

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血圧 (1997.01) 4巻1号:71～74.

血圧日内変動の論争点
臓器障害-II
心疾患と血圧日内変動

小川裕二, 高橋文彦, 菊池健次郎

特集

血圧日内変動 の論争点

⑥ 臓器障害-II

i. 心疾患と血圧日内変動

小川裕二* 高橋文彦* 菊池健次郎*

* OGAWA Yuji, TAKAHASHI Fumihiko, KIKUCHI Kenjiro/旭川医科大学第1内科

従来の降圧療法は、虚血性心臓病の発症抑制には十分な成果をあげていなかったことが指摘されている。虚血性心臓病の発症には概日リズムが存在し、これは早朝覚醒時の血圧の急上昇や夜間における血圧低下の欠如あるいは著明な血圧の低下など、血圧や心拍数の概日リズムに影響されている可能性がある。また虚血性心臓病を有する患者には作用発現が緩徐で trough/peak (T/P) 比の高い降圧薬が望ましいと考えられている。今後、このような時間病態生理学的研究が不可欠と思われる。

キーワード

血圧日内変動, 虚血性心臓病, 概日リズム, T/P 比

●はじめに

高血圧治療の目的は、脳、心、腎などの臓器合併症の発症・進展の予防、生命予後の改善、および quality of life (QOL) の保持にある。従来の降圧療法は、脳血管障害の減少や腎不全の発症の減少には大きく貢献してきたが、虚血性心臓病の発症抑制には十分な成果をあげていなかったことが指摘されている。その原因は必ずしも十分には解明されていないが、降圧薬療法による左室肥大の退縮が不十分であったこと、インスリン抵抗性の増大とも関連する脂質代謝や糖代謝の悪化などに加え、過度の降圧に伴う冠循環障害の発症（いわゆる J 曲線現象¹⁾）などの可能性が想定されている。近年、携帯型 24 時間自動血圧計の導入、普及により、血圧日内変動の臨床的意義について種々の検討がなされている。そして、心・血管合併症の発症との関連では、早期覚醒時の血圧の急上昇 (morning surge) や夜間における血圧低下の欠如 (non-dipper) や著明な血圧低下 (extreme

dipper) などの意義が注目されている。

本稿では、血圧日内変動と心疾患、とくに虚血性心臓病の発症とのかかわりについて述べ、ついで、時間治療学的な考え方についても概説してみたい。

① 虚血性心臓病患者における血圧日内変動

林ら²⁾は、狭心症患者 31 例の血圧日内変動を検索し、以下のような成績を提示している。狭心症患者群の血圧日内変動は健常者と同様に、午前 6 時ごろより上昇し 9~10 時ごろに第一ピークを形成し、昼間にやや低下、夕方 18~20 時に再び上昇し第二のピークを形成した。その後血圧は下降し深夜の 2 時ごろに最低値を取るパターンを示した。心拍数も血圧と類似の変動パターンを示した。この血圧変動パターンは、発症後 3 ヶ月以上を経過した心筋梗塞患者 26 例における無投薬下での検討でも同様であることが報告されている。

② 虚血性心臓病の発症と血圧日内変動との関連

Deedwania ら³⁾は、25 例の安定労作性狭心症患者の心筋虚血発作と血圧変動の関連性を検討している。ホルター心電図上有意な虚血性 ST 低下を示した 92 のイベントの検討では、その 92%は無症候性であり、このうち心拍数の増加(5 拍/分以上)が 61%に、収縮期血圧の上昇(10 mmHg 以下)が 73%の患者で観察された。そして、この ST 低下は午前 6~12 時までの午前中に多くみられたという。また、Asmar ら⁴⁾は未治療の軽~中等症本態性高血圧患者 140 例を対象に同様の検討をおこなっている。その結果、23%の患者に虚血性の ST 低下がみられ、その際に収縮期血圧が 10 mmHg 以上、拡張期血圧が 5 mmHg 以上上昇した患者は、それぞれ 55%、65%であり、心拍数の増加を伴ったのは 17%であった。そして、心筋虚血発作の発現は、早朝と夕方にピークがみられたとしている。さらに 70 歳以上の老年者高血圧患者 41 例を対象とした Trenkwalder ら⁵⁾の研究でも、虚血性 ST 低下が 37%に認められ、この際に心拍数の増加を 73%に、血圧の上昇 (>20/10 mmHg) を 13%の患者で確認されたという。

