

6 β 遮断薬

カルベジロール(アーチスト[®])
ビソプロロール(メインテート[®])
メトプロロール(セロケン[®])
アテノロール(テノーミン[®])
プロプラノロール(インデラル[®])
ランジオロール(オノアクト[®]) ほか

A 使える β 遮断薬

- β 遮断薬の対象疾患は不整脈、虚血性心疾患、高血圧、心不全、といろいろある。「病態ごとに、患者ごとに思案して選ぶ」のかと思っていたが、このところ使える β 遮断薬は限られてきた。
- それらは……
 - 心不全：アーチスト[®] かメインテート[®]
 - 虚血性心疾患：メインテートかアーチスト
 - 不整脈：頻拍発作の抑制効果が明らかで、QOL が維持されるなら何でもよい。朝夕2回がよければセロケン[®]、頻拍発作時の頓用ならインデラル[®]。心不全の気配があればアーチストかメインテート
 - 高血圧：メインテートかアーチスト
 - 静注：インデラルかオノアクト[®]
- テノーミン[®] はメタアナリシスであまりよい評価が得られなかった(88ページのMemo参照)。
- “Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis” (Lindholm LH et al. Lancet 2005) という報告では、脳卒中が他の薬剤群より14%多く、無治療群よりは平均19%少なかった。
- 全死亡率や心筋梗塞は無治療群と同等。RAS抑制薬には見劣りがすることから、 β 遮断薬は高血圧の第一選択薬としては勧めにくいと結論され、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014でも第一選択薬から外れた。

B 個々の β 遮断薬を特徴づける要素(表1, 表2)

- それぞれの β 遮断薬を特徴づけるものは、
 - 内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity : ISA)

表1 おもな β 遮断薬とその特徴

	一般名	商品名	1日投与量	脂溶性/ 水溶性
β_1 非選択性				
ISA あり	ビンドロール	カルビスケン [®]	20 mg 分1	脂溶性
ISA なし	カルテオロール	ミケラン [®]	10~20 mg 分2	水溶性
	プロプラノロール	インデラル [®]	30~60 mg 分3	脂溶性
β_1 選択性				
ISA あり	アセプトロール	アセタノール [®]	200~400 mg 分2	脂溶性
ISA なし	メトプロロール	セロケン [®]	40~80 mg 分2	脂溶性
		ロブレソール [®]	40~80 mg 分2	脂溶性
	アテノロール	テノーミン [®]	25~50 mg 分1	水溶性
	ビソプロロール	メインテート [®]	2.5~5 mg 分1	脂溶性
	ベタキソロール	ケルロング [®]	5~10 mg 分1	脂溶性
$\alpha\beta$ 遮断薬				
ISA なし	カルベジロール	アーチスト [®]	5~20 mg 分1	脂溶性
	アロチノロール	アルマール [®]	10~20 mg 分2	水溶性

投与量は実際に使われることの多い量。

表2 β 遮断薬の副作用

すべての β 遮断薬に共通	心機能低下, 低血圧, 洞機能不全, 房室ブロック 消化器症状(食欲不振, 便秘など), 離脱症候群(受容体の up-regulation によると推測される)
脂溶性 β 遮断薬	うつ病など精神症状
非 β_1 選択性のもの (一部 β_2 遮断による)	気管支喘息, 低血糖, 閉塞性動脈硬化症(ASO)増悪, 末梢循環障害 トリグリセリド上昇, HDL-Chol 低下

- β_1 選択性
- α 遮断作用の有無
- 効果の持続時間
- 脂溶性か, 水溶性か
- 抗不整脈作用

……個々の β 遮断薬がどうなのかを記憶する必要はない。

□ 知らなくてもいいのは……

- レニン分泌抑制作用
- 膜安定化作用(membrane stabilizing activity : MSA)
- 血管拡張作用(ハイパジール[®]/ニブラジロール)
- 抗酸化作用(アーチスト/カルベジロール)

1) 内因性交感神経刺激作用(ISA)

