

時間的制御と冠動脈疾患

田村 康二*

これ迄は冠動脈疾患に対し如何に診断し治療するか? (How to?) を検討して来た。これに加えて何時診断し治療するか? (When to?) という“時間”も重要である事が以下の3点から分ってきた。

(1) 機能評価には様々な時間軸を必要とする。

冠動脈疾患では障害された冠動脈並びに心筋細胞の機能回復が主たる治療目標である。この機能の評価の時間軸にはこれ迄せいぜい1時間以内の単位をとってきた。しかし24時間(カーカディアン)以上の長時間にわたって評価する意義が明らかになってきた。

(2) 冠動脈疾患の発生並びにその進展は時間的に変動即ち時間的“clustering”があることが分ってきた。

(3) 冠危険因子が個体に集中している即ち個体内“clustering”があることも分ってきた。この冠危険因子の大きさが時間的に変動し互いに依存し合い重積の重合して冠動脈疾患を発生させてくる。

と考えられるようになってきた。

この様な科学が広くには時間生物学並びに歴史学(chronobiology and medicine)^{1),2)}であり広く深く検討されその成果が臨床上有用であると認められてきている。そこで以下に冠動脈疾患を中心にその概要を述べる。

1. 疾患の時間的変動。(時間的“clustering”)

広汎な疫学的研究から各種疾患の24時間内の時間当たりの発生頻度を調べると一日24時間にわたり一様の頻度で生ずるのでは無いことが分かってきた。即ち時間的“clustering”があることが

分ってきた。例えば図1の如く心血管障害の一日の時間当たりの発生頻度を調べた成績²⁾⁴⁾ではその時間当たりの最大頻度は正午前にあることが分かってきた。これらの重篤な心・血管疾患の発生の最大頻度がほぼ同一時刻であり更には突然死と同じ時刻⁴⁾であることはこれらの発生機序の間に一定の相関があると考えられるに至った。即ちこのような成績はこれ迄の疾患の地理的(空間的)clusteringと同じく重要である。この成績がこれら疾患の発生機序の解明と治療並びに予防に極めて重要な手掛かりを与えてくれているのである。

各種疾患やその病態の長時間の変動はサーカディアン変動を示すこと(以下、概日変動とする)に留まらず表1に引用した如く他の様々な長い周期例えば週、月、季節等に同調して発生していることが次第に解明されてきた⁶⁾。従って疾患の病態の評価にはこれ迄慣行されてきた短時間変動(24時間以内の周期)の評価のみでは不十分であることが分かってきた。現在では各種の長時間変動(24時間以上の周期)の内で短時間変動が生じておこれらの異なった“リズム”の重合で変化していること理解されるに至った。

2. 時間生物学(医学)について。

時間生物学とは生物情報の経時的変動の内で生物統計学的に周期性を有すると理解される変動について主に研究する科学であると言える。この科学が系統だって展開されてきたのはHalberg, F. (米国), Pittendrigh, C.S. (米国), Aschoff, J. (独)らの今世紀始めからの精力的で独創的な研究に主として基づいている。彼らが“時間”という物理量を始めて哲学の世界から生物学更には医学の世界にとりこんだのである。

その結果現在では人体でも各種の周期性をもつ

*山梨医科大学第二内科

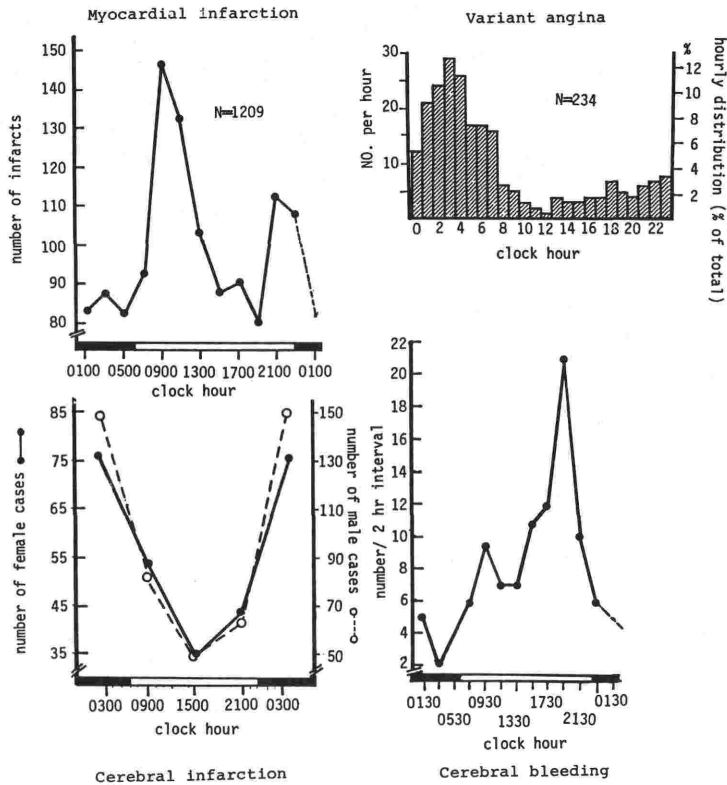


図1 人の心臓血管疾患の発病の概日変化について (文献2より引用)