心筋梗塞の発症頻度にも概日リズムがあることが知られている。Muller ら⁶⁾は、2,999 例の急性心筋梗塞の発症時刻を調査し、午前 6~12 時に大きなピークが形成されることを明らかにした。そして、この時間帯に多く発症する要因については、①血圧の上昇、②血小板凝集能の亢進、③血中カテコールアミンの増加、④血漿コルチゾールの増加、などの関与を指摘している。心筋梗塞の発症にはプラーク(粥腫)の破綻とそれにつづく血栓形成の意義が重視されており、このプラークの破綻の機序の一つに血圧の急上昇が関与する可能性が示唆されている。

一方、心筋梗塞発症の概日リズムには、深夜 2 時に小さなピークが認められるとする報告もあり、これには深夜の著しい血圧の低下(extreme

dipper) が関与する可能性も推測されている。

以上より、早朝~午前中、とくに覚醒後 1~3 時間以内に虚血性心臓病の発症が最も多発することについては、多くの研究者の見解の一致をみている。これは睡眠から覚醒、起床に至る過程で、身体的、精神的活動の開始が交感神経活性を急速に賦活し、これらが血圧の上昇、心拍数の増加を介して心筋酸素需要を増大、血小板凝集能の亢進などを介して血栓形成状態を生じ、心筋虚血を誘発するものと思われる。この見解を支持する成績として、心電図 RR 間隔変動のスペクトラム解析の結果、心筋虚血発作直前に自律神経、とくに交感神経活動の緊張亢進を認めたとする報告⁷⁾や、早朝時にみられる心筋虚血発作抑制効果は、 β 遮断薬でよりすぐれているとする報告があげられる。

他方、冠攣縮性狭心症の発作出現時刻の概日リズムは労作性狭心症のそれとはやや異なり、多くは深夜から早朝にかけて出現することが知られている。冠攣縮性狭心症発作の発現には、自律神経機能のバランス異常の関与が指摘されているが、血圧の日内変動が大きく寄与するとの明確な証拠はまだ提示されていないように思われる。

③ 降圧薬の心筋虚血発作の概日リズムに及ぼす影響

心筋虚血発症の概日リズムと血圧、心拍数の日内リズムとの緊密な関連性を念頭に置いた、降圧薬による心筋虚血抑制の時間治療学的検討がなされている。労作性狭心症患者に β 遮断薬を投与すると、心筋虚血の発作は、症候性のみならず無症候性のもものも 1 日をつうじて低減し⁸⁾、とくに、頻度の高い午前中の発作が有意に抑制され発作の概日リズムが消失するという。そして、この効果は内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathetic activity: ISA) のない β 遮断薬でより顕著であるとされる。一方、Ca 拮抗薬は冠攣縮性狭心症のみならず虚血性心臓病全般に広く使用され、その有用性が示されている。しかし、高血圧患者にお

血圧日内変動の論争点

けるCa拮抗薬、とりわけジヒドロピリジン系薬剤の虚血性心臓病の一次予防あるいは二次予防効果を明示した成績の報告はない。現在、欧米(HOT (The Hypertension Optimal Treatment) study, ALLHOT (Antihypertensive and Lipid-lowering to Prevent Heart Attack) trial など) やわが国 (GLANT (The Evaluation Group of Long-Term Antihypertensive Treatment), NICS (National Intervention Cooperative Study), J-MIC (Japan Multicenter Investigation for cardiovascular Drugs/Therapies) (B) など) において、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を用いた大規模臨床試験がおこなわれており、その結果が待たれる。また最近、降圧薬の効果発現の緩徐や作用持続時間と血圧日内変動、降圧に伴う交感神経活性の上昇の程度と虚血性心臓病に対する有用性との関係が注目を集めている。長期服薬時には、作用発現が緩徐で、薬剤の効果が最も低くなる(トラフ)薬物服用直前の降圧度と降圧効果が最も大きい(ピーク)時点の効果比 trough/peak (T/P)比が高い(少なくとも0.5以上)ものがよいとする見解が大勢を占めつつある。1995年にPsatyら⁹⁾やFurbergら¹⁰⁾はニフェジピンカプセル剤を中心とした短時間作用型Ca拮抗薬、とくにその高用量投与が高血圧患者の心筋梗塞やほかの疾患を含めた死亡率を増加させるというセンセーショナルな成績を発表し、Ca拮抗薬の安全性についての議論がわき起こっている。この論文の解析方法についてはいくつかの問題点があり、また、1日1~2回投与の持続性Ca拮抗薬の服薬が主体となっているわが国に彼らの成績をそのまま演繹するのは妥当性を欠くと考えられる。しかし、短時間作用型のCa拮抗薬の高用量(ニフェジピンカプセル80mg/日以上)投与に対する警鐘と受けとめ、このような使用は厳に避けるべきといえよう。先に述べたT/P比については、米国食品医薬品局(FDA)が1988年に提示したもので、ISHでは降圧薬のT/P比は少なくとも0.5以上が望ましい

