

特集

# なぜβ遮断薬が有効なのか

安 斉 俊 久\*

## 心臓突然死(SCD)への対策と問題点

SCDは、虚血性心疾患の有病率上昇に伴い近年増加の傾向を認め、米国においては年間40万人、本邦においても4万人以上に発生しており、大きな社会問題となっている。

SCDの内訳を見ると、その多くは健常な一般市民に生じているが、発生頻度として見ると母集団が大きいだけにごく低い値となる。これに対して虚血性心疾患あるいは心不全を有する症例の中では、SCDの絶対数としては少ないものの、その頻度は高くなり、陳旧性心筋梗塞を有する上に電気生理検査で致死的不整脈が誘発されるような症例ではさらに高リスクとなる(図1)<sup>1)</sup>。

SCDの対策として、一般市民に対しては、その母集団の大きさを考慮すると予防的治療を施すことは現実的に不可能であり、SCDが発生してからの対応とせざるを得ない。これについては、最近、本邦でも普及されるに至った自動体外式除細動器(AED)が有用である。また前述の高リスク症例に

おいては、数々の大規模研究により、植え込み型自動除細動器(ICD)の有効性が示されてきた。

それでは、比較的軽症の虚血性心疾患あるいは軽度の心不全を有し、健常人よりもSCDのリスクは高いながらも、積極的にICDの適応とはされないような症例に対して、どのようにSCDを予防すべきであろうか。心筋梗塞は、年間に米国で100万人以上、本邦でも25万人以上の症例で新規発生を認めているが、全例にICDを挿入することは、医療経済的にも不可能である。そこで抗不整脈薬による予防治療が考慮されるが、1991年に報告されたCAST(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)では、強力な抗不整脈薬であるClass Icによって、むしろ予後が増悪してしまう結果が示された<sup>2)</sup>。

CASTに対する反省から、1996年に開催された第3回Sicilian Gambit会議では、不整脈そのものに対する治療であるDownstream治療に対して、不整脈をもたらす病態の進行を抑制し、また代償機構の破綻を防ぎ病的リモデリングを抑制するUpstream治療の重要性が強調されるに至った。

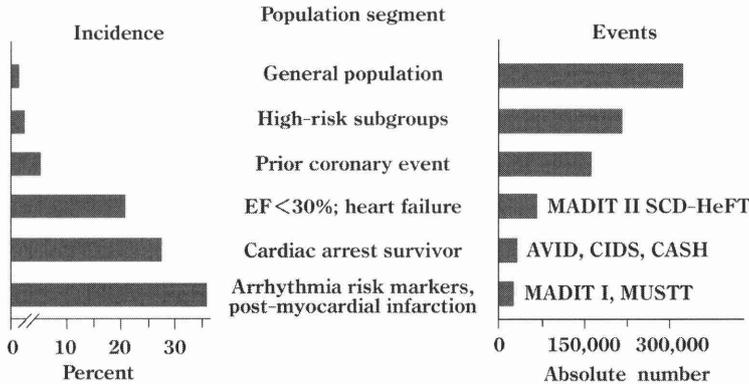


図1 心臓突然死の母集団による頻度と総発症数の違い(文献1より改変)

