

## β遮断薬の作用と慢性心不全に対する効果

福岡市立こども病院・感染症センター循環器科  
 石川 司朗

### はじめに

片山氏らによる小児慢性心不全治療におけるβ遮断薬のアンケート調査結果は、本邦の小児循環器医の経験の少なさと、施設間の経験の違いを示しているが、総じて期待できる治療法であることを示す貴重な資料である。2001年本誌に発表された小児の心不全薬物治療ガイドライン<sup>1)</sup>は、大規模臨床試験の結果(evidence)を基に作成されたものではなく、これまでの経験を基盤としたものであった。成人の慢性心不全治療はevidenceに基づき症候性のみならず無症候性の心不全患者にもアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とβ遮断薬の投与が勧められ、さらにアンジオテンシンAT1受容体拮抗薬(ARB)が加わろうとしている。ここでは小児に対し適切なβ遮断薬投薬が行えるように、βアドレナリン受容体、β遮断薬の種類と作用および慢性心不全治療における位置付けについてももう一度整理しておきたい。引用文献は最小限とした。

### 1. βアドレナリン受容体の分類

現在、βアドレナリン受容体はβ1, β2, β3, β4のサブグループに分類される。心臓にはいずれの受容体も発現しているが大部分がβ1とβ2であり、なかでもβ1受容体は70~80%を占め心臓のすべての領域に分布する。β1受容体は腎傍糸球体細胞にも分布しレニン分泌を制御する。β2受容体は気管支平滑筋、血管平滑筋にも分布し活性化により弛緩作用を、肝臓や骨格筋ではグリコーゲン分解を促進する。β3受容体は主に脂肪細胞に分布するが、心臓では冠動脈血管床に分布し陰性変力作用に関与するとされる。β4受容体は洞房結節、心房、心室で発現しているが詳細は不明である。

### 2. β遮断薬の分類

20種以上のβ遮断薬が市販されているが薬物動態と薬力学的特徴は薬剤ごとに微妙に異なる。β1選択性、内因性交感神経活性(ISA:部分的β刺激作用)、α遮断作用、脂溶性、膜安定性(MSA)により細分類される。β遮断薬によるMSA効果はβアドレナリン受容体の遮断効果より高濃度で示され、β遮断薬固有の作用とはいえない。代表的なβ遮断薬の特徴をTable 1に示す。

### 3. β遮断薬の作用

β遮断薬は虚血性心疾患、高血圧、不整脈、肥大型心筋症、および拡張型心筋症などによる心不全などの治療に用いられ、主としてβ1, β2受容体遮断作用によるが、他の付加的作用も臨床的重要と考えられる。

#### 1) β遮断薬の心臓における作用

##### 電気生理学的効果

β遮断薬は洞結節や房室結節細胞の第4相の脱分極を抑制し興奮閾値を上昇することで自動能を抑制し、第0層の活動電位の立ち上がりも遅くし伝導も抑制する。房室伝導は延長するが、心房筋、心室筋、His-Purkinje系、副伝導路への作用は少ない。β遮断薬の効果はカテコラミンとの競合的阻害と、通常の臨床量よりも高濃度で発揮されるキニジン様の直接的なMSAによる。したがって、交感神経支配が強い洞結節やPurkinje線維の自動能が低容量で抑制される。プロプラノロールは洞結節刺激を10~20%抑制し、洞結節が高度に交感神経に依存している場合や洞機能不全が顕著な場合には重篤な徐脈を呈する。通常の薬用量では自律神経興奮による不整脈に対してのみ抗不整脈作用を示すと考えられる。しかし、病的心筋では正常心筋に比べ低容量で膜電位に影響し、MSAも完全には無視できない。よって重症心不全患者への投与量には注意が必要である。

##### 心筋細胞内情報伝達への効果

慢性心不全ではβ受容体刺激に対する陽性変力作用が低下し、β受容体受容体、G蛋白、アデニール酸シクラーゼの各レベルの脱感作が起きている。この脱感作はβ1受容体のdown-regulationとβ2受容体のβアドレナリン受容体キナーゼに

よるuncouplingが主体で細胞保護的に働くと解釈される。  
β遮断薬が慢性心不全患者の予後を改善する機序の一つとして不全心の脱感作を助長することがあげられる。

#### 心筋保護作用

種々の環境や病態で生ずる酸化ストレスは生体の至る所でアポトーシスを誘導し、心筋虚血、再灌流、心不全などでは心筋のアポトーシスが関与するとされている。カルベジロールはαβ遮断作用以外に抗酸化作用を有するためアポトーシスを抑制し心筋保護作用を示す可能性がある。