と理解される変動, 即ち生体“リズム”, が存在するという事が広く認知されるようになってきた。所でここで言う生体“リズム”とは次の様に考えられている。まず物理学でいうリズムは生体现象には存在しない。しかし経時的にみて生体変動のリズム変動あるいはリズム傾向は存在する。このリズム変動とは生物統計学的なりズム演算法 (Rhythmometry) で計測可能であり且つ統計学的に妥当なある誤差内の周期性をもつ変動を言う。これをいわゆる生体“リズム”と言っているのである。この様に生体の変動をリズム演算法で評価すると生体现象の長時間の経時的変動 (この場合長時間とは通常24時間以上をいっている場合が多い) の内でこれ迄表面的にみると Random と思われた現象が Non-random な生体“リズム”であると評価すると理解し易い変動が存在することが次々に報告されるに至っている。

そこで生体リズムの立場から生物や人体の経時的変動を評価する時間生物学並びに医学が発展するに至った。今日では定期的に複数の国際並びに

国内研究会が催され定期的専門雑誌も多く刊行され国内外ともに活発な学術的活動がなされている。そこで以下の文では臨床的立場から時間医学の内循環器疾患 (時間循環器学, Chrono-cardiology) について論ずることとする。

3. 時間診断 (Chrono-diagnosis) について。

時間診断とは人体の機能異常, 並びに器質的変化としての疾患の時間依存性所見に先発, 同時あるいは後発する疾患の時間構造の変化を診断することである。

この様な新しい診断を確率するためには, A) 診断方法, B) 基準値 (経時的基準変動範囲), C) 診断基準, D) 診断感度並びにその特異性, E) 予後からの判定等が必要となってくる。

i) 冠時間危険因子 (Chrono-risk factors)⁷⁾。

時間生物学の立場に立って心筋梗塞の治療と予防を例にとって考えると図2の如くに図式化されると筆者は考えて検討している。そこでまず前病理段階における冠危険因子による動脈硬化発生機

表1 生体周期と生体変動について (文献6より引用)

Domain Region	Frequency (f) range ($f=1/r$, cycle in r ; r = period)	Illustrative example
ultradian	$r < 20 \pm h$	
circacentuminutan	$r = 1.7 \pm 1 h$	BP, particularly at night
circasemidian	$r = 12 \pm 2 h$	12-h componeni contributes markedly to circadian BP wavetorm
circadian	$r = 24 \pm 4 h$	Human BP & HR
dian	$r = 24 \pm 0.2 h$	Human BP & HR under synchronized social routine
intradian	$r > 28 \pm h$	
circadidian	$r = 2 \pm 0.5 \sigma$	Body weight, urine volume and core temperature of C ₃ H mice on alternateday teeding schedules
circasemiseptan	$r = 3.5 \pm 1 \sigma$	Sudden human death ECG pathology
circaseptan	$r = 7 \pm 1.5 \sigma$	Rejection of human heart transplants Circaseptan features as a response to birth Human 17-ketosteroid excretion
circadiseptan	$r = 14 \pm 3 \sigma$	Human 17-katosteroid excretion
circavigintan	$r = 21 \pm 3 \sigma$	Human 17-katosteroid excretion
circatrigintan	$r = 30 \pm 5 \sigma$	Human 17-katosteroid excretion
circannual	$r = 1 y \pm 2 m$	Human blood pressure Correlation of cardiovascular disease risk with circannual amplitude of aldosterone
circaseptennian	$r = 7 y \pm 1 y$	Gonadal index of marine invertebrates
circaduodecennian	$r = 12 y \pm 2 y$	Human blood pressure

