

時間内科学

大塚邦明
Kuniaki Otsuka

東京女子医科大学東医療センター病院長／内科教授

Clinical Chronomedicine;
Glocalization in Time and Space



中山書店

時間内科学

Clinical Chronomedicine;
Glocalization in Time and Space

大塚邦明

Kuniaki Otsuka

東京女子医科大学東医療センター病院長／内科教授

中山書店

日常生活での血圧が手軽に連続測定できる日を期待して

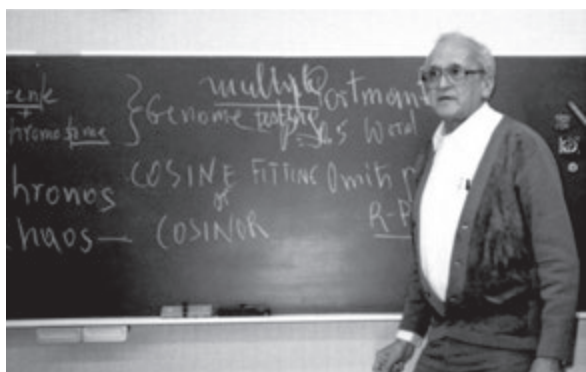
WHO や日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインに、やっと 24 時間血圧記録を推奨する記述が掲載されるようになりましたが、皆さん、もう一度考えてみてください。血圧は今日と明日では異なります。今週と来週ではもちろん違いますし、今月と来月の血圧が同じであるはずがありません。24 時間の記録だけでは不十分なのです。と言っても、長い期間、血圧を測り続けられよいというものではありません。たとえ何年間血圧を測り続けたとしても、ただその平均値を計算するというだけでは、本当の血圧値はみつきません。

私は、大塚邦明博士とともに、もう 25 年間以上も共同して研究を重ねてきました。その結果、WHO や日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインが提唱している、診断方法や高血圧治療のあり方に、大きな誤りがあることに気がついたのです。白衣高血圧や仮面高血圧という概念が提唱され、高血圧診断のあり方が見直されてきてはいますが、十分ではありません。まだまだ数多くの誤りが残されています。高血圧の診断が誤っていれば、誤った治療を重ねてしまうことになります。これほど恐ろしいことはありません。大規模臨床試験の結果も、それが果たして真の成果と言えるのか、疑問を抱かずにはおられません。

それでは、血圧測定値をどのように評価し、高血圧の診断をどのように進めて行けばよいのでしょうか？ その答えは、測るたびに変動する血圧変動のふるまいに隠されています。そこに潜むクロノムを抽出しなければなりません。その手法を私たちは、「クロノミクス」とよんでいます。時間軸（時刻、曜日、季節、年等々）に沿って、数理解析を工夫することが必要です。クロノムを見いだすことさえできれば、高血圧を正しく診断することができます。ついに私たちは心血管疾患等の合併症を起こしやすい、危険な病態を見つけました。それが血圧リズム異常症候群（VVS, vascular variability syndrome）です。

この症候群の確立には、北海道樺戸郡の浦臼町と、高知県土佐郡の土佐町における 10 年を超える追跡調査と、中国山東省済南市、ノルウェーの亜北極圏の町アルタ、ヒマラヤ高原の麓ラダック（標高 3,500 m）などでの、総合的機能評価の調査が必要でした。グローカル（glocal）に調査し、得られた成果を活用することが必要と考えたからです。グローカルとはグローバル（global）とローカル（local）の合成語です。時計遺伝子から人の血圧リズムまで、日本のある地域から世界中の国々まで、平地から高所まで、赤道近辺から亜北極圏まで、そして地球から宇宙規模まで、グローカルな調査こそ大切です。

地球に棲む生物は、数十億年をかけて宇宙のリズムを生命（いのち）の中に刻印しました。サーカディアンリズムがその代表です。一方、地球の自転や、月や太陽の光の影響とは、一見、関係がないようなリズムも、私たちのからだの中には刻印されているようです。7 日のリズム、1.3 年のリズム、あるいは 500 年のリズムなどです。なぜそのようなリズムまでコピーしておく必要があるのでしょうか？ 私はその理由を尋ねるべく、血圧リズムが太陽活動のリズムを反映していることを、くりかえし検証してきました。「時間医学」の究極の秘密がそこにありました。



1988年、東京女子医大東医療センターを訪れ、時間医学とは何かについて講義をする
ハルバーグ教授（67歳）

大塚邦明教授は、この書でこれまでの内科学を、時間医学の視点からみることの重要性を紹介しています。その新しい医学を、「時間内科学」と称することを提唱しています。よりよい健康を維持していくためには、身の周りのことだけではなく、はるか宇宙にも目を向けることが大切です。地球エネルギーの源は太陽です。宇宙環境に適応し、その所産として生体時計を身につけたように、わたしたちは今でも宇宙からの信号を享受しつつ、健康を維持しています。治療よりも予防に重点をおいた医療、すなわちプリハビリテーション（prehabilitation = preserve ability）こそ肝要です。

2012年12月1日

フランツ・ハルバーグ、医学博士、

Franz Halberg, M.D., Dr. h.c. (mult.) :

- Montpellier

- Ferrara

- Tyumen

- Brno

- L'Aquila

- Moscow (People's Friendship University of Russia)

Professor of Laboratory Medicine and Pathology,

Physiology, Biology, Bioengineering and Oral Medicine

Co-director, Halberg Chronobiology Center

University of Minnesota

本推薦文は、ハルバーグ先生から本書の刊行に際してお寄せいただいた推薦の言葉より抜粋・要約したものです。以下のサイトでその full text をご覧いただくことができます。

