循環器疾患における時間治療

藤村 昭夫

要約：24 時間自由行動下血圧測定法の普及に伴って血圧日内リズムの特徴が明らかになり、その病態学的意義も明らかにされた。特に、昼間に比べて夜間の降圧が 10% 未満 (non-dipper 型) の場合には高血圧性臓器障害が進展することや、起床時の急激な血圧上昇が心筋梗塞や脳梗塞の誘発要因の 1 つであることが知られている。従って、高血圧患者を治療する時には患者毎に血圧日内リズムの特徴を把握し、昼間のみならず夜間や起床時の血圧も適切にコントロールする必要がある。一方、血圧日内リズムに及ぼす降圧薬の影響も種類によって異なり、たとえば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は夕方に投与すると血圧日内リズムが non-dipper 型から dipper 型に移行することが多いが、Ca 拮抗薬は投与時刻に係わらず昼間と夜間の血圧を同程度に低下させるために、血圧日内リズムに及ぼす影響は小さい。このように降圧薬の血圧日内リズムに及ぼす影響は種類によって異なり、臨床の間ではまず患者の血圧日内リズムの特徴を把握し、それに基づいて適切な降圧薬とその投与タイミングを選択する必要がある。

はじめに

投与時刻によって血中薬物濃度や薬効が異なることが多くの薬で知られおり、このような薬の特徴およびその機序を明らかにする研究領域を時間薬理学という。さらに近年、薬の時間薬理学的特徴とともに、対象疾患の発症や症状の出現等に認められる日内リズムを考慮に入れた薬物療法 (時間治療) が行われるようになり、薬の適正使用の推進に貢献している。

24 時間自由行動下血圧測定法 (ABPM) の普及に伴って血圧日内リズムの特徴が明らかになり、さらに、病態学的意義も明らかにされている。特に、夜間の降

圧が不十分な時には高血圧性臓器障害が進展することや、起床時の急激な血圧上昇が心筋梗塞の誘発要因の 1 つであることが知られている (1) (図 1)。また、このような血圧日内リズムの特徴を認める患者に対して、十分な治療効果を得ることを目的として時間治療が試みられている。

以下に、高血圧に関する時間治療について述べる。

1. 血圧日内リズムと虚血性心疾患

血圧日内リズムの典型例を図 2 に示すが、そのパターンによって、昼間よりも夜間の方が高い inverted-dipper 型、昼間に比べて夜間の降圧が 10% 以下の non-dipper 型、10~20% の dipper 型および 20% 以上の extreme-dipper 型に分類される。

昼間と夜間の血圧のどちらが、虚血性心疾患の発症

図 1 急性心筋梗塞発症の日内リズム

図2 血圧日内リズム

—Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) を用いて測定—

により関与しているか明らかにするために、Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 研究が行われた(2)。60歳以上の高齢収縮期高血圧患者にプラセボを投与し、血圧値と2年間の虚血性心疾患の発症頻度との関係を検討した結果、昼間血圧よりも夜間血圧の方が虚血性心疾患の発症と関連していることが明らかにされた。さらに、治療前の高血圧患者を対象にしたJ-MUBA研究(3)によって、わが国ではinverted-dipper型が13%、non-dipper型が29%、dipper型が42%、extreme-dipper型が16%であることが報告されている。このようにわが国では、夜間の降圧が十分ではない高血圧患者が40%以上も占めており、このような患者を治療する時には、昼間のみならず夜間の降圧にも十分配慮する必要がある。一方、夜間血圧を下げ過ぎると虚血性心疾患の発症頻度が増加することも知られている。

以上のように、夜間血圧と虚血性心疾患発症とは密接に関連しており、降圧薬療法を行う時にはinverted-dipper型やnon-dipper型では夜間血圧を十分に下げ、extreme-dipper型では夜間血圧をそれ以上に下げない工夫が必要である。

また前述のように、起床時の急激な血圧上昇(morning BP surge, 図2)も虚血性心疾患の誘発要因であり、これを認める場合には適切にコントロールする必要がある。