#### 2) 血管平滑筋における作用

血管平滑筋のβ2受容体はその刺激により血管拡張作用を、α受容体は血管収縮作用を示す。β1選択性薬剤といえども用量依存性で厳密なサブクラス性を示すわけではなくβ2遮断作用も有する。このβ遮断作用は反応性のα作用増強効果をもたらすと考えられる。したがって、αβ遮断薬はβ遮断による反応性の血管収縮反応も抑制し、血管は拡張する。また、腎傍系球体細胞ではβ1刺激でレニン分泌が促進され、アンジオテンシン産生系が活性化するため血管収縮がもたらされる。したがって、β1遮断作用はこのアンジオテンシン産生系を抑制して間接的に平滑筋を弛緩させる。

#### 3) 血管内皮における作用

内皮細胞はβ受容体を有さないが以下の作用を受ける。β遮断薬により血管内皮や血管平滑筋におけるプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)の合成が促進され血管は直接拡張する。また、PGI<sub>2</sub>は交感神経末端からのノルエピネフリンの放出を抑制し、血小板凝集能を抑制し、血管平滑筋の増殖抑制、コレステロールのエステル分解を促進し、動脈硬化抑制的に作用する。また、プロプラノロール、メトプロロール、カルベジロールなどは内皮細胞におけるエンドセリン-1(ET-1)の産生を抑制し、血管のトーンス亢進・増生を間接的に抑制する。

#### 4) 動脈硬化血管における作用

##### 脂質に対する作用

非選択性β遮断薬は総コレステロールや低比重リポ蛋白(LDL)の血中濃度を変化させることなくリポ蛋白リパーゼ(LPL)を抑制し、中性脂肪・超低比重リポ蛋白(VLDL)の分解を抑制し、高比重リポ蛋白(HDL)を低下する。

##### 抗動脈硬化作用

β遮断薬は降圧効果とは独立した作用として動脈硬化を抑制する。一部の薬剤ではLDLとプロテオグリカンの親和性を減少させ、さらに細胞外マトリクスでのLDLの集積を抑制することにより抗動脈硬化作用を示す可能性がある。

##### 抗酸化作用

カルベジロールは非選択的β遮断薬であり抗酸化作用も有し、実験的に平滑筋のLDL酸化とその後の単球、好中球のICAM-1を介した平滑筋への接着やキサンチン-キサンチンオキシダーゼにより細胞膜から放出されるフリーラジカルによる内皮細胞障害および細胞死を抑制する。カルベジロールは脂溶性で臨床的に急性効果は示さないが、慢性投与により患者の血管内皮機能を改善する。

##### 血管リモデリングに対する作用

カルベジロールは実験動物の抵抗血管中膜平滑筋の肥厚を著明に抑制する。さらにトロンピン、アンジオテンシンII、ET-1、PDGFなどによる平滑筋増殖反応もβ受容体非依存性に抑制し、PDGFによる平滑筋細胞の遊走も抑制する。

#### 5) 血小板における作用

血小板は内皮と同様にβ受容体を有さない。しかし、狭心症患者においてプロプラノロールがADP血小板凝集を正常化することから、β遮断薬には抗血小板作用があると考えられる。

#### 6) 腎臓に対する作用

腎臓では血管系に主にα受容体が、尿細管にはβ受容体が存在するため、腎臓におけるβ遮断薬の作用は薬剤ごとに異なり複雑である。β遮断薬による心拍出量低下、腎灌流圧低下は腎血流量と糸球体濾過量を低下し尿量減少に向かう。一方、β遮断薬のレニン放出抑制作用はアンジオテンシンII産生を低下し輸出細動脈の収縮を抑制することで腎糸球体内圧を低下し腎保護効果を発揮する。一般にβ遮断薬はほとんど体液量に影響しないとされる。

Table 1 The characteristics of β-blockers

β-blocker	β1 selectivity	α-blocking action	ISA	lipo-solubility
Propranolol	-	-	-	+
Metoprolol	+	-	-	+
Bisoprolol	+	-	-	+
Carvedilol	-	+	-	+

## 7) 血圧に対する効果

一般にISAを有する $\beta$ 遮断薬は昼間の血圧を下げるが夜間の血圧は下げず、ISAのない薬剤は交感神経活動が活発な昼間と同様に夜間睡眠中の血圧も低下させるとする報告が多い。また、カルベジロールに代表される $\alpha$ 遮断作用を有する $\beta$ 遮断薬は昼夜を問わず血圧を低下し、心血管系に対する圧負荷を軽減するとされる。