\*慶應義塾大学医学部循環器内科

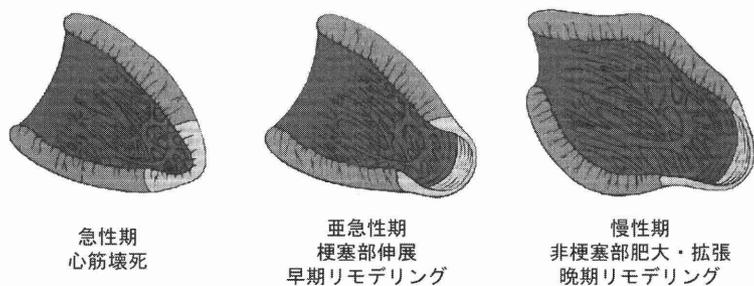


図2 梗塞後左室リモデリングの模式図

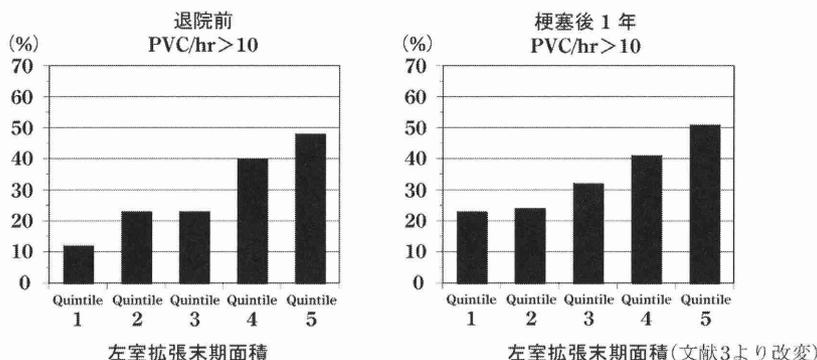


図3 左室リモデリングと心室性不整脈の関連

心筋梗塞後の乳頭筋レベル左室短軸像(心エコー)における左室拡張末期面積と心室性期外収縮(PVC)数との関連を検討したところ、退院前ならびに1年後において正の相関を認めた(文献3より改変)。梗塞後左室リモデリングにより、左室が拡大すればするほど、PVC数は増加し、この傾向は梗塞後1年を経過しても残存することがわかる。

表1 心室瘤と予後(初回前壁梗塞)

	心室瘤(+)	心室瘤(-)	p 値
左室駆出率	27±10%	31±12%	NS
1年間 心臓死	61%	9%	<0.001
心臓突然死	33%	3%	0.006

文献4より改変

### 病的リモデリングと Upstream 治療

不整脈をもたらす病的リモデリングとしては、梗塞後左室リモデリングがよく知られ、梗塞部伸展に引き続き進行性の左室容積増大から慢性心不全に至る過程を指す(図2)。左室容積が増大すればするほど心室性期外収縮の頻度が増えることから、心筋のストレッチ刺激が心室性不整脈の誘因となることが示唆されている。また興味深いことに心筋梗塞後退院前において左室容積が増大し心室性不整脈を高頻度に認めている場合には、1年後においても同様に心室性不整脈が起こりやすくなる(図3)<sup>3)</sup>。このことから、左室リモデリングの中で

も亜急性期に生じる梗塞部伸展が、不整脈の基質として重要であることがわかる。実際に Meizlishらは、梗塞部伸展によって生じる心室瘤が存在することは、左室駆出率とは独立した予後の増悪因子であり、SCD のリスクが約10倍になると報告している(表1)<sup>4)</sup>。またCASTのサブ解析においても、心室瘤が存在する場合には、心室性不整脈は難治性である上に、予後が不良であることも示されている<sup>5)</sup>。

つまり、不整脈の基質となる心室瘤を心筋梗塞後に生じないようにする治療が、Upstream 治療として重要であると言える。梗塞部伸展を来たす三大因子として梗塞サイズ、壁応力、梗塞後治癒過

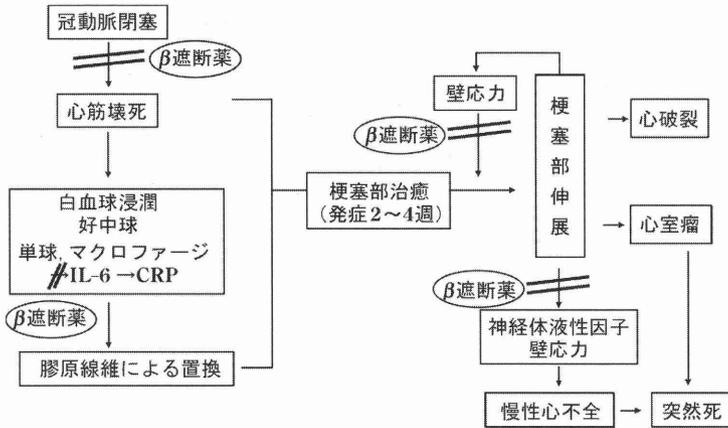


図4 β遮断薬のリモデリング抑制効果

β遮断薬は、梗塞サイズ、壁応力を軽減させ、梗塞後の炎症を抑制することにより治癒過程に対しても良好な効果をもたらし、さらに神経体液性因子の賦活化を抑制してリモデリングを防止すると考えられる。

