降圧前後の血圧概日リズムと自律神経調節に及ぼす カルシウム拮抗薬の作用について

井 出 肇* 堤 健* 嶽 山 陽 一* 長 田 洋 文*

Actions of Calcium Antagonists on Circadian Systolic Blood Pressure Rhythm and Autonomic Function in Hypertensive Patients

Hajime IDE * Takeshi TSUTSUMI * Youichi TAKEYAMA*
and Hirofumi OSADA*

* Division of Cardiology, Showa University Fujigaoka Hospital
1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan

Objective : To assess the efficacy of antihypertensive drugs, the time structure and autonomic nervous activity were calculated from 24-hour systolic blood pressure (24SBP) data in hypertensive patients.

Design and Method : Fifty-six patients with hypertension were treated with cilnidipine (10 mg once a day) or nifedipine-L (Nd-L, 20 mg twice a day) for 4.9 ± 2.3 months. The 24SBP and electrocardiogram were recorded every 30 min before and after drug administration. The periodic structure of 24SBP was analyzed by the maximum entropy method (MEM). The fluctuation index (FI) of 24SBP given by the standard deviation of the differences from observed to best fitted SBP values was newly introduced to evaluate the 24-hour variability of SBP. The maximum speed of rise in SBP ($\max\Delta SBP$) and low frequency (LF)/high frequency (HF) power ratio from the heart rate variability in the 3 hrs after rise were also measured.

Results : The responders on anti-hypertensive therapy with cilnidipine ($n=16$) and Nd-L ($n=17$) were analyzed. The circadian rhythm during cilnidipine seemed to be normal. After the fall in BP, FI was decreased in cilnidipine from 1.09 to 0.94, but FI was increased in Nd-L responders from 0.91 to 0.98. The $\max\Delta SBP$ was reduced in both cilnidipine and Nd-L responders. LF/HF became significantly lower in cilnidipine (2.5 to 2.0), but it rose in Nd-L responders from 2.2 to 2.8.

Conclusions : The FI can be considered as an index to assess the baro-reflex sensitivity throughout the day. The change in the time structure of circadian rhythm during the treatment is thought to be a means to evaluate the efficacy of anti-hypertensive therapy.

Key words : long acting calcium antagonist, circadian rhythm, fluctuation of blood pressure, chronopharmacology

緒 言

高血圧患者の薬物療法には、ジヒドロピリジン系 (dihydropyridine derivatives : DPH) の薬剤が繁用されている。DPH系薬剤は、おもにL型またはN型のカルシウムチャネルとの結合により、作用を発現させる^{1,2)}。現在、DPH系薬剤の中でも長時間持続する緩徐な降圧作用を示す第3世代に属する薬物が、服薬コンプライアンスのうえからも多く使用される傾向にある。しかしながら、高血圧患者のすべてが第3世

代の薬剤を用いて治療するのが最適か否かを検討した報告は少ない。この理由として、降圧の質を定量的かつ客観的に判断する評価法が、いまだ確立していないということが挙げられる³⁾。一方、近年、24時間携帯型血圧計 (24 hours ambulatory blood pressure monitoring : 24ABPM) が普及し、24ABPMの記録を基にした24時間の血圧概日リズム (circadian rhythm) の測定が可能となってきた⁴⁾。

そこで本報告では、外来通院中の本態性高血圧患者にL型またはL+N型のカルシウムチャネル拮抗薬

* 昭和大学藤が丘病院循環器内科

別刷請求先：井出肇 昭和大学藤が丘病院循環器内科 〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30

(投稿受付2003年2月12日, 第2稿受付2003年6月28日, 第3稿受付2003年10月7日, 掲載決定2003年10月22日)

を投与し、その前後にて24ABPM記録を行い、以下のパラメータ：1)24時間収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) の概日リズム、2)24時間SBPの動揺指数 (fluctuation index: FI)、3)早朝血圧の最大上昇率 (maximum speed of rise in SBP: max Δ SBP)、4)心拍変動より算定したlow frequency (LF)とhigh frequency(HF)の比 (LF/HF) を算定した。これらの指標を第2、第3世代のカルシウム拮抗薬投与前後で、比較、検討することを研究の目的とした。