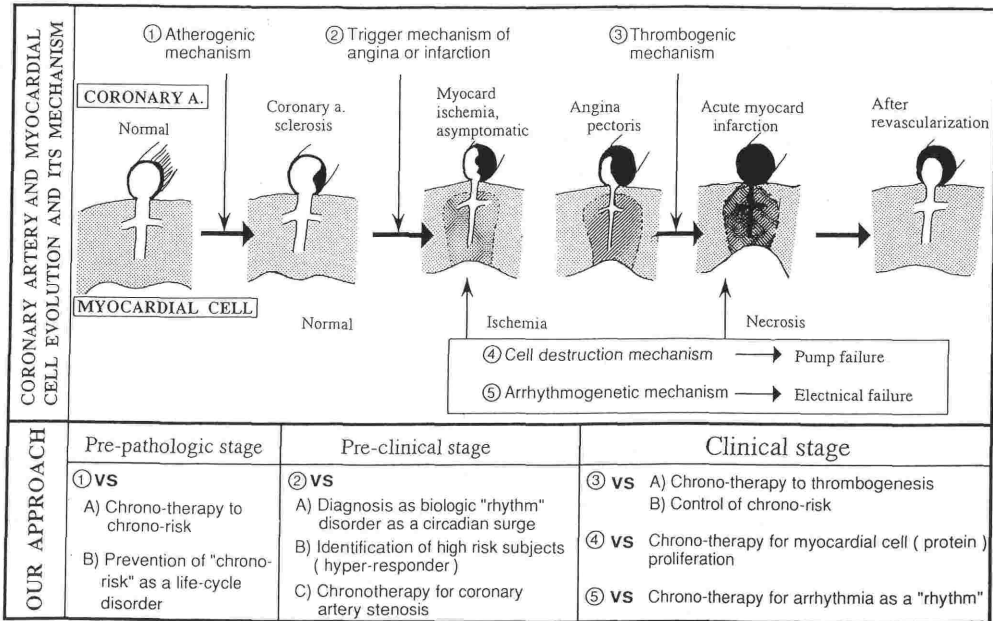


図2 生体にある時間的制御を元に如何にして心筋梗塞を予防し治療するかという筆者の概念図

序の解明 (図2の①) とその治療 (①VS) について述べる。

冠危険因子の各々が日内変動を示すことを文献上からまとめ図3に示した。若年健康成人についての成績では活動、機械的負荷、自律神経、血液レオロジー並びに環境等のこれ迄広く認められてきた何れの危険因子もその大きさに日内変動がある。しかもその最大値を示す時間が黒丸の図3の如く分散していることが認められている。またほぼこの逆の反対側の時間帯に最小値を示していた。即ち個々の冠危険因子の日内変動の最大値あるいは最小値が12:00時前後にみられることは先に示した図1の心血管疾患発生時刻とほぼ一致することが認められている。従ってこれらの両者に

一若年健康成人男子について一

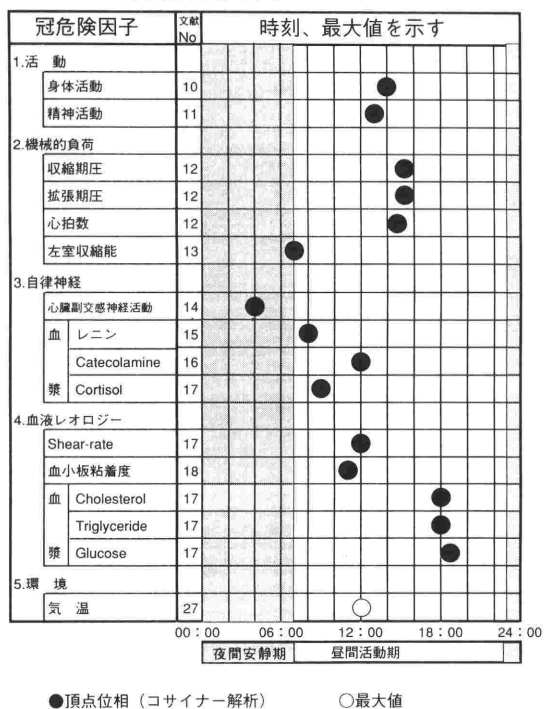


図3 冠危険因子が最大値を示す時刻 (Chrono-risk)

は密接不可分の相関があると考えられるに至っている。しかもこれらの因子は各々に独立した別々に存在するのではなくて図4の如く互いに依存し合って同本一の人に密集していることが分ってきた^{19),20)}。この前臨床段階における各危険因子は内的因子 (遺伝) と外的因子 (環境, 食事等) とが複雑にかみ合って先現していることが知られて

いる。即ちこれらの諸因子が時間的に重積し重積した時に冠動脈疾患が図1の様に発生すると考えられる。そこで後述する本態性高血圧の治療と予防の例の如く人の生涯というサイクルで検討されるべき問題と考え検討している所である。

ii) “高血圧”の時間診断について。

冠危険因子の代表として既述の新しい診断に基づく前臨床状態における高血圧をとり上げその日内変動とその時間医学的診断方法、基準値、並びに診断基準を図4に示す。この図は携帯型自動血圧計で血圧並びに心拍数を30分毎に48時間に亘り患者の日常生活下で計測した成績である。この内で患者の収縮期血圧変動は3つ折れ線グラフの内の上端の変動である。図の Reference interval と示した真ん中と下端の折れ線グラフには含まれた部分、即ち白い帯、の変動幅は自験500例の正常血圧者からえた年齢並びに性別に対応した経時的基準変動幅 (90% 信頼限界幅) を示す⁸⁾。この基準変動幅は未だに世界的にも確立されてはいない⁹⁾。そこで自験例を基に診断してみる。この患者は上端の折れ線の血圧変動を示しており基準幅を越えていた。患者のこの基準変動幅の上端を越えた部分 (時間・圧面積) の血圧変動量を黒い帯で示してある。

血圧の経時的変動の評価にはまずその大きさ並びに“はずれ”量の計測を行う。非パラメトリック評価としてはまず収縮期血圧の絶対値を計測した。24時間平均値が184 mmHg, 夜間安静期平均値は174 mmHg 並びに昼間活動期平均値は190 mmHgであった。この様な評価により血圧値は測定時間帯で計測値が異なることが分かる。従って従来から慣用されているいはゆる外来血圧値 (Office blood pressure) が一体どの状態のどの時間の血圧を示しているかが不明瞭であることが分かる¹⁰⁾。血圧の長時間計測が臨床上広く利用されてくるようになった理由の1つである。

この様な時間平均値については基準値はすでに諸家の報告がある⁸⁻¹¹⁾。それらと基準に照らしても高血圧といえる。次にこの血圧相対値、即ち基準値からの“はずれ”量の大きさ、を計算した。図5の黒い帯の面積を積分量 (時間×mmHg, Hyperbaric index) として計測した。24時間平均値は42hour・mmHgであった。更に4時間毎の平均値を算出すると図の如く各々異なって算出され

