

2011. 8. 8

New Insight from Basic Research

心不全へのβ遮断薬はなぜカルベジロールなのか

同薬剤は心不全合併心室性不整脈を直接的に予防することが判明

古川 哲史 = 東京医科歯科大学

交感神経β受容体遮断薬(β遮断薬)は、筆者が医師国家試験を受けた30年前には心不全に対して禁忌とされていたが、今では方針が180度変わって、心不全治療薬の定番となっている。これほど大きく方向性が変わった薬は、そうはないはずだ。

だが、本邦で心不全に対して承認されているβ遮断薬は、長年カルベジロールのみだった(最近、ビソプロロールも心不全治療に対して承認された)。COMET研究を始めいくつかの試験で、カルベジロールと他のβ遮断薬との心不全治療成績の比較も行われたが、いずれもカルベジロールの方が良好な成績を納めた(Lancet. 2003;362:7-13など)。

なぜカルベジロールが、心不全に特に有効なのだろうか?カルベジロールは、β遮断作用に加えて交感神経α受容体の遮断作用や抗酸化作用を持つが、これらの作用では心不全に対するカルベジロールの優位性は説明できず、長年の謎となっていた。

7月10日にNature Medicine誌オンラインに発表されたQiang Zhouら論文は、この長年の胸のモヤモヤを取り払ってくれそうである。

「カルベジロールおよびその新規アナログは、催不整脈性の貯蔵庫過負荷誘発Ca²⁺放出を抑制する」

Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca²⁺ release.

(Zhou Q, et al. Nat Med. 2011 Jul 10. doi: 10.1038/nm.2406.)

心不全の死亡原因は、ポンプ不全死と不整脈死(突然死)が半々を占めるが、軽症心不全(NYHA I~II度)では不整脈死(突然死)が、重症心不全(NYHA III~IV度)ではポンプ不全死が主となる傾向にある。心不全時の不整脈発現には、細胞内Ca²⁺過負荷が強く関係する。

心筋細胞が収縮するためには、細胞膜での活動電位発生に伴い、電位依存性Ca²⁺チャネルを介して細胞外から細胞内にCa²⁺が流入する。このCa²⁺が、細胞内Ca²⁺貯蔵庫である筋小胞体のCa²⁺

