



診療と新薬 Web

心拍数からみた高血圧治療戦略

平光ハートクリニック／院長

平光伸也

はじめに

“心拍数”は循環器領域の診療において重要なバイタルサインではあるが、エビデンスの乏しさもあって、治療のメルクマールとはなりにくいものである。本稿では、高血圧治療において心拍数に対していかにアプローチしていくべきかを考えていきたい。

高血圧の治療の“真”の目的は、心血管イベント抑制であり、患者 QOL を高く保ちながら予後を改善することが最終的な目的である。血圧については、1 mmHg であってもそれを低下させることでイベントが抑制され、予後を改善することは明らかとなっている。では、同様のことが心拍数についても言えるのであろうか。しかし、“JSH2014”において心拍数の測定や評価についてはほとんど触れられておらず、現状では明確な指針はないのである。

本稿では、「心拍数の高低、あるいはそれへの介入は予後と関係するのではないか」という仮説を立て、いくつかの疫学調査について検討していきたい。

1. 心拍数と予後とに関連はあるか

Thomas ら¹⁾は、男性を 60 歳未満と以上の男性の 2 群に分け、脈圧と心拍数の複合的な影響を検討している。その結果、脈圧が高く (≥ 65 mmHg)、かつ心拍数が高い (80 拍/分) 群において、とくに 60 歳未満で明らかに心血管死へのリスクが高いことが示されている。加えてこの報告では、「脈圧が高く心拍数が低い」群よりも、「脈圧が低く心拍数が高い」群で、よりリスクが高いことが示されて

いる。つまり、血圧より心拍数の方が、心血管リスクとしてのインパクトが強いという結果である。

本邦での大迫研究では²⁾、収縮期 (家庭) 血圧「135 mmHg 以上 / 未満」、心拍数「70 拍以上 / 未満」の 4 群で分けた結果、血圧高値かつ心拍数高値の群は、血圧低値かつ心拍数低値の群より約 3 倍心血管死のリスクが高いという結果を示している。ともに低値の群のリスクを“1”とした場合、「心拍数だけが高値」の群では 2.16 であり、「血圧だけが高値」群の 1.65 を上回っている (ともに高値の群では 3.16)。したがって、この報告でも指標としての心拍数のインパクトは血圧を凌駕していると言える。

心不全症例に対する ivabradine の効果をみた SHIFT 研究において³⁾、プラセボ群において心拍数と心血管イベントの発生率をみると、ここでも心拍数が 87 回 / 分以上の群、80 ~ 87 回 / 分の群では明らかに発生率が高い。一方、Flannery ら⁴⁾は、 β 遮断薬の介入により心拍数をコントロールできた群 (55 拍 / 分未満) では、できなかった群 (64 拍 / 分超) に比し死亡率が高いことを示している。

では、高血圧診療・降圧治療において、血圧値と同様に心拍数に対する治療も視野に入れるべきであろうか。この点については Paul ら⁵⁾の検討が興味深い。高血圧患者を受診時に脈拍の高低で 2 群に分け、治療後の脈拍の高低で 2 群に分けた、low-low, high-low, low-high, high-high の 4 群で予後を比較した成績である。その結果、high-high 群でもっとも予後が悪く、low-low 群でもっとも予後が良いことは予想通りであるが、治療後に心拍数低下がみられた high-low 群の累積死亡率のグラフが、

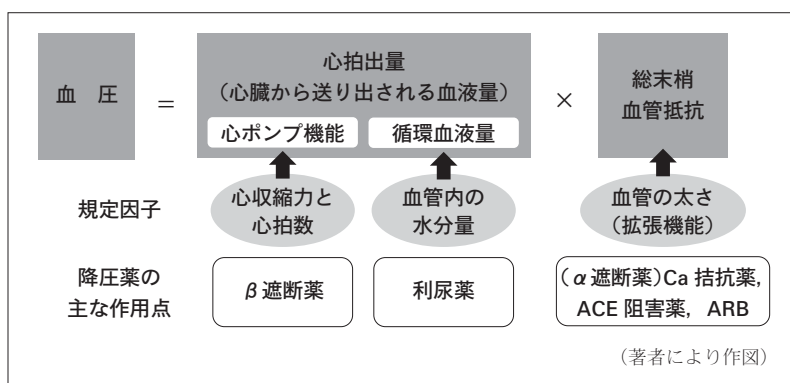


図1 血圧調節のメカニズムと主要降圧薬

low-low 群のそれとほぼ重なっている。一方、治療後に心拍数の上昇がみられた low-high 群での予後は、high-high 群に次いで悪い。

以上の成績からは、高血圧患者においては心拍数にも留意すべきであることが推測されるが、血圧が正常で高心拍数例において“心拍数だけ”を低下させる研究はなく、これまで述べた検討から心拍数を低下させる介入を行うことが予後の改善につながるという結論は出せない。しかし、少なくとも心拍数コントロールを念頭に置いた降圧療法は行われるべきであり、血圧を単に数値として低下させるだけではなく、症状や心拍数等を加味し、患者をトータルに管理する診療が必要であると考えられる。