## 4. 心不全治療薬としての $\beta$ 遮断薬

うつ血性心不全は「心臓疾患が原因で体の需要に見合った酸素供給ができない状態」で、血行動態的には高い静脈圧と低心拍出量の特徴とすると定義される。慢性心不全をCohn<sup>2)</sup>は「運動能低下、不整脈頻発、生存率低下からなる症候群」とし、中澤<sup>3)</sup>は「乳幼児では体重不良を伴う」と追加した。さらに最近の分子循環器学の発展からKatz<sup>4)</sup>は「進行する不全心の増悪と早すぎる心筋細胞死をもたらす分子異常を伴う」としている。心不全の病態生理は多くのテキストを参照されたい。Katzのこの表現は心不全では本来生命維持に不可欠な昇圧系(交感神経系、アンジオテンシン産生系、エンドセリン系)が持続的に亢進状態となるため心筋細胞の早死が生じると読み替えられる。不全心における $\beta$ 受容体の脱感作は生体が亢進した交感神経系から身を守るごとく働くと解釈でき、 $\beta$ 遮断薬が慢性心不全患者の予後を改善する機序の一つとして不全心における $\beta$ 受容体の脱感作助長効果が考えられる。

成人における心不全治療の効果判定は、この十数年患者死亡をエンドポイントとした大規模臨床試験により行われそのevidenceが重要視される。このようなevidence based medicineのきっかけは1987年、ACEIエナラプリルが重症心不全患者の生命予後を改善したことを示したCONSENSUS<sup>5)</sup>にはじまり、以後まずACEIが心不全治療薬の地位を確立した。一方、強心作用薬である $\beta$ 刺激薬に関しては1990年、xamotero( $\beta$ 1選択性の部分刺激薬)が重症慢性心不全患者の生命予後をプラセボよりも悪化したこと<sup>6)</sup>から、慢性心不全治療薬としては否定的に考えられている。 $\beta$ 遮断薬は従来、高血圧、不整脈、狭心症、心筋梗塞再発予防の治療薬として開発・臨床応用され、うつ血性心不全には禁忌とされてきた。 $\beta$ 遮断薬の心不全治療への応用は1975年、Waagsteinら<sup>7)</sup>がうつ血性心筋症例に対する有効性を示唆したことに始まる。しかし、すぐに治療法として認められたのではなく、1980年代後半からの急速な心不全の病態解明をきっかけに再認識された。次々と大規模臨床試験(double blind randomized controlled study)が計画され結果が発表された。Table 2に代表的な $\beta$ 遮断薬の心不全治療における効果を評価した臨床試験を示す<sup>8-13)</sup>。これらの臨床試験は $\beta$ 遮断薬単独の効果ではなく、利尿剤、ACEI(+ジギタリス)に $\beta$ 遮断薬を付加した形で検討された。 $\beta$ 遮断薬を付加することにより心不全例の死亡リスクが約35%低下することが証明された。最近では $\beta$ 遮断薬の中でも非選択的 $\beta$ 遮断作用と $\alpha$ 遮断作用を併せ持ち、血管拡張作用を特徴とするカルベジロールが話題の中心となっている。中等症心不全から始まった $\beta$ 遮断薬の有効性はMERIT-HF<sup>11)</sup>、COPERNICUS<sup>12)</sup>によって、重症心不全で効果が立証され、CAPRICORN<sup>13)</sup>により無症状の軽症心不全でもその有効性が確認された。現在、慢性心不全における $\beta$ 遮断薬治療の効果は基礎疾患や重症度にかかわらないクラス効果と考えられているが、すべての薬剤で前述のような作用機序が確認されているわけではなく予後改善効果の機序に関しては不明な点が多い。成人における心不全治療の指針についてはBraunwaldらの教科書などを参考にしていきたい。

現在、成人慢性心不全治療における $\beta$ 遮断薬の長期効果は、

- 心不全患者の日常生活における症状改善
- 心不全進行の抑制
- 心不全悪化による入院・死亡の減少
- 左室駆出率の改善
- 運動耐容能はあまり改善しない
- これらの効果は基礎疾患、重症度に関係しない
- $\beta$ 遮断薬の投与量に依存し有効性が増す

などに要約でき、その機序として、

- 心拍数・心収縮力抑制による心筋酸素消費の減少とエネルギー代謝の改善
- 左室収縮特性の改善
- カテコラミンによる心筋細胞内のCa<sup>2+</sup>過負荷の抑制
- レニン放出抑制による血管拡張
- 心筋の $\beta$ 受容体のアップレギュレーション