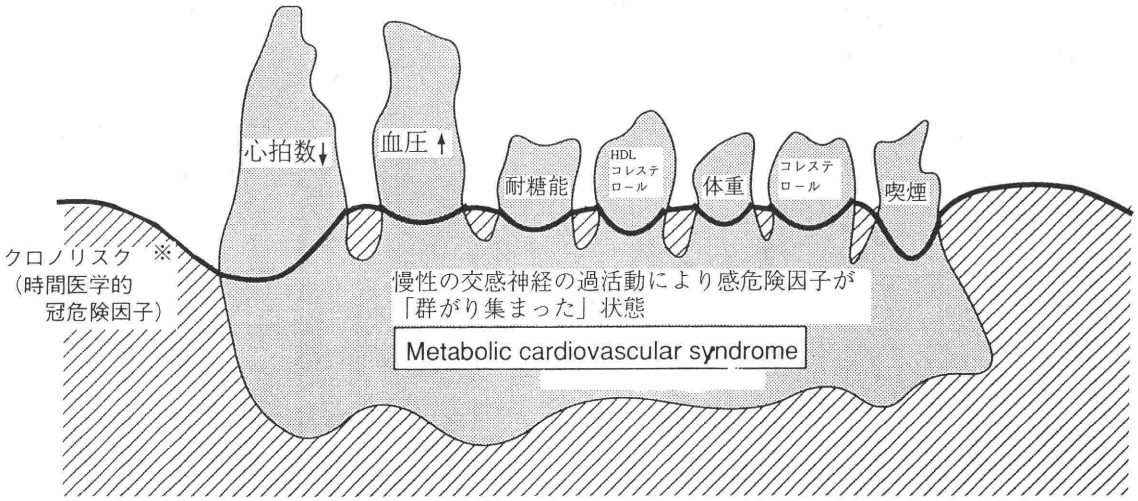


図4 冠危険因子は各々独立した別個の因子ではなくて互いに依存し合い同一人に密集している²⁰⁾。従ってこれらの因子には共通したしかも各々基本的異常が存在する¹⁹⁾。しかも各々の冠危険因子は時間的変動しており⁷⁾、これらが重積・重合した時に冠動脈疾患が発生すると考えられる。

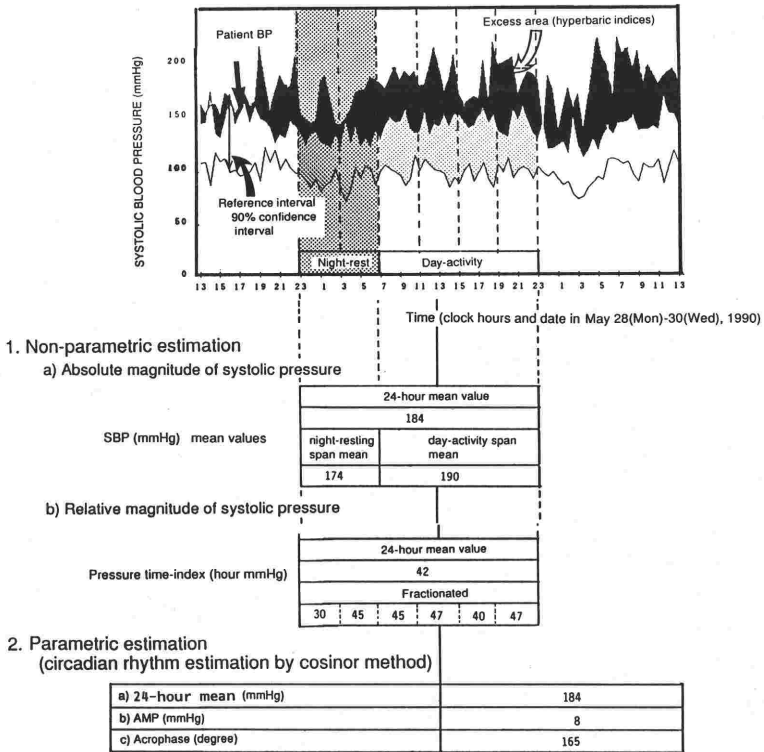


図5 血圧の概日変動の評価について

た。この様に時計の各時間帯により収縮期の基準変動幅からの“はずれ”量の大きさが異なる高血圧と診断できた。しかしこの様な解析方法は未だ一般的でない。現在のところ長期間にわたり変動する量を如何に定量的に評価するかについては未だに一定した標準化された方式も無く従って確立された値も無いのが問題なのである。

次にパラメトリック評価をコサイナー解析によって行った¹²⁾。この解析法は図4であれば概日変動を1つのコサイン曲線に近似できる例えばこれを単純な1つのコサイン曲線として計算する方式である。複雑に変動する原波形を1つのコサイン波に近似させること自体かなり乱暴な方式という批判はある。しかしながら概日変動が前述の意味でのリズム変動と近似できるならそのリズム特性を定量的に計算する必要がある。このリズム計測の方式としては極めて簡便な方式であり他に実用的方式は無いので今ではその方式に限界はあるものの広く使われるようになっている。

本例ではまず24時間平均値は184mmHgであった。この平均値の意味は算術平均では無く24時間に亘り等時間間隔でえられた計測値の平均値という意味である。得たコサイン波の最大振幅 (Circadian amplitude) は8mmHgであった。これは概日変動の略最大の振り幅に近似した値と言える。次にこのコサイン波の最大位相 (Circadian achrophase) は165°となった。この位相の計測は360°=24時間として計測するので11:00時に相応することになる。この様に概日リズムをコサイナー法で単純化して計算すると上述の3種類のリズム特性を算出することができる。