放出チャネル、「2型リアノジン受容体(ryanodine receptor 2; RyR2)」に結合しその活性化の閾値を下げ、大量のCa²⁺を細胞質に放出する。

これを、「Ca²⁺-induced Ca²⁺ release」(CICR)と呼ぶ(図1左)。

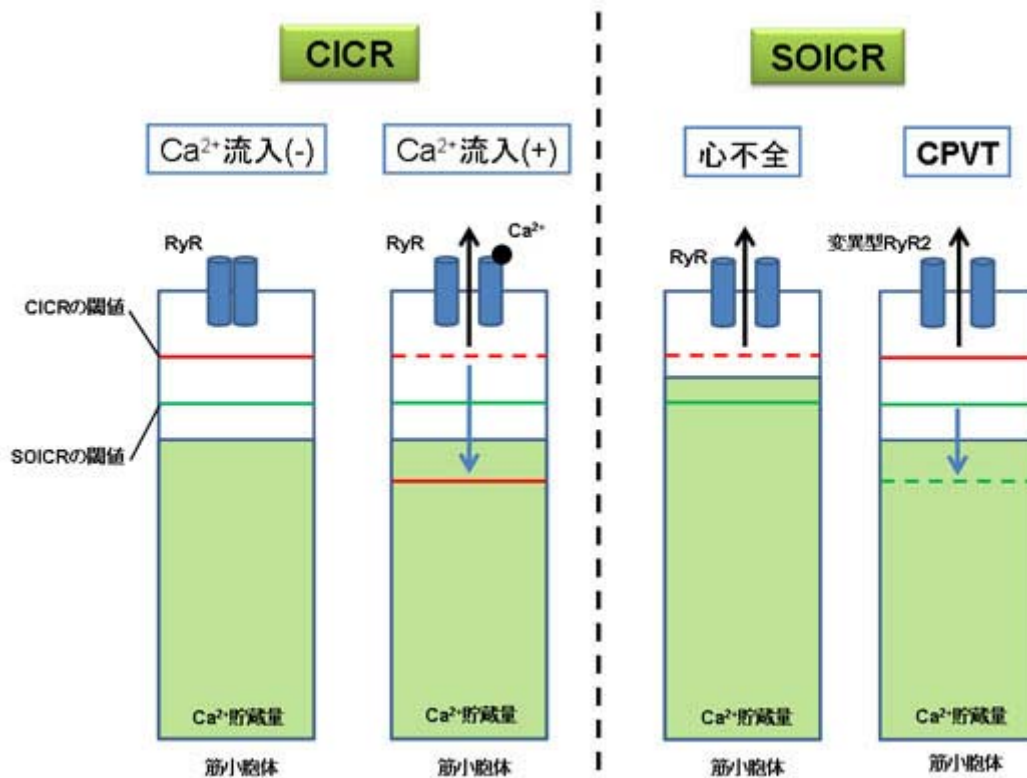


図1 CICRとSOICRのメカニズム (左図:細胞内に流入したCa²⁺がRyR2に結合するとCICRの閾値が下がり、Ca²⁺放出が起こる。右図:心不全では、筋小胞体内Ca²⁺濃度が上昇することによりSOICRの閾値を超える。カテコラミン誘発性多形性心室頻拍[CPVT]では、変異型RyR2のSOICRに対する閾値が低下しSOICRが誘発される)

心不全時には、筋小胞体のCa²⁺貯蔵が過剰(Ca²⁺過負荷)となり、筋小胞体からの自発的なCa²⁺放出が引き起こされる。これをCICRに対して、「store overload-induced Ca²⁺ release」(SOICR)と呼ぶ(図1右)。

日経BP社

© 2006-2011 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

2011. 8. 8

New Insight from Basic Research

心不全へのβ遮断薬はなぜカルベジロールなのか

同薬剤は心不全合併心室性不整脈を直接的に予防することが判明

古川 哲史=東京医科歯科大学

SOICRが細胞膜の Na^+ - Ca^{2+} 交換体($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger; NCX)を刺激し、 Ca^{2+} 放出と Na^+ 取り込みを Na^+ と Ca^{2+} の交換比3対1で引き起こす。

ネットで1分子のプラス電荷が細胞内に取り込まれることになり、遅延後脱分極(delayed after-depolarization; DAD)が惹起され不整脈発現の原因となるのである(図2)。

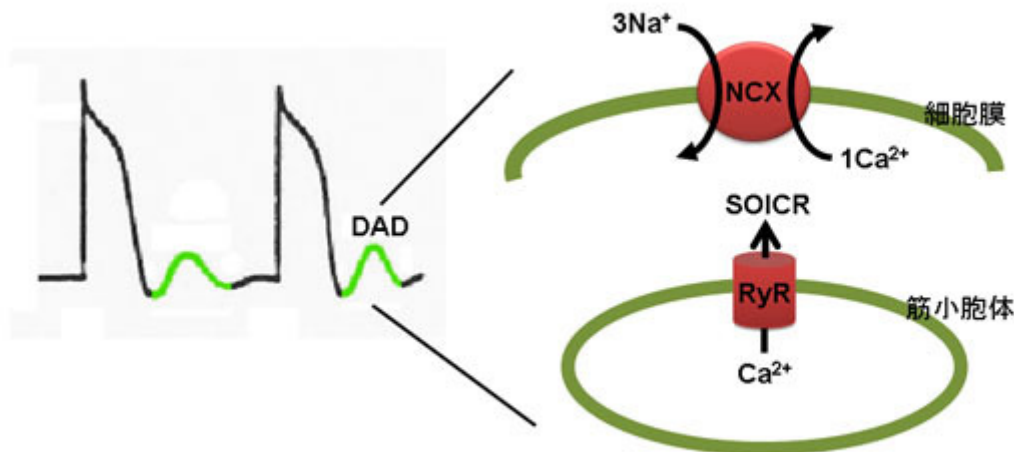
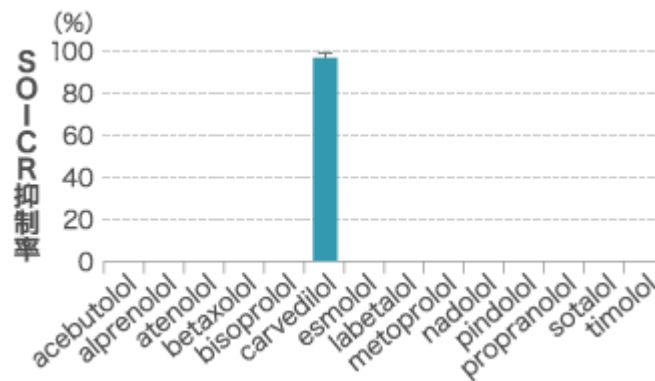