<http://www.nakayamashoten.co.jp/bookss/define/chronom/index.html>

序章 時間の glocalization と時間構造 1

I 章 時間医学研究の進歩 11

I-1 時計分子の発見と時間医学研究の進歩	13
1 時計遺伝子の clock function	13
地球上に住む生物のすべてにある体内時計 / 13 数十兆の細胞で分子時計が回っている / 14 時計機構は健やかな生存に必須の生理機能 / 15	
2 時計遺伝子の non-clock function	16
時計遺伝子と生活習慣病 / 16 時を刻む仕組みとさまざまな生理機能 / 17	
I-2 視交叉上核と松果体	20
I-3 食の生理と病態の時計機構	21
1 代謝を調節するサーチュインと時計機構	21
2 食のリズムを調節する時計機構	22
3 時間栄養学とは？	24
時計機構への影響は朝食が最も強い / 24 空腸の刺激とサーカディアンリズム / 25	
4 不眠がもたらす肥満・メタボリックシンドローム	25
メラトニンと時計機構とのクロストーク / 25	
I-4 時計機構のエピジェネティクス	26
CLOCK と SIRT1 の相互作用とサーカディアンリズム / 26	
I-5 時間医学研究の進歩と疾病発症のリズム	28
1 心血管系事故に見られる日内変動	28
2 早朝に心血管系事故が発症しやすい原因	30
3 モーニングサージに焦点を当てた時間治療	31
4 疾病発症の時間構造	31
I-6 時間医学研究のためのリズム解析法	35
1 周期の解析手法	35
ダブル・プロット法 / 35 スペクトル解析法 / 35	
2 リズム (位相と振幅) 解析手法	35
最適余弦曲線の当てはめ法 / 35 コサイナー法 / 39 MemCalc 法 / 40	
クロノデスム (chronodesm) / 40	
3 ポリグラフ解析	40
4 非線形解析	41
5 その他の解析法	41

II-1	24 時間血圧記録の有用性と限界	48
	携帯型長時間自動血圧計の普及 / 48	
1	24 時間血圧計の有用性	48
2	24 時間血圧計の使用法	49
3	24 時間血圧計の限界と 7 日間連続 24 時間血圧記録の推奨	49
II-2	血圧サーカディアンリズムを統括する時計遺伝子	50
	血圧リズムをつくりだす時計遺伝子 / 50	
II-3	血圧サーカディアンリズムをととのえるアルドステロン	53
	高アルドステロン血症の原因となるもの / 53	
II-4	時計遺伝子による時刻の設定と血圧リズム管理	54
	E-box, D-box, RRE という制御配列をハブとする 3 つのネットワーク / 54	
II-5	血圧サーカディアンリズムの 4 要素	58
	なぜ、7 日間連続の 24 時間血圧記録が必要か? / 58	
II-6	血圧日内変動とクロノデスム	61
	高血圧診断と 24 時間の時間軸 / 61	
1	正常血圧の例	62
2	早朝高血圧の症例	63
3	軽症高血圧の症例	63
4	中等症高血圧の症例	64
5	ノンディッパー型重症高血圧の症例	65
6	エクファジア型血圧リズム異常の症例	65
7	チャット型正常血圧の症例	67
8	チャット型高血圧の症例	67
II-7	血圧サーカディアンリズムの over-swinging (CHAT)	68
	血圧変動幅の正常域を上回る場合 / 68	
II-8	Vascular Variability Syndrome (VVS) の提唱	72
	時間医学からみた血圧リズム異常症候群 / 72	
II-9	血圧変動にみられる多重の時間構造	75
	生命と環境との相互作用の力学を解説する / 75	
II-10	時間診断の立場からみた高血圧の時間治療	76
	3,000 例を超える 24 時間血圧記録の解説 / 76	
1	クロノデスムを用いて評価する高血圧の時間診断と治療効果の評価	77
2	同じ薬でも大きく違う降圧効果	78
3	24 時間血圧を用いた降圧薬治療の時間診断	80
4	7 日間連続 24 時間血圧でみた高血圧の診断と治療	82

Ⅲ章 時間診断に基づく高血圧の時間治療

91

Ⅲ-1 血圧モーニングサージの時間治療	92
高血圧治療のキーワード／ 92 投薬時間とその治療効果／ 93	
1 ペリンドプリルの M/E 比研究	94
早朝高血圧の時間治療／ 94	
2 ベニジピンの M/E 比研究	95
心拍のゆらぎを改善，睡眠の質を高める／ 95	
3 バルサルタンの M/E 比研究	96
早朝高血圧，血圧リズム，抑うつ気分が改善／ 96	
Ⅲ-2 血圧ノンディッパーの時間治療	98
ノンディッパー型高血圧と生活改善／ 98	
1 睡眠時無呼吸とノンディッパー	98
睡眠時無呼吸症候群の半数がノンディッパー／ 98	
2 ノンディッパーを改善するカルシウム拮抗薬	101
適切な血圧のゆれに回復させるベニジピン／ 101	
3 ノンディッパーを改善する少量の降圧利尿薬	103
4 ノンディッパーを改善する直接的レニン阻害薬	103
夜間高血圧，早朝高血圧に有効／ 103	
5 ノンディッパーを改善するアルドステロン拮抗薬	105
血圧サーカディアンリズムを調整する役割／ 105	
6 ノンディッパーを改善するメラトニン受容体作動薬	107
自律神経が安定し，自然な眠りがもたらされる／ 107	
Ⅲ-3 7 日間連続 24 時間血圧でみた高血圧の日差変動	109
仮面高血圧・間歇性高血圧・持続性高血圧／ 109	
Ⅲ-4 7 日間連続 24 時間血圧でみた夜間血圧下降度の日差変動	112
高齢者であるほど大きい日差変動／ 112	
Ⅲ-5 仮面ノンディッパーの時間治療	114
ノンディッパーをディッパーに改善する降圧薬／ 114	
1 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) と少量の降圧利尿薬との合剤	116
降圧持続時間を長くするのに有効な合剤／ 116	
2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) とカルシウム拮抗薬の合剤	116
難治性高血圧にも有効な組み合わせの合剤／ 116	
Ⅲ-6 仮面モーニングサージの時間治療	119
1 血圧モーニングサージに観察される 1 週間のリズム	119
2 血圧のマンデイ・モーニングサージ	120
外気温は本当に血圧に影響を及ぼすか？／ 120	
3 マンデイ・モーニングサージの治療法	121

Ⅲ-7 血圧 Winter サージの時間治療	122
1 疾病発症にみられる多重の時間構造	122
2 冬季高血圧の時間治療	123
Ⅲ-8 Vascular Variability Syndrome (VVS) の時間治療	125
1 VVS の診断基準	125
血圧リズム異常症と血圧リズム異常症候群	125
2 チャットを改善する 朝食後の服薬	128
3 チャットを改善する 1 日 1 回 (08:00) の服薬	128
4 チャットを改善するカルシウム拮抗薬ベニジピン	129