程が知られているが、β遮断薬はこのいずれに対しても良好な効果をもたらし、心室瘤形成を抑制する可能性が考えられている(図4)。

#### β遮断薬のリモデリング防止効果

梗塞サイズ縮小のためには、再灌流療法が最も有効であるが、再灌流療法普及以前には、β遮断薬が心筋酸素消費を抑制し、梗塞サイズを約20%減少させると言われていた。さらにβ遮断薬は、後負荷を軽減するとともに心収縮力を抑制し、壁応力を低下させる効果を有する。また我々の研究では、β遮断薬を梗塞後24時間以内に投与した場合、血清C反応性蛋白(CRP)上昇に反映される梗塞後の炎症反応が軽減されるとともに心破裂や致死的不整脈の頻度が減少し、予後を改善することが示されている<sup>6)</sup>。これまでの研究で、梗塞後の血清CRP値高度上昇<sup>7)</sup>、血漿IL-6値上昇遷延<sup>8)</sup>、末梢血単球数の増加<sup>9)</sup>は心室瘤形成、長期予後の規定因子になることが報告されており、CRP低下をもたらすβ遮断薬は、リモデリングを抑制する有効な薬剤と考えられる。

実際に、CAPRICORN研究(CArvedilol Post-infaRct survIval COntRol in LV dysfunction)では、急性心筋梗塞後3~21日目にβ遮断薬カルベジロールを投与開始した場合、左室容積の増大が抑制され、心拍出量を増大させるとともに心臓死を減少させることが示された(図5)<sup>10,11)</sup>。さらにサブ解析によってカルベジロールが上室性ならびに心室性

不整脈を抑制し、SCDも減少させることが明らかになった(表2)<sup>12)</sup>。同研究では、ほぼ全例にACE阻害薬が投与されており、β遮断薬をACE阻害薬に追加することにより、さらにリモデリングを抑制し、予後を改善することが実証された。

#### β遮断薬による虚血性心疾患におけるSCD予防効果

以上述べてきたように、β遮断薬は病的リモデリングの抑制により致死的不整脈の基質形成を防止し、SCDを軽減するものと考えられるが、これ以外にもカテコラミンによる催不整脈作用を直接抑制することは勿論重要である。カテコラミン刺激は心筋プルキンエ細胞の脱分極第4相の立ち上がりを増強することにより、triggered activityの増加、QT dispersionをもたらし、心室頻拍あるいは細動の誘因となるが<sup>13)</sup>、β遮断薬はこれを抑制することが可能である。さらに交感神経賦活化に伴う心筋虚血は致死的不整脈のトリガーとなるが、β遮断薬はこれに対しても抑制効果を持つと考えられる。また、虚血性心疾患のリスクファクターであるインスリン抵抗性、高血圧、喫煙あるいはタイプA行動パターンなどは、いずれも交感神経賦活化をもたらすことが知られており、これによって惹起される炎症、内皮障害、血栓形成などが急性冠症候群(ACS)発症にも関与していると考えられている。つまり、β遮断薬は交感神経抑制によりACSの発生、ならびに虚血に対しても保護的に

