

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血圧 (2002.11) 9巻11号:1159~1164.

【利尿薬・ β 遮断薬を見直す】
 β 遮断薬は薬理作用別に使い分けが必要か

高橋文彦, 長谷部直幸, 菊池健次郎

特集

利尿薬・ β 遮断薬を見直す

β 遮断薬は薬理作用別に使い分けが必要か

高橋文彦 長谷部直幸 菊池健次郎

旭川医科大学第一内科

◇ β 遮断薬はわが国をはじめ世界の高血圧治療ガイドラインにおいて、高血圧治療の第一選択薬に位置づけられている。また、 β 遮断薬は降圧薬としてだけでなく、虚血性心疾患や心不全においてもエビデンスが蓄積され適応が拡大されつつある。 β 遮断薬は受容体選択性のみならず付随的な薬理学的特性(内因性交感神経刺激作用；ISA、 α 遮断作用、Ca拮抗作用、硝酸薬様作用、抗酸化作用、脂溶性・水溶性など)により分類され臨床応用されている。これら付随的薬理作用による使い分けは、種々の標的臓器障害や合併症を有する場合において、より意義が大きい。日常診療上は、大規模試験の成績を参考に、付随的薬理作用が個々の患者の病態に適切か否かを考慮する。◇

はじめに

β 遮断薬はプロプラノロールの登場以来30年近くにわたり降圧薬として用いられており、利尿薬とともに豊富なエビデンスを有している。そのため、 β 遮断薬は降圧薬として高く評価され、世界保健機関/国際高血圧学会(WHO/ISH 1999)、あるいは日本高血圧学会(JSH 2000)の高血圧治療ガイドラインにおいて、高血圧治療の第一選択薬に位置づけられている。現在わが国では20種類以上の β 遮断薬($\alpha\beta$ 遮断薬を含む)が使用可能であるが、わが国におけるその使用頻度は欧米にくらべ低い。しかし、最近心不全や糖尿病患者に対する β 遮断薬の有用性を示す大規模試験の成績が相次いで発表され、見直されつつある。そこで本稿では薬理的に多様な β 遮断薬が付随的薬理作用別に使い分けが必要かどうかについて述べる。

1. 付随的薬理作用には どのようなものがあるか

β 遮断薬は受容体選択性(β_1 非選択性か β_1 選択性か)のみならず付随的な薬理学的特性により分類され臨床応用されている。すなわち、内因性交感神経刺激(β_2 受容体刺激)作用(intrinsic sympathomimetic activity, ISA)の有無や α 遮断作用、Ca拮抗作用、硝酸薬様作用の有無、抗酸化作用の有無、脂溶性か水溶性かなどによって細分類される。臨床的にはこのような付随的薬理作用による心行動態に及ぼす効果には差違が認められているが、長期的な降圧効果、臓器保護効果の差については明らかではない。したがって、 β 遮断薬の付随的薬理作用による使い分けは、種々の標的臓器障害や合併症を有する場合において、より意義が大きいと考えられる。

2. β_1 選択性

正常人の心臓には β_1 受容体と β_2 受容体が約75:25の割合で存在し、おもに β_1 受容体により心拍数増加、心収縮力増加などの生理作用がもたらされる。一方、気管支平滑筋および末梢血管平滑筋は β_2 受容体刺激により弛緩、拡張する。プロプラノロールなどの非選択性 β 遮断

KEY WORD

付随的薬理作用、 β_1 選択性、内因性交感神経刺激作用(ISA)、抗酸化作用、チトクロームP 450

表 1. 65 歳以上の高齢者糖尿病患者における重症低血糖発作回数に対する降圧薬の相対危険度

降圧薬	インスリンで治療中	スルホニルウレアで治療中
1 剤：心選択性 β 遮断薬	0.48 (0.12~1.92)	0.86 (0.36~1.33)
非心選択性 β 遮断薬	2.16 (1.16~4.02)	0.25 (0.05~1.24)
ACE 阻害薬	1.25 (0.73~2.14)	1.05 (0.55~2.02)
Ca 拮抗薬	0.61 (0.34~1.11)	1.09 (0.63~1.09)
サイアザイド系利尿薬	0.78 (0.53~1.14)	0.80 (0.54~1.18)
その他	1.09 (0.74~1.59)	0.92 (0.57~1.50)
多剤：サイアザイド系利尿薬	0.80 (0.56~1.15)	0.79 (0.54~1.16)
およびその他の降圧薬		
その他の降圧薬の併用	0.91 (0.53~1.60)	1.09 (0.58~2.03)

