本態性高血圧症の血圧変動ならびに概日リズムに対する nicardipine hydrochloride の効果について

向山茂雄* 沢登貴雄* 石井博之*
駒谷隆雄* 鶴田育男* 岩崎康一*
田村康二*

(受付: 1990年6月21日)

Chronobiologic Evaluation of the Efficacy of a New Calcium Antagonist, Nicardipine Hydrochloride, in Essential Hypertension

Shigeo MUKAIYAMA* Takao SAWANOBORI* Hiroyuki ISHII*
Takao KOMAYA* Ikuo TSURUTA* Kohichi IWASAKI*
and Kohji TAMURA*

* Second Department of Medicine, Yamanashi Medical College, 1110 Shimokato, Tamahochi, Nakakoma-gun, Yamanashi 409-38, Japan

Purpose: The efficacy of a newly developed calcium antagonist, nicardipine hydrochloride, was evaluated to essential hypertension chronobiologically.

Methods: Thirteen patients with essential hypertension (7 male, 6 female; age range, 34-74 yrs) were examined by the ambulatory blood pressure monitoring of Nippon Colin (Komaki, Japan). The monitoring was performed before the treatment for 48 hr. Each patient was subsequently started on nicardipine hydrochloride twice daily for 1 wk. The monitoring was repeated similarly thereafter. The least-square fit of a cosine with a period of 24 hr was calculated to obtain MESOR, amplitude and acrophase. These data were evaluated comparing with chronodesm obtained from 334 Japanese in our laboratory.

Results and conclusions: 1) The drug was well tolerated. While blood pressure reduction was observed throughout the day, it was rather uniform and less reduced the blood pressure during night rest span and did suppress active span rise of the blood pressure. 2) This provided that the pharmacokinetic value showed a discrepancy from the pressure value and it could not predict the efficacy of the pressure reduction. 3) Therefore, the chronobiological evaluation of this drug was essential to start the antihypertensive therapy. Chronotherapy was imperative by this type of the therapy.

Key words: chronobiology, essential hypertension, nicardipine hydrochloride, circadian rhythm, cosinor method

Nicardipine hydrochloride (以下 NH) は, 1,4-dihydropyridine 誘導体のカルシウム拮抗剤で, 本態性高血圧症に対して有効であることは既に確立した評価を得ている^{1~3)}. 新しく開発された nicardipine 徐放製剤 (NH-LA) は本態性高血圧症に対して 1 日 2 回投与することにより従来の通常製剤の 1 日 3 回投与とほぼ同じ効果が得られるという報告³⁾があるので, 治療効果を安定させることができると考えられている. ところで, 血圧には変動並びにリズムが存在するので^{4~7)}, 降圧剤の効果を判定するには血圧の時間依存性による生物学的時間構造の変化を基に診断する時間生物学的評価の必要性が強調されてきている^{8,9)}. そこでわれわれは携帯型自動血圧計を用いて日常生活内の血圧の変動を評価し, それに基づく治療を検討してきている^{10~16)}. この研究の目的は新しい降圧剤である NH-LA が, 時間生物学的にみて本態性高血圧症患者でいかなる効果を生じているのか? その結果, どのような時間生物学的治療を行うことが妥当であるのか? ということであった.

対象と方法

対象は, 当科外来通院中の未治療の本態性高血圧患者 13 名 (男性 7 名, 女性 6 名) で, 年齢は 34~74 歳 (中央値 63 歳), WHO 病期分類 I 期または II 期のものであった. この試験に関して, 主旨, 内容, 実施方法の詳細を患者に説明し, 患者の同意を得た.