方 法

1. 対象と24時間血圧記録

対象は当院外来受診中の本態性高血圧患者 (WHO I-II)、男性21名、女性35名の計56名である。降圧前2週間を観察期とし、薬剤投与前少なくとも2回の外来受診時に測定した随時血圧値がいずれも収縮期血圧160 mmHg以上または拡張期血圧が90 mmHg以上で、収縮期血圧が150 mmHg以上の例を高血圧とした。24ABPMを薬剤投与前後にて装着、血圧、心電図、身体活動を30分ごとに24時間記録した。他の降圧薬や自律神経に影響を与える薬剤服用例、ならびに不整脈や冠動脈疾患などの心疾患合併例は対象例から除外した。なお投薬開始にあたっては、研究の主旨を説明し、すべての対象者より口頭同意を得るようにした。

対象となった本態性高血圧患者に対し、薬剤投与前に24ABPM (TM-2425, A&D社、東京) を装着し、30分ごとに24時間の血圧、心電図、身体活動を同時記録した。薬剤は、cilnidipine 10 mg (UCB Co., Ltd., 東京) を朝食後1回投与した。または、nifedipine-L 20 mg (Bayer Co., Ltd., Leverkusen Germany) を朝食後、夕食後1日2回投与した。薬剤投与前平均 4.9 ± 2.8 ヵ月後、外来にて測定した随時血圧値が正常化したと主治医が判断した場合、2回目の24ABPM測定を行った。24ABPMにて測定された平均血圧 (average blood pressure) が、薬剤投与前に比べて5 mmHg以上の降下がみられた例をresponder (血圧降下例) とした。薬剤の効果を明確にするため、周期解析とその結果の考察は各群のresponderについてのみ行った。24ABPMの時系列データは、1997年10月より24時間血圧記録を開始した外来患者の中でnifedipine-Lを投与した連続26例、cilnidipineを投与した連続30例を対象とし、retrospectiveにデータを採取、解析を行った。解析

結果の公表にあたっては、連結不可能匿名化情報として、昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認を得て行われた。

2. 概日リズムと血圧動揺指数 (FI) の算定

30分ごとに測定した24時間SBPの時系列データをMemCalc (諏訪トラスト社) へ入力し、データのもつ周期構造を測定した。MemCalcを血圧時系列データに応用する際の利点と方法については、Shimamotoらの文献に詳述されている⁴⁾。計算方法を簡単にまとめると以下のようになる。1)記録されたSBPの時系列データより記録アーチファクトを除くため、three points average法を使用して著しく上下に外れたデータを削除しスムージングする。2)SBPの時系列データを最適次元を有する自己回帰式に入力し、統計的基準値 (median estimating statistic of rhythm: MESOR) を求める。3)最大エントロピー法 (maximum entropy method: MEM) により同データのパワースペクトラム密度 (power spectral density: PSD) を算出し、時系列データのもつ周期 (period) を推定する。4)2,3項で算出されたMESOR, periodsをフーリエの基準式に入力すると、計算上のあてはめ曲線が得られる。5)この計算されたあてはめ曲線の係数と実測値から、得られる係数の誤差を最小二乗法を適用してできるだけ少なくするような曲線を計算すると、24時間SBPの最適あてはめ曲線 (best fitting curve) が得られる。

以上の計算をコンピュータアルゴリズムを使用すると、時系列データのもつ時間周期構造を求めることができる。Fig. 1左に、実際に算出し薬剤投与前に記録されたSBPの最適曲線の1例が描画してある。Fig. 1では、SBP最適あてはめ曲線を実線で、血圧の実測値が白抜き丸印で示されている。この図から24時間の血圧の動揺性 (fluctuation) は、血圧の実測値と最適あてはめ曲線との差の絶対値 (Δy : 自己回帰式の残差に等価の値) と周期の最大振幅、Fig. 1右で $\Delta Y/2$ に相当する2つの要素によって規定されることがわかる。そこで24時間の血圧動揺指数 (FI) として、以下の式を定義した。

$$\text{動揺指数 (FI)} = 10 \cdot (\text{残差の標準偏差 (SD)} \times \text{周期の最大振幅})^{1/2} / \text{基準血圧}$$