降圧薬を服用していない患者の重症低血糖発作回数に比較して。() 内は 95%信頼区間 (Shorr RI *et al.*, 1997⁹⁾より改変引用)

薬では β_1 に加え β_2 受容体遮断による末梢血管抵抗増大や気管支平滑筋の収縮などの作用が指摘されている。ピソプロロールなどの β_1 選択性の高い遮断薬は、 β_1 受容体優位の心臓での β 遮断作用を主として発揮し、 β_2 優位の気管支や血管平滑筋での遮断効果が少ない利点を有する。しかし、小規模な検討ではあるが、 β_1 選択性遮断薬（アテノロールまたはピソプロロール）でも慢性閉塞性肺疾患患者の呼吸機能を悪化させうとの報告¹⁾があることや、 β_1 選択的といっても β_2 遮断作用がまったくないわけではなく、また気道には β_2 受容体も分布していることから、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患患者での β 遮断薬の使用は一般的に避けるべきとされている。他方、小規模ではあるが、無作為化対照比較試験で、安定した気管支喘息患者では非選択性 β 遮断薬のプロプラノロールは 1 秒量を減少させるのに対し、 β_1 選択性で ISA を有するセリプロロールでは 1 秒量をむしろ増加させたとの報告²⁾もある。つまりこれらの成績は気管支喘息患者への β 遮断薬の投与は原則的には避けるべきであるが、病態が安定しており、他の疾患の治療に β 遮断薬の使用が不可欠と考えられる場合には十分なインフォームド・コンセントのもとで β_1 選択性が高く、かつ ISA を有するものを厳重な監視下に少量から投与することが選択肢になりうることを示唆している。

代謝面では、非選択性 β 遮断薬は低血糖発作の際に低血糖症状をマスクしたり遷延させる可能性が指摘されている。この機序として β_2 受容体刺激を介するグリコーゲンからグルコースへの解糖が、非選択性 β 遮断薬によって起こりにくくなっていることがあげられている。この

点についての臨床研究として、インスリン治療中あるいはスルホニルウレア (SU) 剤使用中の高齢糖尿病患者の降圧薬服用と重症低血糖発症の相対危険度を検討した成績では、降圧薬非服用群と β 遮断薬服用群の低血糖発症率は年間約 2 回で両群間に差は見られなかった。ただ、低血糖の頻度に及ぼす非選択性 β 遮断薬の影響は SU 剤服用群では差はみられないが、インスリン使用群では約 2 倍に増加したと報告されている (表 1)³⁾。また 2 型糖尿病に高血圧を合併した患者に ACE 阻害薬（カプトプリル）と β_1 選択性 β 遮断薬（アテノロール）を中心に降圧をはかった群での糖尿病に関連した事故抑制効果は両薬剤群間で差がなく、その効果は血糖とともに血圧を厳重にコントロールした群で有意に大きいことが明示された⁴⁾。したがって、血糖の自己測定が普及している最近では、低血糖に対する患者教育をしっかりと実施したうえで糖尿病患者に β 遮断薬を使用するのに問題はないと考えられる。事実、2002 年 1 月に発表された米国糖尿病学会の勧告 (ADA recommendation 2002)⁵⁾では糖尿病合併高血圧の第一選択の降圧薬として ACE 阻害薬、A II 受容体拮抗薬、利尿薬とともに β 遮断薬があげられている (表 2)。

大規模臨床試験によって、 β 遮断薬による心筋梗塞の二次、一次予防効果は確立している。Freemantle ら⁶⁾による 54,000 例の無作為試験のメタアナリシスでは、 β 遮断薬の投与により 23%の死亡率減少が認められたが、心選択性すなわち β_1 選択性の有無による差は認められなかった。さらに、急性心筋梗塞後の糖尿病患者⁷⁾、あるいは 2 型糖尿病を合併した慢性冠動脈疾患患者の追跡調

表 2. 糖尿病患者の高血圧治療
(ADA recommendation)

ACE 阻害薬 A II 受容体拮抗薬 β 遮断薬 利尿薬
--

査⁸⁾で、β遮断薬投与群が非投与群にくらべ全死亡率、心臓死ともに有意に低率であることが報告されている。

以上をまとめると、β₂受容体阻害による副作用が懸念される病態ではβ₁選択性のあるβ遮断薬が望ましいといえる。一方、非選択性β遮断薬がより有効な病態としては本態性振戦などの手指振戦を伴う例や偏頭痛などがある。

3. 内因性交感神経刺激作用 (ISA)