- β 遮断薬のなかには β 受容体の活性発現部位にまで結合して、作動薬としての活性をもつものがある。
- こうした薬剤は弱いながら交感神経刺激作用を発揮し、心拍数や心筋収縮力の低下は小さくなる。
- ISA があることで β 遮断作用を発揮しながら β 遮断薬の副作用を軽減でき、「悪くない作用だ」という意見もあった。
- しかし、重症心不全に対して ISA のある xamoterol(日本では未承認)を用いた臨床試験では、実薬群の死亡率が高かった。
- その後、心不全や虚血性心疾患を対象とした大規模臨床試験で好成績を挙げたのは、ISA のない β 遮断薬であった(MDC, CIBIS, US-HF, MOCHA, PRECISE)。
- そのため、現在は ISA は得な性質とは思われていない。

2) β_1 選択性

- 非選択的に β 受容体を遮断すれば、 β_2 受容体遮断を介して血管拡張が抑制される。
- また、 β_2 遮断による気管支平滑筋への刺激のため、喘息の発生や増悪をまねく。 β_1 受容体のみを選択的に遮断する薬剤は、 β_2 受容体遮断に伴う不都合を避けられる。
- しかし、 β_1 選択的なものでも、若干(β_1 遮断作用の 1/50 以下)は β_2 遮断作用がある。そのため COPD や ASO を有するなら、 β_1 選択性の薬剤も避ける風潮があった。しかし、これは古い考えになりつつある。

3) α 遮断作用

- β 遮断は相対的 α 刺激亢進により、末梢血管抵抗を上げる方向に働く。
- α 遮断作用はこのリアクションに拮抗し、末梢の血流低下を回避させる。脂質や糖尿病についても α 遮断作用は悪くない。
- では、こうした理屈のゆえに、 β 遮断薬を使うときに α 遮断作用を考慮するかといえば、そうでもない。 β_1 選択的なメインテートも心不全に使えるので、アーチストが $\alpha\beta$ 遮断薬であることが心不全治療に使えることの根拠とは言いにくい。

4) 効果の持続時間

- 長時間作用型の β 遮断薬は 1 日 1 回の投与ですみ、患者のコンプライアンスを考えると都合がよい。また、心不全や虚血性心疾患の治療でもこの点は重要である。

- 一方、 β 遮断薬の効果を試すには、中止後の消失がすみやかなもののほうが便利である。また、頻拍発作の停止を目的とした頓用では、すぐに効果が現れるほうがよい。こうした点で、インデラルのような短時間作用型のものも欠かせない。

5) 脂溶性か、水溶性か

- 脂溶性のものは消化管における吸収が速いが、肝代謝により消失半減期が短い傾向がある。さらに、代謝の個人差のゆえに血中濃度のばらつきが大きい。
- また血液脳関門を通ることができるので、うつ病をまねく可能性が示唆されている。
- ある症例報告(Parker WA. Clinical Pharmacy 1985)では、インデラル 80 mg/日でうつ状態となり、40 mg/日にすると軽快、再度 80 mg/日にすると増悪というように、はっきりとした用量依存性があった。こうした患者でも、水溶性の β 遮断薬では支障はなかったという。
- 多数例での検討では、 β 遮断薬によるうつ病の発症や悪化は問題とはならず、倦怠感や性活動の低下がごくわずかにみられるのみであった(Ko DT et al. JAMA 2002)。
- メインテートもアーチストも脂溶性である。脂溶性であることは中枢への移行を可能とし、作用の安定性を確保するためにも、 β 遮断薬として必要な条件とみなされつつある。

6) 抗不整脈作用

Part II 15 章「II 群抗不整脈薬」を参照。

C どの β 遮断薬を選択するか？

- β 遮断薬による心筋梗塞後の予後改善効果は心拍数減少に依存するので、ISA がないほうがよい。
- さらに、脂溶性の β 遮断薬は中枢神経への作用を介して予後改善が期待できる。
- 心筋梗塞や心不全を対象とした最近の大規模臨床試験では、メインテートとアーチストが用いられており、両薬剤のいずれかを使用せざるを得ない。
- メトプロロールは、海外がメトプロロールコハク酸塩であり、わが国のセロケンとロプレソールはメトプロロール酒石酸塩。これは作用時間が短いためにコハク酸塩と同じ効果は期待できないので、心不全治療の選択肢にはなっていない。

