

## β 遮断薬

宮島 栄治\*

β 遮断薬の作用特性と臨床的有用性について大規模臨床研究の成績を中心に解説し、さらに、β 遮断薬の有用性について、ヒトの自律神経活動との関係からも考察を加えてみたい。

### β 遮断薬の作用機序

β 遮断薬は、交感神経活動が亢進した病態では心拍を低下させ心収縮力を抑制するが、亢進していない状態ではその作用が顕著でなく、特に内因性交感神経活性を有する β 遮断薬は心拍数を増加させることが知られている。また、β 遮断薬の降圧作用は、投与初期には心拍出量の低下によるところが大きく、末梢血管抵抗は増加しているが、引き続き降圧時には、末梢血管抵抗が低下あるいは正常化していることが明らかになっている<sup>1,2)</sup>。その末梢血管抵抗の低下は、β<sub>1</sub>受容体遮断によるレニン放出の抑制とアンジオテンシン-アルドステロン系の抑制に由来するものとアンジオテンシン II 濃度の低下と引き続き交感神経活動の低下や交感神経節でのノルエピネフリン放出の低下、さらに、presynaptic β<sub>2</sub>受容体を介するノルエピネフリン放出促進の遮断等が推定されている。

### β 遮断薬の分類

非常に多種類の β 遮断薬が開発されているが、β<sub>1</sub>選択性の有無、内因性交感神経活性 (ISA: Intrinsic Sympathetic Activity) の有無、脂肪親和性の程度、β<sub>2</sub>受容体刺激あるいは α<sub>1</sub>受容体遮断作用による血管拡張作用の有無により大きく分類できる。

### 内因性交感神経活性

内因性交感神経活性に関しては、高齢者における過度の徐脈の予防等多少の意義を認めるが、死亡率という観点から考えると、内因性交感神経活性のない薬物が本来の β 遮断薬の作用目的にかなうと考えられる。心筋梗塞既往患者では、内因性交感神経活性のない β 遮断薬では有意に死亡率が低下するのに対して、内因性交感神経活性を有する β 遮断薬では有意な低下を認めていない (図 1)<sup>3)</sup>。また、大規模臨床研究の成績では、心拍数の低下と死亡率の低下との間に正の相関関係が認められており (図 2)<sup>4)</sup>、内因性交感神経活性のない β 遮断薬の優位性が示唆される。

われわれは、タングステン微小電極を用いてヒトで筋交感神経活動を測定している<sup>5-8)</sup>が、心不全症状を認めない虚血性心疾患あるいは拡張型心筋症群、心不全群および心不全症状を認める拡張

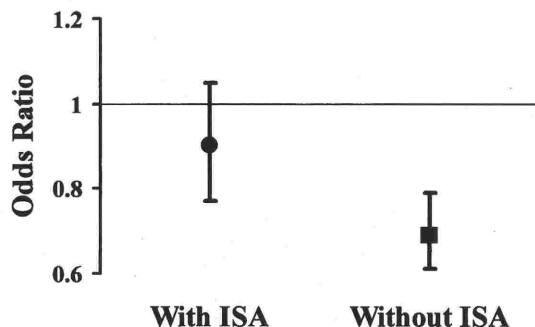


図 1 内因性交感神経活性の有無による死亡率の比較  
内因性交感神経活性を有する (with ISA) β 遮断薬と比べ内因性交感神経活性のない (Without ISA) β 遮断薬投与群で有意に低下していた。(Yusuf S et al, Prog Cardiovasc Dis 1985)

\*横浜市立大学医学部附属浦舟病院第二内科

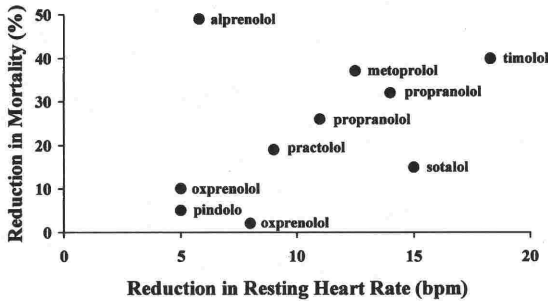


図2  $\beta$ 遮断薬の大規模臨床試験における心拍数の減少と死亡率の低下との関係  
死亡率の低下は心拍数の低下と有意に相関していた (Kjekshus J et al, Eur Heart J 1985)