未治療の本態性高血圧症患者に外来にて, 非観血的携帯型自動血圧計 (ABPM-630, 日本コーリン社製) を用いて 30 分ごとに 48 時間連続して血圧および心拍数を測定した. 血圧および心拍数の値は, オシロメトリック法による値を用いた. 血圧計装着に当たっては水銀血圧計との測定差が 5 mmHg 以内であることを確定した. その後, NH-LA (Perdipine LA, 山之内製薬: 日本) 40 mg を朝夕食 30 分後に投与し, 1 週間後に 2 回目の 48 時間測定を行い両者を比較検討した. なるべく条件を一定にするため最小限の条件として患者に求めたのは, 食事は朝食 (7 時から 8 時), 昼食 (12 時から 13 時), 夕食 (18 時から 19 時) とし, 就

寝時間は就寝するしないにかかわらず 23 時には就床してもらうこととした. ただし人によっては必ずしもこの条件を一定に決めるわけにはいかないため無理な場合は, 測定時の食事時間, 就床時間その他をなるべく同一にしてもらうようにした. 他は患者の自由な行動下で血圧を測ってもらうこととした.

血圧値の解析ではまず, A) 伝統的な基本統計量解析では, a) 収縮期ならびに拡張期血圧, 心拍数の平均値について行い, 次に, b) すでにわれわれが得ている健康な WHO 基準で正常な 334 例のこれら変数の経時的な基準変動幅から, これらの測定値がはずれている部分の大きさを求め定量的な指標 (hyperbaric-or hypobaric indices)^{12,17)} とした. さらに, B) Cosinor 解析では, 最小二乗法を用いた余弦関数回帰による分析 (Cosinor 法)¹⁸⁾ を行い, 概日リズムの指標である, MESOR (midline estimating statistic of rhythm), acrophase ならびに amplitude を算出した.

結 果

A. 基本統計量の解析

a) 平均値

解析した代表例を Fig. 1 に示す. 上段は治療前, 下段は NH-LA 投与 (40 mg, b. i. d. 1 wk) 後の結果である. 収縮期血圧, 平均血圧, ならびに拡張期血圧を各測定時間での棒グラフとして, 心拍数を黒丸として, 48 時間の変化を示した. まず投薬前には活動期には点線で示した WHO の高血圧診断基準に照らして明らかな高血圧を示し, 夜間安静臥床時の血圧は WHO 基準値より収縮期, 拡張期ともに低くなっていた. NH-LA による治療 1 週間後には図の下段に示すごとく WHO 基準と対比して明らかな降圧効果が認められた. とくに活動時の血圧の低下が大きく, 夜間安静臥床時は, 投薬前と比べておのおのの血圧値はあまり変化しなかった. その他の例でも 13 例全例で, 収縮期血圧および拡張期血圧の 48 時間平均値, 日中活動時平均値の低下を認め, Tab. 1 に示すように有意差 ($P < 0.01$) を認めた. 夜間安静臥床時の血圧も, 投薬前に比し有意 ($P < 0.01$) に低

Before medication

Nicardipine hydrochloride 40mg b.i.d. 1wk

Fig. 1 A representative case treated with nicardipine hydrochloride-LA. Measured values for 48 hr analyzed.

下した。日中活動時平均値の変化と安静臥床時平均値の変化を比較すると、日中活動時の血圧をより低下させる傾向を示した ($P < 0.01$)。心拍数は、夜間安静臥床時に増加 ($P < 0.05$) したが、それ以外では有意な変化はなかった。

b) Baric indices

次にこの血圧や心拍数の変化の定量的指標として hyperbaric index ならびに hypobaric index を

求めた。各症例の測定値が、すでにわれわれの得ている同性同年齢の健常人の血圧ならびに心拍数変動の 90% 信頼間隔を越えた部分の面積が hyperbaric index であり、下まわった部分の面積が hypobaric index である。Fig. 2 は、Fig. 1 で示した症例の測定結果とその基準変動幅を比較検討し baric indices を求めたものである。患者のデータを実線で示し灰色の帯の部分が 90% 信頼

Fig. 2 The efficacy of nifedipine hydrochloride-LA expressed as hyperbaric and hypobaric index.

