

生体の時間構造と循環器疾患の日内変動

大塚 邦明*

時間生物学 (chronobiology) とは？

時間生物学 (chronobiology) とは、再現性よく繰り返される変動 (すなわち、リズム) を、特徴とする、生物学的事象 (bios) の時系列 (chronos) 的、研究 (logos) である^{1,2)}。「circadian」なる表現は、1959年、Franz Halberg が用いた合成語である。すなわち、言頭の“circa”は「約」、 “dian”は「24時間」を意味し、概日リズムと翻訳される。この「circadian」なる表現を用いた Franz Halberg の意図は、生体リズムは本来 free-running リズムであり、日々、周囲の環境因子に微妙に同調しながら「24時間周期」を保っているとする考えに由来している。しかし、この概念を提唱した当時は、Bernard C の提唱していた Homeostasis の概念と抵触しなかなか受け入れられなかった。最近では、生体リズムの立場からの医学 (あるいは内科学)、すなわち時間生物学、の概念を受け入れない学者はいない。(現在までに報告されている、生体における諸々の現象の周期性を表1に示す。)

体内時計 (oscillator)

概日リズムの発現は生体内に在る「時計」に基づいていると考えられている。いわゆる体内時計 (oscillator, 概日リズムペースメーカー) である。oscillator は、哺乳動物では視交叉上核に存在することが証明されている³⁾。左右に一对存在し、神経核内部の細胞1つ1つが24時間の周期性を発振していると考えられている。これはこの神経核の破壊実験で概日リズムが消失することから確認されている。この様に oscillator の発振に伴って発現しているリズムを内因性リズム (endogenous

rhythm) と言う。

oscillator の概日振動の発振 (circadian oscillation) は、リズムを表現する各生体機能へ伝導 (internal coupling) され、外部環境 (明暗周期や食事など) 同調因子 (synchronizer) との内的同調が成立する (synchronization)。その結果、生体は組織化された概日リズムを表現することとなる (表2)⁴⁾。この状態は、概日系 (circadian system) と表現される。

同調因子 (synchronizer)

最も代表的な同調因子は、明暗周期である。睡眠・覚醒周期、食事などに代表される社会的接触も強力な同調因子である。

表1

「circadian」リズム以外に、24時間よりも短い周期性に名称がつけられている。各々の周期性の定義は次の通りである。

| | | |
|-------------------|---|-------|
| ultradian | $\tau < 20$ | hour |
| circacentuminutan | $\tau = 1.7 \pm 1$ | hour |
| circasemidian | $\tau = 12 \pm 2$ | hour |
| circadian | $\tau = 24 \pm 4$ | hour* |
| dian | $\tau = 24 \pm 0.2$ | hour |
| infradian | $\tau > 28$ | hour |
| circadidian | $\tau = 2 \pm 0.5$ | day |
| circasemiseptan | $\tau = 3.5 \pm 1$ | day |
| circaseptan | $\tau = 7 \pm 1.5$ | day* |
| circadisepentan | $\tau = 14 \pm 3$ | day |
| circavigintan | $\tau = 21 \pm 3$ | day |
| circatrigintan | $\tau = 30 \pm 5$ | day |
| circannual | $\tau = 1 \text{ year} \pm 2 \text{ month}^*$ | |
| circaseptennian | $\tau = 7 \text{ year} \pm 1 \text{ year}$ | |
| circaduodecennian | $\tau = 12 \text{ year} \pm 2 \text{ year}^*$ | |

*これらの周期性のうち、生理学および解剖学的に体内時計 (oscillator) として、確立されている周期性は、「circadian」だけである。しかし、free-running にてその存在が確認された周期性として、「circaseptan」、「circannual」、「circaduodecennian」の各周期がある。

*東京女子医科大学附属第二病院内科 I

概日リズムが同調できる明暗周期には限界があり(表3), リズムの同調範囲は各振動体の固有周期と光感受性によって決まる。例えば, 体温リズムに比し睡眠・覚醒リズムの同調範囲は広いことが知られている。一般に, ヒトは24時間よりも長い周期への同調の方が短い周期への同調よりも得意であるらしい。同調範囲を越えた周期をもつ明暗周期のもとでは概日リズムは free-running リズムに似た周期性を示す。free-running リズムと異なる点は, その周期が一見規則的に変動することであり, この状態は相対的協調 (relative-coordination) と称される。いくつかのリズムが完全に同調していないときに見られる, よく見られる現象である。また, 一般に, ヒトは2500ルクス以上の照明には良く反応するが, 500ルクス程度の効果は小さいことが知られている。これは, 時差ボケや季節性うつ病の治療に高照度療法が必要とされる所以でもある。