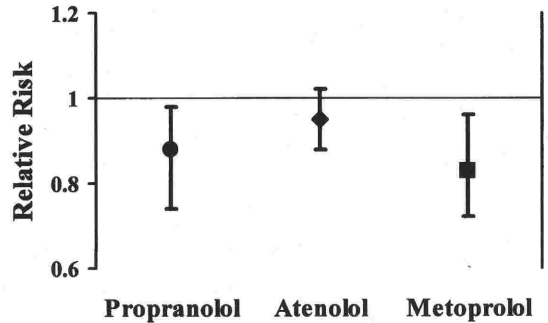


図3  $\beta$ 遮断薬脂肪親和性の違いによる総死亡率の比較  
心筋梗塞後の患者を対象にした $\beta$ 遮断薬治療での相対リスクを示しているが、水溶性の $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬アテノロールは、脂肪親和性の高い非選択性 $\beta$ 遮断薬プロプラノロールおよび $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬メトプロロールのいずれと比較しても高値にとどまっていた (Soriano JB et al, Prog Cardiovasc Dis 1997)

型心筋症群で筋交感神経活動を比較すると、心不全合併群では有意に筋交感神経活動が亢進し、さらに、心拍数と筋交感神経活動が有意に相関していることを明らかにしている<sup>8)</sup>。長期投与時にも、同様に心拍数と筋交感神経活動は相関し、言いかえると、心拍数の低下に伴い筋交感神経活動も低下を認めていた<sup>8)</sup>。

さらに、高血圧の予防、発見、診断、治療に関する米国合同委員会の第6次報告 (JNCVI) でも、再梗塞や心突然死を減らすため、心筋梗塞後は内因性交感神経活性のない $\beta$ 遮断薬を使用すべきとしている<sup>9)</sup>。

### 脂肪親和性

脂肪親和性 (lipophilicity) の低い程、すなわち親水性 (hydrophilic) な特性を持つと腎排泄依存的となり、脂肪親和性が高いほど肝代謝依存的になるが、これは、中枢性の有益な作用、交感神経遮断作用の程度と相関し、そのことはまた、中枢性の副作用の程度とも相関することを示している。しかし、親水性のアテノロールは、脂肪親和性の高いプロプラノロールやメトプロロールに比べて死亡率を低下させ難いことが明らかになり (図3)、死亡率という観点からは脂肪親和性の $\beta$ 遮断薬の優位性が明らかになっている<sup>10)</sup>。

### $\beta_1$ 選択性

$\beta_1$ 受容体を介する反応が、心・血管系、特に心臓・腎臓では血圧や心拍数を上げるために重要な役割を果たしているのに対して、 $\beta_2$ 受容体を

介する作用は、血管や気管支の拡張作用や膵臓でのインスリン分泌等の有益な作用が多いことから、 $\beta_1$ 選択性の強い $\beta$ 遮断薬が望ましいと考えられてきていた。しかし、シナプス前 $\beta_2$ 受容体を介するノルエピネフリンの分泌促進作用等のため、 $\beta$ 受容体非選択性の $\beta$ 遮断薬による $\beta_2$ 受容体遮断の有益性が、心不全に対する $\beta$ 遮断薬治療の成績から示唆されてきている。

従来、心不全患者での $\beta$ 遮断薬の有用性の一部は、 $\beta_1$ 受容体の up regulation によると考えられてきた。しかし、 $\beta_1$ 選択的なメトプロロールと $\beta$ 受容体非選択的なカルベジロールによる $\beta$ 受容体の up regulation の程度について比較した成績では、 $\beta_1$ 選択性のあるメトプロロール投与時のみ up regulation が発現していたにもかかわらず (図4)<sup>11)</sup>、心臓でのノルエピネフリン spill over に対する影響を比較した成績では、少なくとも spill over を減らす作用は、 $\beta_1$ 選択的なメトプロロールに比べ非選択的なカルベジロールが優れていたことが明らかになり (図5)<sup>12)</sup>、 $\beta$ 受容体の down regulation あるいは up regulation の機序とその臨床の意味も従来考えられていたほど単純なものではないと考えられるようになってきている。さらに、非選択的 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールの心不全に対する大規模臨床研究の成績は、 $\beta_1$ 選択性のあるメトプロロールの成績に勝るとも劣らないことが明らかになってきている<sup>13)</sup>。

末梢血管拡張作用

末梢血管拡張作用は、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用あるいは $\beta_2$ 受容体作用を有する $\beta$ 遮断薬により主に発現することが知られている<sup>14</sup>。特に、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用を併せ持つことにより、脂質、糖代謝異常をきたし難く、その有用性が示唆されている。 $\alpha_1$ 受容体遮断作用のあるカルベジロールでは、高血圧患者で $\beta$ 遮断薬投与初期に見られる