間隔、黒い部分が baric indices である。上段が収縮期血圧、中段が拡張期血圧、下段が心拍数の結果である。NH-LA 投与後には黒く示した hyperbaric index は、収縮期血圧では $9.2 \text{ hr} \cdot \text{mmHg}$ から $1.1 \text{ hr} \cdot \text{mmHg}$ へと著明に減少した。個々の例を検討し、NH-LA 投与後の 13 例の平均値を比較した結果では、Tab. 1 に示すように hyperbaric index は収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に低下し ($P < 0.01$), hypobaric index にはいずれも変化はみられなかった。

B. Cosinor 法による解析

さらに、48 時間のデータを 24 時間周期の Cosinor 法で解析した。同症例の各測定値の余弦関数の式とその実際の曲線をあわせて Fig. 1 に示した。その他の症例については 13 例中 12 例に有意な ($P < 0.05$) 概日リズムが認められた。

Tab. 1 は以上に示した方法で個々の例について検討した 13 例に対する NH-LA の効果を集計

したものである。収縮期血圧、拡張期血圧ともに 24 時間安定した降圧を示し 13 例全例で MESOR の明らかな低下を認めた。なお活動時に比し夜間安静時の降圧効果は少ない傾向を示した。Acrophase は治療後で変化しない例が 50% 以上を占め、1 時間以上前後にずれる例がそれぞれ 20% 認められた。心拍数は、1 例ごとに見ると、軽度増加 6 名、変化なし 3 名、軽度減少 4 名で個体差を認めたが、統計的には投与後の夜間安静時に軽度上昇する以外は、投与前後で有意差を認めなかった。これらのデータより、NH-LA は本態性高血圧症の良好なコントロールのために十分な効力をもつと認めた。

C. NH-LA による Monotherapy の可能性の検討

Fig. 3 は 55 歳の女性の一例である。上段が治療前、中段は NH-LA 投与後 1 週間後の成績である。黒く示された hyperbaric index が投与後収

Tab. 1 The Efficacy of Nicardipine Hydrochloride-LA

	Systolic B. P.		Diastolic B. P.		Heart rate	
	before	after	before	after	before	after
48 hr mean	mmHg 147±13 135±12 **		mmHg 87±9 79±10 **		b. p. m 68±11 70±11 N. S.	
Mean in sleep span	mmHg 134±15 127±16 **		mmHg 77±10 72±10 **		b. p. m 58±9 61±10 *	
Mean in awake span	mmHg 153±13 140±11 **		mmHg 91±10 83±10 **		b. p. m 71±12 74±11 N. S.	
Hyperbaric index	hr·mmHg 10.3±10.0 5.1±7.3 **		hr·mmHg 5.6±6.2 2.8±4.7 **		hr·b. p. m 8.6±4.0 9.7±4.2 **	
Hypobaric index	hr·mmHg 0.01±0.03 0.08±0.17 N. S.		hr·mmHg 0.09±0.18 0.1±0.29 N. S.		hr·b. p. m 1.00±2.05 0.43±1.00 N. S.	
MESOR	mmHg 147±13 135±13 **		mmHg 86±9 79±8 **		b. p. m 67±10 69±10 **	
Amplitude	mmHg 12.3±5.5 9.4±5.6 **		mmHg 9.0±3.5 6.8±2.8 **		b. p. m 8.6±4.0 9.7±4.2 N. S.	
Acrophase (°)	216±27 228±42 N. S.		218±24 226±36 N. S.		214±16 224±32 N. S.	