D β 遮断薬使用の際の留意点

1) 投与前に考慮すること

- β 遮断薬を投与する前に下記の点をチェックすること。
 - 心エコーによる器質的心疾患と心機能の評価
 - 気管支喘息や COPD は？
 - 洞不全症候群や房室ブロックはないか？
 - 閉塞性動脈硬化症 (ASO) は？
 - 虚血性心疾患なら、冠攣縮の要素はないか？
 - 耐糖能や脂質に関する検査は行ったか？
 - 併用薬との関係で生じるリスクはないか？ 例えば、ジルチアゼムやジギタリスとの併用で房室ブロックのリスクが増す。

2) β 遮断薬代謝の人種差

- 欧米のテキストを見ると β 遮断薬の投与量が多いことに気づく。国外での投与量をそのまま使うと危ない。

3) 離脱症候群

- 長期に使用していた β 遮断薬を急に中止すると血圧の著明な上昇や、虚血症状あるいは不整脈が増悪することがある。
- 離脱症候群 (withdrawal syndrome) は、 β 遮断作用に拮抗して受容体の数が増加 (up-regulation) したことによると説明されている。
- それらしい症例は 1 例のみ遭遇したことがある。異型狭心症の患者に β 遮断薬が投与されていた。症状はよくコントロールされていたが、 β 遮断薬は禁忌ということで中断したところ、発作が再発し心筋梗塞を発症した。
- 「理屈に合わなくても、うまくいっているときはじっとしていたほうがよい」というルールもある。
- プラークの安定化に寄与する薬剤、微妙な血行動態のコントロールに貢献している薬剤など、むやみとはずすのは怖い。

Key Point : 慢性疾患の治療薬は「積極的な理由」なく中止しない。

4) 最近の β 遮断薬治療

- ASO であれ COPD であれ、心臓や大血管に病変を有する頻度は高い。
- 留意すべき基本次項を知ったうえで、一概に COPD や ASO に β 遮断薬を絶対に禁忌とするのは古い考え方になりつつある。
- COPD 症例における β 遮断薬投与は、むしろ症状改善や生存率が向上する

と報告されている (Frans H et al. Arch Intern Med 2010)。

- この報告には β_1 選択性でない薬剤も含まれている。現実には、COPD 患者には β_1 選択的なメインテートを投与するほうが精神衛生上よい。
- ASO のほうは、 α 遮断作用のあるアーチストにするほうがよさそうだが、非選択的に動脈拡張作用の β_2 受容体も遮断するので、差し引きどうなのかは患者次第だろう。
- また、糖尿病が心血管系疾患の温床であることを考慮すれば、 β 遮断薬のメリットはかなり大きい。

Key Point: いまや ASO、COPD、糖尿病は β 遮断薬の禁忌ではない。必要な患者には使う。

- アーチストかメインテートしか使えないという風潮で、どちらを選ぶかという、ほとんどの場合どちらでもよい。まったく個人的な趣味で言うと、
 - 高血圧や頻脈があって β 遮断薬臭さが必要ならメインテート
 - 血行動態を大きく動かさず、そっと心不全を治療するときはアーチストを選ぶ。
- これは、アーチストに以前から 1.25 mg 錠があったのに対し、メインテートは常用量の 1/8 錠 (0.625 mg) がなかったためかもしれない。2011 年に発売開始。
- また、2002 年に承認されて手術中や ICU での頻脈性不整脈に使用されていた短時間作用型で β_1 選択性が高い静注薬ランジオロール (オノアクト®) が、2013 年から心機能低下 + 頻脈性不整脈 (心房細動・心房粗動) の患者に使用可能になっている。