

## 討 論

**岸田** どうもありがとうございました。ただいまのご演題にご質問ございませんでしょうか。それではどうもありがとうございました。

それでは各先生方にお一人ずつご質問を受けていきたいと思しますので、それでは斉藤先生、お願いいたします。

**斉藤(俊)** それでは個々の演者の先生方に対するご質問をお受けしますが、まず大塚先生に対する質問がありましたらどうぞ。大塚先生は日内リズムと循環器について、introductionとreviewという形でわかりやすくお話をいただいたわけですが、ご質問ございませんでしょうか。

**岸田** 大塚先生、今日のリズムの話は、生体リズムは内因性に限らず、いわゆる外的な因子も含めたリズムで話をしていると思うのですが、その辺の考えについていかがでしょうか。そういう話の進め方でよろしいでしょうか。

**大塚** 臨床の場では、全体の現象を見て、いわゆる表現型としてのリズムの有無を云々していくので十分であろうかと思えます。

**斉藤(俊)** 他にございませんでしょうか。こういう日内リズムというのはいろいろな面であると言われているわけなのですが、生活環境が変わった場合に日内リズムがどういうふうになるかということが非常に大きな問題だと思うんです。1つはシフト・ワーカーの問題があると思えますし、もう1つは、飛行機に乗って外国へ行った場合の時差という問題が起こってくると思うのですが、そういうものの影響というものはどういうふうに出るのでしょうか。

**大塚** 時差の影響、あるいはシフト・ワーカーの時に見られる現象として、内的脱同調が起こります。すなわち生体時計からの信号が各組織に伝導される時に各組織間での同調がうまくいかない状態が生じてしまうわけです。例えば血圧のリズムと心拍のリズム、あるいは心筋虚血の閾値のリズムとかが、ずれてしまうということが起こります。日常とは違った時間帯で虚血性のエピソードが起こるといえることがあり得ることになるかと思えます。しかし、血圧あるいは心拍、体温等のリ

ズム性がそれぞれ違います。同調可能な範囲が違うために時差に比較的簡単に追従して行くリズムもあるわけでして、実際に臨床的にどのような内の脱同調が生じるかは個人個人で確認していかなければいけないことであろうと思います。

**斉藤(俊)** 他にございませんでしょうか。もう1つ、日内リズムというのに加齢の影響が強いというお話ですが、加齢の影響というのは、結局生物学的な時計というものに対しての変化が起こるのか、それとも効果器に変化が起こるために起こってくるものなのか、それとも外的要因、要するに年取ってきて動かなくなったり、ある時期は非常に活発になったりすることによって起こってくるものなのでしょうか。

**大塚** 今日の話題になっています虚血性心疾患を考えますと、その発症の年齢が40歳～60歳と比較的若いですね。80歳までの超高齢者ではないわけです。そういう年齢範囲では生体時計の機能そのものの障害はまだ起こっていないと思えます。ですから、同調機構における表現系としてリズムが発現される過程に変化が起きているのでありまして、いわば効果器のレベルでのリズム表現の変化として現れているのだと思えます。ですから、起床に伴う血圧の上昇すなわちmorning riseが著しくなるとか、あるいはL/H ratioで表される交感神経活動の起床に伴う変動が大きく出るとか、そういう自律神経系や血行動態の変化が大きくなるために、病態が発症しやすい背景ができてしまうと思っています。

**斉藤(俊)** どうもありがとうございました。

**谷口(群馬県立循環器病センター)** 1つお伺いしたいのですが、例えばナースが日中、準夜、深夜勤務というように、大体1週間ぐらいのリズムで長年勤務するわけです。そのようなナースの場合、日内変動というのはある間隔で規則的に変わっていくものなのでしょうか。その点を説明していただきたいと思えます。

**大塚** リズムの同調の程度は生理学的指標によって違っていて、例えば血圧などは活動状況に応じてどんどん急速に変化することができます。ですから、起きて活動している時間帯の血圧が高く、休んでいる時間帯の血圧が低い、主観的昼と主観的夜ということに一致して変動することになります。しかし、例えば体温はリズムの同調がず

いぶん遅れます。一般に数日間遅れると言われていいますので、その結果、血圧のリズムと体温のリズムとの間には内的脱同調が起こります。心拍数の同調の速さは、そのちょうど中間ぐらいです。