II. 高血圧患者の心拍数にいか アプローチするか

山科ら⁶⁾の健康診断受診者 11,463 例の集計をみると、そこでの平均脈拍数は 62.0 拍/分であるが、Farinara ら⁷⁾の高血圧患者 38,145 例の集計では、80 拍/分以上が 3 割を超えている。したがって、高血圧患者での頻脈の頻度は高いことが推測される。では、心拍数を意識した高血圧治療とは、いかなるかたちが妥当なものであろうか。

血圧とは心拍出量と総末梢血管抵抗の積であるが、現在降圧薬として多く用いられる Ca 拮抗薬や RAS 作動薬は後者の末梢血管抵抗に主に作用する(図 1)。しかしながら、ACE 阻害薬で血圧をコントロールすることで脈拍数が低下する経験は少なくなく、多くの Ca 拮抗薬は脈拍を上昇させるものの、シルニジピンは脈拍も低下させる作用を有する。まずは降圧効果を優先し、これらを第一選択と

して治療を開始するのは妥当と思われる。それにより脈拍数が抑制できない場合には β 遮断薬の適応を考える。

β 遮断薬は心ポンプ機能について、主に心収縮力を抑制し、心拍数を低下させることで降圧をもたらすが、中枢(血管運動中枢活動低下)や交感神経終末(ノルアドレナリン分泌抑制)に作用し、交感神経活性を抑制する機序も血圧低下に寄与する。さらには腎臓に対して傍糸球体細胞に働きレニン分泌抑制による RAA 系抑制の機序も有するとされている。この「心拍出力低下」「交感神経活性抑制」「RAA 系抑制」の 3 つのポイントは、すなわち心不全治療薬としての β 遮断薬の作用機序である。つまり、心不全の予防、あるいは潜在的な心不全を想定しての降圧薬として、β 遮断薬は有用性が高い薬物であると考えられる。では、どの程度の合併症・重篤度で β 遮断薬を導入するのが問題となるが、これに関してのエビデンスは乏しく、個々の患者に即した判断が重要となろう。

本邦の虚血性心疾患に対する β 遮断薬の使用頻度を 2007 年の JCAD Study⁸⁾ や 2008 年の CREDO-Kyoto⁹⁾ でみると、1～2 割程度と必ずしも多いものではない。しかし、大阪急性冠症候群研究(OACIS)の集計では¹⁰⁾ 年を追うごとに使用頻度は上がり、2004～2006 年では 5 割を超えている。また、2015 年に開催された「第 36 回冠不全研究会アンケート」(共催: 実地医家のための会/トーアエイヨー株式会社)の集計結果では、心筋梗塞や突然死、心不全死の予防効果を目的にした処方として、62～75%の医師が β 遮断薬を挙げている(図 2)。海外に目を向けると、REACH Registry では¹¹⁾