すでにリズム計測法には色々な生物統計学的手法が実用化されている。その内上述の Cosinor 法は最も広く用いられている方法である。今後リズム計測法の開発に時間生物学の発展には不可欠の問題となっている。

この様な血圧の長時間の観測とその解析は新しい診断情報を提供するとして広く受け入れられる様になってきた。

ii) 高血圧の時間診断の意義。

高血圧を特に携帯型自動血圧計を用いて長時間モニターして時間診断することは既に確立された診断法といえる。⁹⁾

血圧の概日変動で注目されている1つの点は血

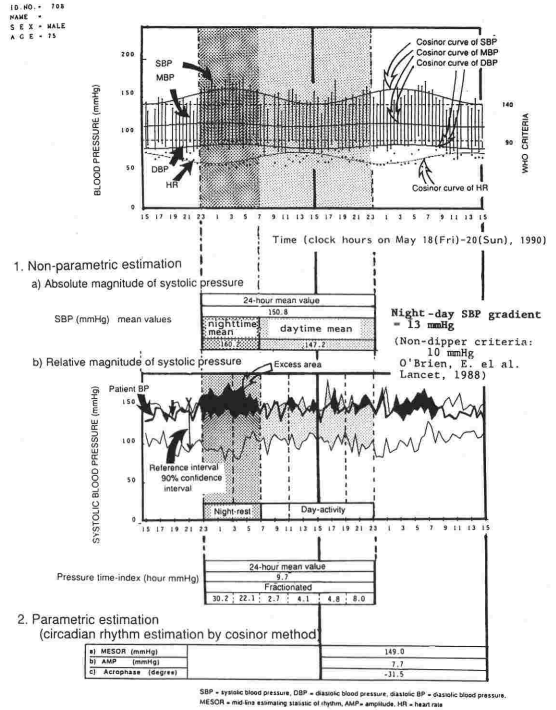


図6 Night "non-dipper" in systolic blood pressure

圧の昼・夜を比較すると夜間安静期の方が昼間活動期よりも高くなるという図5の如き通常例 (Night "dipper") とは逆の型を示す図6の如き例 (Night "non-dipper") があることが分かったことである。

"Non-dipper" は通常これ迄血圧計測を行ってきた昼間活動期では殆ど基準変動範囲にあった。しかし夜間安静期に基準から“はずれ”た値を示している。この意味で24時間を通してモニターする意義が明らかになっている。この異常な心血管系の自律神経障害によると理解されている¹³⁾。

この様な血圧の概日変動の異常は高血圧診断の偽陰性率を低下させる。更には以下にのべる治療上にも重要な情報となる。

4. 発病機序の解明と時間医学 (図2の②)。

図1に示した如く冠疾患の発病は時間的に正午前が多い。するとこの時間帯に発病する機序があると推測される (図2)。そこで血圧並びに心拍数のいわゆる“morning rise”を検討した (図7)⁵⁾。高血圧者において血圧並びに心拍数は覚醒起床

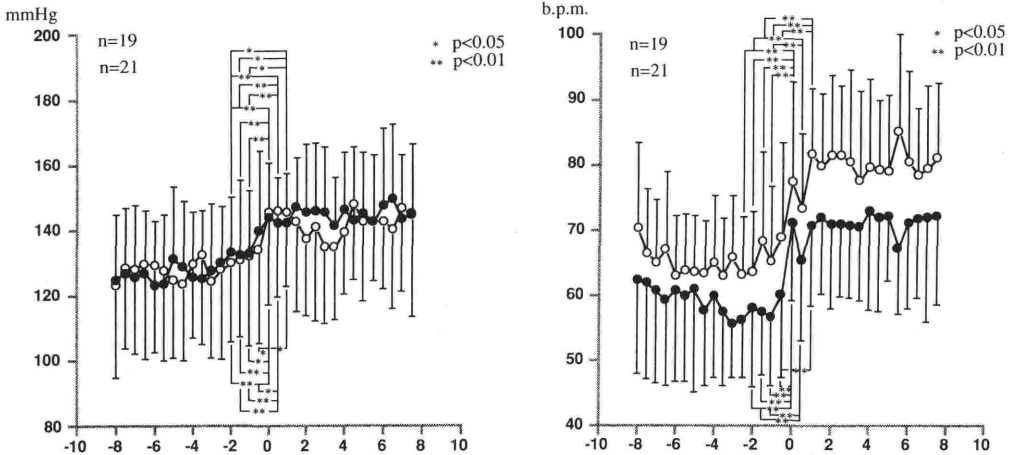


図7 高齢者（60～65歳）の本態的高血圧における48周期と並びに心拍数の起床時の変化について、起床時を零として作図した。

後に急激に上昇して Plateau に達することが分かる。この時期に図3に示した血栓形成の諸因子が重合して結果として狭心症か心筋梗塞を生ずる。このような帰序が不整脈生成に働いて重篤な不整脈が生じてくると考えている¹⁴⁾。これらの機序が重なり合って結果として突然死へと不幸な転帰をたどるのではないかと推測している。この様に評価してきた成績は冠疾患の治療と予防に重要な手掛かりを与えてくれると思っている。