同調機序には, 2つの機構が推測されている(表4)。その1つは, 強力な同調因子がリズムに作用した場合に, リズムの位相が急激に変化する(リセットされる)現象であり, ノンパラメトリック同調と言われる。同調因子が作用するタイミング(例えば概日リズムのどの位相に作用したか)により, 位相変化の方向が異なる(すなわち, 前進と後退)。この現象を同調因子に対する概日リズムの位相反応性と称し, 位相変化とリズム位相との関係を描いた曲線を位相反応曲線 (phase response curve) と呼ぶ。もう1つの機構は, 概日振動の角速度を変化させることにより同調する現象であり, パラメトリック効果と呼ばれる。この2つの機構があい補うことにより同調が完成する。

Stehleら⁵⁾, Takahashiら⁶⁾は, この同調機構に松果体が関与していると報告している。例えば, 「光」と言う同調因子が作用すると, そのシグナルは視床下部を経て脳幹に連絡される。このシグナルはさらに交感神経幹に送られ交感神経緊張に変調される。この交感神経緊張は, 松果体の CREM (cyclic-AMP responsive element modulator) gene に作用し, ICER (inducible cAMP early repressor) と名づけられた messengerRNA が増える。この mRNA の量に明らかな概日リズムが観察されると言う。時間生物学 (chronobiology) は遺伝子レベルの研究がなされるようになってき

たのである。

表2 体内時計

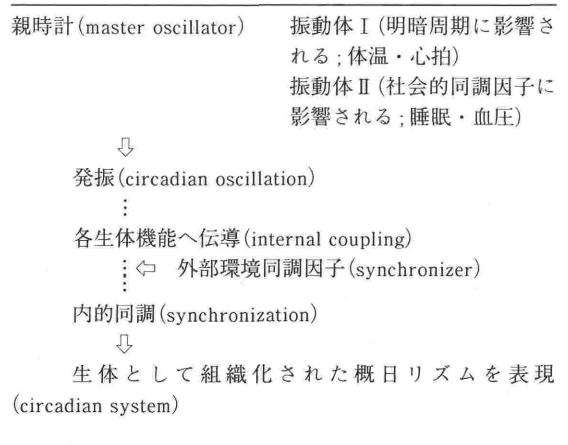


表3 リズムの同調範囲

1. 概日リズムが同調できる周期には限界がある。同調因子の周期が, 振動体の固有周期(例えば約24時間)からあまりにかけ離れていると, リズムは同調できない。
2. 睡眠覚醒リズムは, 2倍(48時間)あるいは8分の1(3時間)の周期にも同調できる。
3. 体温リズムは, 22~27時間の範囲でしか, 同調できない。
4. そのため, しばしば, 睡眠覚醒リズムと体温リズムは, 内的脱同調 (internal desynchronization) を起こす。

表4 同調機序

ノンパラメトリック同調

強力な同調因子がリズムに作用した場合に, リズムの位相が急激に変化する現象。

同調因子が作用するタイミング(例えば, 概日リズムのどの位相)により, 位相変化の方向が異なる(すなわち, 前進と後退)。この現象を位相反応性と称し, 位相変化とリズム位相との関係を描いた曲線を位相反応曲線 (phase response curve) と呼ぶ。

パラメトリック同調

概日振動の角速度が変化する現象。微調整に用いられる。

内因性リズムと外因性リズム

臨床医学の場において観察されるリズムそのもの、例えば血圧・心拍数、あるいは心筋梗塞や不整脈の発現にみられる概日リズムは、特に表現系リズム (overt rhythm) と呼ばれ (表5), 概日振動とは区別される。概日系 (circadian system) 以外の系によりリズムが影響されることを「遮蔽効果」(masking effect, マスキング) と言う。運動や食事による修飾が相当する。概日系に伴う概日リズム (内因性リズム) ではないにもかかわらず、一見、概日リズムに見える場合もあれば、振動体機能が正常であるにもかかわらず、表現系リズムが消失することもよくある。後者の場合は、リズムの消失と言うことは正しくなく、リズムが表現されないと記述すべきである。また、生体に備わった生物時計によるリズムでないにもかかわらず、外部環境からの入力に対して受動的に反応し、概日リズム様の変動が形成された場合を外因性リズムと称する。

内因性リズムの診断には、次のいくつかの性質を証明することが必要である (表6)。

1. 同調因子が関与せず time cue が無い状況下で、概日リズムが持続して観察される。この場合、この概日リズムは free-run していると称され、そのとき示されるリズムの周期は free-running period と言われる。
2. 同調因子の周期を変えた場合に、たとえば明暗周期を24時間から26時間に変えた場合に、位相角差 (後述) が周期に依存して変動する。この実験を「T実験」と言う。
3. 同調因子の周期を変えた場合やもとの周期に戻す場合に、リズムは数日の移行期 (transient) を経て同調因子に同調する。
4. 同調因子の条件が変化することにより概日リズムの振幅が変化する。

