

そこで、こうした薬物は降圧薬として使用すべきではないという合意が得られている。

このような分・時間単位の薬効の変動とは別に、降圧薬療法においては、できるかぎり速やかに降圧目標レベルに達することが合併症の予防の観点から求められている⁶⁾。一方、高齢者や臓器虚血をもたらす動脈狭窄病変などを有する高血圧では、あまり速い降圧スピードは、合併症や虚血病変をもたらすと考えられている⁷⁾。これらは、日～週単位の降圧スピードのことである。

したがって、今日、降圧効果の出現経過（最大降圧度と最大降圧に至る時間）を知ることは、降圧療法の質を高めるという観点から重要である。

この最大降圧度と最大降圧に至る経過および最大効果到達時間は、家庭血圧を連日測定することで知りえる⁸⁾。すなわち降圧薬の効果は指数関数的に出現する（図5）。

図6は、現在までに報告されている4つのARBの降圧効果の指数関数分析の成績である。4つのARBの最大降圧効果はほぼ同等であるが、最大効果出現時間はそれぞれ異なる。テルミサルタンが最も早く、8.3日で最大効果が出現する。オルメサルタン、カンデサルタンがこれに続き、ロサルタンが19.2日と、最も最大効果に至る時間が長い。

こうした時間薬理学的指標の臨床応用は、降圧療法の質を高めるものになると思われる。

日内（概日）変動

昼、覚醒時に血圧が高く、夜間就眠時に血圧が低下するのは、正常な血圧の日内変動である。さらにこの日内変動を構成する成分として、覚醒時血圧レベル、夜間血圧レベル、夜間降圧度、早朝血圧レベル、朝晩較差などがあり、それぞれが時間治療の対象となる。

夜間降圧、夜間血圧レベル

夜間血圧レベルが、昼間血圧レベルより10%以上低いものをdipperと定義し、10%未満のものをnon-dipperと定義する。さらにnon-dipperのうち、夜間レベルが昼間レベルより高値を示すものをriserと定義し、dipperのうち夜間レベルが昼間レベルより20%以上降圧するものをextreme-dipperと定義している（図7）。

non-dipper, riserに、標的臓器障害、脳心血管合併症を伴うことや、不良な予後が伴うことは、よく知られた事

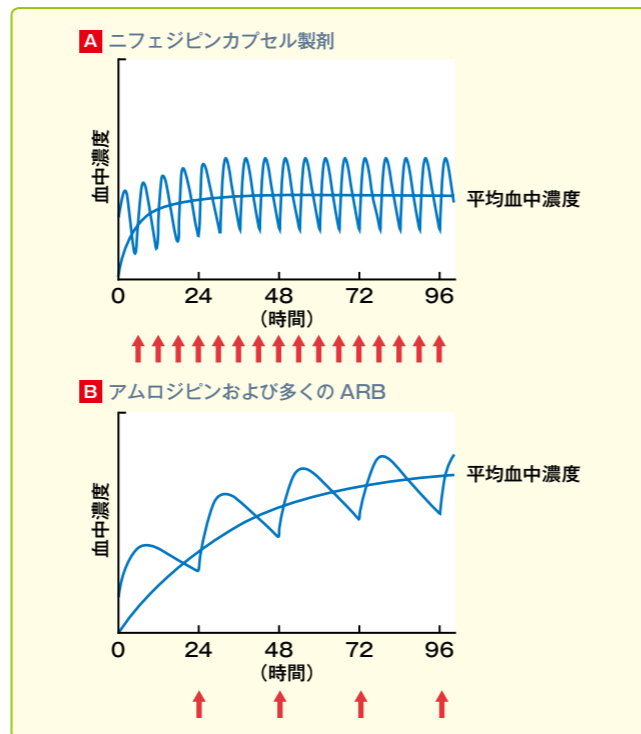


図4 吸収、排泄の速やかな降圧薬と緩徐な降圧薬の血中濃度の推移

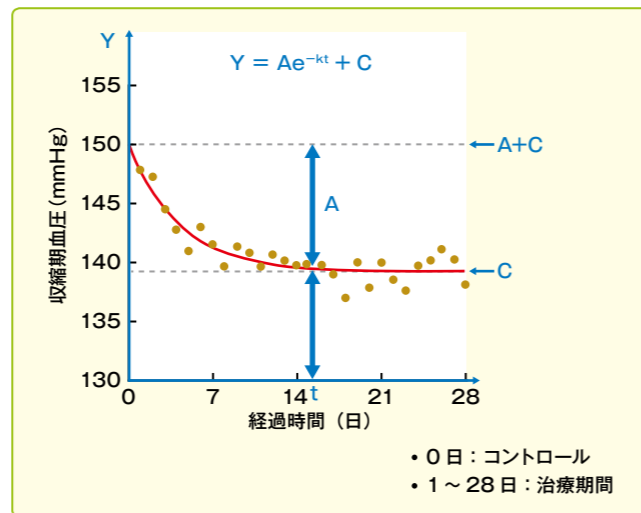


図5 毎日の家庭血圧測定により得られる降圧薬の効果の指数関数フィッティング
Y: 血圧 (mmHg), A: 最大効果 (mmHg), k: 血圧変動速度の定数 (第1病日), t: 安定化までの時間 (日), C: 安定化後の血圧 (mmHg)