5. 時間治療 (Chrono-therapy) について (図2の④)。

時間治療とは目標とする機能異常及び組織（臓器）の器質的変化の時間依存性の感受性（抵抗性）に合わせて、即ち個々人に適応した、治療効果を上げかつ副作用を減ずることを目的とする治療という。この治療法には自然的治療法と人為的治療法とがある。この内人為的治療法としての薬物療法について述べる。このためにはまず時間治療戦術を非薬物並びに薬物の動態に基づく治療を計る。次にこの戦術の基に時間治療の戦略（治療）計画を立案することにある。实例を高血圧治療の2例を上げて説明する。図8は前述した如く主に Dipper 型の高血圧である。この例に慣用されている様に朝 Manidipine を投与した所用量をませば図の黒い面積は殆ど消失した。即ち基準血圧変動範囲内に血圧が治療されていることを示している。これに対し図9の例は図4の例と同じく血圧

が夜間安静期に昼間活動期よりも逆に上昇する “Non-dipper” 型である。そこで Manidipine の徐放錠 1日1回投与でしかも血圧が上昇する夜間安静期に薬効がより強力に作用する様に就床前に投与した。すると従来への慣習通りに早朝に1回投与する場合よりもより有効であったことを認めている¹⁵⁾。

この様に従来から我が国で慣用されている1日量を3分服（食後）というおろかな処方を目標とする疾患動態の時間依存性と薬物動態を合わせる処方（時間処方）に変えてゆく必要があると筆者は強調しているのである¹⁶⁾。また科学的根拠が次々と明らかにされてきている。

時間治療は時間医学の最大の利点である。高血圧の治療のみならず抗癌剤を癌細胞並びに組織の活動の概日変動に合わせて投与する方法も広く用いられるに至っている。例えば乳癌はその活動時刻をブラジャーの内に装着されたサーミスタで温度変化として計測できる。その温度が上昇する時に特に抗癌剤を注入する方式は既に臨床で用いられている。その結果抗癌剤がより少量で副作用が少なく薬効を発揮できることが認められている¹⁷⁾。血液悪性腫瘍に対してその腫瘍の時間的活動に合わせて抗癌剤を注入ポンプを用いて投与している。その二重盲検法も欧米では現在進行中である。この様に蛋白合成が夜盛んになることが知られており心ポンプ不全の治療への応用も試みられている。気管支喘息に対しては朝方、消化性