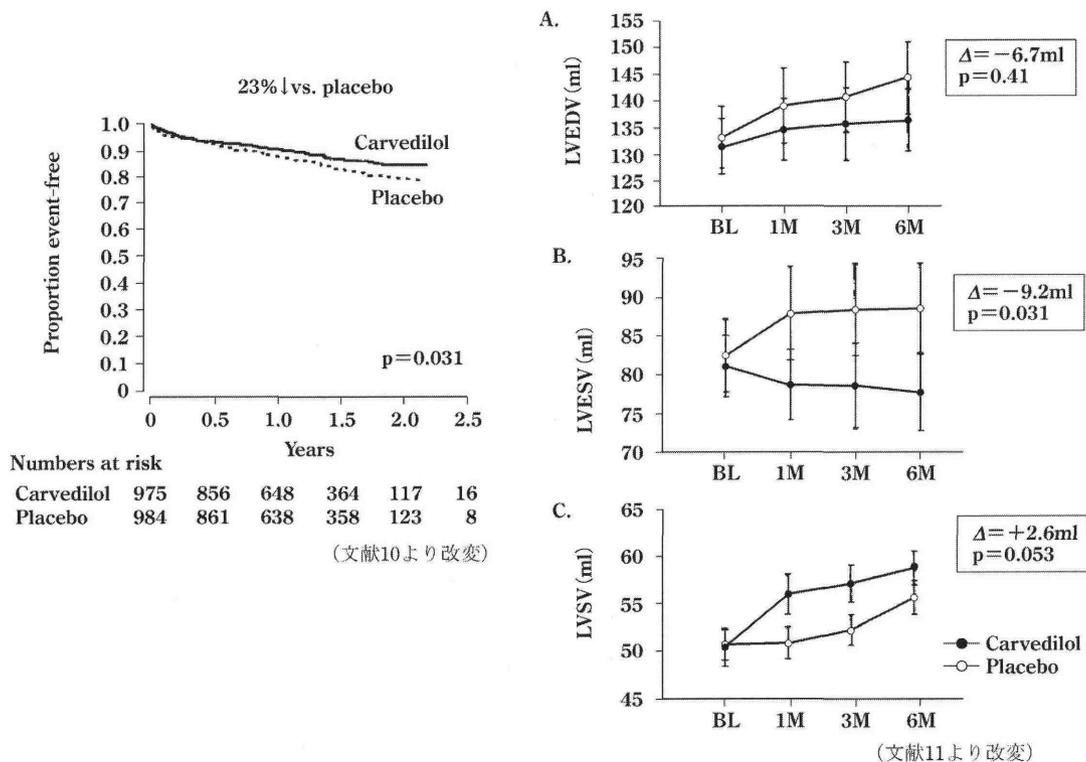


図5 カルベジロールによる左室リモデリング抑制と予後改善 (CAPRICORN 研究)

左図：心筋梗塞後のカルベジロール投与により心臓死は減少した (文献 10 より改変)。

右図：カルベジロールにより左室拡張末期容積 (LVEDV) の拡大は抑制され、左室収縮末期容積 (LVESV) は減少し、左室拍出量 (LVSV) は増大を認めた (文献 11 より改変)。

表2 梗塞後のカルベジロール投与による不整脈抑制と予後の改善

臨床予後	Subjects with event carvedilol (n=975)/ Placebo (n=984)	Carvedilol/Placebo hazard ratio (95% CI)	Log-rank p Value
死亡または上室性不整脈	133/187	0.70 (0.56, 0.88)	0.0016
死亡または上室性不整脈 (AF/AFL 既往症例を除外)	112/152	0.72 (0.57, 0.92)	0.0090
死亡または AF/AFL	129/186	0.68 (0.55, 0.85)	0.0008
死亡または AF/AFL (AF/AFL 既往症例を除外)	109/151	0.71 (0.55, 0.91)	0.0057
死亡または心室性不整脈	138/201	0.67 (0.54, 0.84)	0.0003
死亡または心室性不整脈 (VT/VF 既往症例を除外)	137/197	0.68 (0.54, 0.84)	0.0004
死亡または致死的心室性不整脈	123/173	0.70 (0.56, 0.89)	0.0028
死亡または全ての不整脈	154/233	0.64 (0.52, 0.79)	<0.0001

AF/AFL=atrial fibrillation/atrial flutter; CI=confidence interval; VT/VF=ventricular tachycardia/ventricular fibrillation.

