

6

# 合併症を伴った高血圧に対するβ遮断薬の使い方

石光俊彦

獨協医科大学 循環器内科 教授

従来、日本における心血管疾患の特徴として、欧米に比べ脳血管障害の頻度が多いことが挙げられていたが、降圧薬治療の進歩により脳卒中の発症は減少している。その反面、生活様式の欧米化に伴い、冠動脈疾患など生活習慣病を危険因子とする心血管疾患の発生頻度が増加している。一方、冠動脈病変に対するカテーテルインターベンションや心臓血管外科手術の進歩により、心血管疾患患者の予後は向上している。このような状況において、高齢化が進行しつつある日本では心血管疾患患者の病態も変貌しつつあるが、その1次予防そして2次予防においても、危険因子としての高血圧の管理が重要な問題であることに変わりはない。

β遮断薬は利尿薬とともに降圧薬として長く中心的に用いられてきた薬剤であるが、高血圧のみならず、狭心症、不整脈や心不全の治療薬としても有用性が高い。その反面、気道・血管抵抗の増加や、糖・脂質代謝への影響などの副作用が問題となることもあり、降圧薬治療における第1選択薬としての位置づけが議論されている。加齢に伴い、さまざまな合併症を有する症例の血圧管理が必要とされることが多くなったが、その場合、降圧薬としてβ遮断薬の適応、不適応を十分に考慮しなければいけない。本章では、そのように合併症を有する病態におけるβ遮断薬の適用について概説する。

## 脳血管障害

日本では、欧米に比べて心血管疾患のなかでも脳卒中の頻度が高く、脳血管障害を合併する高血圧の治療は臨床的に重要性が高い問題である。表1に各種の降圧薬が脳血流に及ぼす影響を示すが、β遮断薬が投与されると、カテコールアミンのα受容体を介する作用が優位になり、血管収縮により脳血管抵抗が増加して、血流は低下すると考えられる。また、脳血流自動調節領域の下限もβ遮断薬により上方にシフトすることから、脳血管障害患者の脳循環動態に及ぼす影響を考慮すると、降圧薬としてβ遮断薬は推奨されていない。プラセボと比較し

た場合の、β遮断薬による脳卒中の1次予防効果は多くの臨床試験により示されているが、左室肥大を有する高血圧患者を対象としてアテノロールとロサルタンを比較したLIFE試験<sup>2)</sup>や、高リスク高血圧患者においてアテノロールあるいはアムロジピンをベースとする降圧薬治療を比較したASCOT-BPLA試験<sup>3)</sup>では、いずれもアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)やカルシウム(Ca)拮抗薬投与群に比べて、β遮断薬使用群のほうが脳卒中の発症が20数%多かった。これらの成績を総合して解析したメタ解析においても、β遮断薬は他の降圧薬と比較して、脳卒中の抑制効果に劣るという結果が示されている<sup>4)</sup>。β遮断薬を用いて脳卒中の2次予防効果を検討した臨床試験は少ないが、β遮断薬が脳卒中の再発予防効果に優れるという成績は示されていない<sup>5)</sup>。し

表1 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果(文献<sup>1)</sup>より引用改変)

降圧薬	脳血流量	脳血流自動調節下限域	脳代謝
Ca拮抗薬	↑	↓	→
ACE阻害薬	→↑	↓	→
α遮断薬	→↑	↓	
β遮断薬	↓(↑*)	→↑(↓*)	↓
利尿薬	↓		
ARB	→↑	↓	