ここで分子の $1/2$ 乗は、分子、分母の次元を合わせるためにつけたものであり、基準血圧で除いたのは、血圧の動揺は血圧値が高値なほど大きくなることがある

Fig. 1 24時間SBPの時系列データとMEM-LSM法で計算した最適曲線

左に24時間SBPの時系列データ(○)と最適あてはめ曲線(実線)の計算例を示す。図中横軸は時計時間(clock time)縦軸はSBPの値(mmHg)を表している。図中 Δy はSBPの実測値と最適あてはめ曲線との差、 ΔY は最適あてはめ曲線の最大振幅を示す。MEM-LSM法の計算では、 $\Delta Y/2$ が概日リズムの振幅として算出される。

という一般的臨床観察からなされた。このような式を導入すると、24時間の血圧の動揺を指数として取り扱うことが可能となり薬剤効果判定に有用と思われた。

3. 早朝血圧と自律神経機能の測定

覚醒時から血圧は上昇を始め、身体活動が始まるとその上昇は著しくなり、起床後約3時間程度持続する。これは、血管運動神経反射や受容体依存性の交感神経緊張の亢進によって生理的にもたらされる現象であるが、夜間の血圧に比較して著しく上昇(50 mmHg以上)する場合 morning surge と呼ばれている⁵⁾。早朝血圧の上昇の程度を判定する場合、夜間の血圧を基底として起床後3時間以内の最高血圧との差を測定する場合が多い。しかし、昇圧反応をその上昇率で測定する方法も早朝血圧判定の手法として用いられている³⁾。

そこでこの研究では、起床後3時間以内で、30分ごとに測定したSBPの最大上昇率(max Δ SBP, 単位:mmHg/時)を測定した。また、max Δ SBPが記録された時間に同時記録されている心電図より心拍変動(heart rate variability)を測定し、交感神経活動の指標であるLFとHFの比を算出した。この研究で使用した携帯型血圧計(TM-2425)の解析ソフトには、LF/HF比を算出できるプログラム(TM-2021-05)が付属している。

方法は血圧測定と同時に胸部単極誘導(V5)を記録し、連続記録された512拍のR-R間隔よりPSDを算出、0.05~0.15 Hzの周波数帯のパワーをLF、0.15~0.40 Hzの周波数帯のパワーをHFとして測定することができる。本研究では、max Δ SBPが発生する時間帯のLF/HF比を交感神経活性の急激な変化

Table 1 対象症例の特徴と薬剤投与前後の平均SBP、平均心拍数変化

	Nifedipine-L	Cilnidipine
Number of cases		
Total	26	30
Responder	17 (65%)	16 (53%)
Male	10	11
Female	16	19
Age	58 $\pm$ 10.4	55 $\pm$ 10.5
24 hrs average SBP (mmHg)		
Before treatment	155 $\pm$ 9.3	149 $\pm$ 15.1
During treatment	135 $\pm$ 11.1	137 $\pm$ 14.0
24 hrs average HR (per min)		
Before treatment	72 $\pm$ 10.0	73 $\pm$ 6.7
During treatment	72 $\pm$ 10.4	69 $\pm$ 6.7

平均SBP (average SBP, 単位:mmHg), 平均心拍数 (average HR, 単位:n/分), 有意な降圧例 (responder)

を判定するパラメータとして使用し、薬剤投与前後でその値の推移を検討した。

成 績

Table 1に対象患者の性、年齢、投薬前後の平均SBP値ならびに平均心拍数(average HR)のまとめを示す。Nifedipine-L群(n=26), cilnidipine群(n=30)の各群間には、年齢、性別に有意な差異を認めなかった。投薬後平均SBP値が5 mmHg以上低下した例(responder)は、nifedipine-L群で26例中17例(65%), cilnidipine群で30例中16例(53%)に認められた。また、平均心拍数はcilnidipine群でわずかに減少する傾向がみられた。Fig. 2はcilnidipine投与群の中でresponder例(n=16)の24時間SBP変化をまとめたものである。図中矢印は薬剤投与の時

Fig. 2 Cilnidipine 投与前後の平均 SBP の 24 時間変動

Cilnidipine responder 例 (n=16) の血圧を 60 分ごとに測定し、その各々の平均値と標準偏差をプロットし平均値を線で結んだ。横軸は時計時間、縦軸は SBP の値 (mmHg) を示す。薬剤投与前は破線、投与後の SBP は実線で表記されている。図中夜間に相当する時間帯に黒色のカラムを加えた。* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ は薬剤投与前後の有意差を示す。また右下の矢印は、薬剤投与時間を表している。