(文献 12 より改変)

働き、虚血性心疾患に伴う SCD を抑制する可能性が考えられる (図6)。事実、梗塞後症例を対象にプロプラノロールを投与した Beta-Blocker Heart

Attack Trial (BHAT) 研究では、SCD の軽減とともに、心筋梗塞の再発も抑制することが報告されている<sup>14)</sup>。

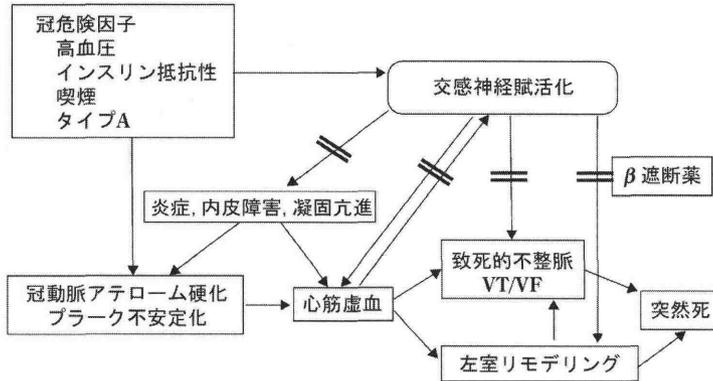


図6 β遮断薬による梗塞後の突然死予防効果

β遮断薬は急性冠症候群の発生，ならびに虚血に対しても保護的に働き，梗塞後リモデリングを抑制する．さらにはカテコラミンによる催不整脈作用を軽減することによって虚血性心疾患に伴う心臓突然死を抑制するものと考えられる．

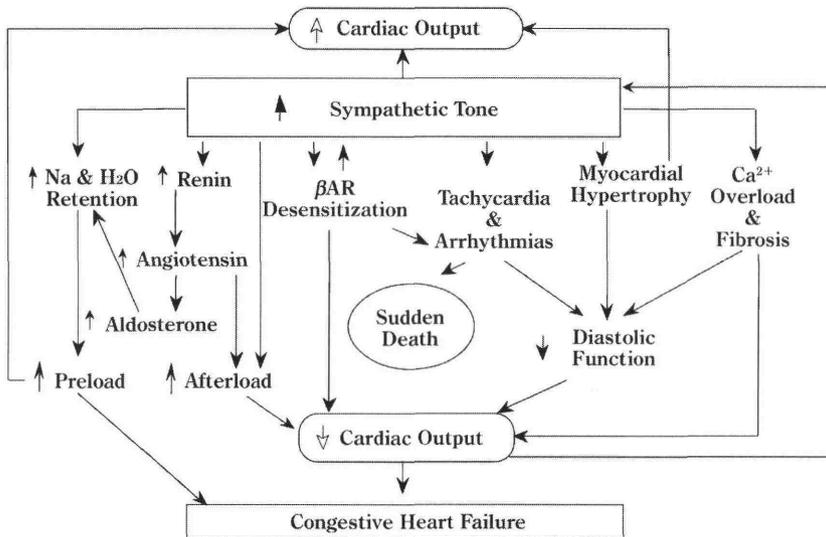


図7 交感神経賦活化からみた心不全における悪循環

本来，交感神経の賦活化は，心拍出量を増加させるための代償機構であるが，カテコラミンによる催不整脈作用に加えて心筋のβ受容体脱感作は，電気的不均一性をもたらすことにより致死的不整脈，心臓突然死のリスクを増大させることとなる．さらにレニンアンジオテンシン系の賦活化，心筋の肥大・線維化，カルシウム過負荷は，不可逆的な心筋障害を来し，非代償性の心不全へと至る．

慢性心不全におけるβ遮断薬の効果

慢性心不全において，交感神経賦活化は予後の増悪因子であることが知られ，血漿中のノルエピネフリン濃度が高い症例ほど予後は不良であると報告されている<sup>15)</sup>．本来，交感神経の賦活化は，心拍出量を増加させるための代償機構であるが，カテコラミンによる催不整脈作用に加えて心筋のβ受容体脱感作は，電気的不均一性をもたらすこ

とにより致死的不整脈，SCDのリスクを増大させることとなる．さらにレニンアンジオテンシン系の賦活化，心筋の肥大・線維化，カルシウム過負荷は，不可逆的な心筋障害を来し，非代償性心不全をもたらす(図7)．β遮断薬はこの悪循環からの離脱に有効であり，心筋障害を抑制するとともに致死的不整脈の発生を防止することが可能である．