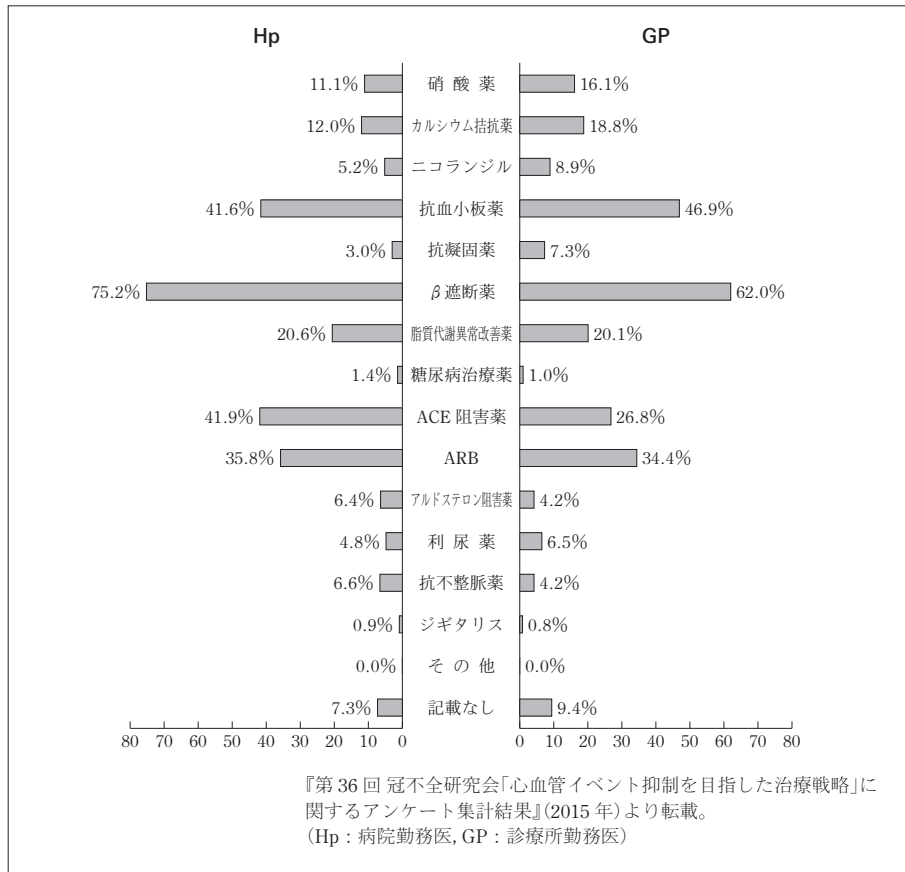


図2 心筋梗塞, 突然死, 心不全死の予防効果を目的に処方した薬剤

CADで63.3%, CVD等他の疾患を含めたトータルでも半数程度で投与されており, 日本の現状の3倍程度でβ遮断薬が用いられている印象である。後述するようにわが国でもβ遮断薬を用いる土壌は整いつつあると考えられ, 今後はさらに多く用いられるようになると思われる。

III. β遮断薬を選択するファクター

さて, JSH2014ではβ遮断薬は, 積極的適応(合併症)のない場合の第一選択の降圧薬には挙げられていないが, 筆者は, β遮断薬はもちろん, ドキサゾシン等のα遮断薬も, 常に選択肢として念頭に置いている。とくにβ遮断薬は「心不全」「頻脈」「狭心症」「心筋梗塞後」を合併する高血圧に対する「主要降圧薬」として明記されていることから, 今日のように合併症のない高血圧患者を診ることがむしろ少ないような高齢化社会においては, β遮断薬の併用は常に意識されるべきであろう。

しかしながら, 本邦ではなおβ遮断薬の使用を躊躇する向きも多い。先に触れた「第36回冠不全

研究会アンケート」の集計結果では, 「β遮断薬投与を躊躇する場合の合併症」として, 気管支喘息が6~7割の医師から回答されている。こうした不安を解消すべく, より安全かつ有効なβ遮断薬の要件を整理していきたい。

β遮断薬の分類については当初よりいくつかのものが提案されてきたが, 現在では, 「脂溶性である」とことと, 「ISA(内因性交感神経刺激作用)がない」という, この2点が最も重要な要素となっている。ACC/AHAあるいはESCのガイドラインで慢性心不全に対し推奨され, 本邦で使用できるβ遮断薬はカルベジロールとビソプロロールの2剤であるが, これらはいずれも脂溶性である。本邦で多く用いられてきたβ遮断薬としては, この2剤に加えてアテノロールがある。アテノロールは降圧・心拍数低下に対する効果に優れていることから本邦で多く用いられてきている。

この3剤を区別するものとして代謝経路がある。カルベジロールは100%肝代謝, アテノロールは100%腎代謝で, ビソプロロールは肝・腎が半々と

される。カルベジロールの効果に個人差があることが指摘されているが、これは本剤が肝代謝であることも一因であると推測される。一方、腎代謝であるアテノロールでは、とくに高齢の患者においては潜在的腎機能低下に留意しなければならない。その観点からは、ビソプロロールは実地医家にとって使い勝手が良い β 遮断薬と言えよう。

降圧効果・心拍数低下作用としては、ビソプロロールとアテノロールには大きな違いはないとされており、われわれもこの2剤をそれぞれ切り替える検討を行っているが、両者で差は認められなかった。また、ビソプロロールの用量が2.5 mgであっても、血圧・心拍の抑制の目的としては十分な量であることをわれわれは確認している¹²⁾。

カルベジロールとビソプロロールの比較では、ビソプロロールがより降圧効果・心拍数低下効果がよいとされている¹³⁾。また、心房細動合併心不全に対し、心拍数、BNP、心房細動非検出についてビソプロロールが優位とする報告がなされている¹⁴⁾。