** P<0.01, * P<0.05

縮期血圧は 33.6 hr·mmHg から 16.8 hr·mmHg と著しく低下し、拡張期血圧は 11.5 hr·mmHg から 5.3 hr·mmHg へと同じく低下したことを認めた。しかし、2 日間とも夕方から夜間安静臥床期にかけて血圧が基準変動幅を越えて高く残っていることを認めた。したがってこの部分の降圧が必要となり、17 時に NH (通常錠) 20 mg を投与した。その結果、下段の図のごとく夜間に降圧した。すなわち、同一 NH で作用時間の異なる製剤の時間的組合せではじめて血圧変動を基準変動間隔内に戻すことが可能となり、NH 単独による治療が、このように長時間血圧をモニターすることにより可能となったことを認めた。

考 案

血管選択的なカルシウム拮抗薬である NH の効果は、これまでの臨床報告において、その降圧効果があることは認められている。しかし、血圧は呼吸運動に連動した瞬時の動揺や日常の労作や精神活動で生じる比較的短い間隔での変動以外に、約 24 時間周期の概日リズムや約 7 日間周期の変

動、季節変動など長い周期の変動までありつねに変動している。従来のように、1 日 1 回や 2 回の随時血圧のみの評価では不十分である。Halberg¹⁸⁾らは仰臥位において観血的に 48 時間連続に血圧を測定し、血圧日内変動に約 24 時間周期の概日リズムの存在を報告したが、今回われわれの 13 例の本態性高血圧症患者における 48 時間測定において 24 時間周期のコサイナー分析を施行すると、約 90% の患者に有意な概日リズムを認めることができた。したがって、24 時間周期のコサイナー分析は、血圧の評価方法として非常に有効であった。しかし、10% では有意な概日リズムを認めず、24 時間以外の周期分析やそのほかの血圧の評価方法の必要性を認めた。

今回の 13 例の症例に対し、NH-LA は全例に降圧作用を認めた。とくに日中覚醒時の降圧効果が夜間睡眠時の降圧作用に比べて大きい傾向を認めた。高血圧の治療の目的は、心筋梗塞や脳血管障害等の発症予防である。時間ごとの発症頻度は、各疾患ごとに異なることが知られており¹⁹⁾、心筋梗塞は午前 9 時および午後 9 時に多い 2 峰性

Fig. 3 Chronotherapeutic evaluation of monotherapy to essential hypertension. 55 y. o., female.

を示し、異型狭心症は夜中から朝方にかけて、脳梗塞は午前3時頃、脳出血は午後9時頃に、それぞれ発症数のピークがあると報告されている。このような時間帯による発症頻度の違いは、これらの疾患のリスクファクターとなっている高血圧症をコントロールする上に非常に重要となっている。従来より、降圧療法によりかえって、夜間血圧を下げすぎて脳梗塞を発症したり、拡張期血圧を下げすぎて心筋梗塞を起こしてしまうことが問題となっている。このようなことを防ぐためには、個々の症例の血圧の変動リズムを知ることが非常に重要である。また、年齢、性別、基礎疾患の有無により、各個人における適切な血圧のコントロールレベルを考慮しなければならない。NH-

LA は夜間安静時の血圧は、日中覚醒時に比し降圧作用は低い傾向を示した。これは、今回対象となった症例の夜間安静時の血圧は、治療前より低いレベルにあり、もともと低い血圧は必要以上には下げないとも考えられ、夜間の血圧の下げすぎが心配される症例に対しては有効と思われた。

われわれは、今回 baric indices を用いて各症例の血圧を評価した。この baric indices は Halberg¹⁸⁾ らの提唱したものであるが、われわれは、自己の施設で得た健常人 334 例について、性、年齢別の血圧変動の 90% 信頼区間を基準変動幅としてもとめたものである¹²⁾。この方法により高血圧の程度を、視覚的、量的に表現することができた。またこのはずれ幅を基準変動幅にいれること