β遮断薬のなかにはその化学構造上、弱いながらβ受容体（とくにβ₂受容体）刺激作用をもつものがあり、内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity, ISA) と呼ばれている。臨床的にはISAを有するβ遮断薬は心拍数の減少や心ポンプ機能の抑制作用が少なく、また、β₂受容体刺激作用により血管拡張性にはたらくため、末梢血管抵抗の上昇作用が弱く、糖・脂質代謝に及ぼす影響も少ない。このようにISAを有することが、患者の病態によってはβ受容体遮断薬のデメリットを軽減することが期待される。一方、いくつかのメタアナリシスによると、心筋梗塞後の患者においてはISAのないβ遮断薬のほうが死亡率減少効果の高いことが示されている⁵⁾⁹⁾。これはISAのないβ遮断薬のほうが心拍数減少効果の大きいことによると考えられている。なお、ISAを有するβ₁選択性遮断薬のアセプトロールを用いたAPSI (Acebutolol et Prevention Secondaire de l'Infarctus) 試験¹⁰⁾では、アセプトロール投与により心筋梗塞後の心血管死や心事故が有意に抑制されている。これは、アセプトロールのISA作用があまり強くないことと関係しているかもしれない。実際、メタアナリシスをおこなったFreemantleら⁶⁾のレビューにおいては、アセプトロールをISA(-)に分類している。このようなエビデンスを背景に、高血圧治療ガイドラインにおいては、

WHO/ISH 1999では、β遮断薬のサブクラス間の差については言及していないが、JSH 2000では、虚血性心疾患を有する患者にはISAのないβ遮断薬を推奨している。このほか頻脈傾向の強いもの、高レニンの高血圧においてもISAのないβ遮断薬が適応となる。

4. 抗酸化作用

酸化ストレスが動脈硬化、高血圧、心不全、虚血再灌流障害、および老化などの病態に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。とくに、動脈硬化においては酸化ストレスが低比重リポ蛋白 (LDL) の酸化的修飾や一酸化窒素の不活化などを介して動脈硬化巣における泡沫細胞の形成やその進展、プラークの不安定化に関与している。そのため、近年、抗酸化作用を有する薬物の臓器保護効果が注目されている。β遮断薬のなかではカルベジロール、セリプロロール、プロプラノロール、ポピンドロールなどにおいて抗酸化作用が報告されている。

カルベジロールの抗酸化作用は、分子構造のカルバゾール骨格に由来し、カルベジロールの代謝物はビタミンEの1,000倍の抗酸化作用を有するとされている¹¹⁾。この抗酸化作用は種々の*in vitro*の系や*in vivo*の系で確認されており、ヒトの臨床用量での血中濃度でも認められている。カルベジロールはMOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment)¹²⁾、PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise)¹³⁾、US Carvedilol Heart Failure Study¹⁴⁾、COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival)¹⁵⁾などの軽～重症の心不全患者でACE阻害薬を含めた通常の治療を受けている患者を対象とした大規模臨床試験において、その生命予後改善とくに突然死抑制などの有用性が確認されている。そして、このカルベジロールの効果が他のβ遮断薬にくらべ大きいとの指摘もある。カルベジロールのβ遮断作用やα遮断作用はマイルドで、かつ、α遮断作用の心不全への有効性を示す成績のないことを考慮すると、カルベジロールの有効性の機序に抗酸化作用という付随的薬理作用を介する、血

管内皮機能改善, 抗動脈硬化, 心保護効果が少なくとも一部関与している可能性が想定され議論されている。

Kukin ら¹⁶⁾は標準的心不全治療を受けている NYHA II~IVの心不全患者 67 人に対し, 無作為にメトプロロールまたはカルベジロールを投与し前向きに 6ヵ月検討した。その結果, メトプロロール群, カルベジロール群ともに, 自覚症状および運動耐容能の改善, 左室駆出率の改善, 酸化ストレスの指標である TBARS(thiobarbituric acid-reactive substances)の減少を認めたが, いずれの指標も両群間での差は認められなかった (図 1)。

現時点では, 抗酸化作用の有無がどの程度心不全患者の予後改善に寄与しているかについては明らかにされおらず, 大規模試験を含む今後の臨床的検討の結果を待たなければならない。

5. NO 産生・血管拡張性プロスタノイド産生

高血圧患者において血管内皮由来の NO 産生は低下していることが知られている。また NO は血管拡張作用を有するのみならず, 血管平滑筋細胞の増殖抑制や接着分子の発現抑制, 抗血小板作用などさまざまな作用を有しており, 高血圧の進展の抑制や標的臓器障害の抑制に関与している可能性が指摘されている。そのため降圧薬による NO 産生増加作用の有無が注目されている。β 遮断薬では β₁ 選択性を有するセリプロロールやネビボロールなどの NO 増加作用が報告されている。Cockcroft ら¹⁷⁾は 40 人の健康人男性を対象に前腕末梢血管の内皮依存性血管拡張反応をプレチスモグラフィで検討した結果, ネビボロール (わが国では未発売) は血流量を増加させ, この作用は NO 合成阻害薬である L-NMMA により阻害された。なお, 同じく β₁ 選択性遮断薬であるアテノロールにはこの作用はみられなかった。