**栗田(防衛医大)** 血圧の面からお教え願いたいのですけれども、例えば heart attack など午前中が多いのですが、高血圧のいろいろな種類の中で malignant hypertension の場合、血圧はどのように変動するのでしょうか。やはり通常の benign が高血圧の人と異なる変動をするのか、その血圧の変動パターンについてお教え頂けないでしょうか。

**大塚** dipper, non dipper ということでしょか。

**栗田** ええ、そうです。

**大塚** 今日の虚血性心疾患を含めて臓器障害の発症しやすい血圧日内変動様式として、その1つに non dipper, すなわち夜間血圧が十分下がらない病態があると言われておりますが、その代表が二次性の高血圧ですね。しかし、non dipper 型をとる血圧日内変動と臓器障害との間には、原因か結果かというところがまだわかっておりません。私の考えとしましては、1つには hormonal な circadian rhythm の乱れによって non dipper が生じる場合と、もう一つには今日のテーマになっているような target organ damage があるような場合の non dipper は、臓器への循環を保つためであろうと、二つの理由があるだろうと考えております。non dipper のヒトは、夜間血圧が下がらない分だけ morning rise は小さくなると思っております。夜間過剰なほどに血圧が下がるヒトに、大きな morning surge がみられるように思います。

**斉藤(俊)** どうもありがとうございます。それでは次の甲谷先生に対するご質問ございませんでしょうか。甲谷先生は狭心症において心筋虚血発作に対して日内変動があり、それに対して薬の選び方が異なるということをお話しされたんですが…。

**高瀬(防衛医大)** 私どもはジルチアゼムで90mg だったのですが、effort angina の方に投与して、Chierchia という方が mixed angina で分けられています。5心拍の増加で調べています。先生と全く同じ方法で、5心拍を cutoff にして、増加群と非増加群で、タイプA、タイプBに分けると、

ジルチアゼムが増加している群だけには一応効いていて、増加していない群には効いていなかったというようなデータを持っています。例えばこれは心拍数の変化が発作が起こっている直前と、発作中を見ているだけで、日常のいろいろな酸素需要を来すような血圧の変化とか、心拍数の変化というのは、その瞬間に起こるのではなくてかなり緊張状態が続いて、それでその後によいよ発作になるということがあると思います。そうするとその直前だけを見たのではわからないということがあるのではないかと思うのですが、ベースの近くの近傍の心拍数を見た時がどうだったかということが第1点と、日常のストレスですとメンタルなストレスが結構あると思いますが、そうすると心拍数だけ見ていたのでは血圧が上昇して心拍数はあまり変化しないが、PRP を上げて、それで発作が起きているということはかなりあると思います。そういったものはどうなのかということをお聞きしたいのですけれども。

**甲谷** 今先生がおっしゃったように、心筋酸素需要を規定するものは心拍数の他に、当然血圧が入ります。しかし、ホルター心電図と24時間血圧計を2つぶら下げるといのは困難であり、一般的にはホルター心電図だけで検討せざるをえません。ただし、文献的には、持続的な観血的血圧測定を行いながら同様に検討した報告はあります。それによると心拍数と連動して血圧も同時に増えて発作が起きているという成績が報告されています。ですから、それを踏まえれば心拍数だけ見てもそれほど大きな間違いはないだろうと考えます。ただし、先生のご指摘のとおりストレスなどで心拍数があまり増えないで血圧だけが增えるような生体反応もあるわけですね。これはなかなか評価し難いのは事実だと思えます。しかし、先ほど示したように心拍数があまり増加しない発作においても、心拍変動パワースペクトルでみた交感神経活性が上昇しているというのは、そのような状況を反映しているかもしれません。

次に直前の心拍数は、発作の前どこまで影響するかというご質問ですが、今回私たちは一応発作前30分の心拍変動を解析して、それで交感神経活性、副交感神経活性を見たわけですが、どこまでみるかは大変難しい問題かと思えます。

