

氏名（本籍）	藤戸 香理（佐賀県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 272 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	心疾患の検査および治療における β 遮断薬の適正使用法の検討
論文審査委員	（主査） 教授 山田 安彦 教授 平野 俊彦 教授 井上 勝央

論文内容の要旨

序論

β 遮断薬は、これまで全身作用を目的に本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈など、あるいは局所作用を目的に緑内障、高眼圧症などの治療に用いられてきた。近年、新開発あるいは既存の β 遮断薬に対して、冠動脈 CT 造影検査（Coronary Computed Tomography Angiography: CCTA）時の冠動脈描出能の改善や慢性心不全の治療を目的に、新たな適応が承認された。CCTA に関しては 2011 年にランジオロールが、心不全に関しては 2002 年にカルベジロール、2011 年にビソプロロールが適応を取得した。しかし、これらの検査や治療に関して、他の β 遮断薬も適応外で臨床使用されるなど、適正な使用がなされているとはいえない。また、医療に対して費用対効果による評価指標が導入され、 β 遮断薬に関する医療経済学的評価が求められている。

本研究では、心疾患の検査および治療における β 遮断薬の臨床効果および副作用と費用対効果に関して定量的かつ理論的な解析を行い、適正使用法について検討を行った。

第 1 章 冠動脈 CT 造影検査における β 遮断薬の適正使用法に関する検討

CCTA により得られる冠動脈描出画像は、心拍数が 65 回/分を超えると鮮明度が大きく悪化するため、 β 遮断薬が心拍数を低下させる目的で用いられる。現在臨床では、ランジオロールおよび適応外でエスモロール、プロプラノロール、メトプロロールおよびアテノロールが用いられているが、臨床効果は定量的に評価されておらず、また副作用の危険性も明確にされていない。そこで、5 種類の β 遮断薬を対象に、常用量投与時の心臓における β_1 受容体結合占有率 (Φ^{β_1}) および肺における β_2 受容体結合占有率 (Φ^{β_2}) を、共通指標として標的分子結合占有理論を基に算出した。ついで、 Φ^{β_1} および Φ^{β_2} から、臨床効果として投与直前値を基準とした心拍数低下率 (ΔHR) および呼吸器系副作用として 1 秒努力性呼気量 (1 秒量) 低下率 (ΔFEV_1) を、Eq.1

および Eq.2 の三元複合体モデルで予測し定量的に評価した。尚、適切な▲HR 値を 10～16.7%および▲FEV₁ 値を 0%に設定した。

$$\Delta HR = 458\Phi^{\beta_1} + 10^2 \times \sqrt{21\Phi^{\beta_{1^2}} - 4580\Phi^{\beta_1} + 2.5 \times 10^5} - 5 \times 10^4 \quad \dots \text{Eq.1}$$

$$\Delta FEV_1 = 769\Phi^{\beta_2} + 10^2 \times \sqrt{59.1\Phi^{\beta_{2^2}} - 1.54 \times 10^4 \Phi^{\beta_2} + 1 \times 10^6} - 1 \times 10^5 \quad \dots \text{Eq.2}$$

予測ラインは実測値とよく対応し、本予測法の妥当性が示された (Figure 1)。ランジオロールは、検査開始時に▲HR 13.5%の十分な効果を発揮して終了時にはほぼ消失し、▲FEV₁ も 2.5%以下の低値を示したことから、最適な薬物であることが示された (Figure 2)。また臨床では、撮影可能時間の延長を目的に、ランジオロールの常用量を 2～3 倍

に増量あるいはメトプロロールを併用するなどの投与法が試みられているため、これらの妥当性を評価した。その結果、増量時には開始時の▲HR が 2 倍量で 20.4%、3 倍量で 24.5%となり過度の徐脈を引き起こすこと、▲FEV₁ も用量の増加に伴い増大し、呼吸器系副作用の危険性が高まることを予測した (Figure 3)。メトプロロール併用時には、開始時に▲HR が 18.7%と過度の徐脈を引き起こし終了時も 11.1%と遷延すること、▲FEV₁ も 8.5%に増大し呼吸器系副作用の危険性が 3.4 倍になることが示唆された (Figure 4)。以上、CCTA に