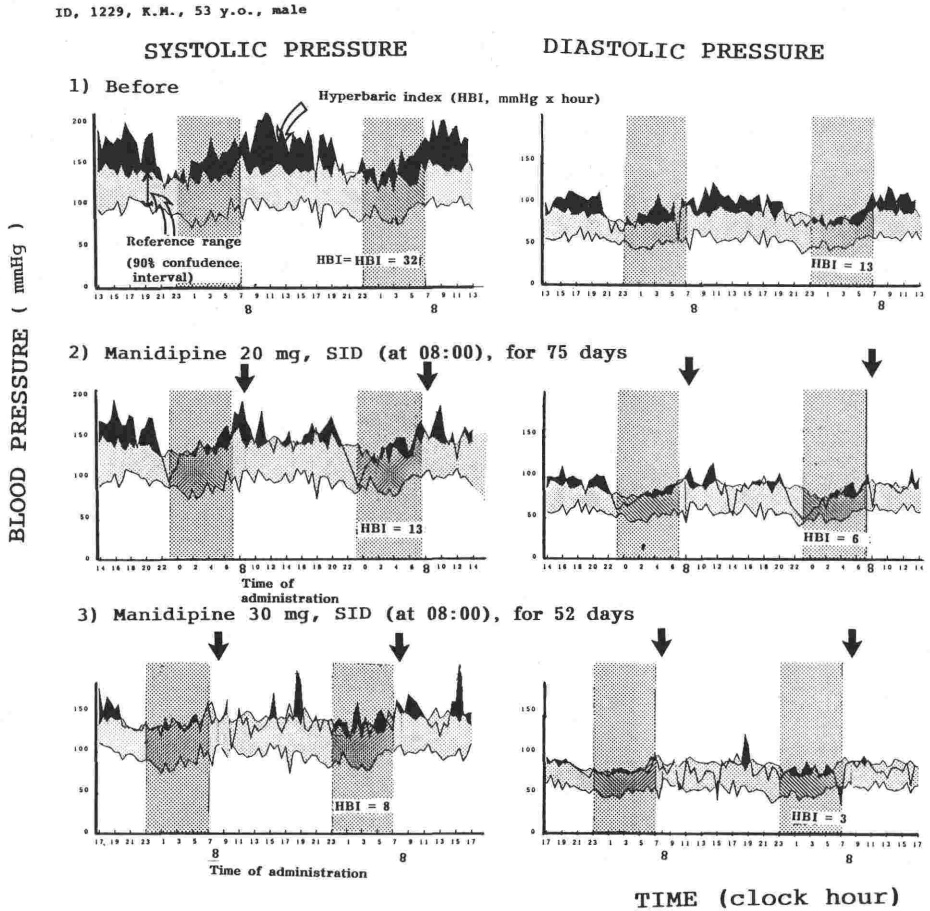


図8 CHRONOBIOLOGIC EVALUATION OF EFFICACY OF MANIDIPINE

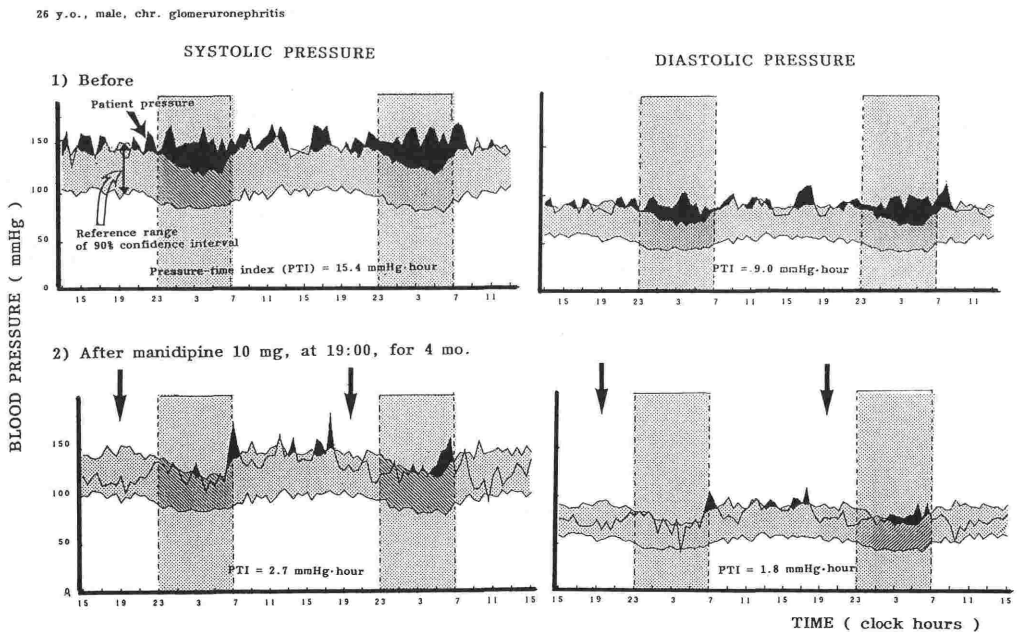


図9 "non-dipper" 型の高血圧に Manidipine を19:00に投与して有効だった例。

潰瘍に対しては夜間という様に治療にはすでに薬物動態と各々の病態とを合わせて臨床上の有用性が確認され実用化されてきている。不整脈の治療にも有用であることが認められている。

時間治療の戦略としては後で詳述する高血圧を人の生涯サイクルとしての治療⁸⁾することが必要となると考えている。

6. 時間予防 (Chrono-protection).

以上述べた如く生体“リズム”は多くの周期成分を有する重合波とも解される。それならばこれらの各種の周期をもった様々なリズムを計測すれば予知される危険の認識とそれに基づく予防が可能となると推測される。

i) “前臨床状態”での診断と予防について (図②の①V S).

今日高血圧の診断は高血圧値を指摘した後始めて下されている。当然の事ながら従来の方法で高血圧の出現する以前の状態で高血圧を早朝に診断し予防できればこれに越したことは無い。

そこで人の生涯という周期で本態性高血圧の治療と予防を考えている。

本症は内的因子 (遺伝等) と外的因子 (環境等) との複雑な相互作用で発病するとされている。そこで人の生涯という観点からこれを検討すると、まず高血圧の遺伝子を有する母親が受精する。

の母親は時々妊娠に伴う高血圧を発症する。生まれた不幸にしてこの高血圧の遺伝を有する子供の多くは成年に達して高血圧を発病してくるのである。その段階で再び子供をつくり本人はやがては高血圧に伴う臓器障害で生涯を基準の人々に比べて早く終えることになる。この様にいわば“輪廻”の如くにくり返して高血圧は多世代にまたがり生じてきているといえる。

高血圧の診断並びに治療が遺伝子レベルでできない今日では生下後胎児が成長して成人に達する如何なる段階で高血圧を検出できるかという問題に答える必要がある。

そこで図10の如く新生児の生直後から30分毎に72時間血圧を計測した¹⁸⁾。対象例を正常血圧で高血圧の家族歴のある群、妊娠時高血圧を示した母親から出産した群並びに正常血圧で高血圧の家族歴無い3群に分けて比較した。すると前2群は対象群に比べて37-48時間迄より高い収縮期並びに拡張期血圧を示した。この成績は本態性高血圧の前述の内的因子が働いて既に家族歴のある新生児ではより高い血圧を示しているのではないかと推測している。この結論は今後のこれら対象新生児の長期追跡調査が無ければ早計に結論づけられない成績と思う。しかしながらこの新生児の血圧変化が将来の高血圧の発生を予知する手掛かりになりうるとも推測される。とすれば主として非薬