**斉藤(俊)** 他にございませんでしょうか。

それでは次に斉藤（勉）先生に対する質問ございますでしょうか。ございませんでしょうか。

ございませんようでしたら時間も押しておりますので、次に移らせていただきます。

**岸田** 異型狭心症についての小川先生の演題にご質問ございませんでしょうか。

異型狭心症の場合には冠動脈器質的病変のあるもの、ないもの全部含まれた話なのでしょうか。

**小川** はい、両方含んでおります。

**岸田** そうすると、器質的病変のあるものとなしものとの間に線溶系の PAI とか、そういうものの差というのはありますでしょうか。

**小川** それは2つ答えがあるのですけれども、一番影響するのは活動性 activity です。それは明らかなのですけれども、今度同じ activity で比べてみると、severe な organic のある方が少し高いような傾向もあります。

**岸田** どうもありがとうございます。他にございませんでしょうか。それでは時間が迫ってきましたので急がさせていただきます。

次に吉本先生の急性心筋梗塞の発症についてのお話がありましたが、予後等も含めて何かご質問ございませんでしょうか。

先生のお話ですと、梗塞発症にピークがあるものとなしものがあり、ない場合の原因として心筋梗塞の再梗塞例や高齢者でみられるというお話でしたが。

**吉本** そうですね。高齢者はちょっと目立っています。

**岸田** このメカニズムについていかがでしょうか。これまでの報告ともあわせてどうですか。

**吉本** 再梗塞はピークがはっきりしなくなるという報告はあると思います。高齢者も私はあまり詳しくはないですが、たぶんあると思いますが、それは別に心筋梗塞だけではなくて、circadian rhythm そのものが高齢者になるほど目立たなくなるのではないのでしょうか。

**栗田(防衛医大)** 先生のところでは AMI の PTCA の成績で午前0時から6時までの成績が悪いということですが、これはやはり線溶系の影響か、あるいはその他のストレスの影響でしょうか。午前0時から6時の間には人手やその他のいろいろなことがありますけれども、そういう要素も関係があるのではないかと思うのですけれども、そ

の辺はどうでしょうか。

**吉本** 藤田先生のところのデータとうちのデータは違うのですが、あれは発症時間が0時から6時の例で悪いということで、発症してから PTCA をやるまでにどのぐらいの時間がかかっているか検討していませんけれど、大体適応があるということで6時間以内にやっているわけで、多少のタイムラグがあるだろうと考えているんです。ですから、例えば6時から12時に発症したのは場合によっては午後にはずれ込んでいる、PTCA をやる時は午後にはずれ込んでいるのではないかと思うんです。ただ、PTCA の成功、不成功に対して、もうすでに最初に起きてしまった血栓が重要なのか、それともそれをやった時点での線溶系の問題なのか、そこら辺はちょっとわかりませんが、いかがですか。

**藤田** 同じことでして、午前中に発症した心筋梗塞の血栓は硬くなるというのはなぜかといいますと、先ほど Muller のスライドを見せましたように、血小板の凝集能が高まっている。PAI 活性が高まっている。t-PA 活性が弱いということですから、生じた血栓が硬くなっている。ですから、その時間帯に幾ら t-PA とか、ウロキナーゼを入れても十分溶けないだろうということは予想されるかと思えます。

**岸田** PAI 活性が糖尿病の患者の場合にはどうということになるのですか、ピークがなくなるといふ話でしたですね。小川先生いかがですか。

**小川** 1つの factor しか見れないのですけれども、糖尿病、高齢者になると日内変動はだんだんなくなってまいります。糖尿病がない人、若い人ほど PAI 活性の日内変動は著明です。

**高瀬(防衛医大)** この問題には非常に興味を持っていますので、ちょっと教えていただきたいのですが、藤田先生のデータでも、今の溶けた溶けないの話で、朝にはピークはあったのですが、なぜか夕方から夜にかけてもちょっと小さなピークがあったような感じがするんです。私たちもホルターをやっていると ST の変化が夕方にもう1つピークがございまして、ちょうど6時頃ですと皆さん仕事が終わって家に帰る。そういった日常生活のパターンがそこでパッと変わるということが何か関係しているのではないかなとおっしゃっているアメリカの先生もいるのですけれども、そ

ういった線溶系とか、他の因子で、朝のピークはいいとして、夕方の方のピークが自律神経以外に何か説明つけるようなものがあるかどうか。私はスライドでちょっとピークがあるように思ったのですが、あれはピークでないのかどうかとか、その辺のところをちょっと教えていただけますか。

