

司会のことば

虚血性心疾患における時間治療学の重要性

岸田 浩*

循環器疾患には、様々な発作があるが、そのような発作の発症時間のピークは午前中に多いことは、すでに周知の事実となりつつある¹⁾。したがって、虚血性心疾患の危険因子が高脂血症、高血圧症、喫煙、糖尿病などと同じように午前中という時間的な因子も危険因子の一つとみなされる。このような発作がなぜ午前中に集中するのか、その原因や病態を明らかにすることは治療や患者の管理・指導の面でも重要である。

とくに、各種心疾患の発症時刻や病態には日内リズムの存在することが明らかになり、これらの発作は、明暗、起床、睡眠などの環境や生活の周期的変動に起因する外的因子と環境や生活の条件を一定にしても周期的変動を認める内因性変動によって生じる。しかし、ヒトにみられる内因性リズムと環境からの入力によって形成される外因性リズムは、フリーランの実験をしない限り区別することができないので、広義には外因性リズムも、生体リズムとして取り扱われており、このシンポジウムで用いられる日内リズムもこの定義に基づいて使用することとする。発作のみならず生理学的機能、たとえば心拍数、血圧、体温や血中ホルモン値なども、日内変動を示すことが知られている。

ところで循環器疾患のうち、虚血性心疾患、各種不整脈発作、心臓性突然死、高血圧症、脳血管障害などの発症時刻や増悪には日内リズムがあり、その発症機序の誘因には、神経体液性および血液生化学的諸量の日内変動が密接に関与している。

1. 体液性および血小板凝集能・線溶活性と日内変動

収縮期血圧および心拍数は、午前6時頃から急激に上昇、増加、日中はその状態を維持し、午後8時に下降、減少するが、この変化は、起床時刻と密接な関連性を示す。また、血漿ノルエピネフリン、エピネフリン、レニンの濃度は、午前6時頃から著明に増加し、午後12時頃から減少する。このように、心拍数の増加や血圧の上昇が生じる時間に一致してこれらの体液性因子の増加がみられる。また、この時間帯に血液粘稠性と血小板凝集能の亢進およびプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビターの増加、線溶活性の低下が認められる。

2. 虚血性心疾患に対する時間治療学の意義

虚血性心疾患の基礎疾患である高血圧症患者では²⁾、血圧日内変動は保たれており、一般に昼間血圧レベルが上昇すると夜間の血圧降下は大きくなるが、夜間血圧レベルも昼間血圧レベルに伴い高くなる。昼間の血圧上昇が夜間も持続するようになるると日内変動異常を示し、臓器障害の原因になることから24時間の血圧レベルを降下させ日内変動幅に収まるような治療を行うべきである。

また、虚血性心疾患における心臓性突然死も重要な問題であり、虚血性心疾患に伴う持続性心室頻拍を対象とした研究によれば、午前10時から12時にピークを認めた³⁾。この時間帯は、心臓性突然死の好発時間帯とも一致することから⁴⁾、突然死の発症機序としての心室頻拍との関連性が示唆された。発症時間は起床後3時間以内がもっとも多く、この現象は急性心筋梗塞や心筋虚血発作のそれとも一致する。

したがって、高血圧症、虚血性心疾患、不整脈、心臓性突然死などの疾患で共通した結果として、その発症時間あるいは日内リズムの特徴として、

*日本医科大学第一内科

午前中のピークが一致するが、その背景には交感神経活動がもっとも強く作用していると考えられる。したがって、治療の面からこの午前中の対応として、交感神経緊張を抑制する治療薬として β -遮断薬が有用であり、心筋虚血発作や心房細動・心室性期外収縮の抑制ならびに急性心筋梗塞や心臓性突然死の予防効果が証明されている⁵⁻⁸⁾。

狭心症の中でも、労作狭心症、異型狭心症ならびに不安定狭心症における心筋虚血発作の発症機序は、それぞれ異なることから、抗虚血薬の種類もその病態にあったものを選択する必要がある。さらに、急性心筋梗塞の発症機序についても、Muller らの報告によれば⁶⁾、 β -遮断薬を梗塞前から使用した例では、午前中の発症頻度は少なかったが、夜間の発症頻度は増加したと述べており、午前と夜間での心筋梗塞の発症機序が異なることを示唆した。したがって、午前中の発症には交感神経緊張と線溶活性の低下が重要な因子であることが推測される。

一方、心筋虚血発作や心筋梗塞の発症のピークは午前中のみならず夕方から夜間にかけてもう一つのピークを認める^{9,10)}。したがって、この発症機序は午前中のそれと同一か否かの問題がある。このピークの発作に対する治療方針が午前中のそれと同じ薬剤でよいのか、あるいは違った治療が必要であるのか、あるいは投与量を変えることが重要であるのか、全く明らかでない。

このような時間生物学的アプローチによる治療の重要性が考えられるが、本邦のみならず世界的にもこのような考えに基づいた治療が行われていない。今回、初めての試みであると思うが、これらの研究に積極的に取り組んでおられるシンポジストの先生方に生体リズムを考慮した合理的な治

療の必要性ならびにその治療方法について虚血性心疾患の立場から発表をお願いした。

それから、今日のシンポジウムの司会は私と、千葉大学の斉藤先生とで進めさせていただきます。

文 献

- 1) Quyyumi AA : Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am Heart J* 120:726-733, 1990
- 2) Millar-Craig MW and Bishop CN : Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1:795-797, 1978
- 3) Twidale N, Taylor S, Heddle WF et al : Morning increase in the time of onset of sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 66:1204-1206, 1990
- 4) Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M et al : Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 70:65-68, 1992
- 5) Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al : Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 82:1962-1972, 1990
- 6) Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al : Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 313:1315-1322, 1985
- 7) Peters RW, Muller JE, Goldstein S et al : Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (the BHAT study). *Am J Cardiol* 63:1518-1520, 1989
- 8) Aronow WS, Ahn A, Mercado AD et al : Effect of propranolol versus no antiarrhythmic drug on sudden cardiac death, total cardiac death, and total death in patients ≥ 62 years of age with heart disease, complex ventricular arrhythmias, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$. *Am J Cardiol* 74:267-270, 1994
- 9) Peters RW, Zoble RG, Liebson PR et al : Identification of a secondary peak in myocardial infarction onset 11 to 12 hours after awakening : The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) experience. *J Am Coll Cardiol* 22:998-1003, 1993
- 10) Benhorin J, Banai S, Moriel M et al : Circadian variation in ischemic threshold and their relation to the occurrence of ischemic episodes. *Circulation* 87:808-814, 1993