\*血管拡張型β遮断薬

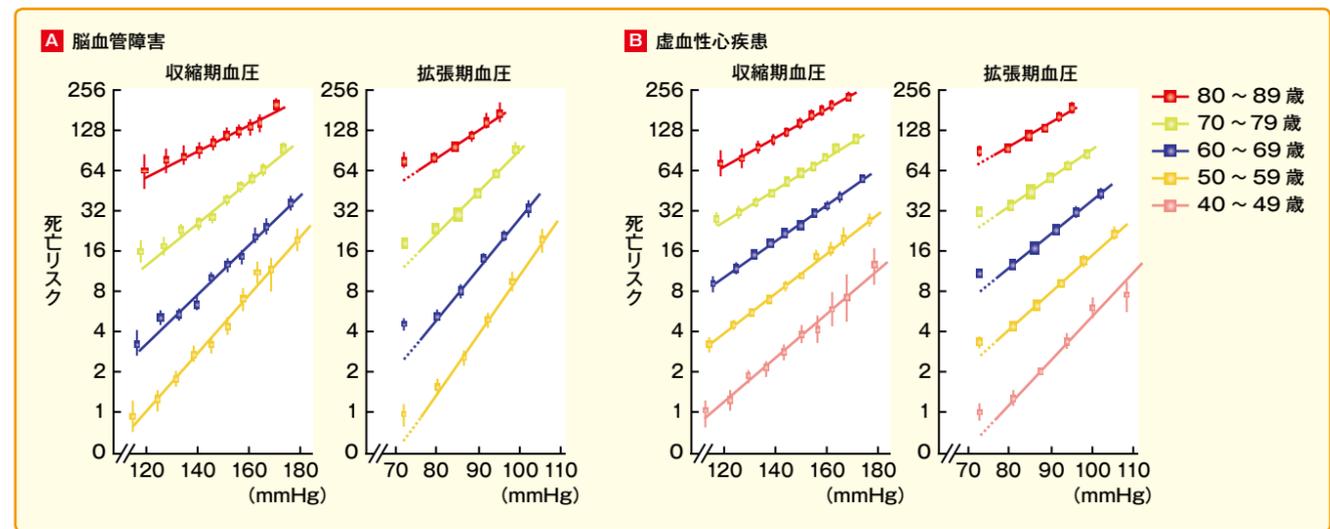


図1 脳血管障害および虚血性心疾患のリスクと血圧の関係を検討したメタ解析の成績(文献<sup>11)</sup>より引用改変)

かし一方で、脳卒中の抑制効果は、降圧薬の種類による違いは少なく、専ら血圧の下降度に依存し、収縮期血圧が1 mmHg低下すると脳卒中のリスクは3.8%減少することが推算されている。LIFE試験やASCOT-BPLA試験における脳卒中の発症率の違いも、達成された血圧値の差により説明できるという見解が示されている<sup>6,7)</sup>。

β遮断薬のなかでもα受容体遮断作用を併せ持つカルベジロールは、脳血流を低下させることなく自動調節領域をも改善する効果を示すことが報告されている<sup>8)</sup>。脳卒中の急性期において、血圧コントロールを目的として経静脈的に投与される降圧薬として、日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン(JSH2009)」<sup>9)</sup>では、Ca拮抗薬やニトログリセリンなどが示されているが、これら血管拡張性の降圧薬の使用にあたっては、出血の増大や盗血による辺縁領域の虚血などに注意を要する。この点、β遮断薬は脳血流への影響が懸念されるものの、出血を増悪させるおそれは少ないと思われる。米

国心臓学会と米国脳卒中学会(AHA/ASA)のガイドライン<sup>10)</sup>では、急性期の著明な高血圧に対し、注射薬としてαβ遮断薬であるラベタロールを用いることが推奨されている。このように脳卒中患者においても、α受容体遮断作用を併せ持つβ遮断薬、あるいはβ遮断薬とα遮断薬を併用することにより、脳循環に悪い影響を与えることなく効果的に血圧をコントロールできると考えられる。

## 冠動脈疾患

高血圧の診断は140/90 mmHg以上であるが、これは恣意的な基準であり、広い範囲にわたり血圧が高ければ高い程、脳卒中や冠動脈疾患などの心血管疾患のリスクは増加する。図1はLewingtonら<sup>11)</sup>が61の疫学的研