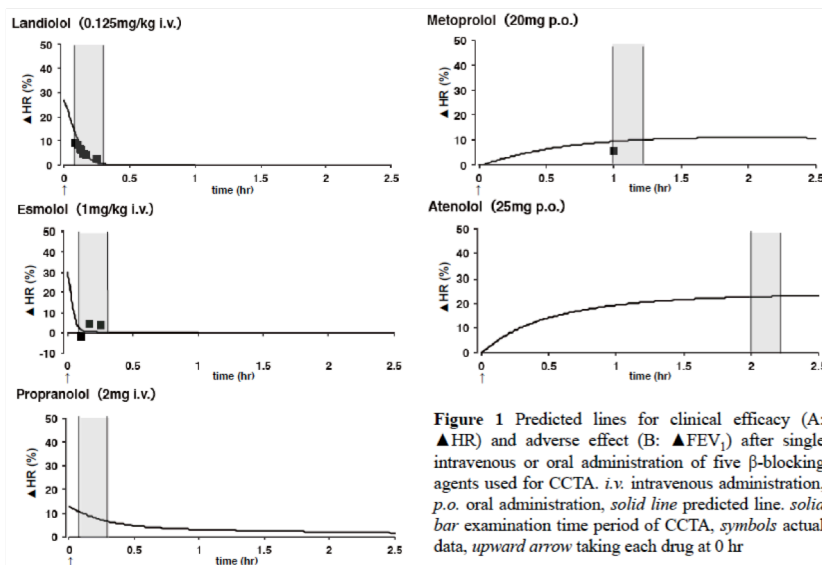


Figure 1 Predicted lines for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV₁) after single intravenous or oral administration of five β-blocking agents used for CCTA. i.v. intravenous administration, p.o. oral administration, solid line predicted line, solid bar examination time period of CCTA, symbols actual data, upward arrow taking each drug at 0 hr

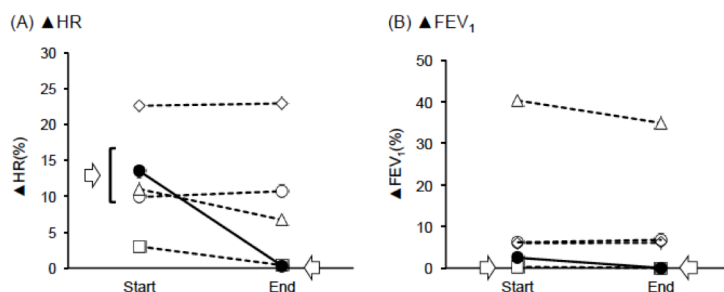


Figure 2 ▲HR (A) and ▲FEV₁ (B) values of five β-blocking agents at start and end of CCTA. Symbols predicted values: ● Landiolol, □ Esmolol, Δ Propranolol, ○ Metoprolol, ◇ Atenolol, arrows suitable values

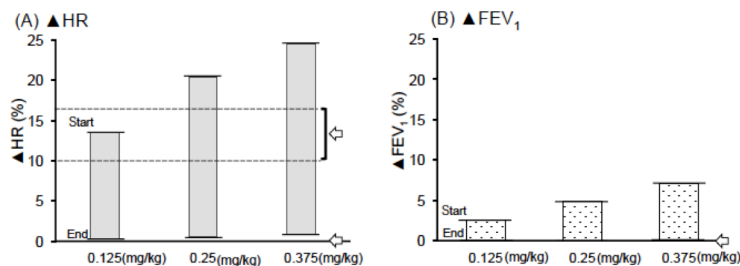


Figure 3 The change of predicted values for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV₁) after single administration of three amounts of Landiolol used for CCTA. arrows suitable value

用いるβ遮断薬としてランジオールが最適な薬物であること、また増量あるいはメトプロロールの併用は、常用量単独投与を上回る有益性に乏しいことを示唆し、適正使用に有用な情報を構築した。

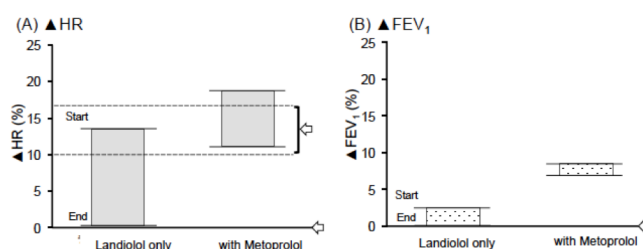


Figure 4 The change of predicted values for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV₁) after administration of Metoprolol (20mg) and Landiolol (0.125mg/kg) or Landiolol (0.125mg/kg) used for CCTA. arrows suitable value

