

β 遮断薬について

先日、ある病院の薬剤師さん達と学習会をしていた時に出た質問で β 遮断薬の I S A (Intrinsic Sympathomimetic Activity) はどのような有用性があるのか？ また β 1 受容体非選択性の有用性をどのように評価するのか？ という質問がありました。今回はこの周辺のお話です。

1) β 受容体について

脳内と交感神経の終末から放出されるノルアドレナリンや副腎髄質から放出されるアドレナリンを受け止める受容体で、その受容体が存在する臓器により様々な作用が発現されてきます。

●副腎髄質からはノルアドレナリンも少し分泌されます(アドレナリンの 1 / 4 量)。

β 受容体には β 1、β 2、β 3 の 3 種類があります。また受容体には α 受容体もありますが、ほぼ真逆の作用を示します。ただ臓器によって存在する比率が違うので、どちらかの作用が優勢になります。さらに刺激物質による受容体への選択性もあり臓器への作用は複雑になります。

ノルアドレナリン：α 1 = α 2 ≫ β 1 >> β 2

アドレナリン：α 1 = α 2、β 1 = β 2 (低用量で α 1 < β 1、高用量で α 1 > β 1)

今回は β 遮断薬の話ですので、まず β 受容体の働きについて表にまとめてみました。

臓器	β 1 受容体刺激	β 2 受容体刺激	β 3 受容体刺激
心臓	・収縮力増加 ・心拍数増加 ・刺激伝導速度増加		
腎臓	・レニン分泌増加		
脂肪細胞	(中性脂肪分解促進)※	(中性脂肪分解促進)※	・中性脂肪分解促進
気管支		・気管支拡張	
末梢血管		・血管拡張 (実際には α 1 刺激の血管収縮が優位)	
肝臓		・糖新生促進 ・グリコーゲン分解促進	
筋肉細胞		・グリコーゲン分解促進 ・手指振戦、筋収縮力増強 ・K ⁺ 細胞内取り込み促進	
膀胱平滑筋		(拡張・弛緩)※	・拡張・弛緩

※は関与が少ない

①心臓での β 1 受容体刺激作用と想定される悪影響

収縮力・心拍数増加による高血圧、心収縮力増加などにより心臓への負荷が高まり酸素供給量が追い付かなくなって起こる狭心症発作、さらに刺激伝導速度増加による頻脈性不整脈の発症

②腎臓での β 1 受容体刺激作用と想定される悪影響

レニン分泌増加によりアンジオテンシン II が増加して血管収縮からの高血圧、さらにアルドステロン分泌増加により浮腫の発症

③脂肪細胞での β 受容体刺激作用

脂肪細胞では β 3 受容体が主に発現しているが、β 1、β 2 受容体も関与すると薬理学の本もあり、中性脂肪の分解が促進して、脂肪酸とグリセリンに分かれる。

☛ β 遮断薬は中性脂肪分解を抑制する。脂肪代謝は**合成と分解のバランス**で成り立つので分解の抑制は脂肪代謝のバランスを狂わせ**脂質異常症**を引き起こす可能性がある。

④気管支の $\beta 2$ 受容体刺激作用

気管支拡張に作用するので喘息治療に有用である。

⑤末梢血管の $\beta 2$ 受容体刺激作用

末梢血管拡張で臓器への循環改善に有用だが、ノルアドレナリンには受容体選択性があり $\alpha 1 \gg \beta 1 >> \beta 2$ となっている。つまり $\alpha 1$ 刺激の**血管収縮が優位**となるため実際には血圧を上げる。

⑥肝臓での $\beta 2$ 受容体刺激作用と想定される悪影響

糖新生促進やグリコーゲン分解促進の結果はブドウ糖を増加するため**血糖値を上げる**。

☛ β 遮断薬は糖新生を抑制する。糖質代謝は**ブドウ糖の新生と分解のバランス**によるのでブドウ糖新生の抑制は**糖質代謝異常**をきたす可能性がある。

⑦筋肉での $\beta 2$ 受容体刺激作用と想定される悪影響

グリコーゲン分解促進は**血糖値を上げる**。低血糖時の前兆症状としての**振戦**はアドレナリン分泌亢進による。気管支拡張薬の $\beta 2$ 刺激薬メブチン錠®等では**低K血症**の重篤な副作用があるが、これには細胞内へのKイオン取り込み亢進が関与している。

⑧膀胱平滑筋の $\beta 3$ 受容体刺激作用

交感神経亢進時の**蓄尿**作用に関与する。過活動膀胱治療薬のベタニス®は $\beta 3$ 刺激薬である。

2) β 遮断薬について

1) のような刺激作用を遮断するので β 遮断薬の特徴は次のようになるでしょう。

①ISAのある β 遮断薬

ISAとは内因性交感神経刺激作用で、部分刺激作用とも呼ばれ100%遮断するのではなく、刺激する作用が少し残っている**作用が穏やかな薬**になりますから、以下のことが言えます。

1.心収縮力や心拍出量を減少させすぎないため体の弱った高齢者にやさしい。

・一方、**ISAの無い遮断作用の強い β 遮断薬**は狭心症や頻脈の患者に適し、心筋梗塞の再発防止や心不全の予後改善効果が期待できる。

2.心拍数を減少しすぎないため徐脈傾向の患者に適する。

3.気管支収縮作用がやや弱くなる。

4.脂質代謝への影響が少ない。

5.長期投与での中止時に退薬現象が弱い。

☛退薬現象：長期にわたる β 受容体遮断作用によって、逆に β 受容体の感受性が高まるため β 遮断薬の急な中断により β 受容体刺激作用が強く出てしまう現象。

② $\beta 1$ 非選択性の β 遮断薬

$\beta 2$ 受容体刺激の逆反応が起こる可能性があるのも、上に示した表からみると『**喘息発作誘発・悪化、末梢循環不全、糖質や脂質の代謝異常**』をきたす可能性があります。どうも $\beta 1$ 選択性 β 遮断薬を上回る有用性はなさそうにみえます。あえて有用性を先ほどの表から探して見ると、『**振戦傾向のある人や低K血症傾向のある人**』にとっては有用かもしれません(確たる根拠があるわけではありませんが、 β 受容体**非選択性**で α 遮断作用のあるアロチノロールには本態性振戦の適応があります)。そのような中でも非選択性のプロプラノロール「インデラル®」は「**片頭痛予防**」の適応症が新たにつくなど頑張っているところです。

③ $\alpha 1$ 遮断作用のある β 遮断薬

$\alpha 1$ 受容体への主な刺激作用は**末梢血管** (血管収縮→血圧上昇)、**腎臓** (レニン分泌減少→但し $\beta 2$ 刺激によるレニン分泌増加が上回る)、**肝臓** ($\beta 2$ 受容体と共に糖新生亢進、グリコーゲン分解亢進→血糖上昇)、**尿道括約筋** (収縮→尿閉) となっています。これらの中で遮断されて有用なのは『**末梢血管拡張作用による降圧作用、臓器血流の維持や改善効果**』になります。(終わり)