**藤田** 発症時刻で、我々のデータは336例と非常に少なく、あれぐらい少ない数で話するのはよくないと思うので何も言いませんが、諸家の報告ではやはり double peak というか、先生がおっしゃったように夕方に小さなピークがあるというのが多いと思います。その理由としては、私自身は plaque が rupture するのはメカニカルな factor が大切なので、先生がおっしゃったようにその時刻で交感神経緊張がまた高まるのかもしれないと思っていますが、PAI 活性がその辺で double peak になるかというのは小川先生がコメントされるでしょう。

**岸田** 小川先生、ご追加をどうぞ。

**小川** 大体日中活動してくると PAI 活性は下がってくるのですけれど、それがだんだんおさまってくると夕方ぐらいからだんだん上がってくるというのが出ております。22時にとると大体18時ぐらいからだんだん上がってくると思います。Maseri のグループが3時間ごとにやっているのですが、それですと私たちよりももう少し早いピークでありまして、それからずうっと日中に下がって、また夕方に向かってずうっと上がってまいります。一方的にそれだけで片づくものではないのですが、そういう線溶系の日内変動も、夕方になると PAI 活性が上がってくるということは言えると思います。

**岸田** 大塚先生、今のお話ですが、二峰性があるか、一峰性であるかという話なのですが、先生のやられている仕事から、今のお話、外的な因子も含めて何かコメントはございますでしょうか。

**大塚** 生理学的、あるいは解剖学的に証明されているリズムは circadian rhythm だけです。しかし、このリズムをもう少し詳しく見てみますと、例えば哺乳動物の視床下部の cyclic AMP の日内変動を見ている study がありますが、それでは主観的昼、主観的夜の交代期に、すなわち主観的昼の最後の時間帯と主観的夜の最後の時間帯に cyclic AMP レベルがピークを示すのです。ですから、

circadian rhythm の表現の一つとして二峰性が見られることもあり得るわけです。12時間の周期性が24時間リズムとともに観察されてもおかしくはないと思います。ageing とか、病的によって、12時間周期が消えたり出たりするのは、先ほど話題になりました効果器レベルでの問題だと思えます。

**岸田** 今心筋梗塞の発症機序のところまで話が進んでしまったのですが、フロアの方から心筋梗塞の発症機序について新しい知見でもお持ちの先生はいらっしゃいませんか。午前と夕方の二峰性の発症時間があるだろうという話なのですが……。

それでは少し話題を変えまして、前半の方で狭心症の心筋虚血の話があったのですが、甲谷先生のお話はちょっとユニークなお話じだと思ったのですが、 $\beta$ -blocker は心拍数の増加のないものにも効きそうだという話があったのですが、その作用として交感神経活性の抑制が関与していることによろしいのですか。別の機序は考えられませんか。

**甲谷** 私も最初は夜間、早朝の発作は coronary tonus の変化、心筋酸素供給の低下が primary で、それで発作が起きる、すなわち心拍数があまり変化しない発作は夜間、早朝に多いのだろうと予測していました。しかし結果としては、心拍数の変化しない発作の日内分布は1日中あまり変わりませんでした。これは少し驚きだったものですから、それが薬物でどう変わったかという反応を見てみました。すると Ca 拮抗薬はやはり一番よく効いたのですが、今、先生からお話があったように、なんと  $\beta$ -遮断薬も効いてしまったわけです。それでその背景を調べてみたら、発作前30分の交感神経活性が上がっていたという事実が認められました。したがって primary には、酸素供給の低下というものがあって、その上でさらに交感神経活性が背景で上がっていることが推測されました。現在日本では  $\beta$ -blocker の使用が比較的少ないという傾向があり、一般には狭心症に対して first choice は硝酸薬、Ca 拮抗薬を出す傾向にあります。しかし、こういうデータを踏まえてみると、ベースに心筋酸素需要増加、あるいは交感神経活性上昇が日内分布の成因、並びに心筋虚血の成因に対して重要な位置を占めているという

ことを考えると、 $\beta$ -blocker をもう少し使い、その上で Ca 拮抗薬あるいは硝酸薬を併用するという形がいいのではないかと自分のデータからは考えております。