Ⅳ章 糖尿病の時間治療 135

Ⅳ-1 自律神経中枢としての視床下部視交叉上核	136
1 自律神経制御中枢としての視床下部視交叉上核	136
自律神経活動をつかさどる体内時計の分子機構	136
2 視床下部視交叉上核への入力と出力	138
VIP ニューロンと VP ニューロン	138
Ⅳ-2 血糖を調節する視床下部視交叉上核	139
生活習慣病を抑制する中枢神経の働き	139
Ⅳ-3 CGMS による血糖の 48 時間連続記録	140
1 血糖の 48 時間記録と心拍・血圧変動の 24 時間記録	142
2 血糖変動にみられる $1/f^2$ ゆらぎ	155
3 血糖変動の DFA 解析	165
血糖変動の時系列データにみられる複雑性	165
Ⅳ-4 不眠と糖尿病	168
睡眠時間と睡眠の質は糖尿病発症の要因	168
Ⅳ-5 視床下部視交叉上核とは異なっていた空腹中枢の所在	170
ラットを用いた実験による給餌予知現象	170
Ⅳ-6 糖尿病の時間治療—これからの治療のあり方は？	171
時計機構の乱れとメタボリック症候群	171
中枢時計とは別の仕組み	171
で時を刻む肝細胞や脂肪細胞の時計機構	172
血糖調節系としての多	172
重のフィードバック機構	173

V章 時間薬理という考え方と時間治療 179

生体の薬物感受性と薬物活性のサーカディアンリズム	180
V-1 気管支喘息の時間治療	187
テオフィリンとステロイドホルモンの効果的な投与法	187

V-2	骨粗鬆症の時間治療	187
	骨形成がさかんな夜間の投薬が効果的／187	
V-3	脂質異常症の時間治療	188
	脂質異常症治療薬は生体リズムにも影響／188	
V-4	関節リウマチの時間治療	189
	炎症性サイトカインが増加し始める時間帯の投薬がより有効／189	
V-5	神経内科疾患の時間治療—多発性硬化症を考える	190
	ステロイドの夜間投与は治療効果に優れ、副作用も少ない／190	

VI章 抑うつ時間の時間治療 193

VI-1	視床下部視交叉上核と辺縁系	195
	時計遺伝子と気分障害／195	
VI-2	抑うつ気分を調節する時計機構	196
	生活リズムの異常が抑うつ気分をもたらす／196	
VI-3	うつ病発症を説明するビート仮説	201
	うつ病発症時のリズム性／201	
VI-4	生体リズムの改善と抑うつ時間の時間治療	202
	新たな時間療法を求めて／202	

VII章 癌の時間医学と時間治療 205

VII-1	生体リズムの乱れと発癌	206
	時計機構の消失と細胞周期異常／206	
VII-2	Sirtuins と時計機構	207
	発癌の抑制と促進の二面性／207	
VII-3	癌の時間治療	208
	癌細胞を効率よく死滅させるために／208	

VIII章 急死の時間治療 213

VIII-1	心拍変動のクロノミクス	214
	生命と環境との相互作用の力学を解説する／214	
1	心拍変動と疾病予後・生命予後	217
2	心拍変動の circadian rhythm と morning vulnerability	217
	非線形解析とフラクタル解析／217 フラクタル性をみる DFA／219	
	非線形性をみる MSA／220	
3	約12時間のリズムと約8時間のリズム	222

「朝時計」・「夜時計」の仕業／ 222	非線形であることを意味する約 8 時間の周期／ 224
VIII-2	視床下部視交叉上核による ultradian rhythm 調節 225 SCN と短期性リズム／ 225
VIII-3	心拍変動の circaseptan rhythm と circannual rhythm 226 7 日周期と 3.5 周期のリズムの比較／ 226
VIII-4	急死のトランスアニュアルリズム 228 心事故発症の多重の時間構造／ 228 「古の道を執りて以て今の有を御す」／ 231 突然死と生命のリズム／ 232
VIII-5	時間宇宙生物学 chronoastrobiology という考え 234 目に見えない情報への気づきとは？／ 234 生体に及ぼす地磁気擾乱の影響／ 235 18 例の地磁気「擾乱日」と「静穏日」／ 237 応答反応性の有無／ 240 地磁気から心拍変動へのコヒーレンス解析／ 242 地磁気受容器がヒトに備わっているか？／ 245
VIII-6	CME (coronal mass ejection) とラダックの洪水 247 2010 年 8 月、太陽が爆発した／ 247 高所に棲む人々の生体リズム／ 250 総合的に評価し、定量的に表現する指標／ 251 太陽－地球－ヒトとの相互連関の考察／ 256 被災地で記録された 2 年間の気象データの解析／ 257 洪水と太陽爆発のエピソード／ 261 1/f ゆらぎ特性が消失し、白色ゆらぎに／ 262

IX章 時間内科学におけるメラトニン治療への期待 273

IX-1	メラトニンの発見と時間医学 274 脳の中樞時計に作用するメラトニン／ 274
IX-2	夜間高血圧を予防するメラトニン 275 不眠と生体リズム異常、生活習慣病／ 275
IX-3	心筋梗塞を予防するメラトニン 277 心筋を保護するラジカル・スカベンジャー／ 277 メラトニンの不足と心血管系疾患／ 278
IX-4	脳梗塞を予防するメラトニン 280 急性期脳梗塞患者とメラトニンの低下／ 280
IX-5	メラトニン受容体作動薬ラメルテオン 282
IX-6	認知障害を改善するメラトニンとラメルテオン 283 1 認知症と心拍変動 283 心臓病と認知機能障害・認知症とのかかわり／ 283 高齢者地域住民の認知機能に関与する生活習慣と心機能／ 284 認知機能障害と心血管系事故／ 290 2 認知障害を改善するメラトニンとラメルテオン 291

X章 体内時刻とこれからの時間治療 297

- X-1** 生体リズムの乱れとは 298
多重のリズム機構の乱れ / 298
- X-2** 体内時刻を診断する 299
私たちの身体は今何時をさしているのか? / 299 メタボロミクスによる体内時刻測定法 / 300
- X-3** 生体リズムを改善するために必要な生活習慣の工夫 302
生体リズムの乱れを直す基本3要素 / 302 生体リズムの乱れを整える補助5要素 / 304
- X-4** 生体リズムを治すと病気も治る? 304
概日リズムの正常化と病態の治療 / 304 時間治療の有効性を示唆する報告 / 306

終章 生命とは何か? 309

「生命とは何か?」という遥かな問い / 310 時間生命倫理学, 時間宇宙生物学の確立 / 311 多重の時間構造としてのリズムと広大な環境への洞察 / 312 時間医学とフィールド医学を求めて…… / 313