第2章 慢性心不全におけるβ遮断薬の適正使用法に関する検討

慢性心不全の治療において、β遮断薬は投与初期に心不全を悪化させる可能性があるため、最大維持用量の1/8の極少量から投与を開始し、1～2週間以上毎に倍量に増量して、4週間以上かけて維持用量が決定される。現在臨床では、カルベジロールおよびビソプロロールの他に、未承認のメトプロロールも使用されており、これらβ遮断薬の選択や用量および用法に関しては定量的に評価されておらず、副作用の危険性も明確にされていない。そこで、3種類のβ遮断薬を対象に理論的解析を試み、適正使用法に関して検討した。最小および最大維持用量投与時の定常状態におけるβ₁受容体平均結合占有率(Φ_{ssβ₁})は、ビソプロロールが24.0～71.6%、メトプロロールが30.9～78.2%とほぼ同一の値を示したが、カルベジロールは10.4～48.1%と低い値を示した。そこで、β遮断薬はβ₁受容体を介する間接作用とリアノジン2受容体に対する直接作用を有し、それらが相加的に臨床効果を発揮すると仮定し、モデルを構築して解析し、E_{max}^{β₁}、E_{max}^{Ry}および各薬物のK_d^{Ry}を求めた。

$$\text{LVEF increase rate (\%)} = E_{\max}^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss\beta_1}}{100} + E_{\max}^{Ry} \times \frac{I_{ss}^{Ry}}{100} = E_{\max}^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss\beta_1}}{100} + E_{\max}^{Ry} \times \frac{K_d^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss\beta_1}}{100}}{\left\{ K_d^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss\beta_1}}{100} + K_d^{Ry} \times \left(1 - \frac{\Phi_{ss\beta_1}}{100} \right) \right\}}$$

・・・Eq.3

解析の結果、E_{max}^{β₁}が51.0%およびE_{max}^{Ry}が20.5%となり、LVEF増加作用に関して、β₁受容体の寄与率が71.3%、リアノジン2受容体の寄与率が28.7%であることを明らかにした(Figure 5)。またK_d^{Ry}に関して、カルベジロールが0.087nM、ビソプロロールが301.2nM、メトプロロールが3,833.9nMとなり、カルベジロールの親和性は他のβ遮断薬と比べて約3,500～44,000倍高いことを示した。この値は、筋小胞体からのリアノジン2受容体を介したCa²⁺放出抑制作用のIC₅₀比とほぼ同様の値であり、本解析の妥当性が示唆された。

得られたパラメータを基に、投与

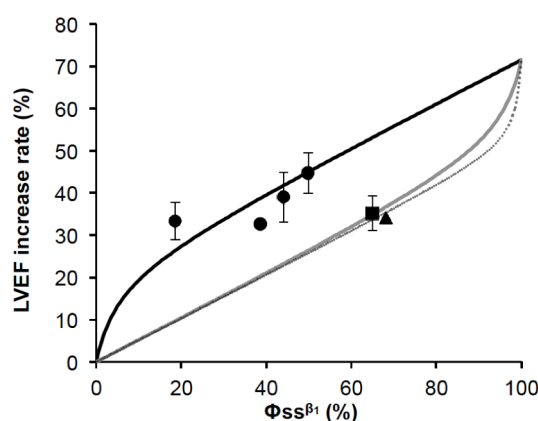


Figure 5 Fitted lines based on relationship between β₁ receptor occupancy and clinical efficacy (LVEF increase rate) of β-blocking agents used for chronic heart failure. Symbols actual values: ● Carvedilol, ■ Bisoprolol, ▲ Metoprolol, black line Carvedilol, gray line Bisoprolol, gray dotted line Metoprolol

量から LVEF 増加率を予測した結果、維持用量の範囲ではカルベジロールが 26.5～44.0%、ビソプロロールが 20.3～38.8%およびメトプロロールが 24.3～40.9%と同等の値を示した。一方、カルベジロールの β_1 受容体を介して得られる LVEF 増加率は 9.6～24.5%、リアノジン 2 受容体に直接関与して得られる増加率は 16.9～19.5%であったが、ビソプロロールおよびメトプロロールではリアノジン 2 受容体に関して得られる LVEF 増加率は著しく低く、0.6～2.3%および 0.3～1.0%であった。臨床用量ではカルベジロールのみがリアノジン 2 受容体に直接関与した効果を発揮していることを理論的に明らかにした (Figure 6)。

次に、副作用として、 β 遮断薬投与前値を基準とした平均 \blacktriangle HR および平均 \blacktriangle FEV₁ について、Eq.1 および Eq.2 を用いて検討した。平均 \blacktriangle HR は、開始用量から最大維持用量投与時においてカルベジロールが 0.2～2.2%、ビソプロロールが 0.7～6.0%およびメトプロロールが 1.0～8.1%となり、カルベジロールは心血管系副作用の危険性が低いことを明らかにした。また、開始用量における平均 \blacktriangle HR