では、 β 遮断薬と他の降圧薬との比較ではどうかであろうか。各種降圧薬の肥大心退縮効果をみた1996年のメタアナリシス¹⁵⁾では、 β 遮断薬を含むその他の降圧薬に比し、ACE阻害薬が有用であるとされたが、ここで比較されている β 遮断薬はほとんどがプロプラノロールである。2004年、2005年に高血圧治療としてアテノロールを用いることに否定的なメタアナリシスがLancetに掲載された¹⁶⁾¹⁷⁾。ビソプロロールには代表的なACE阻害薬であるエナラプリルと同等な心肥大退縮効果があるとされ¹⁸⁾、また、ビソプロロールとアテノロールとでは退縮効果に差があることが実験的に示されている¹⁹⁾。

これらの報告を総合的に考えると、ビソプロロールはアテノロール等の β 遮断薬とは異なる作用を有する可能性が示唆され、これまでの β 遮断薬に対して持たれてきたネガティブなイメージは、ビソプロロールを用いることでその多くが払拭されることが想像される。

ビソプロロールにはテープ剤が上市されている。血圧、脈拍数に対する効果として、テープ剤8 mgの経口製剤5 mgとの非劣性が確認されているのに加え、注目されるのは投与後の血漿中濃度が、経口製剤に比しより緩徐で、かつ長時間持続することに

ある。ビソプロロールは β 遮断薬として強力である分、実地医家にとっては使いづらい側面もあるが、テープ剤での緩徐な作用は大きなメリットであると考えられる。

おわりに

本稿では心拍数に着目した高血圧治療について、 β 遮断薬、なかでもビソプロロールの有用性について述べてきた。頻脈の改善を念頭に置いた降圧薬としての β 遮断薬の適応をまとめると、①他の降圧薬を内服しているが降圧が不十分、②心拍数が80拍/分以上、③早朝の高血圧・頻脈（交感神経緊張型）が挙げられ、さらにビソプロロールのテープ剤については、④内服が困難な患者に対しメリットが大きいと考えられる。

COI (conflict of interest) の開示：本論文を掲載するにあたり、トーアエイヨー株式会社による財政支援を受けた。

文 献

- 1) Thomas F, Bean K, Provost JC, et al: Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens* 2001; **19**: 863-9.
- 2) Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al: Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004; **17**(11 Pt 1): 1005-10.
- 3) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; **376**: 875-85.
- 4) Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al: Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving β -blockers. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 865-9.
- 5) Paul L, Hastie CE, Li WS, et al: Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2010; **55**: 567-74.
- 6) 山科 章：特集： β 遮断薬はこう使いこなせ—基本の理解と処方 tips — 1. 心拍数と循環器疾患. *Heart View* **19**(13): 8, 2015.
- 7) Farinero E, Stranges S, Guglielmucci G, et al: Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; **9**: 196-202.
- 8) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, et al; JCAD Investigators: Effects of medication on cardiovascular

- events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; **71**: 1835-40.
- 9) 古川 裕, 木村 剛: CREDO-Kyoto 研究における冠血管再建術後患者に対する各種薬物治療と予後との関係—硝酸薬の位置づけを中心に—. *診療と新薬* 2008; **45**: 823-9.
- 10) 佐藤 洋, 堀 正二: 大阪急性冠症候群研究 (OACIS) からみた心筋梗塞のエビデンス. *冠疾患誌* 2008; **14**: 137-41.
- 11) Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; **295**: 180-9.
- 12) 平光伸也: ビソプロロールフマル酸塩 (メインテート®) の本態性高血圧症に対する臨床評価—低用量の効果と用量依存性の検討—. *Prog Med* 2008; **28**: 1477-81.
- 13) Albrecht M, Hausteil KO: The effects of 2 β -receptor blocking agents on the microcirculation of healthy subjects and of hypertensive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; **35**: 580-6.
- 14) Konishi M, Haraguchi G, Kimura S, et al: Comparative effects of carvedilol vs bisoprolol for severe congestive heart failure. *Circ J*. 2010; **74**: 1127-34.
- 15) Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; **275**: 1507-13.
- 16) Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; **364**: 1684-9.
- 17) Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; **366**: 1545-53.
- 18) Gosse P, Roudaut R, Herrero G, et al: β -blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; **16** Suppl 5: S145-50.
- 19) Weiss RJ, Rauscher A, Shaw D: Effect of Bisoprolol and Atenolol on Left Ventricular Mass in Patients with Essential Hypertension. *Am J Ther* 1994; **1**: 81-85.
-