参考図書 315

索引 317

II-2

血圧サーカディアンリズムを統括する
時計遺伝子

血圧リズムをつくりだす時計遺伝子

高血圧が発症する背景の一つには、生活リズムの乱れがある。最近の研究から、昼間高く夜低いという血圧のサーカディアンリズムも、時計遺伝子が統括していることがわかってきた。血圧リズムをつくりだす時計遺伝子について少し紹介しておきたい。

血圧のリズムをつくりだす時計遺伝子についての研究は、時計遺伝子の変異マウスや、時計遺伝子をノックアウトしたマウスを観察することに始まった。1993年、Lemmerら¹⁾が作成した transgenic TGM (mREN2) 27 高血圧ラットでは、血圧の概日変動が身体活動量の概日周期の頂点位相から約12時間ずれた血圧日内変動（すなわち、活動時間帯に血圧が最低となり、睡眠時間帯に最大となる）を呈する。Lemmerら¹⁾は、マウス唾液腺 *Ren-2* レニン遺伝子をラットのゲノムに組み込んだ TGR (mREN2) 27 ラットを作成し、その血圧の概日リズムを評価した。これまでに知られていた幾種かの高血圧モデルラット、たとえば SHR では、血圧と心拍数の概日変動のピークは活動リズムのピークと一致して夜間（3 a.m.）に認められる。一方、トランスジェニック TGR (mREN2) 27 高血圧ラットでは、心拍数概日リズムのピークは夜間に認められるものの、血圧概日リズムのピークは休息時間帯の正午に認められた。この遺伝子組み換えラットで観察された所見は、血圧リズムは必ずしも活動量の多寡に依存しているのではなく、生体時計の指令に従って変動していることを示唆している。

1998年、Witteら^{2,3)}はこの高血圧ラットの SCN と血圧日内変動との関連を検討した。活動量のサーカディアンリズムとは相反する昼夜逆転の血圧概日リズムが、SCN 破壊により消失することを観察し、生体時計に依存するリズムであることを証明した。しかし、TGR (mREN2) 27 ラットにおける血圧概日リズムの異常に、時計機構の異常がどのように関与しているのかについては、いまだ明らかではない^{4, 5)}。

TGR (mREN2) 27 ラットは、non-dipper（いわゆる、riser）型血圧の動物モデルである。Monosikovaら⁶⁾の検討では、レニン・アンジオテンシン系が up-regulate されており、血漿レニン活性が高かった。これらの知見をもとに Lemmer は、血圧の概日リズムの発現には、3つの血圧調節系が関与していると提唱している。すなわち、RA系、自律神経系、時計機構の3つである（図25）。

Monosikovaら⁶⁾は、時計機構の関与を明らかにする目的で、TGR (mREN2) 27 ラットの末梢時計遺伝子を徹底的に調査した。いずれの脳内神経核においても、*Per2* と *Bmal1* の概日リズムに対照ラットとの違いは認められなかった。唯一、延髄最後野（area postrema）においてのみ、遺伝子発現の位相に異常がみられ、*Per2* は位相が後退、*Bmal1* は位相が前進していた。

一方、TGR (mREN2) 27 ラット研究とは独自に、血圧概日リズムの異常と時計遺伝

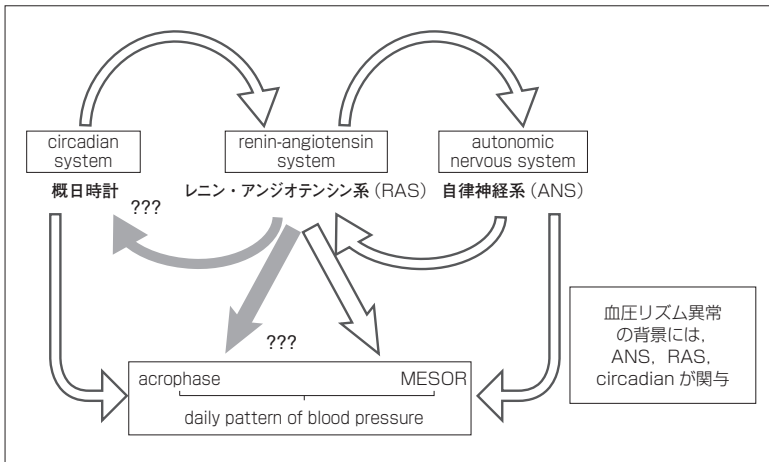


図25 血圧の概日リズムを調整する3つの血圧調節系

ドイツの Lemmer は、血圧に日内リズムがみられる背景には、RA 系、自律神経系、時計機構の3つの調節系が関与していると考え、このモデルを提唱した。しかし、Kunieda らの報告 (Circ Res 2008 ; 102 : 606-614) もあり、著者は、一酸化窒素 (NO) 調節系を加えた4つの調節系が血圧リズムを創出していると考えている。

子との関係を調査したいくつかの論文がある。視床下部視交叉上核（中枢時計）を破壊すると、血圧のリズムも消えることが知られていたが、2007年、*Bmall* をノックアウトしたマウスや、時計遺伝子 *Clock* に変異があるマウスでは、血圧値や血漿カテコラミン濃度が低く、ストレス応答としての血圧変動性が小さく、そして血圧の概日リズムがみられないことが報告された。

Curtis ら⁷⁾ の報告では、*Bmall* 遺伝子欠損マウスでは、活動期・休息期の血圧はいずれも低下し、なかでも活動期の血圧低下が大きく、低血圧型の血圧サーカディアンリズム異常が観察された。心拍サーカディアンリズムも消失していた。このマウスでは、血中カテコラミンの合成や代謝機構に変化がみられ、カテコラミン濃度が、活動期・休息期とも著しく減少していた。交感神経と副腎機能の働きが低下していることが、血圧リズム消失の原因であると考えられる。*Bmall* ノックアウトマウスでは、血圧リズムの異常とともに血栓形成のサーカディアンリズムが著しく乱れていた。

最近、*Bmall* の調節に、核内受容体がかかわっていることが明らかにされている。核内受容体は、体内時計と密接に連携していろいろな分野で生命活動を維持しており、時計遺伝子の一つであると認識されている。PPAR- γ を特異的にノックアウトしたマウスは、脂質異常症や糖尿病になるだけではなく、血圧サーカディアンリズムにも乱れが観察される。核内受容体の一つである PPAR- γ はそのターゲット遺伝子である *Bmall* の転写を調節し、血圧変動にサーカディアンリズムをもたらしている。それゆえ PPAR- γ ノックアウトマウスでは、血圧サーカディアンリズムにも異常がもたらされるのであろうと推察されている。