は最大維持用量の 1/8～1/11 となり、開始時の心不全悪化を防止するために極少量から投与する必要性を定量的に示した。一方、平均 \blacktriangle FEV₁ は、開始用量から最大維持用量投与時においてカルベジロールが 5.5～25.8%、ビソプロロールが 0.3～2.1%、メトプロロールが 2.1～14.0%であり、カルベジロールが呼吸器系副作用の危険性が高いことを示した (Figure 7)。以上、 β 遮断薬の慢性心不全治療効果を β_1 受容体およびリアノジン 2 受容体を介する作用を加味したモデルで解析できることを示した。さらに、維持用量で得られる臨床効果は各薬物で同等であるが、作用機序毎の寄与の割合が薬物間で異なることを示すとともに、心拍数低下および FEV₁ 低下に基づく副作用の危険性を定量的に評価し、適正使用に有用な情報を構築した。

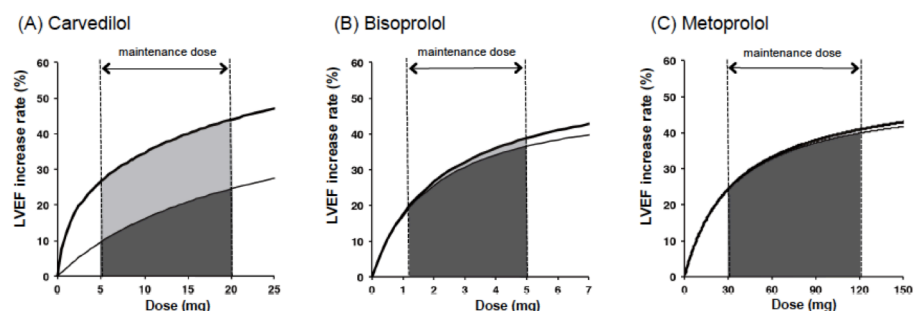


Figure 6 Simulated lines of clinical efficacy (LVEF increase rate) of Carvedilol (A), Bisoprolol (B) or Metoprolol (C) used for chronic heart failure. *light gray area acting on ryanodine 2 receptor, dark gray area acting on β_1 receptor.*

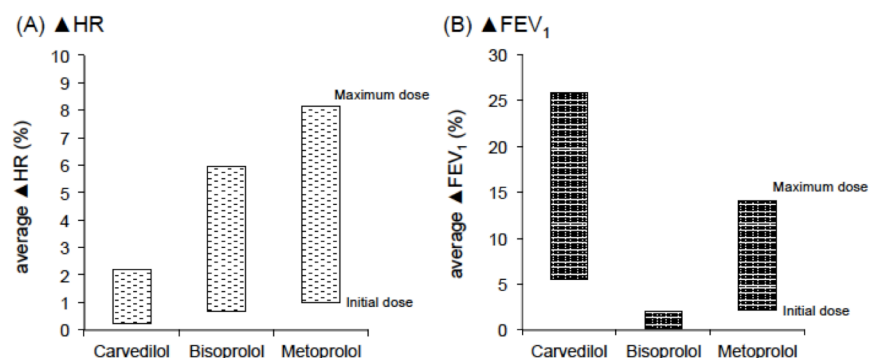


Figure 7 The change of predicted values from initial dose to maximum dose for adverse effect (A: average \blacktriangle HR, B: average \blacktriangle FEV₁) after administration of Carvedilol, Bisoprolol and Metoprolol used for chronic heart failure.

第3章 心疾患におけるβ遮断薬に関する医療経済学的検討

β遮断薬の臨床使用における医療経済学的評価に関しては、慢性心不全治療に対する検討は既に行われて、通常治療にβ遮断薬を加えた治療群が費用対効果に非常に優れることが報告されているが、CCTAに対する検討は行われていない。ランジオロールの投与により、CCTAにおける撮影失敗の発生数を低減させ、確定診断を目的とした心臓カテーテル検査の適応患者数を減少させることが期待できるため、常用量投与時の費用対効果を判断樹モデルに基づいた費用最小化分析によって評価した（Figure 8）。

この結果、撮影失敗の危険性が高い患者に対して、ランジオロール投与群の期待コストは患者一人あたり78,945円、非投与群は82,237円となり、患者一人あたり3,292円の費用削減が示唆された。また、この結果に基づいて医療費全体への影響を検討