注：位相角差とは次の如く説明される。同調因子に同調している概日リズムは、同調因子との間に固有でかつ一定の位相角差をもつことが特徴である。例えば、血圧や心拍数の上昇は明暗周期の明期の始まりとほぼ一致し、non-REM 睡眠とREM 睡眠の頂点位相 (acrophase) は、それぞれ暗期の前半と後半に存在する。この同調因子の基準位相 (例えば明期の始まり) と各リズムの特定

位相 (例えば頂点位相) との差を位相角差 (phase-angle difference) と呼ぶ。

シフトワーカーと概日リズム

最近、重力センサーを携帯することにより、ヒトの活動量を時系列データとして記録することが可能となった⁷⁾。その結果、ヒトの活動量にも概日リズムの存在することが確認された。長時間記録した時系列データを最大エントロピー法 (MEM) を用いて詳細に解析すると、しばしば、概日リズムとともに約12時間のリズム (circasemidian rhythm) の存在が観察される。さらに興味深いことには、不規則な生活を繰り返すヒトでは概日リズムを示すスペクトルのパワーが小さくなり、代わりに、生来ヒトが持っている

表5 表現形リズム
(overt rhythm)

| |
|--|
| <p>血圧・心拍あるいは心筋梗塞・不整脈の発症にみられる概日リズムは表現形リズムと呼ばれる。 内因性(endogenous)リズムか、外因性(exogenous)リズムか、明らかではない。</p> |
|--|

概日系(circadian system)以外の系によりリズムが影響されることを、「遮蔽効果(masking effect, マスキング)」と言う。

- | |
|---|
| <p>①本来内因性リズムでないにもかかわらず、一見、概日リズム様の表現形リズムを呈する場合と ②本来内因性リズムであるにもかかわらず、表現形リズムが消失する場合がある(この場合、リズムの消失とは言うべきでなく、リズムが表現されないと記すべきである)。</p> |
|---|

表6 内因性リズムか否か?

- | |
|--|
| <p>1. 同調因子のない状況下でも概日リズムが持続して観察される(リズムが free-run する) 2. 同調因子の周期を変えた場合に(例えば、明暗周期を24時間から26時間)、位相角差が周期に依存して変動する。 3. 同調因子の周期を変えた場合に、リズムは数日の移行期(transient)を経て同調する。 4. 同調因子の条件が変化することにより、概日リズムの振幅が変化する。</p> |
|--|

注) 位相角差：同調因子に同調している概日リズムは、同調因子との間に固有で一定の位相角差を有する。例えば、血圧や心拍数の上昇は明暗の始まりとほぼ一致し、頂点位相と明期の始まりとの位相角差もほぼ一定(約6時間)である。

と推測されている7日のリズム (circaseptan rhythm) が大きくなってくる^{7,8)}. 28時間よりも長い周期性はインフラディアンリズムと呼ばれ、7日のリズムはその代表的な1つである。

インフラディアンリズムは、海外旅行の際に出現する時差ボケの場合や、シフトワーカーの生活リズムに観察される^{9,10)}. すなわち、通常の規則正しい生活を営む健康人においては概日リズムが明瞭で、インフラディアンリズムのパワーは極めて小さい。しかし、例えば寝たきりの脊髄小脳変性症の患者においては、概日リズムよりも7日のリズムのパワーが大であることがしばしば観察される⁸⁾. 最近、未熟児の生下時直後からの連続5週間の血液 pH 値の記録とそのリズム解析の結果、概日リズムのパワーに比し7日のリズムのパワーが明らかに大きい事実が観察された⁸⁾. ヒトは概日リズムよりも、まず circaseptan rhythm を持って生まれてくるようである。

松果体のもう1つの役割

このインフラディアンリズムは Melatonin の周期性と関連していることが知られている。これは培養した chicken pineals における melatonin の概日リズムと7日のリズム (circaseptan rhythm) との関連を示した実験成績から、松果体が概日リズムとインフラディアンリズムとの相互調和に一役かっていることが推測されている^{1,8)}. この調和は、interplanetary magnetic field の影響を媒介として保たれているらしい¹⁾. すなわち、ヒトをはじめ哺乳動物は、太陽や月をはじめとする宇宙の影響を受けてリズムの調子を調整しているようである。概日リズムの有無が、Quality of Life の指標の1つとされ得ると主張される所以である。

