

特集

慢性心不全に対するβブロッカー治療

安村良男*

はじめに

慢性心不全患者に対するβ遮断薬治療は carvedilol を用いた US carvedilol 試験¹⁾や COPERNICUS 試験²⁾, 長時間作用型の metoprolol を用いた MERIT-HF 試験³⁾, bisoprolol を用いた CIBIS-II 試験⁴⁾によって, β遮断薬が重症度によらず有症状の慢性心不全患者の予後を改善することが次々と示された。しかし, 個々の症例に対してどのように使えばβ遮断薬の効果を最大限に引き出せるのかはわかっていない。ここではβ遮断薬でも同じ効果が得られるのか(β遮断薬のクラスエフェクトか)について検討してみたい。

慢性心不全の病態

心不全は原因のいかんを問わず心筋不全や心機能不全に端を発する。心筋細胞への過負荷や重要組織への循環不全に対して, 生体は恒常性を維持するために代償転換を作動させる。すなわち, 交

感神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系などの活性亢進である。しかし, 代償機転が長期作動すると心室は質的かつ形態的に異なる心室へと変化していく。この変化を心室のリモデリングと呼ぶ。近年, リモデリングの過程が分子生物学的に理解されるようになってきた^{5,6)}。例えば, 神経体液性因子の亢進は心筋での遺伝子発現の変化を来し, 心機能の低下につながるものがわかってきた。さらに, この亢進は懐死やアポトーシスによる心筋細胞の消失をもたらし, 残存心筋細胞にはさらに負荷がかかるという悪循環を形成する。このように, 心筋細胞の障害をきっかけとして, 心室はリモデリングという過程を経て, 別の定常状態に移行し平衡する。何らかの原因でこの平衡状態がくずれると, さらなるリモデリングの連鎖が起こる。慢性心不全が重症化する主要な病態はこのリモデリング過程にあるといえよう(図1)。このリモデリングを促進する因子の中でも心臓交感神経活性は重要である。

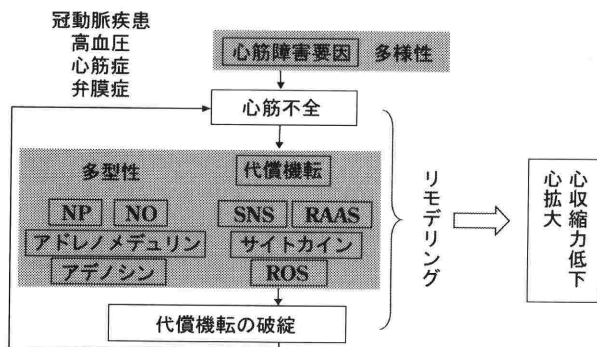


図1 左室リモデリングの病態

SNS=心臓交感神経, RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系, ROS=活性酸素種, NP=ナトリウム利尿ホルモン, NO=一酸化窒素

*国立循環器病センター内科心臓部門
(現: 国立病院大阪医療センター循環器科)

心臓交感神経活性と心筋細胞の分子生物学的変化

交感神経活性の亢進が短期的には循環維持のための生体の防御機構であることは言うまでもない。しかし、交感神経活性が持続的に亢進すると心臓には悪影響をもたらすことがわかってきた。慢性心不全では全身の交感神経活性が亢進しているが⁷⁻⁹⁾、中でも、心臓交感神経活性の亢進が特徴的である¹⁰⁾。特に注目すべきことは、軽症の心不全例で既に他臓器に先立ち、心臓交感神経活性が選択的に亢進していることである^{11,12)}。

心臓交感神経活性の持続的亢進は心筋細胞や細胞骨格を障害し、心機能を低下させることがわかっている^{13,14)}。従来、ノルエピネフリンが心筋細胞に障害性に働いたり¹⁵⁾、コラーゲンの産生を増加させることがわかっていた¹⁶⁾。近年、心臓交感神経活性亢進とこれらの分子生物学的変化との関連がさらに明らかとなってきた。動物実験で、 β 刺激は筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase (SERCA) の遺伝子発現を低下させたり、 α 型から β 型へのミオシン重

鎖の胎児化を惹き起こし、心収縮力の低下につながっている^{17,18)}。逆に β 遮断薬治療によって心機能の改善とともに、Ca 制御蛋白質量の正常化や胎児化の逆行が示されている¹⁹⁻²¹⁾。我々は β 遮断薬投与前と投与後 4 ヶ月に右室心筋生検を行い、心機能の回復とともに筋小胞体関連蛋白(図2)²²⁾やコラーゲン(図3)²³⁾の mRNA 発現が正常化に向かうことを示した。