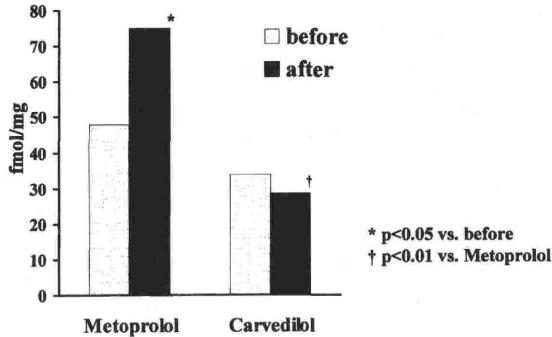


図4 不全心筋 $\beta$ 受容体数におよぼす $\beta_1$ 選択性の有無による影響  
 $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬メトプロロールでは $\beta$ 受容体数の増加 (up regulation) を認めるが、非選択性 $\beta$ 遮断薬カルベジロールでは $\beta$ 受容体数の増加を認めていない (Bristow MR et al, Circulation 1990)

心拍出量の低下や末梢血管抵抗の上昇が見られず<sup>15</sup>、また、うっ血性心不全での臨床試験成績は、 $\alpha_1$ 遮断作用による血管拡張作用の有益性を示唆している<sup>13</sup>。

抗酸化作用

カルベジロールは、抗酸化作用を併せ持ち、神経・筋保護作用を示すと考えられており、虚血性心疾患やうっ血性心不全における臨床的有用性の少なくとも一部には関与していると考えられている<sup>13</sup>。

自律神経に対する作用

$\beta$ 遮断薬の急性投与は交感神経活動を亢進させると考えられているが、慢性投与時には、少なくとも交感神経活動を亢進させず、うっ血性心不全患者では低下させた<sup>8</sup>。また、高血圧症患者では、心拍変動からみた交感神経活動の指標であるLF/HF比は、 $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬やカルベジロール投与時には有意に低下し、一方、副交感神経活動の指標であるHFは有意に上昇し、低下している副交感神経活動を亢進させることが明らかになっている。

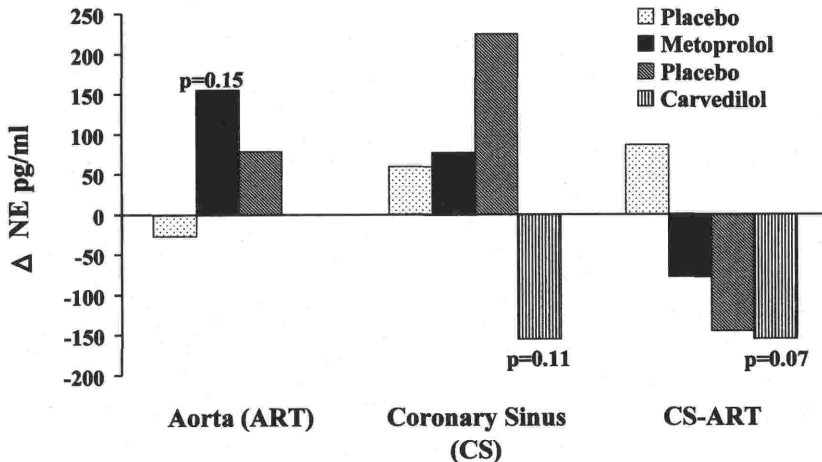


図5 ノルアドレナリン spill over に対する $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬メトプロロールと非選択性 $\beta$ 遮断薬カルベジロールの比較  
Spill over 減少作用は、メトプロロールよりもカルベジロールでより強い傾向を示している (Gilbert EM et al, Circulation 1996)

### Drug Holiday

Drug Holiday とは、自己判断の有無に関係なく休薬することであるが、クロニジンのような $\alpha_2$ アゴニストや $\beta$ 遮断薬ではリバウンド現象<sup>16)</sup>が認められることから、通常は望ましくないと考えられている。しかし、長時間作用型の $\beta$ 遮断薬が十分な量投与されていた場合は、用量-作用曲線から考え、検査、手術当日朝1回の休薬による影響は比較的軽微と考えられる。しかし、十分な用量が用いられていない場合や短時間作用型の $\beta$ 遮断薬が用いられていた場合は、リバウンド現象が問題となる場合があり、経静脈投与が必要な場合もある。

### 超短時間作用型 $\beta$ 遮断薬

非常に作用時間が短い静注薬として開発治験中の esmolol は、赤血球の cytosol esterase によって代謝されるという非常に特異な代謝経路を有する<sup>17)</sup>ため、非常に短時間の作用持続しかささない $\beta$ 遮断薬となっている。手術侵襲、特に麻酔導入挿管時や抜管・覚醒時には、心拍数増加や血圧の上昇を認め、 $\beta$ 遮断薬の必要性が示唆されていたが、従来の $\beta$ 遮断薬は作用発現がやや緩徐でかつ作用時間が長く、麻酔導入時の $\beta$ 遮断薬の使用はあまり一般的ではなかった。しかし、麻酔導入時に超短時間作用型の esmolol により、血圧や心拍

