascular tissue more susceptible to oxidative injury. *Circ Res* 80 : 894-901, 1997
- 17) Maggi E, Marchesi E, Covini D, et al : Protective effect of carvedilol, a vasodilating β -adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 27 : 532-538, 1996
- 18) Adachi H, Nguyen P, Wasserman K, et al : Nitric oxide production during exercise in chronic heart failure patients. *Am Heart J* 133 : 196-202, 1997
- 19) Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH, et al : Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 21 : 221, 1993
- 20) Ohlstein EH, Douglas SA, Sung CP, et al : Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointimal formation following vascular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 6189-6193, 1993
- 21) Feuerstein G, Ruffolo RR Jr., Yue TL : Apoptosis and heart failure. *Trends Cardiovasc Med*, in press, 1997
- 22) Yue TL, Ma XL, Romanic AM, et al : Involvement of stress activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemic/reperfusion induced myocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res*, in press, 1997
- 23) 安達 仁, 種畑昌明, 桜井繁樹ら : \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} , $P_{ET}CO_2$ による心予備能改善の評価. *J Cardiol* 30 Suppl I, 75, 1997