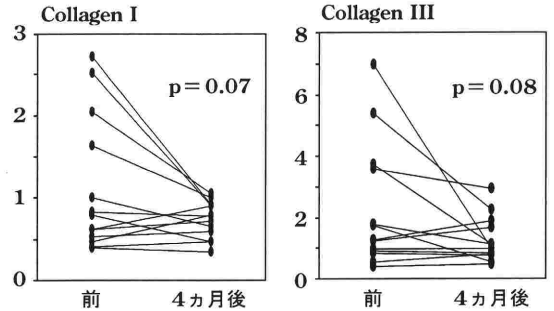


図3 β 遮断薬治療によるコラーゲン mRNA 発現の変化

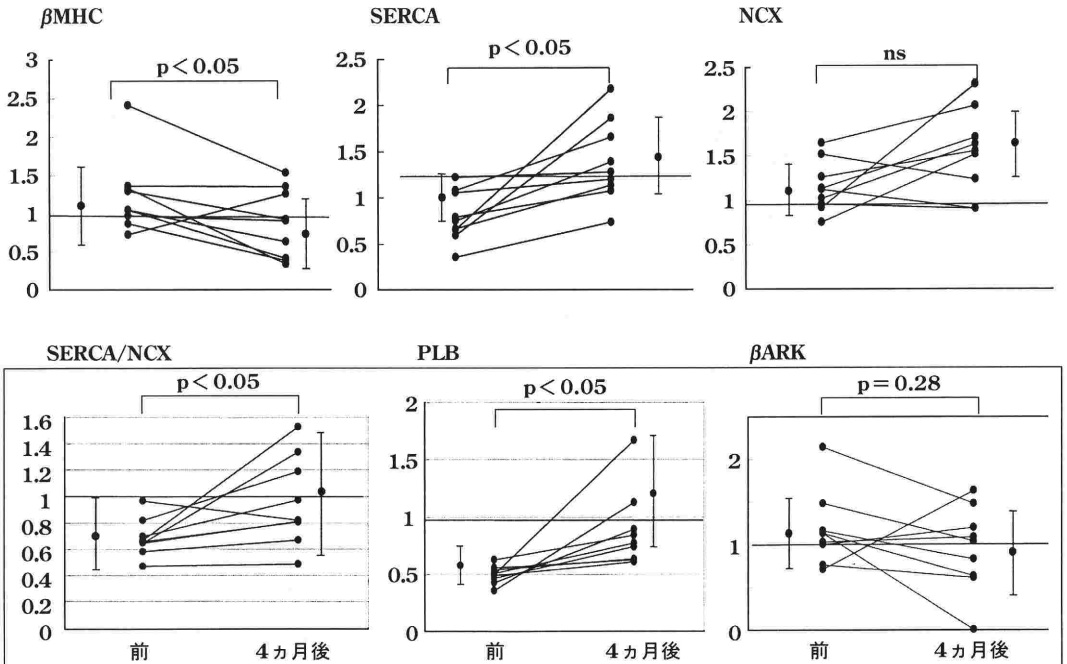


図2 β 遮断薬治療による遺伝子発現の変化

β MHC = β -myosine heavy chain, SERCA = 筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase, NCX = Na^{+} - Ca^{2+} exchanger, PLB = phospholamban, β ARK = β -adrenergic receptor

慢性心不全に対する β 遮断薬の効果はクラスエフェクトか

US carvedilol 試験では、それまでの metoprolol や bisoprolol を用いた試験と異なり、65%という大きな死亡率の減少がみられた。carvedilol によるこの大きな臨床上の有用性は単に β_1 遮断のみならず、 α_1 遮断や、抗酸化作用、抗サイトカイン作用によるものではないかと考えられた。例えば、carvedilol と metoprolol をそれぞれ $49 \pm 18\text{mg/日}$ 、 $124 \pm 55\text{mg/日}$ (交感神経活性を同程度に押さえるとされる量)用いた試験では carvedilol による LVEF の改善は metoprolol による EF の改善よりも有意に大であった²⁴⁾。この LVEF 改善度の差の原因は明らかではないが、予後の差として現われる可能性があった。また、carvedilol の長期投与が慢性心不全の独立した予後の規定因子であるとされる IL-6 を減少させるのに対し、metoprolol ではそれを変化させない^{25,26)}。実際、carvedilol と metoprolol の臨床効果を比較した COMET 試験²⁷⁾では carvedilol は metoprolol に比し、17%の死亡率の減少を認め、先の仮説の妥当性が示唆される結果であった。しかし一方で、 β 遮断薬の効果は β_1 を介する効果が主要であるとする研究結果も多い。1)慢性心不全では心臓交感神経活性の亢進が特徴的で、この亢進は β_1 を介して心筋不全につながる²⁸⁾。2)carvedilol も metoprolol も心筋細胞に同様の分子生物学的変化をもたらす²⁰⁾。3) α_1 遮断薬も抗酸化薬も慢性心不全治療の有効性は明らかではない。4) β_1 選択性が強く、かつ長時間作用型の betaxolol と carvedilol の心事故発生を比較した試験 (BETACAR 試験)では、両者に違いは認められていない²⁹⁾。そこで、COMET 試験で用いられた metoprolol の量が少なかったかもしれない。実際、安静時心拍数の低下は COMET 試験では MDC 試験³⁰⁾や MERIT-HF 試験に比し少ない(表1)。この metoprolol 使用量の相対的低さを反映してか、COMET 試験における metoprolol 群の年間死亡率 10% は、MERIT-HF 試験の 7.2% や CIBIS II 試験における 8.8% に比し、高値となっている。COMET 試験における carvedilol 群の年間死亡率 8.3% は、MERIT-HF 試験の metoprolol や CIBIS II 試験の bisoprolol と変わらない。いずれにしても、

