

甲状腺機能亢進に対する β_1 選択的遮断薬bisoprolol(メインテート[®])の有用性

東邦大学医療センター大森病院小児科

佐地 勉, 佐藤 真理

I. 甲状腺ホルモンと細胞学的メカニズム

心臓に対する甲状腺ホルモンの作用はおもに血漿中のT3によって調節されており, T4はほとんど心筋細胞の中に取り込まれない. 甲状腺ホルモンは多くの心臓関連遺伝子の発現に関わっている. たとえば β ミオシン重鎖, ホスホラバン, 甲状腺ホルモン受容体 α_1 , $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchangerなどはT3がない状況で誘導され, T3が発現していると抑制される. 一方, α ミオシン重鎖, 筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase, β_1 アドレナリン受容体, 心房性利尿ホルモン, 電位依存性カリウムチャンネル(Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)はポジティブに調節されることがわかっている¹⁾.

甲状腺ホルモンは末梢血管に作用して末梢血管抵抗を低下させ, 心臓に対しては安静時心拍数を増加させ, 左室の収縮機能や循環血液量を増加させる作用がある. 末梢血管拡張作用は, 血管平滑筋細胞(smooth muscle cell: SMC)に対する直接作用で, これによって平均動脈血圧が低下する. そのため, 腎血管ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロンシステムが活性化され腎臓のNa再吸収が増加する. T3はさらにエリスロポイエチンも増加させ, この結果, 循環血液量が増加し, 心臓の前負荷が増加する.

1) 甲状腺機能亢進症²⁾

甲状腺機能亢進症では心拍出量が50~300%増加する. 一方甲状腺機能低下症では全く心血管系に対する作用は逆で, 心拍出量は正常の30~50%低下する. 甲状腺機能亢進症では末梢血管のイオンチャンネルや内皮性NO合性能が高まり末梢血管抵抗も低下するのでさらに心拍出量が増加する. T3は毛細血管密度を, 血管新生(angiogenesis)を介して増加させる. 甲状腺機能亢進症では拡張機能が下がるため脈圧が増加する. ANPやBNPなどのナトリウム利尿ペプチドも甲状腺ホルモンによって調節されていることがわかっている. さらに甲状腺ホルモンは心臓のペースメーカー活性にも影響を及ぼし頻脈となる. 甲状腺機能亢進症では, 末梢血管抵抗は低いにもかかわらず, 動脈のstiffnessは増加していると言われている.

2) 心疾患に合併する甲状腺異常の把握

一方で, 心血管障害の経過中に, 時に甲状腺機能亢進症や甲状腺機能低下を来して心不全の増悪にしばしば遭遇する. これは小児や成人, そして男性や女性に限らずみられることであり, 特に女性の若年者には診察上常に注意を払うよう心がけておくべきことである. まず小・中学生, 大学生~成人の女性が診察室に入ってきた瞬間, 喉下の視診に注意することが必要である.

また, 心疾患に合併する膠原病の一つとしての甲状腺機能障害も注意する必要がある. 临床上注意すべき点として, 甲状腺腫大がないにもかかわらず, もしくは甲状腺腫大がはじまる前にすでにホルモンの過剰産生が行われていて, 時に気付かれないことがある. 心疾患の経過中に不整脈が増加したり, あたかも心不全が増悪して原病が増悪しているようにみえることもあり, 潜在的な甲状腺機能異常も存在するため, 定期的に甲状腺機能を検査する必要がある.

また薬剤性の甲状腺機能障害, 特にアミオダロン, フローラン[®](PGI_2)などの使用中に注意する必要がある. 一説によると甲状腺疾患は成人の9~15%, もしくは成人男性の数%には必ず存在するとされ, 極めてcommonな疾患である. それにはGraves病, 橋本病, 急性の甲状腺炎などが含まれる¹⁾.

臨床検査ではまず甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone: TSH), fT4, そしてfT3レベルをフォローアップする. 甲状腺ホルモンが心血管系の血行動態に与える影響をTableに示す.