Curtis ら⁷⁾ は、*Clock* 遺伝子変異マウスについても、血圧概日リズムを検討し、休息期の血圧が高くなる (non-dipper) こと、心拍数は低下し、心拍数の概日リズムも消失することを観察している。圧受容器反射感受性 (BRS) の低下が関与していると推察される。*Bmall* 遺伝子欠損マウスでは、CA 産生にかかわる酵素の発現が低下し、血中 NE と E が低くなり、その概日リズムは消失するが、*Clock* 遺伝子変異マウスでは、血中 NE と E のレベルに変化なく、その概日リズムも保たれている。

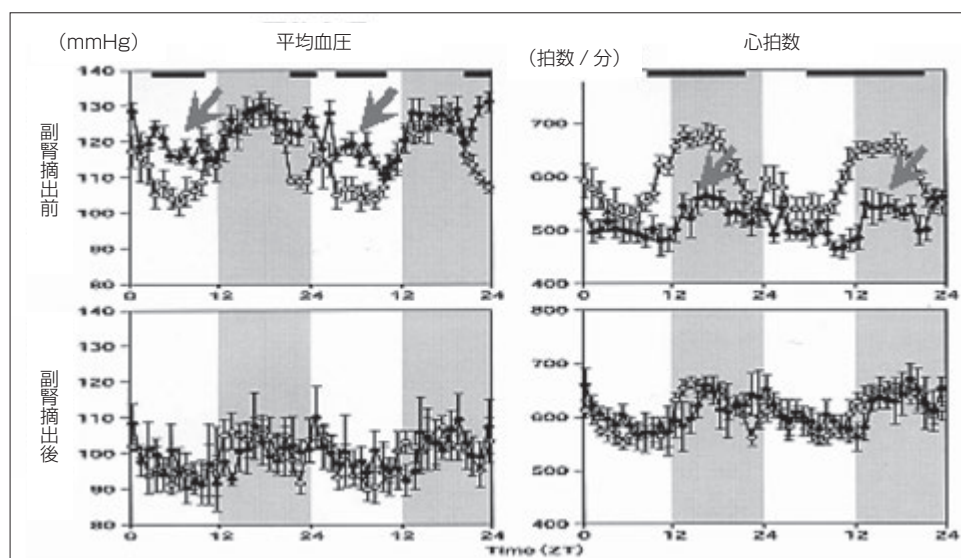


図 26 時計遺伝子 *Clock* が関与する non-dipper 型の血圧リズム

Clock 遺伝子変異マウスでは、血圧と心拍の概日リズムの振幅が低下し (non-dipper)、位相が後退する。副腎摘出手術により、振幅の低下は消失するが、位相の後退は継続する。すなわち副腎は、血圧・心拍概日リズムの振幅を規定する因子であるが、位相の決定には関与しない。時計遺伝子 *Clock* は、non-dipper 型の血圧上昇と、心拍数の低下に関与している。

(Sei H, et al. Endocrinology 2008; 149: 3576-3580⁸⁾ より)

Sei ら⁸⁾ も、*Clock* 遺伝子変異マウスの血圧と心拍の概日リズムを検討し、*Clock* 遺伝子変異マウスでは血圧の振幅が低下し、non-dipper を呈すること、血圧概日リズムの位相が後退することを見いだした (図 26)。副腎摘出手術により、血圧振幅の低下と non-dipper は回復したが、位相の後退は継続した。すなわち、副腎は血圧・心拍概日リズムの振幅を規定する要因ではあるが、位相の決定には関与していないと考察している。さらに Sei ら⁸⁾ は、*Clock* 遺伝子変異マウスで、血漿中のアルドステロン濃度が低いことを見だし、それが位相の後退に寄与しているのであろうと推察している。

Curtis らの報告も、Sei らの報告も、時計遺伝子 *Clock* の欠如が、non-dipper 型の血圧上昇をもたらしていることを示した。2009 年 Anea ら⁹⁾ は、血圧の概日変動を規定している主たる要因は、NO-*Bmall*/*Clock* 系であると考察した上で、*Bmall* 遺伝子欠損マウスおよび *Clock* 遺伝子変異マウスでは、概日リズム障害に伴い血管内皮機能異常が生じ、それが原因で著しい病的リモデリングが誘導され、心脳血管病が発来すると論じている。

一方、Kunieda ら¹⁰⁾ は、若年ラットに観察される dipper 型血圧概日リズムは、NO 産生阻害薬 (L-NAME) の投与により消失すること、高齢ラットにみられる non-dipper 型の血圧概日変動は、NO ドナー (GSNO) の投与で改善すること、一方、*Bmall* 欠損マウスにみられる non-dipper は、NO ドナー (GSNO) の投与では改善されないことから、*Bmall* 欠損マウスにみられる non-dipper は、NO 産生とは別の要因によることが推察される。確かに NO は時計蛋白 PER2 の発現を促進する作用を有してい

るが、*Per* 遺伝子変異マウスは、血圧の概日リズムに異常を認めない。

これまでの研究成果から、

- ①睡眠中に低く活動時に高いという血圧サーカディアンリズムの発現には、交感神経（昼間の血圧上昇）・副交感神経（夜間の血圧低下）という自律神経系が関与すること。
- ②レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系も血圧リズムの発現の一翼を担っていること。
- ③ non-dipper 型の血圧リズム異常には、時計遺伝子（なかでも *Bmal1* と *Clock*）の関与が大きいこと。
- ④ *Per2* の関与があるのかもしれないが、その程度は小さいこと。
- ⑤一酸化窒素（NO）が時計遺伝子（*Bmal1* と *Clock*）と独立に、あるいは協調しつつ、血圧リズムの表現に決定的な役割を担っていること、が結論される。