図2 SOICRによる不整脈誘発のメカニズム (SOICRが起こると、細胞膜の $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体(NCX)を介して1分子の Ca^{2+} が細胞外に放出され、細胞内に3分子の Na^+ が取り込まれる。ネットでは1分子の陽電荷が細胞内に流入することになり、遅延後脱分極[DAD]が起こる)

本論文では、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; CPVT)で同定されたSOICR易誘発型RyR2変異体(R4496C; 図1右)をHEK細胞に発現させ、in vitroでSOICRに対する各種β遮断薬の作用を検討した。14種類のβ遮断薬を試験しているが、カルベジロールが唯一、SOICRを抑制した(図3)。



SOICRに対する各種β遮断薬の作用 カルベジロールのみがSOICR抑制作用を示した(Zhou Q, et al. Nat Med. in press)

RyR2のR4496C変異をヘテロでノックインマウスを作成したところ、カテコラミンにより心室性頻拍(VT)が誘発された。メプロロールは部分的にしかVTを抑制しなかったが、カルベジロールはより効果的にVTを抑制した(図4)。

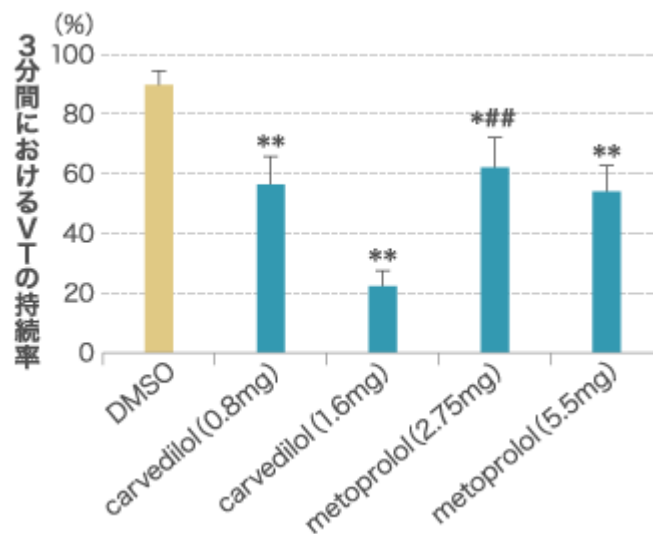


図4 RyR2変異マウスで観察されたVTに対するβ遮断薬の抑制作用 β遮断薬投与によってVT持続時間がどの程度抑制されたかをみている。メプロロールよりもカルベジロールの方が高率で抑制作用を示した(*:P<0.05, **:P<0.01 vs. DMSO, Zhou Q, et al. Nat Med. in press、一部改変)

すなわちβ遮断薬の中で、カルベジロールが特に効率的にSOICRを基盤とする重症不整脈を抑制した。これが、カルベジロールが他のβ遮断薬よりも心不全予後に良好な成績をもたらした原因の1つではないかと、論文著者は考察している。

本論文での疑問点に、カルベジロールがRyRを抑制するのであれば、心機能抑制作用も強いのかどうかという点がある。基礎実験データでカルベジロールが他のβ遮断薬と比べて心機能抑制が強い、あるいは臨床データで心不全増悪作用が強いというデータは得られていない。

このことからカルベジロールは、正常の収縮にかかわるCICRIに対しては抑制作用を示さないが、催不整脈に働くSOICRIに対しては選択的に抑制作用を示す可能性が示唆される。本論文では、その点までは検討を行っていないが、極めて重要なポイントなので今後の展開が注目される。

また本論文では、CPVTで同定されたRyR2変異により誘発されるSOICRを用いて検討を行っているが、圧負荷や心筋梗塞などによる、より臨床の心不全に近いモデルでも同様の結果が得られるかも、今後の検討課題と思われる。

いずれにしても本論文は、長年の謎であった「心不全に対してなぜカルベジロールなのか？」の1つの原因(おそらく原因はこの1つではないように思う)を説明する興味深い論文である。

日経BP社

© 2006-2011 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.