Table 2 Beta-blocker treatments of heart failure in adults: Randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trials

Titles (year)	Treatment regimen	Follow-up	Patients	NYHA class	Primary endpoints	Results	Reference
MDC 1993	metoprolol 100-150 mg/day, or placebo metoprolol 10 to 100 mg/day, or placebo	12-18 months	DCM 383 cases mean age metoprolol 49 years placebo 49 years	II - III LVEF < 0.4	All-cause mortality Need for heart transplantation	All-cause mortality / Need for heart transplantation: Risk reduction : 34% ; metoprolol 25/194, placebo 38/189, p=0.058 All-cause mortality : metoprolol 23/194 (11.9%), placebo 19/188 (10.1%), p=0.69 Need for heart transplantation : metoprolol 2/194 (1.0%), placebo 19/188 (10.1%), p=0.0001	Lancet 1993; 342: 1441-1446
PRECISE 1996	carvedilol 6.25-50 mg/day, or placebo carvedilol	6 months	CHF 278 cases mean age carvedilol 59.3 years placebo 61.2 years	II LVEF 0.35	Exercise tolerance	Carvedilol had little effect on exercise tolerance and QOL score. Carvedilol improved LVEF and NYHA class and decreased the combined risk of morbidity and mortality. Cardiovascular hospitalisation : carvedilol 16.5%, placebo 25.5%, p=0.029	Circulation 1996; 94: 2793-2799
CIBIS-II 1999	bisoprolol 1.25-10 mg/day, or placebo bisoprolol	800 days	CHF 2647 cases mean age bisoprolol 61 years placebo 61 years	III - IV LVEF 0.35	All-cause mortality	All-cause mortality : bisoprolol 11.8%, placebo 17.3%, p=0.0001 Risk reduction : 32% Fewer sudden death on metoprolol group : bisoprolol 3.6%, placebo 6.3%, p=0.0011 Treatment effects were independent of the severity or cause of heart failure.	Lancet 1999; 353: 9-13
MERIT-HF 1999	metoprolol 25-200 mg/day, or placebo metoprolol	mean 1 year	CHF 3991 cases mean age metoprolol 63.9 years placebo 63.7 years	II - IV LVEF 0.4	All-cause mortality	All-cause mortality : metoprolol 7.2%, placebo 11.0%, p=0.0009 Risk reduction : 34% Sudden death : metoprolol 79/1990, placebo 132/2001, p=0.0002 Deaths from worsening heart failure : metoprolol 30/1990, placebo 58/2001, p=0.0023	Lancet 1999; 353: 2001-2007
COPERNICUS 2001	carvedilol 3.125-25 mg/day, or placebo carvedilol	10.4 months	CHF 2289 cases (ischemic cause; 67%) mean age carvedilol 63.2 years placebo 63.4 years	III - IV LVEF < 0.25	Death Death or hospitalisation	Death : carvedilol 130/1156, placebo 190/1133, p=0.0014 Cumulative risk of death at one year : carvedilol 11.4%, placebo 18.5% Reduction in the risk of death : 35% Death or hospitalisation : carvedilol 425/1156, placebo 507/1133, p<0.001 Reduction in the combined risk of death or hospitalisation : 24%	N Engl J Med 2001; 344: 1651-1658
CAPRICORN 2001	carvedilol 6.25-25 mg/day, or placebo carvedilol	mean 1.3 years	LV failure after an AMI 1959 cases mean age carvedilol 63 years placebo 63 years	I LVEF 0.4	All-cause mortality All-cause mortality or cardiovascular-cause hospital admission	All-cause mortality : carvedilol 116/975 (12%), placebo 151/984 (15%), p=0.031 All-cause mortality or cause-cause hospital admission : carvedilol 35%, placebo 37%, p=0.296 Cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarctions, and all-cause mortality or non-fatal myocardial infarction were also lower on carvedilol than on placebo.	Lancet 2001; 357: 1385-1390

Table 3 Beta-blocker treatments of heart failure in children (Multicenter experiences)