（文献は 87 頁）

II-3

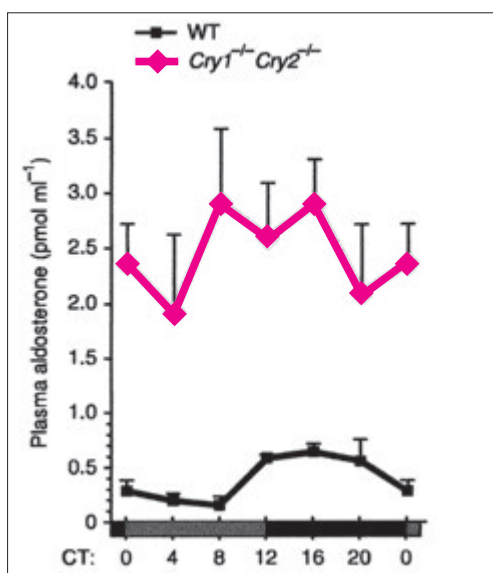
血圧サーカディアンリズムをととのえるアルドステロン

高アルドステロン血症の原因となるもの

2010 年、岡村ら¹⁾は、時計遺伝子 *Cry1* と *Cry2* のダブルノックアウトマウスをつくり、そのマウスが食塩感受性の高血圧を呈すること、その背景には高アルドステロン血症があることを発見した（図 27）。そして高アルドステロン血症は、アルドステロン産生酵素 Hsd3b6 が過剰に産生されていることが原因であることを見いだした。すなわ

ち、時計遺伝子 *Cry* には、酵素 Hsd3b6 の産生量と産生の概日リズムを調整する働きがあり、*Cry1* と *Cry2* をダブルノックアウトすることにより、Hsd3b6 が 1 日中大量に産生されることになる。その結果、その Hsd3b6 がアルドステロンを大量に産生し、サーカディアンリズムがみられない食塩感受性の高血圧を呈することになると推察した。

この推論を確認するために岡村らは、時計遺伝



【図27】 時計遺伝子 *Cry* を失ったマウスにみられる血中アルドステロンの過剰な増加

時計遺伝子 *Cry* を失ったマウスでは、アルドステロンの濃度が著しく高い。なぜなのであろう？ 京都大学の岡村均教授らの研究から、アルドステロンを分泌させる酵素（Hsd3b6）が過剰に増え、昼夜を問わずアルドステロンを放出し続けていることが明らかにされた。

ヒト副腎皮質細胞 NCH-H295R 細胞を用いた ELISA 法。各 Ca 拮抗薬添加 10 分後に 100 nM Ang II を添加して、24 時間後に培養液中のアルドステロン濃度を測定した。各薬剤の作用を 100% で表示した。

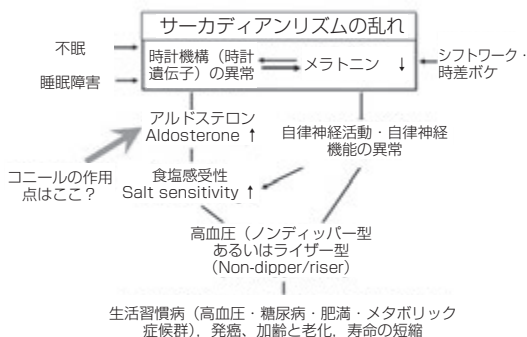
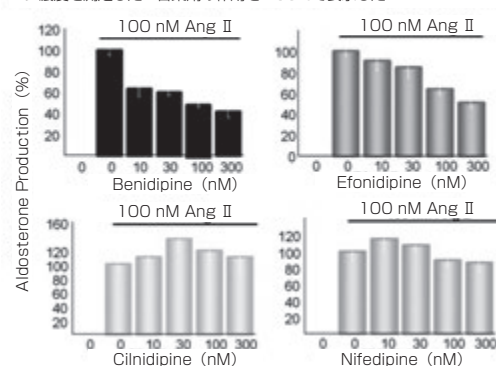


図 28 アルドステロン過剰分泌を抑え、血中アルドステロン濃度を適切に調節するベニジピン

図左は、アンジオテンシン刺激により分泌されるアルドステロンへの、4 種類のカルシウム拮抗薬の効果を比較したもの。アルドステロン分泌を抑制する効果は、ベニジピンとエホニジピンにのみ認められている (Akizuki O, et al. Eur J Pharmacol, 2008 ; 424-434)。

カルシウム拮抗薬ベニジピン (商品名コニール) には、乱れた血圧リズムを調整し、正常のサーカディアンリズムに改善する作用がある。ベニジピンが、アルドステロン過剰分泌を抑え (図左)、血液中的のアルドステロン濃度を適切な量に調節する作用がある (Kario K, J Am Soc Hypertens 2011 ; 5 : 354-358) (図右)。

子 Cry ノックアウトマウスにアルドステロン拮抗薬 (エプレレノン) を投与してみた。予想どおり血圧は劇的に下降し、血圧サーカディアンリズムも回復した。岡村らのこの実験結果は、血圧サーカディアンリズムの発現にアルドステロンが大きく関与していることを示している。以来、アルドステロンが大きく注目されるようになった。たとえばカルシウム拮抗薬ベニジピン (商品名コニール) には、non-dipper を dipper に改善し、CHAT (over-swinging) を正常振幅に改善する効果がある (第 III 章 2 項参照)。その理由として、ベニジピンには、アルドステロン過剰分泌を押さえ、血液中的のアルドステロン濃度を適切な量に調節する作用があるためと考察されている (図 28)。

(文献は 87 頁)

II-4

時計遺伝子による時刻の設定と血圧リズム管理

E-box, D-box, RRE という制御配列をハブとする 3 つのネットワーク

時計遺伝子研究が進み、今では、時計機構のほぼ全貌が明らかにされている。すでに紹介したコアループを中心に (第 I 章第 1 項参照)、複雑な転写・翻訳のネットワークが形成され、概日振動が作りだされている。ここにその概略を紹介し、知識の整理を行っておきたい。そのうえで時計遺伝子機能を欠損させることで、血圧サーカディアン