Fig. 3 Nifedipine-L 投与前後の平均 SBP の 24 時間変動

図の表記法は、Fig. 2 と同じである。Fig. 2 のように nifedipine-L responder 例 (n=17) の薬剤投与前後の 24 時間 SBP の変動を描記している。図中矢印で示すように、nifedipine-L は 1 日 2 回投与され、薬剤投与後の最大 SBP 降下は、日中 3~4 時間後、夜間は 5~7 時間後に観察される。

Fig. 4 最適あてはめ曲線と SBP 値ならびに PSD

薬剤投与前の 24 時間 SBP 時系列データから算定された最適あてはめ曲線 (実線) と SBP 値 (破線) を左に、右に同データから計算された PSD を計算した代表例を表示した。右には 2 つのピークが観察される。このピーク値は最適あてはめ曲線の周期を表す。ピーク PSD の積分値の大きさを算出、この順に 2 つの周期を選ぶことにより概日 SBP リズムの周期が決められた。

間、破線は投薬前の SBP、実線は投薬後の SBP を表している。Fig. 2 にみられるように、cilnidipine 投与後は 12~15 時の間、有意の血圧降下が認められ、降圧のピークは投薬後 6~8 時間である。その後、夜間から早朝にかけて緩徐な血圧降下が認められる。また、早朝血圧上昇は投与後抑制されているようにみえる。そこで、6~12 時の SBP を日中血圧、22~6 時の SBP を夜間血圧とすると、cilnidipine responder 例の日中平均 SBP の降下は 8.0 ± 1.3 mmHg、夜間の平均降下は 3.2 ± 1.1 mmHg であった。したがって、cilnidipine の降圧に対する効果は、日中の血圧下降が主な効果と考えられるが、その後、夜間にも緩徐な血圧降下作用の持続が認められた。

Fig. 3 は Fig. 2 と同様の表示を用いて、nifedipine-

L 投与前後の 24 時間 SBP の変化を同群の responder (n=17) 例についてまとめた。図中矢印は、朝、夕 2 回の投与時間を表している。Fig. 3 に示すように、nifedipine-L を朝、夕 2 回投与した場合の有意な SBP 降下は、日中 12~13 時と夜間 24~3 時に出現することがわかる。すなわち、日中の薬剤最大効果は服薬 3~4 時間後に現れ、夜間では服薬 5~7 時間後に現れるという二峰性 (bimodal pattern) の効果がみられる。Cilnidipine 群と同様に日中の SBP 平均降下を算定すると、nifedipine-L 投与後では日中の SBP 降下は 5.6 ± 1.4 mmHg、夜間の SBP 降下は 8.1 ± 1.4 mmHg となり、夜間の血圧降下のほうが日中より大きいという結果であった。したがって、nifedipine-L の投与は non-dipper 型の 24 時間血圧を dipper 型に

Table 2 薬剤投与前後の基準 SBP と概日リズム時間構造変化

		Cilnidipine (n=16)		Nifedipine-L (n=17)	
		Before	During	Before	During
Median SBP (mmHg)		149.4±13.5	134±12.1	157.3±11.3	132.9±13.6
Period (hrs)	1st	19.3±8.5	15.1±6.6	23.1±10.5	20.5±9.5
	2nd	24.9±10.2	12.9±11.7	6.6±4.2	14.0±8.8
Acrophase (clock time)	1st	14.7±4.1	9.6±4.6	12.3±8.1	13.3±4.4
	2nd	8.1±2.2	6.8±3.3	6.0±4.1	5.1±2.9

Cilnidipine (n=16) ならびに nifedipine-L (n=17) 投与前後の基準 SBP 値 (median SBP), 概日リズム周期 (period, 単位; 時), 頂位相 (acrophase, 単位; 時計時間) の値が表されている。1st: 最大積分値を示す PSD ピークの周期長と頂位相, 2nd: 2 番目の積分値の大きさを示す PSD ピークの周期長と頂位相。