循環器疾患の診療に関する概日リズム

近年、心筋梗塞や狭心症の発症が午前6時から11時の時間帯に多いことが報告されている。最近、脳梗塞の発症もほぼ同じ時間帯であることが明らかにされた。この背景として、起床に伴い血圧、心拍数が急激に上昇すること、血圧、心拍数の上昇に伴い臓器の酸素需要が増大すること、しかし、冠血流量はこの時間帯に最も低下し、臓器への供給はむしろ減少すること、血液粘度、血小板凝集能が高くなること、血液線溶能が低下しているこ

と、血中カテコラミンや副腎皮質ホルモンが高いこと等が知られている。さらに、心拍変動の解析手法^{11,12)}が進歩した結果、この時間帯は交感神経機能が増大し副交感神経機能が低下していること、あるいはこちよさを示す指標と考えられる心拍1/f ゆらぎに白色ノイズが混入し、心拍変動のフラクタル構造が障害されること^{13,14)}等が明らかにされている。

しかし、注意すべきことは、この疾病発症の周期性を概日リズムと称することは必ずしも適当とは言えない。生体リズムであるとの証明がないからである。むしろ、多分、内因性の生体リズムではないであろう。しかし、この周期性の観察は、疾病の診断と治療に有用であることに異論はない。

時間治療学 (Chronotherapy)

生体の自律神経機能や内分泌機能に概日リズムが見られることは良く知られている。注目すべきは、最近、薬物の効果にも明瞭な概日リズムの観察されることが報告された。少量のアスピリンを1日1回投与した場合の血小板過酸化脂質濃度への影響を検討したところ、起床直後の投与に比し投薬時刻が起床後遅れる程、その効果は小であった。同様に少量のアスピリンを1日1回投与した場合の、投与時刻とリンパ球のβリセプター数への影響との関連にも、明瞭なサーカディアンリズムが観察された^{2,8)}.

筆者等も高血圧の治療に際して、降圧薬の投与時刻を十分検討する必要があることを主張している^{15,16)}. 心拍や心拍変動あるいは血圧や血圧変動に概日リズムがあるとともに、各種薬剤の吸収・代謝・排泄と効果器における感受性にも概日リズムが存在することを、各種薬剤を投与するに当り、心しておくべき報告と言える。

文 献

- 1) Halberg F, Watanabe H : Chronobiology and Chronomedicine. Medical Review, Tokyo, 1992, pp297
- 2) Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F : Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos. Life Science Publishing, Tokyo, 1993, pp138
- 3) Otsuka K, Sato T, Saito H, et al : Role of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus on diurnal rhythm in cardiac arrhythmias. Heart & Vessels 2 : 15-22, 1986
- 4) 本間研一, 本間さと : ヒトの体内時計 : 多振動体構造.

- Brain Medical 5(3):275-281, 1993
- 5) Stehle JH, Foulkes NS, Molina CA, et al : Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. Nature 365 : 314-320, 1993
 - 6) Takahashi JS : Circadian clocks a la CREM. Nature 365 : 299-300, 1993
 - 7) Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F : Broad scope of a newly developed actometer in chronobiology, particularly chronocardiology. Chronobiologia 21 : 251-264, 1994
 - 8) 大塚邦明 : 自律神経とサーカディアンリズム. Jpn J Electrocardiology 13 (Suppl 2):21-46, 1993
 - 9) Otsuka K, Cornelissen G, Watanabe H, et al : Endogenous circadian rhythmicity of blood pressure in humans. Ther Res 14(4):1664-1669, 1993
 - 10) Otsuka K, Ishii T, Omori K : Alteration of circadian periodicity in blood pressure, heart rate and physical activity following transmeridian flights. J Ambulatory Monitoring, 1994 in press.
 - 11) 大塚邦明 : 心拍変動の評価法. 呼吸と循環 42(2) : 125-132, 1994
 - 12) Otsuka K, Yamanaka T, Kubo Y, et al : Chronobiology in cardiology. Ann Ist Super Sanita 29(4) : 633-646, 1993
 - 13) 大塚邦明, 中島茂子, 菊池長徳 : 心拍リズムのサーカディアン変動と1/fゆらぎ. BME 8(10) : 17-21, 1994
 - 14) Otsuka K, Yamanaka T, Kubo Y : Disruption of fractals of heart rate variability in different types of pathophysiological settings. J Ambulatory Monitoring 7(3) : 219-224, 1994
 - 15) Otsuka K, Halberg F : Circadian profiles of blood pressure and heart rate of apparently healthy metropolitan Japanese. Frontiers Med Biol Engng 6(2) : 149-155, 1994
 - 16) 大塚邦明, 桑島 巖, 河村 博ほか : 血圧概日リズムと降圧評価. Ther Res 15(1) : 237-245, 1994