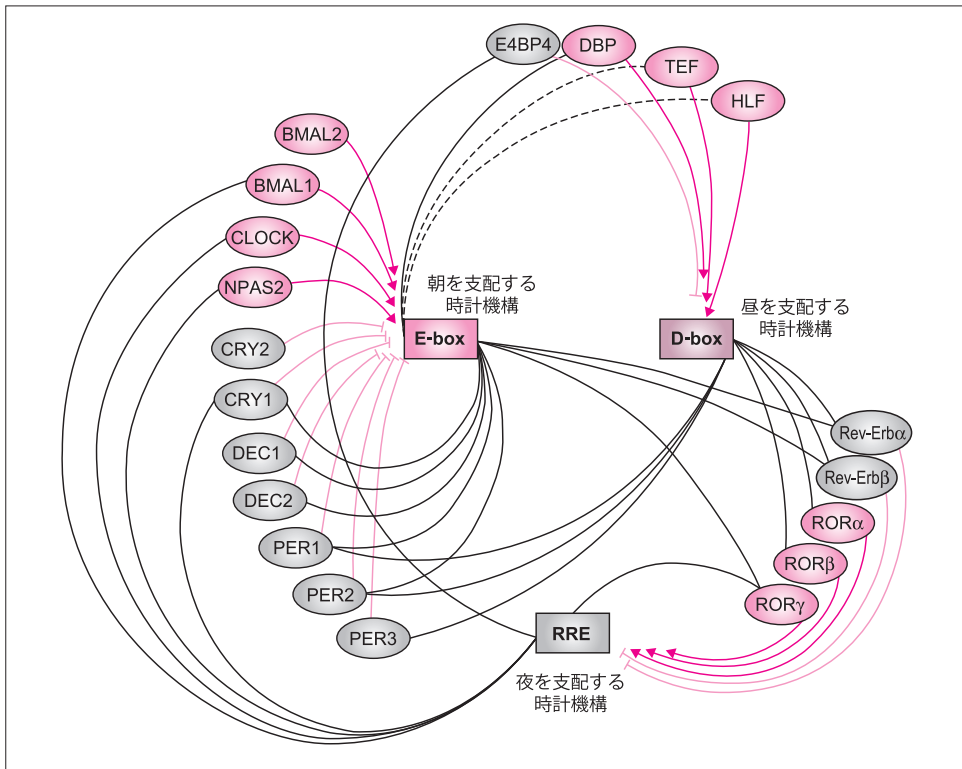


図 29 生体時計の転写ネットワークにみられる複雑性

Bmal1 はその上流に ROR responsive element (RRE) をもち、ROR による転写促進と REVERB α による抑制の二重支配を受ける。*Bmal1* の転写を抑制する *RevErb α* が *Per* や *Cry* 同様に E-box による転写調節を受けるため、*Per* ループ（コアループ）と連動した分子ループ（*Bmal* ループ）により *Bmal1* は *Per* と逆位相のリズムを生じる。

Dec1、*Dec2* は上流に E-box をもち、転写産物 DEC1、DEC2 が CLOCK/BMAL1 による自身の転写を抑制する自律発振フィードバックループを形成すると同時に、*Per1* 上流の E-box に結合して転写を抑制するという相互連動分子ループを形成する。中核となるコアループと、それを補完する複数の転写調節ループが細胞内で概日リズム発振に関与することにより、リズムの高振幅化、安定化、高精度な位相調節を可能にしている（本間さと。主時計－視交叉上核を中心に。海老原史樹文，吉村 崇編。時間生物学。化学同人；p.58-59）。

(Ueda HR, Hayashi S, Chen W, et al. Nat Genet 2005 ; 37 : 187-192¹⁾ より一部改変)

リズムにどのような変化が生じるかをまとめておきたい。

サーカディアンリズムをつくりだす生体時計は、時計遺伝子とよばれる一連の遺伝子群で構成されている。E-box、D-box（DBP 応答配列）、RRE（REVERB 応答配列）という 3 つの制御配列をハブとして、複数の遺伝子が複雑に連関し、ネガティブフィードバックに基づいた発振（時を刻む仕組み）システムを形成している¹⁾（図 29）。時間遅れ τ を設定することで振動を繰り返し、その周期長を決定している。時計遺伝子から時計蛋白への転写が進み、時計蛋白が生成され増えてくると、その時計蛋白が、時計遺伝子の発現と転写を抑制する（すなわち、ネガティブフィードバック）²⁾。時計遺伝子発現のピークと、時計蛋白がフィードバックをかけ始める時間との間に、適切な時間遅れを設定しているところに、このループの真髄がある。多重に構成されるネガティブフィードバックループと、ある値に設定された時間遅れ τ という 2 つの設計図をもとに、一定

IV-2

血糖を調節する視床下部視交叉上核

生活習慣病を抑制する中枢神経系の働き

視床下部視交叉上核は、サーカディアンリズムの体内時計として機能する以外に、自律神経制御中枢として機能し、血圧・心拍等の循環系や、血糖・脂質等の代謝系を調節している。最近、中枢神経系が、神経・内分泌・免疫系の統括的調節中枢として働くことにより（neural-endocrine-immune complex）、糖尿病をはじめとする生活習慣病の発症を抑制している（brain-to-immune modulation）との考えが論じられてきたが^{1~3)}、視床下部視交叉上核がその中心的役割を担っていた。

永井らは、延髄に入力した情報は、最終的に SCN にまで伝えられ、SCN はその情報を、その他の体内外の環境情報と統合して、体内時計の時刻に依存した自律神経活動の変化を引き起こし、エネルギー代謝を調節すると考えている^{4~6)}。たとえば、ラットにアディポネクチンを全身投与すると、体内時計の時刻に依存して腎交感神経活動が亢進し、血圧が上昇する⁷⁾。あるいはレプチンを全身投与すると、時刻に依存して白色脂肪組織の交感神経活動が亢進し、脂肪分解が亢進し遊離脂肪酸が増える。いずれも SCN を電氣的に破壊することで、この効果は消失する⁸⁾。視交叉上核は、自律神経制御中枢として機能し、血糖・脂質等の代謝や血圧・心拍等の循環を調節している。

時計機構としての機能も、糖尿病の発症に関与している。

ヒトにおける検討では、5,089 人の非糖尿病および 2,385 人の糖尿病を有するアジア人を対象に行ったゲノムスキャンによりメラトニン受容体 1B（MTNR1B）の SNP が空腹時血糖の上昇および 2 型糖尿病のリスク増加と関連していることが報告された^{9, 10)}。メラトニンを介するサーカディアンリズムの異常と糖尿病発症との関連も最近のトピックの一つである。

血糖を調節する時計機構は、中枢時計とともに末梢時計における組織特異性時計遺伝子のかかわりが注目されるようになった¹¹⁾。糖尿病モデル（KK-Ay）マウスでは、脂肪組織や肝臓に存在する末梢時計の時計遺伝子に異常がみられるという¹²⁾。ヒトでも、2 型糖尿病患者の白血球に発現している時計遺伝子 m-RNA の日内変動が調査された。2 型糖尿病患者では、BMAL1, PER1, PER3 の発現が減少しており、その発現量と HbA1c との間に負の相関があることが報告された¹³⁾。