最近、降圧薬を適正使用することを目的としてABPMによる血圧日内リズム測定が保険適応になった。今後、ABPMを用いる機会も増えてくるものと思われるが、ABPMを用いた際の血圧コントロールのポイントとして、以下の項目が掲げられる。①24時間

平均血圧を130/80以下に降圧、②dipper型血圧日内リズムの確保、③morning BP surgeのコントロール。

2. 高血圧の時間治療

1) アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

高血圧患者を対象とし、ACE阻害薬を朝投与した時と夕投与した時の血圧に及ぼす影響を比較した成績を表1に示す(結果は、昼間血圧/夜間血圧(D/N)比で表し、昼間血圧よりも夜間血圧の方がより低下すると、D/N比は大きくなる)(4)。無治療時に比べて、多くのACE阻害薬は朝投与した時はD/N比は小さくなり、一方、イミダプリル以外のACE阻害薬を夕投与した時はD/N比は大きくなる。従って、non-dipper型の患者ではACE阻害薬を夕投与する方が、より優れた治療効果が得られるものと思われる。

ACE阻害薬は朝に投与されることが多いが、10~20%の患者で乾咳が出現し、そのために投与が中止されることがある。しかし、ACE阻害薬による乾咳を認める時には投与時刻を夕に変更することによってこの有害反応は減弱し、患者のQOLは向上することが報告されている(5)。これは、ACE阻害薬を夕投与した時には、乾咳の原因物質であるブラジキニン濃度の上昇が少ないためと思われる(6)。

2) Ca拮抗薬

長時間作用型Ca拮抗薬は降圧薬として広く用いられているが、多くのCa拮抗薬は朝投与時および夕投与時ともに昼間および夜間の血圧を同程度に低下させるために、血圧日内リズムに及ぼす影響は小さい(表2)(4)。しかし、いくつかのCa拮抗薬については、

表1 ACE 阻害薬の時間治療学的特徴

Drug	Dose	Treatment times	Subjects	Effect on the day/night ratio	
				Morning	Evening
Benazepril	10 mg	9 a.m. vs. 9 p.m.	10 EH	=	↑
Captopril + HCTZ	25+12.5 mg	8 a.m. vs. 8 p.m.	13 EH	↓	↑
Enalapril	10 mg	7 a.m. vs. 7 p.m.	8 EH	↓	↑
Imidapril	10 mg	7 a.m. vs. 6 p.m.	20 EH	=	=
Perindopril	4 mg	9 a.m. vs. 9 p.m.	18 EH	=	↑
Quinapril	20 mg	8 a.m. vs. 10 p.m.	18 EH	↓	↑
Ramipril	2.5 mg	8 a.m. vs. 8 p.m.	33 EH	↓	↑
Spirapril	6 mg	Awakening vs. bedtime	100 EH	↓	↑
Trandolapril	1 mg	Awakening vs. bedtime	30 EH	↓	↑

表2 Ca blocker の時間治療学的特徴

Drug	Dose	Treatment times	Subjects	Effect on the day/night ratio	
				Morning	Evening
Amlodipine	5 mg	8 a.m. vs. 8 p.m.	12 EH	=	=
Amlodipine	5~10 mg	7 a.m. vs. 9 p.m.	62 EH	=	=
Amlodipine	5 mg	Awakening vs. bedtime	194 EH	=	=
Cilnidipine	10 mg	Awakening vs. bedtime	13 EH	=	=
Diltiazem retard	100~200 mg	8 a.m. vs. 7 p.m.	13 EH	=	↓
Isradipine	5 mg	8 a.m. vs. 8 p.m.	16 RH	=	↑
Isradipine	5 mg	7 a.m. vs. 7 p.m.	18 EH	=	=
Nifedipine GITS	30 mg	10 a.m. vs. 10 p.m.	10 EH	=	=
Nifedipine GITS	30~60 mg	Awakening vs. bedtime	80 EH	=	=
Nisoldipine	20 mg	8 a.m. vs. 8 p.m.	85 EH	=	=
Nitrendipine	20 mg	Morning vs. evening	41 EH	=	=
Nitrendipine	10 mg	6 a.m. vs. 8:30 a.m. vs. 6 p.m.	6 EH	=	↑

extreme-dipper 型の患者に投与しても夜間の血圧はほとんど低下しないとされており，就寝中に著しい血圧低下によって心筋虚血や脳虚血が誘発される危険性は少ないものと考えられる。