実である。このnon-dipper, riserには、臓器障害、脳心血管合併症の原因と、結果の要素がともに存在している。仮に結果であったとしても、それ自身が、臓器障害、合併症の増悪因子となることから、この原因と結果は悪循環を形成することになる。そこで、時間治療の1つの合目的性は、non-dipper, riserを示す高血圧を、dipperを示す正常血圧にすることにある。この際、non-dipper, riserでは、

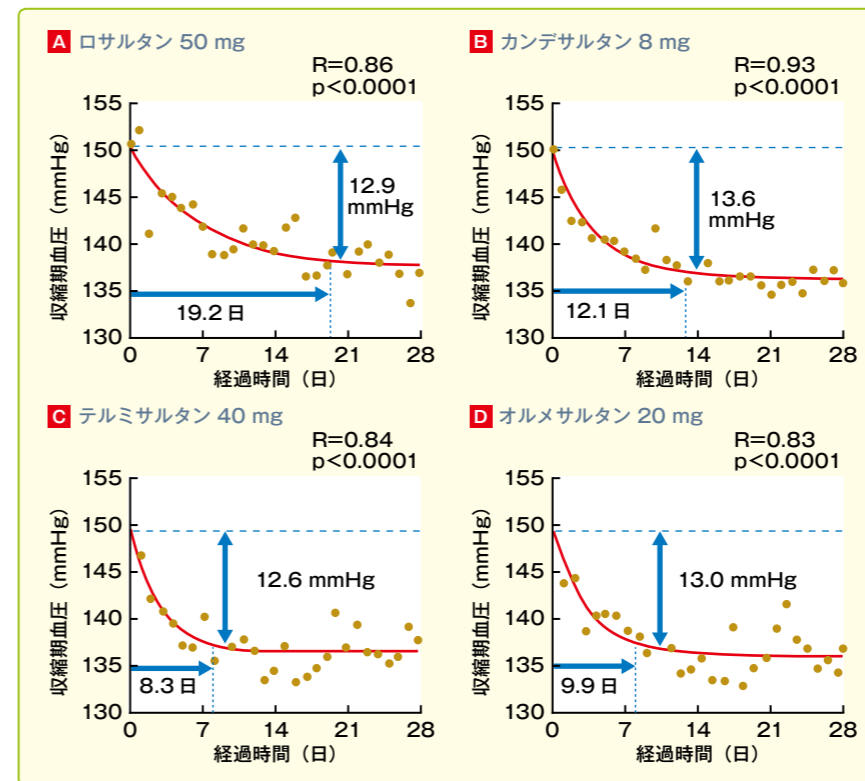


図6 ロサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン1日1回投与時の連日測定した朝の家庭血圧による降圧効果の指数関数フィッティング成績

夜間血圧レベルが、昼間血圧レベルに比べて本来あるべき夜間血圧レベル（dipper）より相対的に高い。この夜間血圧レベルに対する降圧薬治療が、今日的には代表的な時間治療といえる。

夜間血圧レベルが高い状態をもたらす病態生理が、そのままnon-dipper, riserをもたらす病態生理といえる（表5）。またnon-dipper, riserでは、早朝高血圧を伴うことが多い。

non-dipper, riserの病態生理に則した特異的時間治療としては、たとえば、クッシング症候群、原発性アルドステロン症では、副腎腺腫摘出である。これらの病態では多くの場合、血圧日内変動パターンは可逆的である（ただし、罹病期間が長期にわたり、高度な血管合併症が成立してしまったような状況では、可逆的とはいえない）。睡眠時無呼吸症候群では、non-dipper, riser, 早朝高血圧を呈するが、この場合、C-PAPなど睡眠時無呼吸症候群に対する治療で、これらの病的血圧日内変動性は改善する。

夜間血圧の上昇、non-dipper, riserの大きな要因に、腎の水-Na排泄能の低下、減少が考えられている。減少した腎の水-Na排泄能に対し、生体は夜間昇圧により圧利尿をかけ、水-Naの排泄を促すという仮説がある。これ

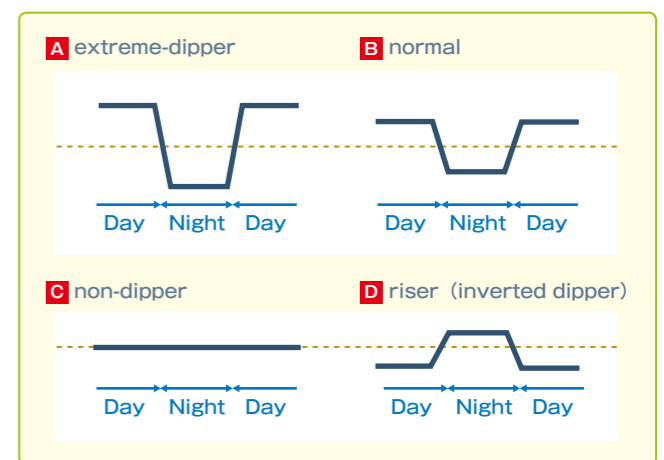


図7 血圧日内変動パターンの諸相

を裏づけるものに、利尿薬の朝1回投与が、non-dipper, riserをdipperにするという事実がある。これは、食塩感受性高血圧を食塩非感受性高血圧にすることであると考えられている。この考えは、大変魅力的で説得力がある。一方で、non-dipper, riserへの時間治療として、非特異的な薬物に依存した降圧治療がある。たとえばnon-dipper, riserの高血圧者に、夜間就眠前中等度の持続時間を有する血管拡張性降圧薬を投与するという方法である。また、本来長時間作用を有するARBやCa拮抗薬を夜、就床前