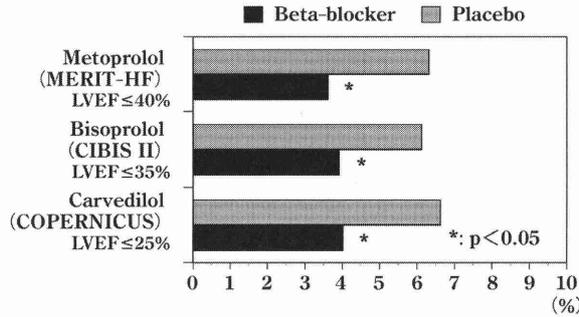


図8 慢性心不全に対するβ遮断薬の突然死予防効果(文献17~19より改変)

慢性心不全を対象とした複数の大規模研究(The Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure[MERIT-HF, 文献17], The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II[CIBIS-II, 文献18], The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival[COPERNICUS, 文献19])においてβ遮断薬は突然死を軽減させることが示されている。

### β遮断薬の慢性心不全におけるSCD抑制効果

SCDは、慢性心不全症例における死因の約40%を占めることが知られている。特にNYHA II度、III度の症例では、死因の中でSCDの頻度が最も高い。その原因は、慢性心不全に伴う交感神経およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系など神経体液性因子の賦活化、心筋の伸展刺激、カリウム、マグネシウムなどの電解質異常、ジギタリス、利尿剤、強心剤あるいは抗不整脈薬などによる催不整脈作用と考えられている。これまでに慢性心不全を対象として行われた多くの大規模臨床試験において、β遮断薬のSCD抑制効果が虚血性あるいは非虚血性の如何に拘らず報告されている(図8)<sup>16~19)</sup>。さらにβ受容体サブタイプに関して言えば、非特異的β遮断薬を用いた場合、β<sub>2</sub>受容体遮断によって骨格筋や赤血球細胞膜におけるカリウムの取り込みを阻害し、低カリウム血症を抑制することも抗不整脈作用に寄与するものと考えられる<sup>20,21)</sup>。これまでのβ遮断薬を用いた30の大規模臨床試験をメタ解析した結果では、慢性心不全における致死的不整脈を約15%減少することが示されている<sup>22)</sup>。

### おわりに

β遮断薬療法は、多くの側面から致死的心室性不整脈を抑制し、SCDに対する有効なUpstream治療と考えられる。本邦においては、心筋梗塞後にβ遮断薬が投与される頻度は欧米に比べ依然として低いが、SCD予防の観点からも積極的な導入

を考慮すべきと考えられる。

### 文 献

- 1) Myerburg R, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, et al. editors. Heart Disease. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.865-908.
- 2) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324: 781-8.
- 3) St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al: Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2577-82.
- 4) Meizlish JL, Berger HJ, Plankey M, et al: Functional left ventricular aneurysm formation after acute anterior transmural myocardial infarction. Incidence, natural history, and prognostic implications. N Engl J Med 1984; 311: 1001-6.
- 5) Hochman JS, Brooks MM, Morris M, et al: Prognostic significance of left ventricular aneurysm in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) population. Am Heart J 1994; 127: 824-32.
- 6) Anzai T, Yoshikawa T, Takahashi T, et al: Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction. Cardiology 2003; 99: 47-53.
- 7) Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al: C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 778-84.
- 8) Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, et al: Serum C-reactive protein elevation in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction—role of neurohormones and cytokines. Int J Cardiol 2003; 88: 257-65.

- 9) Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al: Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 241-6.
- 10) Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
- 11) Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al: Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004; 109: 201-6.
- 12) McMurray J, Kober L, Robertson M, et al: Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-30.
- 13) Han J: Mechanisms of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1969; 24: 800-13.
- 14) Chadda K, Goldstein S, Byington R, et al: Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-10.
- 15) 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.
- 16) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 17) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
- 18) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 19) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
- 20) Brown MJ, Brown DC, Murphy MB: Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309: 1414-9.
- 21) Norris RM, Barnaby PF, Brown MA, et al: Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet* 1984; 2: 883-6.
- 22) Held PH, Yusuf S: Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl F: 18-25.