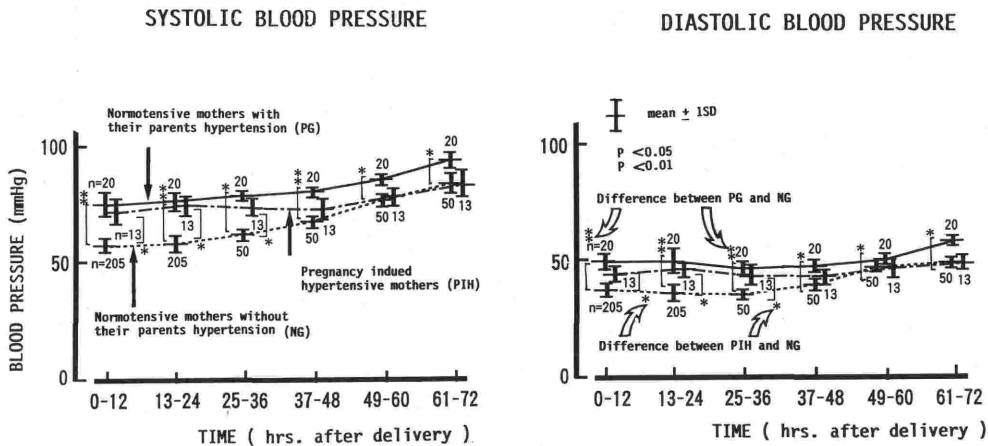


図10 MATERNAL HISTORY OF HYPERTENSION DETERMINES BLOOD PRESSURE OF THEIR NEWBORN BABIES

物的予防をこの時期から行いうることも示唆していると考えている。その上で人のライフサイクルとしての高血圧を総合的に治療し予防することが可能になると推測している。

ii) “臨床状態”での予防について(図2;②VS)。

図2の模式図で示した如く問題となる心筋梗塞の発生機序は冠動脈硬化のそれと同一では無い。前述した冠危険因子の概日変動からしても遺伝子、内皮細胞並びに動脈壁に対する個々の因子が時間的に重合して Circadian surge として心筋梗塞が発生すると考えられる。そこで当面これらの時間的重合をさけることが発病の予防になると考えている。

7. ま と め

生体の長期間にわたる時間変動特性が解明されてきた。その変動の変化が疾患の発生並びに治療に重要であると分かってきた。

そこで冠危険因子である高血圧を中心にこの時間に適合した診断、治療並びに予防が開発され臨床上の有用性も広く受け入れられつつあることを述べた。

文 献

- Halberg, F.: Chronobiology. *Ann. Rev. Physiol.*, **31**: 675, 1969
- Smolensky, M.H., D'Alonzo G.E.: Biologic Rhythms and Medicine. *Am. J. Med.*, **85** (Suppl 1B): 34-46, 1988
- 生物時計の話. 千葉義彦 中央公論社, 東京, 1975
- Muller, J.E., Ludmer, P.L., Willich, S.N., et. al: Circadian Variation in the Frequency of Sudden Cardiac Death. *Circulation* **75**: 131-138, 1987
- 田村康二: 生物リズムと循環器疾患. 日本内科学会誌, **82**(3): 103-107, 1993
平成4年度日本内科学会生涯教育講演会 Bセッション I. 循環器 2.
- Halberg, F., Cornelissen, G., Halberg, E., Hallberg, J., Delmore, P., Shinoda, M., Bakken, E.: Chronobiology of human blood pressure. *Medtronic Continuing Medical Education Seminars*. 4th ed., pp242, 1988
- 田村康二: Chrono-risk (時間生物学的危険度) について. *Coronary*, **6** 383-398, 1989
- 石井博之, 岩崎康一, 澤登貞雄, 駒谷隆雄, 向山茂雄, 田村康二: 携帯型自動血圧計による健常者334例の連続48時間の血圧並びに心拍数変化についての時間生物学的評価. *脈管学*, **30**(4): 309-318, 1990
- National high blood pressure education program (NHBPEP) working group report on ambulatory blood pressure monitoring. U.S. Department of Health and Human services, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication. No.90-3028, Aug., 1990
- Brunner, H.R., et al.: *Ambulatory Blood Pressure Recording*. (edited by Brunner, H.R. and Waeber, B.) Raven Press, Ltd., New York, 1992
- Kawasaki, T., Cugini, P., Uezono, K., Itoh, K., Sasaki, H., Di Palma, L. and Battisti, P.: Time-qualified Reference Limits for 24-h Blood Pressure Patterns Derived from a Small Population Sample. *J. Ambulatory Monitoring*, Vol 5(1): 11-19, 1992.
- 田村康二, 橋口住久: 血圧リズムの計測について. *医学情報学*, **10**(4): 335-349, 1991
- Dippers and Non-Dippers: *The Lancet*. 397 August 13, 1988
- 田村康二, 本間 元, 河埜 功, 渡辺明規, 渡辺雄一郎, 桜林 耐, 小森貞嘉: 心拍“リズム”とその異常について. *臨床成人病*, **22**(5): (627) 31- (632) 36, 1992
- Tamura K: Chronobiologic Evaluation of Drug Efficacy in Hypertension. *Chronobiology International*, Vol 8(6): 511-525, 1991
- 田村康二: 治療の新しい工夫. — Chronotherapy (時間生物学的治療) について — 日本医事新報, No3399, p17-22, 1989
- Touitou, Y., Bailleul, F., Lévi, F., Bogdan, A., Touitou, C., Metzger, G. and Mechkouri M: Circadian Rhythms of Tumor Markers in Breast Cancer Patients. *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A* (edited by Hayes, D.K., Pauly, J.E., Reiter, R.J.), Wiley-Liss, Inc., New York, 1990, p.59-66
- Wakasugi, K., Kato, K., Achiwa, S., Imanishi, Y., Kato, J., Tamura, K.: Maternal and family history of hypertension affects blood pressure of their neonates. *Am. J. Hypertens*: **4**: 107A, 1991
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-1607.
- Grimm RH Jr, Cohen JB, Smith WM for the MRFIT Research Group: Hypertension management in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): Six-year intervention results for special intervention and usual care men. *Arch Intern Med* 1985; **145**: 1191-1199