一方，腎不全に伴う高血圧で non-dipper 型の患者を対象にした研究によって，イスラジピンを夕に投与した時にのみ血圧日内リズムが正常化する（dipper 型）ことが報告されており(7)，患者の病態に応じて Ca 拮抗薬の投与時刻を見直す必要がある。

3) $\alpha 1$ 遮断薬

夜間や早朝の血圧コントロールには $\alpha 1$ 受容体を介する交感神経活性が主な役割を果たしている。さらに，夜間の交感神経活性亢進が non-dipper 型血圧日内リズムや morning BP surge に関与しているとされている。従って，non-dipper 型や morning BP surge を認める高血圧患者の治療には $\alpha 1$ 遮断薬が有効である。

たとえば，高血圧患者にドキサゾシン（1日1回，就寝前）を反復投与した研究によって，夜間の血圧は inverted-dipper 型や non-dipper 型では十分低下するが，dipper 型や extreme-dipper 型ではほとんど低下しないことが報告されている(8)。このように，薬の時間治療学的特徴を考慮し患者毎の病態に応じて $\alpha 1$ 遮断薬を用いれば，心血管疾患の発症をさらに減らすことができるものと思われる。

4) 利尿薬

高血圧の非薬物療法として食塩制限が奨励されているが，その降圧効果には個人差があり，減塩によって血圧が10%以上，低下する群（salt-sensitive: SS）と降圧が10%未満の群（nonsalt-sensitive: NSS）に分けることができる。血圧日内リズムの特徴は両群間で異なり，SS 群では高食塩下では non-dipper 型が多いが，減塩によって dipper 型に移行しやすい。一方，NSS 群

では高食塩下でも低食塩下でも dipper 型が多い。これは、SS 群では腎の Na 排泄能が低下しているために、高食塩下では昼間のみならず夜間でも高い血圧を維持し、腎の Na 排泄能の低下を補っているものと考えられる。従って、non-dipper 型の高血圧患者に利尿薬を用いると dipper 型に移行する可能性があり、事実、ヒドロクロチアジドを用いた臨床研究によってこれが確認されている(9)。近年わが国では、高血圧の治療に利尿薬が用いられる頻度は減少したが、上記のような利尿薬の特徴を一度見直す必要がある。

5) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)

ARB は比較的新しい薬であるために時間治療に関する臨床研究は少ないが、最近、時間治療の有用性を示す成績がいくつか報告された。たとえば、無治療時に血圧日内リズムが non-dipper 型の高血圧患者 148 名を 2 群に分け、Ⅰ群にはバルサルタンを 1 日 1 回朝に、一方、Ⅱ群にはバルサルタンを 1 日 1 回就寝前にそれぞれ 3 ヶ月間投与し、血圧日内リズムに及ぼす影響を検討した。その結果、Ⅰ群の患者では 76% が依然として non-dipper 型であったが、Ⅱ群の患者では 25% が non-dipper 型であるが、残りの 75% が dipper 型に移行した(表 3)(10)。さらに、高血圧性腎障害の程度を反映する尿中アルブミン排泄量は、Ⅱ群の患者でのみ有意に減少していた。

以上の臨床成績は、バルサルタンによる高血圧性臓器障害の進展抑制効果は投与時刻によって異なり、そのために、患者の予後も投与時刻によって異なる可能性があることを示している。そこで我々は、脳卒中易

発症高血圧ラット (SHR-SP) にバルサルタンを 1 日 1 回、2, 8, 14 あるいは 20HALO (Hour After Light On : ラットは 12 時間明暗下で飼育されており、HALO は照明が点けられた後の時間を示す) に経口投与し、200 日に渡って観察した。その結果、投与時刻によって SHR-SP の生存率に有意差を認め、バルサルタンを 2HALO に投与した時の方が 14HALO に投与した時よりも延命効果は大であった。バルサルタン投与後の降圧効果持続時間は、2HALO 投与時の方が 14HALO 投与時よりも長く、これが投与時刻によって生存率が異なる要因の 1 つであると考えられる(11)。