を目標に降圧療法を行った。このような観点より、今回の症例を1例1例検討すると、良好な降圧をしめしたものの7/13例、降圧効果はあるものの不十分と思われるもの5/13例、利きすぎと思われるもの1/13例であった。Fig. 3に示したように、NH-LAの投与によっても効果が不十分な時間帯が認められることは、これまでのような1日1回の血圧測定では絶対にわからないことであり、長時間の血圧測定の大きな意義を認めた。また、血圧はさまざまな要因で変動するため、どうしてもその高血圧の時間帯に再現性があるかどうかを知るためには、48時間測定が必要でありこれから48時間測定の普及が望まれる。

今回、NHは、long actingな薬剤とshort actingの薬剤を組み合わせることが可能であったが、これから血圧に時間生物学的評価が進んでくると、もう少し作用時間の異なる薬剤や、夜就寝時間前に服用し、朝方だけに効果が出現するような時間

生物学的な薬剤の開発が望まれる。

NHは、dihydropyridine誘導体のカルシウム拮抗薬に属している。Nifedipineによる概日リズムへの影響についてはいくつかの報告^{20~23)}があるが、amplitudeが増加するという説と減少するという説とあり、いまだ定説は得られていないが、nicardipineでは、amplitudeは低くなりリズム性は明らかに変化する傾向を示した。われわれの求めたACE阻害剤(captopril)²⁴⁾、 β 受容体遮断薬(metoprolol)²⁵⁾では、amplitudeを変化させずに降圧する傾向があり、nicardipineの時間生物学的薬効は他剤と異なる特徴をもっていた。Amplitudeを変えない薬剤がよいのか？ 変える薬剤がよいのか？ まだ一定の説はないが、それは各症例により存在する背景因子(性、年齢、基礎疾患)などをそれぞれ考慮して選択する必要があると思うが、今後さらに検討を続けるべき重要な問題と思っている。いずれにせよ降圧剤の各個人に適した

Fig. 4 Discrepancies between chronobiologic blood pressure assessment and pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride-LA.

治療を選択する際には考慮すべき特性と考えている。

NH-LA について米谷²⁶⁾らの報告による健常人6名の血中濃度の変動と、われわれの本態性高血圧患者の実際の血圧変動を比較してみる (Fig. 4) と両者は必ずしも平行せず、血中濃度から降圧効果を予想できなかった。これは一定の血中濃度があれば良好な降圧効果が得られるという従来の考え方には限界があることを示し、時間生物学的の臨床評価がぜひとも必要であるという考え方を支持するものである。

結 論

NH-LA の薬効を時間生物学的に評価して以下の成績を得た。

1) 収縮期血圧、拡張期血圧ともに、24時間安定した降圧を示した。また、活動時に比し、夜間安静時の降圧作用は少ない傾向を示した。

2) 心拍数は睡眠中にやや上昇する以外は投与前後で有意差はなかった。

3) 血圧の基準変動範囲との対比で高血圧を時間定量的に評価した。その結果 NH-LA には高血圧の概日リズムの MESOR を下げ amplitude も下げる効果があることを認めた。このリズムは薬物動態からは推定しがたかった。