変換しうると推定される。実際 nifedipine-L の responder 例は, 17 例中 4 例が non-dipper 型であったが, 有意な降圧後には全例 dipper 型への変換が認められた。

24 時間 SBP の時系列データを MEM で計算した後, 最適あてはめ曲線と PSD を描いた 1 例を Fig. 4 に表示する。Fig. 4 左は縦軸に SBP, 横軸に時間軸を取ったグラフを表し, 最適あてはめ曲線 (実線) と SBP 値 (破線) がプロットされている。このような表示では, 破線で示す SBP 値は自己回帰式で算出した最適あてはめ曲線のノイズ成分 (gaussian noise) または残査 (residue) として扱われる。Fig. 4 に示すように, この最適曲線は 14 時, 21 時 50 分, 7 時 30 分に 3 つの頂点 (頂位相) を有する曲線として描かれた。この概日リズムの時間構造は, 基準 SBP 値 (MESOR) 148.4 mmHg, リズムの最大振幅 8.5 mmHg, 最大血圧値 172.6 mmHg の頂位相は 14 時, 最小血圧値は 3.7 時となる。Fig. 4 右には, この 24 時間 SBP 時系列データの PSD が表示されている。この図には 2 つのピークが認められ, その 1 つは 0.05 Hz (22.3 時間), 他の 1 つは 0.12 Hz (8.6 時間) に相当している。そこで, このデータの主体となる周期は, 8.6 時間と 22.3 時間という 2 つから成り立っていることが考えられる。Fig. 4 の PSD 曲線には 2 つのピークがあるが, 各々のパワーが周期形成にどの程度関与しているのかを定量的に知るには, ピーク値を示す曲線の囲む範囲を積分値で表し, その大きさの順に, 第 1, 2, 3, ..., n と決めるのが 1 つの方法と考えられる。そこで, 概日リズムの第 1, 第 2 周期をこの積分値の大きさの順により決定した。このような手順により決められた第 1, 2 の 2 つの周期を加算平均してまとめた結果を Table 2 に示した。得ら

Fig. 5 薬剤投与前後の FI 変化

実線は cilnidipine responder 群を, 破線は nifedipine-L responder 群の FI を平均値±標準偏差で表した。

れた周期が 0.2 Hz より大きい場合, すなわち 5 時間より短い周期の積分値が第 1, 2 周期となった場合は, この周期は本来の概日リズム周期ではなく, 日常生活の活動様式によってもたらされた周期とみなして解析対象から削除した。Table 2 にみられるように, median SBP (基準収縮期血圧値) は両群にて有意に低下している。各群の周期算定の結果, 周期長は薬剤投与後 nifedipine-L の第 2 周期を除いて短縮した。Cilnidipine 群の場合は明らかな第 1, 第 2 周期が存在し, 概日リズムは投薬前後ともに基本的に二峰性である。また, 同群の第 2 周期は 24.9 から 12.9 時間に再設定されていることが観察される。一方, nifedipine-L 群の投薬前の周期をみると第 2 周期が短い。そこで, 第 2 周期の多くが日常活動に伴うアーチファクトと仮定すると, この周期は 23.1 時間を周期長にもつ単峰性 (monomodal pattern) が主体となる。しかし nifedipine-L 投薬後は, 単峰性の周期が二峰性へと変換している。次に頂位相 (acrophase) をみると, cilnidipine 群では第 1, 2 頂位相の出現時

Table 3 薬剤投与前後の早朝の SBP 最大上昇率と LF/HF 比

	Cilnidipine		Nifedipine-L	
	Before	During	Before	During
Max Δ SBP (mmHg/h)	26.3 $\pm$ 9.9	21.6 $\pm$ 10.5	20.8 $\pm$ 9.8	17.6 $\pm$ 9.8
LF/HF	2.5 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.6*	2.2 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 1.1

Cilnidipine (n=16) ならびに nifedipine-L (n=17) 投与前後の起床後3時間以内に起こる早朝最大 SBP 上昇率 (max Δ SBP) と心拍変動から計算された LF/HF 比の変化。