数を過度に低下させず、麻酔導入-挿管時の心拍数増加を著明に抑制し(図6)<sup>18)</sup>、また、その作用は約20分で消失することから、血圧低下や徐脈の遷延を危惧する必要がなく、臨床的有用性が示唆されている。

### まとめ

$\beta$ 遮断薬は亢進した交感神経活動を正常化し、低下した副交感神経活動を回復させ長期予後を改善する。大規模臨床研究の成績からは、例外的な症例を除き、脂溶性で、内因性交感神経活性のない $\beta_1$ 選択性の $\beta$ 遮断薬あるいは $\alpha_1$ 遮断作用を有する非選択性 $\beta$ 遮断薬が、臨床症状と予後を改善することからより有用と考えられる。

### 文 献

- 1) Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA : Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance ? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hyertens* 1 : 91-96, 1988
- 2) Mimran A, Ducaillar G: Systemic and regional haemodynamic profile of diuretics and  $\alpha$ - and  $\beta$ -blockers. A review comparing acute and chronic effects. *Drugs* 5 (suppl 6) : 60-69, 1988
- 3) Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27 : 335-71, 1985
- 4) Kjekshus J: Beta-blockers: Heart rate reduction a mechanism of benefit. *Eur Heart J* 6 (suppl A) : 29-30, 1985
- 5) Miyajima E, Matsukawa T, Yamada Y, et al: Differential baroreflex changes in sympathetic and parasympathetic

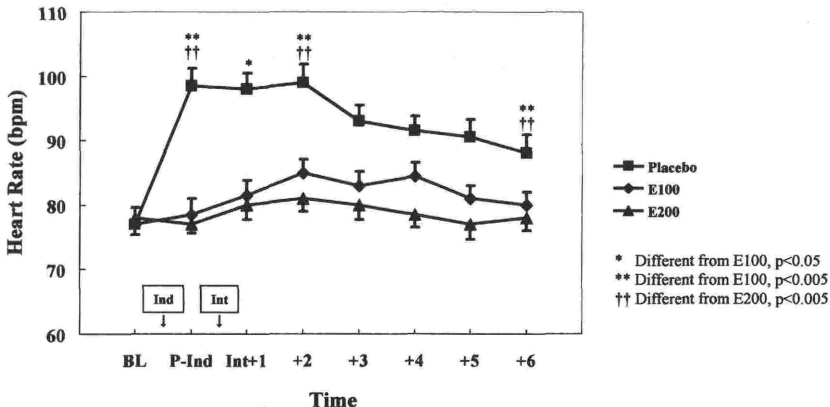


図6 麻酔導入挿管時の心拍数に対する esmolol の効果

Esmolol は麻酔導入時および挿管時の心拍数増加を有意に抑制している (Miller et al, *Can J Anaesth* 1991). BL: Baseline 値, Ind: 麻酔導入, P-Ind: 麻酔導入後, Int: 挿管, Int+1, +n: 挿管1分後...n分後, E100: esmolol 100 mg, E200: esmolol 200 mg.

- nerve activities in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 4 (suppl 6) : S219-S221, 1986
- 6) Miyajima E, Yamada Y, Matsukawa T, et al: Neurogenic abnormalities in young borderline hypertensives. *Clin Exp Hypertens A10* (suppl 11) : 209-223, 1988
  - 7) Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, et al: Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension* 13 : 870-877, 1989
  - 8) 宮島栄治, 澤田玲民, 猿渡 力ら: 心拍変動からみた心拍の自律神経制御と筋交感神経活動の心拍制御 — 虚血性心疾患における副交感神経活動 —. *Jpn Circ J* 59 (suppl 1) : 8, 1995
  - 9) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, treatment of high blood pressure. NIH Publication No.98-4080, 1997
  - 10) Soriano JB, Hoes AW, Meems L, et al: Increased survival with beta-blocker: importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 39 : 445-456, 1997
  - 11) Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al:  $\beta$ -adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 82 (suppl 1) : 12-25, 1990
  - 12) Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al: Comparative hemodynamic, left ventricular function, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 94 : 2817-25, 1996
  - 13) Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ: Carvedilol: A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 54 : 161-185, 1997
  - 14) Prichard BN: Beta-blocking agents with vasodilating action. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (suppl 1) : s1-s4, 1992
  - 15) Weber K, Bohmeke T, van der Does R, et al: Hemodynamic Differences between metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 11 : 614-617, 1998
  - 16) Nattel S, Rangno RE, Van Loon G: Mechanism of propranolol withdrawal phenomena. *Circulation* 59 : 1158-1164, 1987
  - 17) Benfield P, Sorkin EM: Esmolol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 33 : 392-412, 1987
  - 18) Miller DR, Mrtineau RJ, Wynands JE, et al: Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian multicentre trial. *Can J Anaesth* 38 : 849-858, 1991