文 献

- 樋口三朗, 野口 清, 米谷 悟: 塩酸ニカルジピン徐放製剤の健常人に於ける体内動態. 基礎と臨床, **20**: 73-80 (1986).
- 横山正一, 鐺木恒男: Ca^{2+} 拮抗剤 Nicardipine Hydrochloride の正常血圧者および高血圧者における臨床薬理学的研究. 基礎と臨床, **15**: 75-83 (1981).
- 吉永 馨: 本態性高血圧症に対する塩酸ニカルジピン徐放製剤の降圧効果と有用性の検討. 医学のあゆみ, **140**: 691-715 (1987).
- Halberg, F., Scheving, L. E., Lucas, E. et al.: Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room restricted) automatic monitoring. Chronobiologia, **11**: 217-247 (1984).
- Halberg, F.: Chronobiology of Human Blood Pressure, Medtronic, Inc., Minneapolis. pp. 1-242 (1988).
- 大塚邦明, 大森啓義, 鈴木真由美ほか: 血圧の日内変動. 呼吸と循環, **37**: 1045-1054 (1989).
- 田村康二: 時間生物学と高血圧. 呼吸と循環, **38**: 115-123 (1990).
- Halberg, F., Cornelissen, G., Wu, J. et al.: Chronopharmacologic Individualized and Group Assessment of Outcomes in Antihypertensive Drug Trials, Computer Society Press, Washington, D. C., pp. 253-259 (1989).
- Mancia, G., Ferrari, A., Pomidossi, G. et al.: Twenty four hour hemodynamic profile during treatment of essential hypertension by once-a-day nadolol. Hypertension, **5**: 573-578 (1983).
- 田村康二: 治療戦略としての時間生物学的薬剤治療について. Ther. Res., **10**: 331-340 (1989).
- 田村康二: 時間生物医学に関する知見. 山梨医科大学雑誌, **4**: 104-118 (1989).
- Ishii, H., Mukaiyama, S., Tamura, K. et al.: Chronobiologic blood pressure (BP) assessment of 334 normotensive Japanese. Chronobiologia, **16**: 147 (1989).
- Mukaiyama, S., Komaya, T., Ishii, H. et al.: Chronobiologic evaluation of the efficacy of a new calcium antagonist, nicardipine hydrochloride, in essential hypertension. Chronobiologia, **16**: 163 (1989).
- Sakurabayashi, T., Mukaiyama, S., Ishii, H. et al.: Chronobiological characteristics of 135 patients with essential hypertension. Chronobiologia, **16**: 176 (1989).
- Saito, Y., Mukaiyama, S. and Ishii, H.: Clinical evaluation of Chronobiological blood pressure data validated by echocardiogram. Chronobiologia, **16**: 176 (1989).
- Tamura, K., Wu, J., Cornelissen, G. et al.: Comparison of two consecutive ambulatory 24 h blood pressure and heart rate profiles in Japanese hospital staffs. Chronobiologia, **16**: 189 (1989).
- Bingham, C., Arbogast, B., Halberg, F. et al.: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. Chronobiologia, **9**: 397-439 (1982).
- Halberg, F., Johnson, E. A., Nelson, W. et al.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis. Physiol. Teach.: 1-11 (1972).
- Smolensky, M. H. and D'Alonzo, G. E.: Biologic rhythms and medicine. Am. J. Med., **85**: 34-46 (1988).
- 柄久保修: 血圧の測定法と臨床評価, メディカルトリビューン, pp. 1-149 (1988).
- Tochikubo, O., Asahina, S., Kaneko, Y. et al.: Effect of ramipril on 24-hour variability of blood pressure and heart rate in essential hyper-

- tension. *Am. J. Cardiol.*, **59**: 83-85 (1987).
- 22) Gould, B. A., Hornung, R. S., Mann, S. et al.: Nifedipine or verapamil as sole treatment of hypertension. An intraarterial study. *Hypertension*, **5**: II 91-II 96 (1983).
- 23) 宮川具巳, 杉山和秀, 落合久夫ほか: 降圧血剤 (交感神経抑制剤及び Ca 拮抗剤) の夜間睡眠時降圧効果に関する検討. *脈管学*, **27**: 1038 (1987).
- 24) Ijiri, H., Ishii, H., Mukaiyama, S. et al.: Chronobiological evaluation of Captopril in hypertension. *Cardiovasc. Drug Ther.*, **3**: 593 (1989).
- 25) Komaya, T., Ishii, H., Mukaiyama, S. et al.: Chronobiological evaluation of Metoprolol in hypertension. *Cardiovasc. Drug Ther.*, **3**: 604 (1989).
- 26) 米谷 悟, 久保田幸雄, 園部 尚ほか: 塩酸ニカルジピン徐放製剤および通常錠を健常人に経口投与したときの血漿中濃度. *基礎と臨床*, **20**: 407-412 (1986).