* : $p < 0.05$

間が 14.7 から 9.6 時, 8.1 から 6.8 時と薬剤投与後に早くなっている。これに対し nifedipine-L 群では, 薬剤投与前後の頂位相に特別な変化を認めなかった。また Table 2 には示されていないが, 両群の最小 SBP 値出現時刻は cilnidipine 投与前後で差がみられず, nifedipine-L 群では 24 時から 3~4 時へと移行が観察された。

Fig. 5 は FI に及ぼす薬剤の作用を responder 例でまとめたものである。薬剤投与前の FI の値に差があるものの, cilnidipine 群の FI は薬剤投与後 1.09 $\pm$ 0.49 から 0.98 $\pm$ 0.14 へと減少した。これに反して nifedipine-R 群では, 0.91 $\pm$ 0.49 から 0.95 $\pm$ 0.25 と上昇し, 降圧前後の FI 変化の方向が両群にて異なることが明らかとなった。

Table 3 に起床後3時間以内の早朝血圧の解析結果を示す。max Δ SBP は両群で小さくなる傾向があるが, cilnidipine 群で平均 4.7 mmHg の減少, nifedipine-L 群で平均 3.2 mmHg の減少となり, 前者の max Δ SBP 抑制が大きい傾向が認められる。早朝の交感神経活性を表す指標と考えられる LF/HF 比では, cilnidipine 群が有意に減少するのに対し, nifedipine-L 群では逆に有意に上昇した。

考 察

1. 収縮期血圧 (SBP) の 24 時間概日リズム

24 時間血圧概日リズムを評価する方法として, MEM のほかに cosiner 法が報告されているが, 薬剤による降圧の質の評価に周期関数を用いて算出した概日リズムを使用するという試みは, ほとんど検討されていない^{4,7,8)}。本研究で用いた MEM-LSM 法は, cosiner 法に比べ少ないデータ数でも比較的精度の高い至適概日リズム曲線を描くことができることが特徴とされる⁴⁾。24 時間 SBP リズムは, 基本的に夜間の睡眠と日中の覚醒時間に依存して形成され, 正常人では二峰性のパターンを示す⁸⁾。すなわち朝と夕方に 2 つのピークをもち, 夜間に深い谷 (dip) を有する曲

線になる。Shimamoto らの報告によれば, 健常日本人農業従事者の 24 時間概日リズム周期のピーク値は, 平均 11.41 時と 21.14 時に収束するとされる⁴⁾。また, 血圧概日リズムの異常例として non-dipper 型の高血圧症が知られ, この型を示す高血圧患者には臓器障害や自律神経異常の合併が多いことが指摘されている³⁾。本報告のように, 周期関数を使用して至適血圧を得ようとする場合は, 統計的基準血圧値 (median blood pressure) の正常化とともに, 患者個々の 24 時間概日リズムを生理的至適範囲内に近づけるように薬剤投与計画を作成することが肝要となる。この報告でみられるように, cilnidipine 投与例では薬剤投与 6~8 時間後に有意な降圧が認められ日中血圧が低下したが, その後, 夜間にも持続的かつ緩徐な血圧降下が認められた。このような降圧様式が, 24 時間 1 回投与型の長時間持続型カルシウム拮抗薬の特徴と考えられる。結果として, cilnidipine responder 例の概日リズムはリズム様式の変化をきたさず周期が短縮し, 頂位相はより早朝へと移行した。この頂位相の変化は, 多くの日本人の朝食時刻が午前 7 時前後であり, この後に早朝血圧のピークがくるのが正常概日リズムであることから, cilnidipine 降圧後の概日リズムは正常の方向に変化したと推定される。このような結果になった原因として, cilnidipine responder 例には non-dipper 例が少なく dipper 例が多かったことが示唆される。事実, cilnidipine 群 5 例の non-dipper 型患者の中で responder 例は 1 例のみであった。以上の考察から, cilnidipine のような長時間持続型の降圧効果を示す薬剤は dipper 型高血圧患者の治療に適し, responder 例においては血圧概日リズムを正常化の方向に変化させると結論づけることができる。一方, nifedipine-L 投与後の 24 時間 SBP 概日リズムは, 頂位相の変化は認めなかったものの, そのリズム様式が単峰性から二峰性パターンへと変化した。Nifedipine-L 群では Fig. 3 に示すように, 日中と夜間の 2 つの時相で薬剤投与の影響と思われる SBP 下