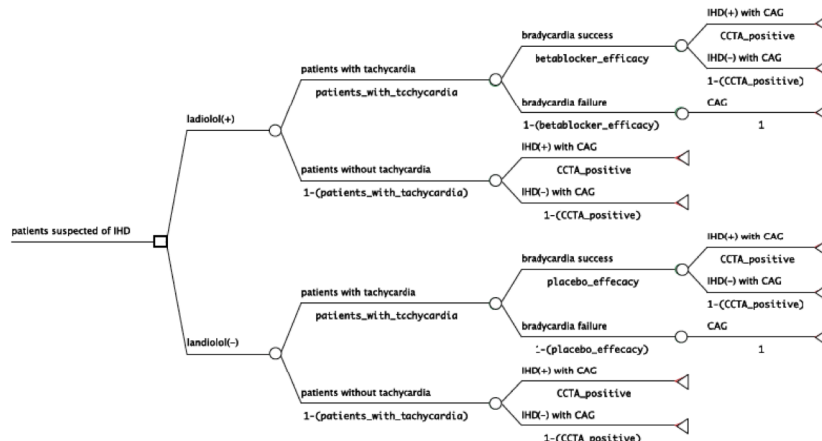


Figure 8 Decision tree model for administering Landiolol to patients suspected of ischemic heart disease. □ decision node, ○ chance node, ◁ terminal node

したところ、約5,400万円の削減となることが示唆された。さらに、これらの結果の頑健性を示すために感度分析を行った結果、すべてのケースにおいてランジオロール投与群が非投与群と比較して費用削減となった。以上、CCTAにおけるランジオロールの使用は、医療費削減に寄与できることを定量的に示した。

結語

本研究では、心疾患の検査および治療におけるβ遮断薬の臨床効果および副作用と費用対効果に関して理論的な解析を行い、それらを定量的に評価できる方法論を構築した。そして、得られた結果に基づいて、β遮断薬の適正使用法を構築できる可能性を示した。

研究結果の掲載誌

- 1) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **41**(2), 157-167 (2016).
- 2) *J. Med. Econ.*, **17**, 142-147 (2014).

論文審査の結果の要旨

本論文は、心疾患の検査および治療における β 遮断薬の臨床効果および副作用と費用対効果に関して、理論的かつ定量的な解析を行い、適正使用法について検討を行ったものである。

第1章では、冠動脈CT造影検査時の徐脈目的で用いる5種類の β 遮断薬を対象に、常用量投与時の $\beta 1$ および $\beta 2$ 受容体結合占有率を共通指標とし、臨床効果としての心拍数低下率および呼吸器系副作用としての1秒量低下率を、三元複合体モデルで予測して定量的に評価した。その結果、予測法の妥当性を示すとともに、心拍数低下率および1秒量低下率の推移より、ランジオロールの常用量単独投与が他の用法および薬物と比べて最適であることを理論的に示し、適正使用に有用な定量的情報を構築した。

第2章では、慢性心不全に用いる3種類の β 遮断薬を対象に、 $\beta 1$ 受容体を介する間接作用とリアノジン2受容体に対する直接作用が、相加的に左室駆出率増加作用を発揮するとしたモデルを構築して解析した。その結果、解析の妥当性を示すとともに、左室駆出率増加に関する寄与率として、 $\beta 1$ 受容体が71%およびリアノジン2受容体が29%であることを示した。また、臨床用量では各薬物は同等の左室駆出率増加作用を発現するが、カルベジロールのみがリアノジン2受容体に関与した作用を発揮していることを明らかにした。そして、心不全の悪化防止のためには、極少量から投与開始する必要があることを、心拍数低下率の予測を基に定量的に示した。さらに、臨床用量における心拍数低下率および1秒量低下率を評価することにより、ビソプロロールの心拍数低下作用が大きく、カルベジロールの呼吸器系副作用の危険性が高いことを定量的に示し、適正使用に有用な薬物間の比較情報を構築した。

第3章では、冠動脈CT造影検査におけるランジオロールの費用対効果を、判断樹モデルに基づいた費用最小化分析により評価し、ついで解析の頑健性を感度分析で確認した。その結果、ランジオロール投与群は非投与群に比べて、患者一人あたり3,292円の費用削減効果があることを定量的に明らかにした。

本研究の成果は、心疾患の検査および治療における β 遮断薬の臨床効果および副作用と費用対効果に関して、理論的かつ定量的に評価できる方法論を構築したことであり、それにより β 遮断薬の適正使用法を確立できる可能性を示した点で、意義のある医療薬学研究と評価できる。以上より、本論文は博士（薬学）の学位論文として評価するに値するものと判断する。