表1 大規模試験における metoprolol 使用量

	目標到達量 使用 met	平均使用量 met tart 換算	Δ HR
COMET ⁶⁵⁾	100mg/日 met tart	85mg/日	11.7
MDC ⁶⁸⁾	150mg/日 met tart	108mg/日	15
MERIT-HF ²⁾	200mg/日 met succi	106mg/日	14

met=metoprolol, tart=tartrate, succi=succinate

慢性心不全治療における β 遮断薬の有用性は β_1 遮断が大部分を占めているか否かは COMET 試験で決着がついたとはいえない。

ま と め

今日、慢性心不全の病態における心臓交感神経活性の重要性や慢性心不全患者における β 遮断薬の LVEF や予後の改善効果は実証されたといえる。 β 遮断薬による心機能の改善には心筋細胞の質的变化、すなわち分子生物学的変化を伴うことも明らかとなってきた。しかし、その有用性の機序やどの β 遮断薬をどのように使用すればよいのかは必ずしも解明されておらず、さらなる今後の研究が必要である。

文 献

- 1) Colucci MR, Packer M, Bristow WS, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
- 2) Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
- 3) MERIT-HF-Study group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure(MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
- 4) CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II(CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 5) Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-96.
- 6) Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure:

- fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: IV14-23.
- 7) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
 - 8) Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et al: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure. evidence of increased overall and cardio-renal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-21.
 - 9) Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, et al: Direct evidence from intraneuronal recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913-9.
 - 10) Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al: Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 570-8.
 - 11) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al: Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-11.
 - 12) Rundqvist B, Elam M, Sverrisdottir Y, et al: Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997; 95: 169-75.
 - 13) Bristow MR: Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 26L-40L.
 - 14) Colucci WS, Sawyer DB, Singh K, et al: Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy. *J Cardiac Fail* 2000; 6: 1-7.
 - 15) Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
 - 16) Bhambi B, Eghbali M: Effect of norepinephrine on myocardial collagen gene expression and response of cardiac fibrosis after norepinephrine treatment. *Am J Pathol* 1991; 139: 1131-42.
 - 17) Linck B, Boknik P, Baba HA, et al: Long-term beta adrenoceptor-mediated alteration in contractility and expression of phospholamban and sarcoplasmic reticulum Ca⁽⁺⁺⁾-ATPase in mammalian ventricle. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 531-8.
 - 18) Boluyt MO, Long X, Eschenhagen T, et al: Isoproterenol infusion induces alteration in expression of hypertrophy-associated genes in rat heart. *Am J Physiol* 1995; 269: H638-47.
 - 19) Kubo H, Margulies KB, Piacentino V 3rd, et al: Patients with end-stage congestive heart failure treated with β -adrenergic receptor antagonists have improved ventricular myocyte calcium regulatory protein abundance. *Circulation* 2001; 104: 1012-8.
 - 20) Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357-65.
 - 21) Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, et al: β -blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2459-66.
 - 22) Yasumura Y, Takemura K, Sakamoto A, Kitakaze M, Miyatake K. Changes in myocardial gene expression associated with β -blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2003; 9: 469-74.
 - 23) Shigeyama J, Yasumura Y, Sakamoto A, Ishida Y, Kitakaze Y, Miyatake K. Increased gene expression of collagen type I and III in dilated cardiomyopathy is reduced by β -receptor blockade. *Circulation* 2003; 108: IV-519.
 - 24) Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al: Differential effects of β -blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-51.
 - 25) Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al: Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-8.
 - 26) Ohtsuka T, Hamada M, Saeki H, et al: Comparison of effects of carvedilol versus metoprolol on cytokine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 996-9.
 - 27) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al for the COMET: Comparison of carvedilol or and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
 - 28) Bristow M: What type of beta blocker should be used to treat chronic heart failure? *Circulation* 2000; 102: 484-6.
 - 29) Bohler S, Saubadu S, Scheldewaert R, et al: Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure (BETACAR study). *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 311-7.
 - 30) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1141-6.