降が認められ、夜間の SBP 下降のほうが日中の下降より大きかった。それゆえ、この群における薬剤投与後の概日リズムの形成には夜間の SBP 降下の影響が大きく、この効果が二峰性のリズムパターンを形成する原因になったと考えられる。このような概日リズムに与える薬剤効果は、non-dipper 型の高血圧患者に有効であることが推定される。実際 nifedipine-L 群では、26 例の対象例中 6 例が non-dipper 型であったが、そのうち 4 例が responder であった。したがって、nifedipine-L の 1 日 2 回投与の適応症例として、概日リズムが単峰性パターンで夜間血圧が高値を示す高血圧患者が挙げられる。以上より、概日リズムを考慮した降圧治療を行う際には、薬剤投与前の患者個々の概日リズムをもとに時間薬理学的立場に立脚した投与計画を立てることが、降圧療法の質の向上に寄与すると考えられる。

2. 24 時間血圧変動と血圧動揺指数 (FI)

24 時間 SBP の変動の大きさは、高血圧患者の臓器障害の進展に関係することが指摘されている^{6,8)}。血圧変動の増加は、血管運動神経反射の異常や交感-副交感神経緊張のバランス異常を反映する。この考察を支持する事実として、自律神経障害を合併した糖尿病患者では、血圧変動が消失するという報告がなされている⁷⁾。Floras らは、高血圧患者の血圧と脈拍変動に影響する因子について研究した。その結果、血管運動神経反射感受性の減退が血圧変動の主なる決定因子であり、脈拍変動は血圧変動とは関連性がない独立の要因により決定されると述べている⁹⁾。従来の血圧変動の報告を散見すると、24 時間血圧の標準偏差 (standard deviation: SD) を血圧変動の指標に用いている^{6,9)}。しかしながら 24 時間平均血圧の SD を血圧変動の指標とする考え方には、概日リズムの周期構造が反映されていない。我々はこの研究で、24 時間の血圧動揺を表す至適パラメータとして FI を用いることを提案した。血圧動揺指数の概念には、実測血圧値と至適あてはめ曲線との差に加え、概日リズム周期の振幅が含まれている。そのため単なる平均血圧の SD に比較して、24 時間血圧の変動が周期関数算定の過程で算出され、かつ精度の高い指標となると思われる。この研究では、薬剤投与前後の FI は cilnidipine 群で減少、nifedipine-L 群で不変または増加の傾向が認められた。このことは、有意な降圧後の FI は 1.0 近くに収束することが推定される。また、1 日 1 回投与型のカルシウム拮抗薬による降圧後には、血管運動神経

反射や交感-副交感神経のバランス異常が改善される傾向があるということが示唆される。一方、nifedipine-L のような中間時間作動型の薬剤による FI に対する効果については、さらなる検討が必要であろう。Minami らは本報告と同様、cilnidipine ならびに nifedipine-L を高血圧患者に投与し、投薬前後で心拍変動解析を行い、自律神経に与える薬剤効果を検討している¹⁰⁾。その結果、24 時間の自律神経活性に与える cilnidipine の影響は少ないという結論を報告している。しかしながら心拍変動より得られるデータは、心臓の洞結節に対する自律神経の局所制御を示している。これに対し FI は、洞結節を含む全身の神経制御を包括する指標と考えられる。したがって、この研究結果から cilnidipine が自律神経安定化作用を併せもつ薬剤であることを否定できない。

