I-1

特集 β遮断薬を使いこなす―生命予後の改善を目指して―

Ⅰ．基礎

高血圧治療薬としてのβ遮断薬の作用と特性

江口和男[1)]，苅尾七臣[2)]
1) 自治医科大学 臨床医学部門 内科学講座 循環器内科学部門 講師
2) 自治医科大学 臨床医学部門 内科学講座 循環器内科学部門 主任教授

β遮断薬は，心不全や心筋梗塞などの心疾患において心保護作用，長期予後改善作用があるため必要不可欠な薬剤であるが，高血圧治療における存在意義は必ずしも大きいとはいえない．日本高血圧学会の『高血圧治療ガイドライン2009』では，第1選択薬として推奨された5種類の降圧薬（カルシウム拮抗薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬［angiotensin Ⅱ receptor blocker；ARB］，アンジオテンシン変換酵素［angiotensin converting enzyme；ACE］阻害薬，利尿薬，β遮断薬）のひとつとなっていたが，最近10年間に発表された数々の大規模試験では，β遮断薬の劣勢が次々と報告された．本章では，高血圧治療薬としてのβ遮断薬の作用と特性について述べる．

どのような高血圧患者にβ遮断薬を使うべきか

- 絶対適応：少なくとも，心不全，心筋梗塞，冠動脈疾患など心疾患を合併している高血圧患者ではβ遮断薬を使用するべきである（JSH2009，JNC-7）．これは，心疾患におけるβ遮断薬使用を推奨するガイドラインから考えても理解できる．また，JNC-7では，糖尿病患者においてβ遮断薬を積極的適応（compelling indications）としている．多剤併用療法においては，β_1遮断薬の使用が糖尿病の高血圧治療に有用である．しかし，Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension（LIFE）研究が示したように，脳卒中に対する予防効果ではARBよりも劣る．β遮断薬は一般にインスリン感受性を悪化させ，低血糖による交感神経活性亢進の症状をマスクさせるため，使用が控えられる傾向があった．しかし，経口糖尿病薬の発達もあり，容易にマネジメントできるようになっていることから，糖尿病におけるβ遮断薬は禁忌ではなくなっている．
- 相対的適応：狭心症，心房性頻拍，心房細動，糖尿病で蛋白尿のある場合，本態性振戦，偏頭痛，周術期高血圧など
- 禁忌：喘息，高度徐脈
- 慎重使用：耐糖能異常，閉塞性肺疾患，末梢動脈疾患

古典的β遮断薬の問題点

β遮断薬は1970年代以降，心疾患だけでなく合併症のない高血圧においても心血管保護作用があると信じられてきた．アテノロール，メトプロロール，プロプラノロールなどの古典的β遮断薬は心拍出量を低下させ，レニン分泌やアンジオテンシンⅡの産生を低下させ，交感神経終末からのノルエピネフリン放出を増加させるシナプス前のα受容体をブロックし，中枢の血管運動活動を低下させることによって血圧を低下させる．一方，非選択性の場合はβ_2受容体を介した血管拡張作用まで阻害するため，降圧効果に拮抗する．β遮断薬の降圧効果を調べた研究を表1に示す．ベースラインに比較して，一定の降圧効果がみられているものの，到達した血圧値は昨今のガイドラインの目標値と比較すると137～188/84～88 mmHgとはるかに高い．

表1 β遮断薬の降圧効果に関する主な研究

研究	出版年	β遮断薬群の人数（人）	研究期間（年）	薬剤	対照群	平均年齢（歳）	ベースラインの血圧（mmHg）	到達血圧（mmHg）
MRC	1985	2285	4.8	プロプラノロール	サイアザイド利尿薬	51	158/98	137/85
Coope *et al.*	1986	419	4.4	アテノロール（+ サイアザイド）	open control	68.8	197/99	188/87
STOP	1991	812	4.0	アテノロール / メトプロロール / ピンドロール	プラセボ	75.7	195/102	166/85
MRCOA	1992	1099	5.8	アテノロール	プラセボ	70.3	183/91	169/84
Dutch TIA trial	1993	732	2.6	アテノロール	プラセボ	65歳以上が54%	158/91	152/88
TEST	1994	720	2.6	アテノロール	プラセボ	70.4	161/89	157/86
NORDIL	2000	5471	5.0	β遮断薬 and/or 利尿薬	ジルチアゼム	60.5	173/105	149/87

1980年代に行われた高血圧患者におけるβ遮断薬のアウトカム研究が4つある．そのうち，Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives（MAPHY）試験ではメトプロロールが利尿薬に比べて総死亡および心血管系死亡を有意に減少させた．しかし，それ以外のMedical Research Council（MRC）試験，International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension（IPPPSH）試験，Heart Attack Primary Prevention in Hypertension（HAPPHY）試験ではいずれもβ遮断薬の効果がプラセボに比べて部分的に勝るか，もしくは差がないという結果であった．その後，高血圧患者に対するβ遮断薬の有用性への信仰は最近の2つの大規模試験によって覆されることになった．LIFE試験[1)]では，アテノロールとARBであるロサルタン，Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm（ASCO-BPLA）試験[2)]ではアテノロールとカルシウム拮抗薬であるアムロジピンが比較された．両試験ともにアテノロールの降圧効果は不十分で，心血管イベントの抑制効果も対照薬に比較して少なかった．これらの2つの試験を含めたメタ解析によると，脳卒中，全死亡においてβ遮断薬よりも他の降圧薬のほうがイベント抑制効果に優れているという結果であった（図1）[3)]．

心血管イベント抑制効果が弱い理由（表2）

それでは，なぜβ遮断薬の心血管イベント抑制効果が弱いのかについて，その機序を述べる（表2）[4)]．降圧効果についてはLIFE研究におけるアテノロールの降圧目標達成率は50%未満と低く，ASCOT-BPLAにおいてもアムロジピン群に比較して収縮期血圧（systolic blood pressure；SBP）で1.7 mmHg，拡張期血圧（diastolic blood pressure；DBP）で，2 mmHg到達血圧が高かった．β遮断薬により心拍数（heart rate；HR）が低下すると，1回拍出量が増加するためSBPの上昇，DBPの低下が生じ，脈圧が増加する．最近のメタ解析でも，高血圧においてβ遮断薬を用いてHRを低下させることによって，心血管イベントが増加することが示されている（図2）[5)]．さらに，β遮断薬は上腕での血圧を下げても中心血圧（大動脈付近の血圧）の降圧効果が他の薬剤に比較して少ない，いわゆる「偽性降圧効果」が報告されている．Conduit Artery Function Evaluation（CAFÉ）試験では，同じ上腕血圧であっても中心血圧はアテノロール群のほうがアムロジピン群よりも高かった．β遮断薬は倦怠感，睡眠障害，抑うつ傾向，その他さまざまな副作用があり，とくに高齢者において