Titles (year)	Treatment regimen	Follow-up	Patients	Results	Reference
Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience 2001 < at 3 institutions >	metoprolol (2 × /day) initial dose : 0.1 ~ 0.2 mg/kg/dose maintenance dose : 1.1 ± 0.1 mg/kg/day (0.5 ~ 2.3)	mean 23.2 months	DCM 15 cases mean (range) age 8.6 (2.5 ~ 15 )years	Metoprolol was started 22.5 ± 9 months after the conventional medication. ( digoxin, diuretics, ACE inhibitors ) LVFS improvement : 15.0% to 23.3% LVEF improvement : 27.0% to 41.1%, p<0.05 NYHA class improvement : 8 out of 11 cases ( 73% )	J Heart Lung Transplant 1999; 18: 269-274
Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience 1999 < at 6 centers >	carvedilol ( 2 × /day ) initial dose : 0.08 mg/kg/dose ( 0.03 ~ 0.21 ) maintenance dose : 0.46 mg/kg/day ( 0.04 ~ 0.75 )	mean 13.5 months	Total 46 cases DCM 37 cases CHD 9 cases age range 3 months ~ 19 years	Carvedilol was received in addition to standard therapy. ( digoxin, diuretics, and ACE inhibitor ) NYHA class improvement : 67%, p=0.0001 LVFS improvement ( less than 6 months, n=38 ) : 16.2% to 19.0%, p=0.005 LVFS improvement ( 12 months, n=16 ) : 18.3% to 21.8%, p=0.004 Side effects : 54% ( death, heart transplantation, ventricular-assisted device placement ) Adverse outcomes : 30% ( dizziness, hypotension, and headache )	J Pediatr 2001; 138: 505-511

## 抗不整脈作用

などが提唱されている。

## 小児の慢性心不全に対するβ遮断薬療法

小児慢性心不全に対するβ遮断薬の治療効果を前方視的に検討した科学的臨床試験報告はない。Table 3にβ遮断薬の有効性を示唆する最近の多施設共同報告<sup>14, 15)</sup>を示した。成人の大規模臨床試験 ( Table 2 )と小児を対象としたTable 3を比較すると、小児では後方視的検討であること、症例数が極めて少ないこと、効果判定指標は左室収縮能とNYHAクラスの変化などであり生命予後をエンドポイントとしていないことがあげられ、統計学的に有効性の信頼度には問題がある。また、成人と小児では心不全を来す基礎疾患が異なることが多く、成人の結果をそのまま小児に当てはめることはできないであろう。現在、厚生労働省循環器委託研究としてopen randomized controlled study<sup>16)</sup>『小児期の心不全に対するβ遮断薬を中心とする内科的治療に関する臨床研究』(主任研究者：越後茂之)が施行されている。β遮断薬の有効性は、小児期拡張型心筋症、二室型心内修復術後(ファロー四徴など)の左室機能低下例、フォンタン術後の心室機能低下例を対象に、またACEIの有効性は修正大血管転位や大血管転位心房位血流転換術(マスタート術)後で右室(体心室)機能低下例を対象に検討されている。登録された患者は無作為に投与群と非投与群に分けられるが、偽薬は用いず担当医と患者に知らされるというものである。ACEIが先行投与された患者を対象に、β遮断薬としてカルベジロール(気管支喘息患者にはメトプロロール)が投与されることになっており、貴重なevidenceが得られるものと期待される。

## おわりに

小児におけるevidenceがない現在、小児循環器医が目への慢性心不全児にできることは成人心不全におけるevidenceを参考に薬剤を選択し、その薬剤の基礎的な作用機序を十分理解したうえで患者の反応を慎重に観察することである。また、現在進行中の小児のcontrolled studyにできる限り多くの患者を登録していただきevidenceの確立に協力していただきたい。小児慢性心不全においてβ遮断薬の効果が科学的に証明されたならば、将来の長いこともたちにこそ無症候性であっても適応されてよいと考える。

**【参考文献】**

- 1) 日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン作成班：小児心不全薬物治療ガイドライン．日本小児循環器学会誌 2001；17：501-512
- 2) Cohn JN: Current therapy of the failing heart. *Circulation* 1988; 78: 1099-1107
- 3) 中澤 誠：小児慢性心不全の内科的治療．*小児科診療* 1999；62：703-710
- 4) Katz AM: *Heart Failure; Pathophysiology, molecular biology and clinical management*, Lippincott Williams & Wilkins 2000
- 5) The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435
- 6) Xamoterol in severe heart failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet* 1990; 336: 1-6
- 7) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036
- 8) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al for the Metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial Study Group: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446
- 9) Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al for the PRICISE Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRICISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799
- 10) CIBIS-II Investigators: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999; 353: 9-13
- 11) The 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: 2001-2007
- 12) Packer M, Coats AJ, 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: 1651-1658
- 13) The CAPRICORN investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390
- 14) Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 269-274
- 15) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-511