3) 甲状腺疾患と肺高血圧

全身血管にみられる甲状腺ホルモンによる血管抵抗の減少は, 肺循環にはみられない. しかし最近では, 肺高血圧と甲状腺疾患との関連がいくつか報告され, ある調査では, 原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension: PPH)の40人のなかで, 22%以上の患者が甲状腺機能低下症であったという報告もある³⁾. 甲状腺ホルモンは脂質代謝にも影響を及ぼす. 甲状腺機能低下症では, コレステロールの増加とLDLコレステロールとアポリポ

Table Cardiovascular manifestations suspecting thyroid diseases¹⁾

psychiatric change
tachycardia, palpitation, excessive sweating
reduced exercise tolerance
shortness of breath on exercise
systolic hypertension, increased pulse pressure
arrhythmia, arterial fibrillation
peripheral edema
angina
myocardial hypertrophy
worsening of valve regurgitation
heart failure

ロテインBの上昇がみられる。

4) 心房細動

心房細動の頻度は2%以下という報告もあるが、男性で、しかも虚血性心疾患や弁膜疾患、心不全があるとさらに頻度が高くなり、8.3%にみられるという報告もある。心房細動の治療にはやはり β 遮断薬が有用である。 β_1 選択制または非選択性の薬剤が選択されるが、そのほかにも放射性ヨウ素によっても正常甲状腺レベルが維持できる。カルシウム拮抗薬は特に血管平滑筋に直接作用して血圧が低下するのであまり推奨されていない。肺うっ血があるときはジギタリスや利尿薬の併用も有用である。絶対的な治療法の選択にはヨード製剤(I-131)が使われるが、これは非常に安全で有用性が高く、 β 遮断薬と併用もできる⁴⁾。

II. Bisoprolol (メインテート[®])の薬理学的および臨床的有用性

甲状腺機能亢進症では β 遮断薬の臨床的有用性が高い。 β_1 選択性遮断薬のフマル酸ビスプロロール(bisoprolol fumarate)がこの領域で用いられることが多い。甲状腺機能亢進症の主要症状の改善も抗甲状腺剤単独投与に比しbisoprolol併用投与では早期に改善する。甲状腺機能亢進症に β 遮断薬を投与した際に現れる臨床症状の改善はT3の効果を抑制する β_1 遮断作用に起因することが示唆される。 β 遮断薬のなかでも内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity : ISA)の強い β 遮断薬は、頻脈改善の効果が他剤に比較して弱く、ISAを欠く β_1 選択制遮断薬の方が適している。

今回報告されたbisoprololは β_1 選択性で、ISAがない β 遮断薬であり、頻脈抑制効果が他の β 遮断薬と比較して有効性が高いと考えられている。bisoprololは血漿中半減期が投与7日目で 9.8 ± 0.9 時間であったとの報告があり、投与直後よりも投与1週間後のほうが長い⁵⁾。一般的には甲状腺機能亢進症における β 遮断薬のおもな作用機序は、 β 受容体を介するカテコラミンの遮断である。甲状腺機能亢進症における臨床症状および甲状腺機能に対するbisoprololとpropranololの比較研究の論文があり、これによると、甲状腺機能障害における心血管系の症状に対し、bisoprololとpropranololは同等の有効性と安全性を示したという報告がなされていた^{6, 7)}。

慢性心不全の病態には神経体液性因子が深く関わっているが、その重要な治療手段の一つが交感神経系を刺激する β 受容体の遮断である。1993年以後、慢性心不全に対する β 遮断薬の効果が報告されたのは、bisoprolol(CIBIS II)、carvedilol、metoprololの3剤である。これらの剤はACC(American College of Cardiology)、AHA(American Heart Association)、ESC(European Society of Cardiology)の各学会において推奨されている⁸⁾。

bisoprololは実験的に、atenololまたはmetoprololと比較して高い β_1 選択遮断作用を示し、同時にatenololとともに α_1 、 α_2 受容体に結合親和性を示さず、ISAをもたない薬剤である。bisoprololはその特徴から腸管吸収が高く(90%以上)、肝初回通過効果が少なく(10%以下)、これにより経口的に用いられ、ヒトで90%近い生体内利用率が得られると説明されている。bisoprololは肝臓の代謝クリアランスと、腎臓のクリアランスがほぼ同程度とされている⁹⁾。

【参考文献】

- 1) Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; **116**: 1725–1735
- 2) Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; **344**: 501–509
- 3) Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, et al: High prevalence of hyperthyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999; **318**: 289–292
- 4) バセドウ病薬物治療のガイドライン. 日本甲状腺学会(編), 東京, 南江堂, 2006
- 5) Pfannenstiel P, Rummeny E, Baew-Christow T, et al: Pharmacokinetics of bisoprolol and influence on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; **8** (Suppl 11): S100–S105
- 6) Geffner DL, Hershman JM: β -adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992; **93**: 61–68
- 7) Van de Ven LLm, Vos R, Docter R, et al: The effects of bisoprolol and propranolol on symptoms and thyroid function in hyperthyroidism. A comparative study. *Acta Ther* 1995; **21**: 65–75
- 8) Dargie H: Recent clinical data regarding the use of β -blockers in heart failure: Focus on CIBIS II. *Heart* 1999; **82** (Suppl 4): IV2–IV4
- 9) Leopold G: Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; **8** (Suppl 11): S16–S20