上記の臨床研究および基礎研究の成績を考慮すると、バルサルタンは投与時刻によって患者の予後が大きく変わるものと考えられる。しかし、心筋梗塞や脳梗塞等の発症をプライマリーエンドポイントとしたバルサルタンの時間治療学的研究はこれまで行われていないが、この点を明らかにすることは薬の適正使用の観点から重要である。

6) 治療抵抗性高血圧

現在、降圧効果の優れた降圧薬が多く臨床で用いられており、血圧コントロールが比較的容易になった。しかし時には、多剤併用療法によっても血圧コントロールの難しい症例に出会うことがある。このような場合には、より適切な降圧効果が得られるまで各種降圧薬を順次替え、治療を継続することが一般的である。しかし、すでに用いている降圧薬の投与時刻を替えるだけで、血圧コントロールが良くなることを示唆するデータが発表された(表 4)(12)。それによると、降圧

表 3 Valsartan 投与による病態の変化

	起床時投与 (n=72)		就寝時投与 (n=76)	
	治療前	治療後	治療前	治療後
non-dipper (%)	100	76	100	25
SBP (mmHg)	161	148	160	142
DBP (mmHg)	92	86	92	81
u-albumin (mg/24 h)	15.6	15.2	17.5	11.4

Non-dipper 型患者に Valsartan (160 mg/日) を起床時あるいは就寝時に 3 ヶ月間投与

表 4 治療抵抗性高血圧の時間治療

	A		B	
	変更前	変更後	変更前	変更後
昼間 SBP (mmHg)	137	137	140	133
夜間 SBP (mmHg)	133	134	136	121
non-dipper (%)	79	86	84	43

起床時に 3 剤投与されている患者を対象にして、1 剤を他剤に変更 (A, n=125)、あるいは 1 剤を就寝前に変更 (B, n=125)

薬3剤（起床時投与）で治療しているにもかかわらず
 血圧コントロールが十分ではない高血圧患者をA、B
 群に分け、A群の患者には1剤を他剤に変更、B群の
 患者にはすでに用いている降圧薬1剤の投与を就寝前
 に変更したところ、B群のみで血圧はさらに低下し、non-
 dipper型の割合も減少していた。以上の成績は、治療
 抵抗性高血圧患者を治療する際に、すでに用いている
 降圧薬の投与時刻を変更するだけで良好な降圧効果が
 得られる場合のあることを示すものである。臨床の現
 場では降圧薬の選択に苦勞することがあるが、より良
 い降圧効果を得るために投与時刻の変更は試みる価値
 のあるものと思われる。

おわりに

これまで、主に外来時の血圧値を目安にして高血圧
 患者の治療を行って来た。しかし、ABPMの普及によ

って血圧日内リズムを測定することの必要性が認識さ
 れるようになった。今後は、まず患者毎に血圧日内リ
 ズムの特徴を把握し、それに基づいて適切な降圧薬と
 その投与タイミングを選択する必要がある。

文 献

- 1) Willich SN, et al. N Engl J Med. 1993;329:1684-1690.
- 2) Staessen JA, et al. JAMA. 1999;282:539-546.
- 3) Keishi A, et al. Ther Res. 1999;9:2697-2713.
- 4) Hermida RC, et al. Advanced Drug Delivery Reviews. 2007;59: 923-939.
- 5) Fujimura A, et al. Jpn J Clin Pharmacol. 1999;30:741-744.
- 6) Sunaga K, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1995;48:441-445.
- 7) Portaluppi F, et al. Am J Hypertens. 1995;8:719-726.
- 8) Kario K, et al. Hypertension. 2000;35:787-794.
- 9) Uzu T, et al. Circulation. 1999;100:1635-1638.
- 10) Hermida RC, et al. J Hypertension. 2005;23:1913-1922.
- 11) Liu Y, et al. J Pharmacol Sci. 2011; in press.
- 12) Hermida RC, et al. Hypertension. 2008;51:69-76.