ニブラジロールはニトロ基を有しているため NO ドナーとなり, NO 作用により血管を拡張させることが知られている。また, プロプラノロールには血管拡張性プロスタグランジンの血管壁での産生増加作用も報告されている。

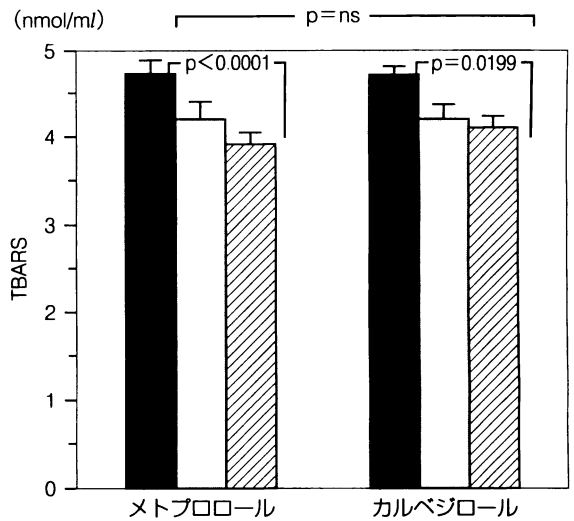


図 1. メトプロロール投与群およびカルベジロール投与群の治療前, 4ヵ月後および6ヵ月後の TBARS 値
 ■ 治療前 □ 4ヵ月後 ▨ 6ヵ月後

6. α 遮断作用

β 遮断薬のなかで α 遮断作用が強い薬剤は αβ 遮断薬と呼ばれている。αβ 遮断薬にはラベタロール (抑制比率, α : β = 1 : 3), カルベジロール (1 : 8), アモスラロール (1 : 1), アロチノロール (1 : 8) がある。これらの薬物の利点は β 遮断効果のほかに α 遮断効果による末梢血管拡張作用が加わることである。さらに β 遮断薬のインスリン感受性や脂質に対する悪影響も α 遮断作用により打ち消される。

褐色細胞腫患者においては β 遮断薬の単独使用は α 受容体優位状態を惹起し, さらなる昇圧発作を誘発するリスクがあり禁忌であるが, αβ 遮断薬はむしろ積極的に使用すべきである。このほかアロチノロールには本態性振戦に対する適応が認められている。また, ラベタロールは妊娠誘発性高血圧を含む妊婦の高血圧に対し多くの使用経験が積み, 安全かつ有用であることが示されている。

αβ 遮断薬同士の比較では, カルベジロールおよびアロチノロールがヒトの硝酸薬耐性におよぼす効果を検討した Watanabe ら¹⁸⁾の報告がある。それによると, ニトログリセリン投与による前腕血流と血小板 cyclic guanylate monophosphate (cGMP) の増加率がアロチノ

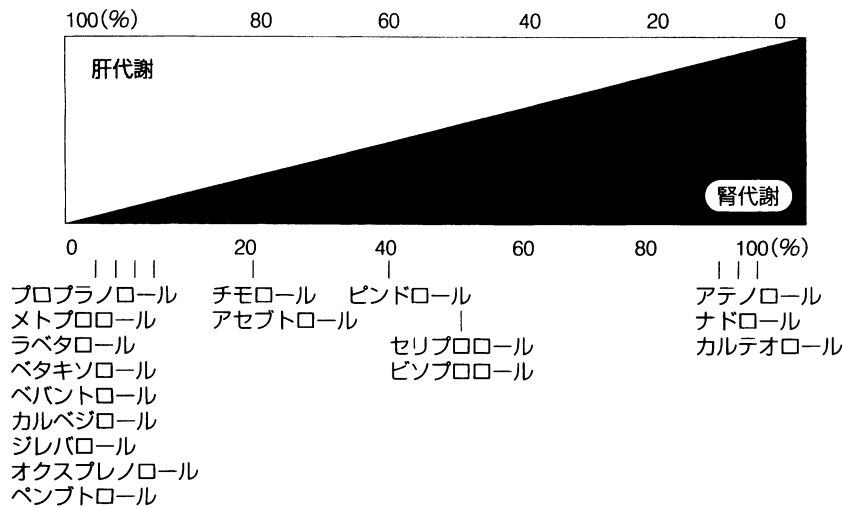


図 2. β遮断薬と代謝臓器
(Meier J, 1979¹⁹⁾より改変引用)