と報告している。この視点からみると、短時間作用型のCa拮抗薬は降圧の切れ味は鋭いが、効果持続時間が短く、このT/P比は0.5以下のものが多い。これに対し、1日1回投与のCa拮抗薬として、第二世代のフェロジピン(ムノバル、スプレンジール)、ニソルジピン(バイミカード)、ニルバジピン(ニバジール)、ベニジピン(コニール)やいわゆる第3世代のアムロジピン(ノルバスク、アムロジン)などでは、T/P比はそれぞれ50~86%とされている。これらT/P比の高いCa拮抗薬では、降圧に伴う反射性交感神経活動の亢進や大きな血圧日内変動を避けることができ、心筋虚血を増悪させず、その抑制効果が大きいと期待できるとされる。とくにアムロジピンを用いたCAPE (The Circadian Anti-Ischemic Program in Europe) Trial¹¹⁾では、アムロジピン投与が安定狭心症患者の心筋虚血発作を有意に低下させることが示された。今後、各種降圧薬のT/P比の評価方法、T/P比と虚血性心臓病や脳血管障害などの発症予防との関連についての大规模臨床研究による検討が必要と考えられる。

つぎの問題点として、夜間血圧のコントロールをどのようにするかがあげられよう。最近、夜間血圧と臓器障害とくに脳血管障害との関連が注目され、non-dipper、あるいはextreme dipperにおける意義が検討されている。Cruickshankら¹²⁾は、虚血性心臓病を有する高血圧患者では拡張期血圧が85mmHg以下になると心筋梗塞による死亡率が増加する、いわゆる“J型曲線現象”の存在を報告している。この際の拡張期血圧値は昼間の随時血圧によるものであり、これが事実であるとしても日内変動を示す深夜の拡張期血圧値をどのレベルにすべきかは別の次元の問題であり、これについては今後の研究を待たなければならない。この点については、現在、ヨーロッパHOT studyがおこなわれており、1997年にはその結果が明らかにされる予定である。一方、虚血性心臓病の病態、冠動脈硬化の程度、重症度は欧米人と日本人では

同一視できない面もあり，わが国独自の大規模研究により“J型曲線現象”を検証すべきと考えられる。

●おわりに

心筋虚血発作の概日リズムの発現には，血圧や心拍数の概日リズムに影響される可能性がある。虚血性心臓病を有する高血圧患者の至適降圧療法の確立，降圧目標血圧値の設定のためには，血圧日内変動を含む時間病態生理学的研究が不可欠であるように思われる。



文 献

1) Cruickshank JM *et al* : *Lancet* **i** : 581, 1987

2) 林博史ほか：血圧日内変動と疾患；虚血性心疾患。血圧モニタリングの臨床。尾前照雄，川崎晃一著，医学書院，東京，1993，p.118
 3) Deedwania PC *et al* : *Circulation* **82** : 1296, 1990
 4) Asmar R *et al* : *Am J Cardiol* **77** : 384, 1996
 5) Trenkwalder P *et al* : *Am J Cardiol* **72** : 927, 1993
 6) Muller JE *et al* : *N Engl J Med* **313** : 1315, 1985
 7) Goseki Y *et al* : *Am J Cardiol* **73** : 845, 1994
 8) 吉田茂夫ほか：日本臨床生理学会誌 **21** : 263, 1991
 9) Psaty BM *et al* : *JAMA* **274** : 620, 1995
 10) Furberg CD *et al* : *Circulation* **92** : 1326, 1995
 11) Deanfield JE *et al* : *JACC* **24** : 1460, 1994