**岸田** 齊藤 (勉) 先生のお話はちょっとニュアンスが違うような印象を持ったのですが、午前中と午後の機序ということから考えますと、どうでしょうか。

**齊藤 (勉)** 私の今日示した結果は、今までの文献的な報告とほとんど一致してしまっていて、午前中は心筋酸素消費ということで  $\beta$ -blocker は有効だと判断しています。しかし、夕方に関しては Ca 拮抗剤、あるいは硝酸剤が有効であるとされていますが、それを使っても夕方の小さいピークは残存しました。その理由として、今まで考えられていませんが、心筋酸素あるいは coronary tonus だけでは説明つかないものがまだ残っているのではないかなと考えています。

もう1つ私が考えておりますのは、二峰性のうち夕方の方のピークの機序として  $\alpha_2$  のカテコラミンに対する affinity の日内変動があるのではないかなというふうに考えています。今まで文献的には血小板のカテコラミンに対する結合が、総数としては日内変動はないのだけれども、affinity 自体に日内変動があって、当然朝の9時ぐらいに亢進し、一番のピークを形成して、その次に夜の8時ぐらいにまた小さなピークを形成すると考えられ、それも coronay tonus の亢進に寄与して、その上で夕食などの外的な因子が加わってそこで小さなピークが、1つは形成されるのではないかと、私自身はそういうふうに考えています。

**岸田** 労作性狭心症のタイプであっても内因的な因子があると……。

**齊藤 (勉)** はい、やはり mixed angina という概念からいくとそういうことは十分考えてもいいと思います。

**岸田** 甲谷先生、その辺どうでしょうか。

**甲谷** 今のお話は勉強不足でわからないのですが、従来、日本では spasm の因子というものを少し強調し過ぎているような気がいたします。教科書では spasm が大事だと、日本人は多いのだということを習ってきていますが、ホルター心電図の検討の結果、ちょっと違うのではないかなという印象を持ったものですから、少ない症例の結

果から言い過ぎているかもしれませんけれども、そういうことを今日は提示したかったということです。

**岸田** 小川先生は、 $\beta$ -blocker の使用についてどう考えられますか。 $\beta$ -blocker は、午前中、午後の心筋虚血ともに効果があると思いますか。あるいは、Ca 拮抗薬が first choice であると考えますか。

**小川** spasm の factor の度合いによると思うんです。organic が非常に強ければ  $\beta$ -blocker はいいと思います。ただ、organic の場合完全に spasm の要素を否定できるかというのと、なかなか organic severe な場合に spasm の誘発までできないこともございますし、そこら辺の spasm の factor を完全に除外できればいいと思うのですが、やはり spasm の factor を除外できない限り  $\beta$ -blocker 単独でいくというのはまだ少し難しいとは思っております。ただ、併用するのはものすごくいいと思います。

**岸田** 藤田先生、どうですか。やはり combination の方がいいということになりますか。

**藤田** 私自身も泰江先生の教え子でして、 $\beta$ -blocker の治療は spasm を誘発するから怖いという印象があるのですが、自分自身の臨床経験では、症例によっては  $\beta$ -blocker 単独でも十分対応し得ると思います。特に岸田先生などは抗狭心症薬開発試験の時に他の薬をすべて washout されて  $\beta$ -blocker 単独投与で事故が生じないというのはよくご存知だと思いますけれど。

**岸田** またディスカッションがあると思いますが、次の特別講演も迫っておりますので、この辺で齊藤先生の方にまとめをお願いしたいと思います。

**齊藤 (俊)** それではこれで「虚血性心疾患における時間生物学的アプローチと時間治療学」のシンポジウムを終了させていただきます。最初は各演題に対するまとめを行おうと思っておりましたが、その時間がなくなってしまいましたので、それは省略させていただきます。

本日の演者の先生方のお話からおわかりのように、虚血性心疾患にも日内変動があり、時間生物学的アプローチが必要であり、またこれを治療に取り入れることが有用であるということがおぼろげながらもわかりいただいたと思います。

この点で本シンポジウムは臨床上有意義であった  
と思っております。これが今後の医療に少しでも  
役立つならば幸いです。このような有意  
義なシンポジウムを行うことができましたこと

は、今回の世話人の松尾先生、演者の皆様方、会  
場の皆様方のご協力があったればこそと深く感謝  
申し上げます。どうもありがとうございました。