ロール群では小さくなり硝酸薬耐性が認められたのに対し、カルベジロール群では耐性は認められず、その原因として抗酸化作用の有無の可能性を指摘している。

7. 脂溶性・水溶性

脂溶性の高い薬物は肝臓での代謝、初回通過効果を受けやすく、服用後の血中濃度の個人差が大きい。水溶性のものは肝臓で代謝されることなく腎臓から排泄される。心筋梗塞後の二次予防効果は脂溶性の高いβ遮断薬がまさっているとの報告がある。臨床的には腎機能障害患者には肝臓で代謝される脂溶性の高いものを、肝機能障害患者には腎排泄性の水溶性の高いものを選択するようすべきであろう(図2)¹⁹⁾。さらに脂溶性の高いものについては肝チトクロームP450を介する薬物相互作用に注意すべきである。肝臓ではチトクロームP450(CYP)により、ほとんどの脂溶性薬物が代謝される。ヒトの薬物代謝酵素として重要なのはCYPファミリー1~3に属する、CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4の5分子種である。プロプラノロール、メトプロロール、チモロール(わが国では点眼薬のみ)などのβ遮断薬はCYP2D6で代謝されるが、本酵素で代謝される他の薬剤にはキニジンをはじめとする抗不整脈薬や、抗うつ薬、抗精神病薬など多くの薬剤があり、薬物相互作用をきたすことが知られている²⁰⁾。カルベジロールはラセミ体で

あり、CYP2D6のほかにCYP1A2, 2E1, 2C9, 3A4で代謝される。ビソプロロールもラセミ体でありCYP2D6とCYP3A4で代謝される。また、脂溶性β遮断薬のすべてについて薬物代謝酵素が明らかとなっているわけではないので注意を要する。一方、腎排泄性の水溶性β遮断薬である、アテノロール、ナドロール、カルテオロールなどは肝で代謝されないため、脂溶性β遮断薬と異なり、薬物相互作用をきたしにくい。

おわりに

β遮断薬は降圧薬としてだけでなく、虚血性心疾患や心不全においてもエビデンスが蓄積され適応が拡大されつつある。しかし付随的薬理作用に関してはβ遮断薬同士を比較検討した臨床試験が少なく、理論上予想される有用性が実際の臨床面でも認められるかどうかは必ずしも明らかではない。β遮断薬を処方する際は、①大規模試験で有効性が確認されているものかどうか、②付随的薬理作用がむしろ好ましくない可能性はないか(心筋梗塞後患者とISAなど)、③個々の患者さんの病態上から適切か否か、を検討したうえで、各種β遮断薬の選択、その投与量の調節などをきめ細かにおこなうことが日常診療上重要と思われる。

~~~~~文献~~~~~

- 1) Dorow P *et al* : *J Cardiovasc Pharmacol* **16** : S 36, 1990
- 2) Pujet JC *et al* : *Eur Respir J* **5** : 196, 1992
- 3) Shorr RI *et al* : *JAMA* **278** : 40, 1997
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group : *BMJ* **317** : 703, 1998
- 5) American Diabetes Association : *Diabetes Care* **25** : S 71, 2002
- 6) Freemantle N *et al* : *BMJ* **318** : 1730, 1999
- 7) Kjekshus J *et al* : *Eur Heart J* **11** : 43, 1990
- 8) Jonas M *et al* : *Am J Cardiol* **77** : 1273, 1996
- 9) Yusuf S *et al* : *Prog Cardiovasc Dis* **27** : 335, 1985
- 10) Boissel JP *et al* : *Am J Cardiol* **66** : 251, 1990
- 11) Ruffolo RR Jr *et al* : *Am J Hypertens* **11** : 9 S, 1998
- 12) Bristow MR *et al* : *Circulation* **94** : 2807, 1996
- 13) Packer M *et al* : *Circulation* **94** : 2793, 1996
- 14) Packer M *et al* : *N Engl J Med* **334** : 1349, 1996
- 15) Louis A *et al* : *Eur J Heart Fail* **3** : 381, 2001
- 16) Kukin ML *et al* : *Circulation* **99** : 2645, 1999
- 17) Cockcroft JR *et al* : *J Pharmacol Exp Ther* **274** : 1067, 1995
- 18) Watanabe H *et al* : *J Am Coll Cardiol* **32** : 1201, 1998
- 19) Meier J : *Cardiology* **64** : S 1, 1979
- 20) Flockhart DA : *Arch Intern Med* **162** : 405, 2002