3. 早朝血圧上昇

起床後 3 時間以内に起こる突然の 50 mmHg 以上の血圧上昇は、morning surge と呼ばれ、心血管疾患の発症と密接に関係している⁵⁾。この時間帯に起こる心事故の発生には、交感神経活性の急激な高まりと同時に副交感神経活性の低下があると考えられている。Morning surge の測定法として、夜間血圧の基準値より起床後 3 時間以内に起こる血圧上昇の最高値との較差を記録する方法が一般的である。しかし、早朝血圧上昇が神経反射の異常として発生するのであれば、この時間帯の血圧最大上昇率を測定するのも一方法と思われる^{3,11)}。そこでこの研究では、早朝 SBP の最大上昇率 (単位: mmHg/時) を薬剤投与前後で測定した。その結果は、降圧後両群で小さくなる傾向があり、その程度は cilnidipine 群が nifedipine-L 群に比較して大きかった。加えて cilnidipine 群では、max Δ SBP 発生時の LF/HF 比が有意に減少した。それゆえ cilnidipine の薬理効果として、早朝の交感神経緊張を緩和させ、morning surge を抑制する作用があることが推定される。このような FI と早朝時の心拍変動に対する cilnidipine の効果は、この薬剤が併せもつ作用として実験的に報告されている N-型カルシウムチャネル遮断作用に一部関係していると考えられる²⁾。また、nifedipine-L は早朝の LF/HF 比を有意に増加させた。したがって、nifedipine-L 降圧の早朝自律神経活性に及ぼす作用は、正常化に向かうというより、交感神経緊張の方向に向かうことが示唆される。

結 語

本態性高血圧患者に第2, 3世代のカルシウム拮抗薬を投与し, その前後で以下の項目を検討した。

1) 24時間SBPの概日リズム, 2) 24時間SBPより算定した動揺指数(FI), 3) 早朝血圧と早朝自律神経緊張に対する薬剤効果。その結果, 第3世代のカルシウム拮抗薬(cilnidipine) 1日1回投与は24時間概日リズムを正常化の方向に向け, 24時間ならびに早朝時の自律神経異常改善作用を有することが推定された。第2世代のカルシウム拮抗薬(nifedipine-L)の1日2回投与は, non-dipper型の高血圧患者の概日リズム改善に有用と考えられるが, 早朝時の自律神経異常の改善には関与しないことが示唆された。以上より, 外来時随時血圧にみられる降圧は同様であっても, 各薬剤の血圧日内変動に及ぼす影響は異なる可能性があると考えられた。

謝辞

本研究のデータ解析にご協力いただいた昭和大学藤が丘病院薬局 坂田譲先生, 高田美穂先生に深謝いたします。また, 図表作成にご協力いただいた同病院生理学研究室研究補助員 平川由枝先生に深謝いたします。なお, この研究の一部は, 平成12年度昭和大学共同研究費の補助により行われた。

文 献

- 1) Yoshimoto R, Dohmoto H, Yamada K, Goto A. Prolonged inhibition of vascular contraction and calcium influx by the novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist cilnidipine (FRC-8653). *Jpn J Pharmacol* 1991; **56**: 225-9.
- 2) Fujii S, Kameyama K, Hosono M, Hayashi Y, Kitamura K. Effect of cilnidipine, a novel dihydropyridine Ca^{2+} -channel antagonist, on N-type Ca^{2+} -channel in rat dorsal root ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **280**: 1184-91.
- 3) Mallion JM, Baguet JP, Siche JP, Tremel F, De Gaudemaris RG. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999; **17**: 585-95.
- 4) Shimamoto K, Nakagawa M, Kunimoto S, Kuroda S, Tanaka S, Ohtomo N. The periodic structure of human 24-hour blood pressure investigated by a new method using the maximum entropy spectral analysis. *Hypertens Res* 1993; **16**: 17-23.
- 5) Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995; **8**: 29-33.
- 6) McKinlay S, Foster C, Clark A, Clark S, Kemp F, Denver E, Coats AJS. Increased blood pressure variability during 24h blood pressure monitoring as an early sign of autonomic dysfunction in non-insulin dependent diabetics. *J Hum Hypertens* 1994; **8**: 887-90.
- 7) Ikeda T, Matsubara T, Sato Y, Sakamoto N. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Hypertens* 1993; **11**: 581-7.
- 8) Degaut J-P, Borne P, Linkowski P, Cauter EV. Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension* 1991; **18**: 199-210.
- 9) Floras JS, Hassan O, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988; **11**: 273-81.
- 10) Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Numabe A, Matsuoka H. Comparison of 24-hour blood pressure, heart rate, and autonomic nerve activity in hypertensive patients treated with cilnidipine or nifedipine retard. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; **32**: 331-6.
- 11) Mallion JM, Siche JP, Baguet JP, Noirclerc M, De Gaudemaris R. Respective interest of different ways of appreciation of kinetic and efficacy of three antihypertensive drugs in reference to blood pressure and heart rate variations. *Blood Press Monit* 1998; **3**: 189-94.