ヒトを対象とした研究は、まだまだ数少ない。時計機構と糖尿病との関連が、ヒトにおいて実証される日が訪れるのも、さほど遠くはないように思われる。

（文献は 175 頁）

IV-3

CGMSによる血糖の48時間連続記録

ヒトの身体の各種の生理機能の変動は、狭い範囲内で一定になるように維持されているが、その範囲内で、ある一定の周期でからだの働きを変動させる、さまざまな生体リズムが内在している。とくに重要なのがサーカディアンリズムとよばれる約24時間の生体リズムである。この生体リズムに従っている生体内の代表的な変化が睡眠・覚醒のリズムであるが、それ以外にも体温、血圧、ホルモン、あるいは心拍変動からみる自律神経の働きにも、サーカディアンリズムが認められる。

血液中の糖濃度は、脳をはじめとする各重要臓器のエネルギー源として安定した供給量が必要なため、その変動はかなり狭い範囲内で一定に維持されている。1日の血糖の動きは、腸管からの糖の吸収と肝臓からの糖産生、および血液から全身の組織への糖の取り込みによって規定されている。通常の生活を送っているときの健康人の、空腹時の血糖値は80～90 mg/dLで、食事をするとその値は120～140 mg/dLに上昇するが、2時間以内に急速にもとのレベルにもどる。きわめて狭い範囲に恒常性が維持されている。この生理的変動の維持にはさまざまなホルモンや自律神経系機能などが関与しているが、その中心的役割は、膵臓のランゲルハンス島の β 細胞から分泌されるインスリンと、 α 細胞から分泌されるグルカゴンにより行われている、フィードバック調節機構である。

健康人が食物を摂取すると、血中に吸収されたブドウ糖は膵 β 細胞からの急速なインスリン分泌をもたらす。インスリンは、肝臓でブドウ糖からグリコーゲンへの合成を促進し、肝臓における糖新生を抑制するように働く。その一方で体の末梢組織では、主に筋肉組織で糖の利用を促進させる。反対に血糖値が低下すると、膵 β 細胞からのインスリンの分泌は抑制され、膵 α 細胞からのグルカゴンの分泌をもたらす。肝臓でグリコーゲンを分解し、糖新生を増加させ、血糖値を上昇させる。これらの相反する調節機構がバランスよく働き、ヒトの血糖値の変動は、食事や運動などの外乱に対して、安定して狭い範囲に調節される。

2型糖尿病では、肝臓、筋肉、脂肪組織などの臓器がインスリン抵抗性となり、インスリンの作用不足のためこの調節機構が破綻すると考えられている。しかし、その破綻のプロセスが、血糖変動にどのように反映されているかは、明らかにされていない。

糖尿病の重症度診断における血糖コントロールの指標として、糖化ヘモグロビン値(HbA1c)がgold standardとして用いられてきた。しかし近年、ACCORD研究をはじめとする大規模臨床試験の結果から、HbA1cには反映されない血糖の変動があるのではないかと推察されている。血糖コントロールの評価には、HbA1cなどのsurrogate makerのみでは不十分であり、血糖の変動そのものを評価す

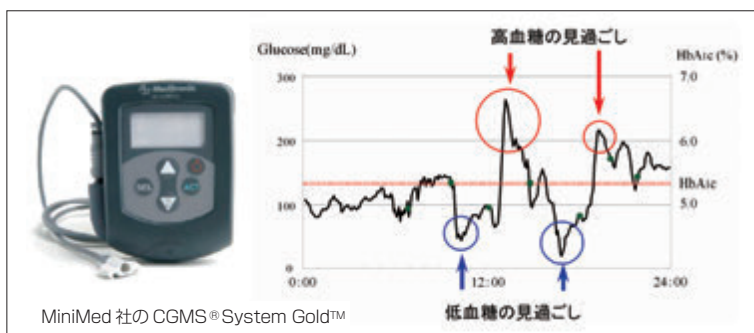


図102 48時間連続血糖測定計と記録の例

血糖値が5分ごとに測定され、時系列データとして保存される。その結果、従来の糖尿病診断や血糖コントロールのあり方に疑問が投げかけられるようになった。図右の記録にみられるように、家庭で実施されていた数回の血糖自己測定だけでは、一過性の高血糖や一過性の低血糖が見逃されてしまうことになる。

1973年にはホルター心電図が登場し、不整脈や狭心症の診断のあり方が変わった。1982年に携帯型の自由行動下血圧計が登場し、高血圧の診断名や診断基準が変更された。糖尿病の診断基準と治療の評価も、今後同様に変わっていくことであろう。どのように展開されていくのだろうか。時間医学の立場からは、心電図や血圧とは異なる次元に展開されていくことが予想される。

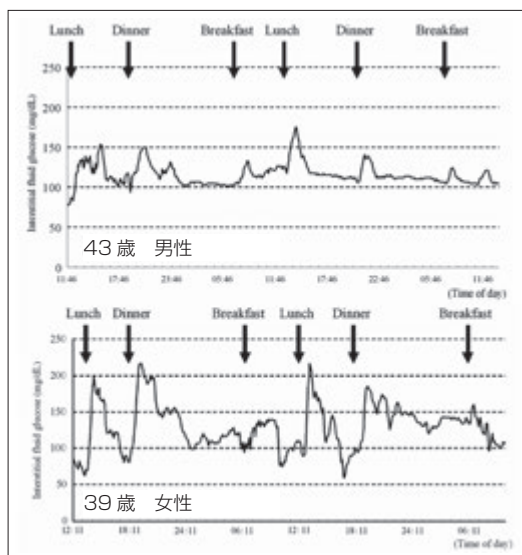


図103 CGMによる48時間連続血糖測定の症例

CGMSを用いて測定した、48時間/5分間隔連続血糖測定の2例。上段：43歳、男性。CGMで血糖調節が良好と判断した1例。HbA1c 5.1%, 1.5AG 23.6 μ L, GA 12.2% BMI 23.5 cm²/kg, 腹囲 86cm。下段：39歳、女性。CGMで血糖調節不良と判断した1例。HbA1c 4.8%, 1.5AG 18.0 μ L, GA 12.2% BMI 24.6 cm²/kg, 腹囲 82 cm。

いずれの記録にも、サーカディアンリズムは認められない。血糖値は、食事とともに一過性に大きく変動している。血糖調節が良好な1例では、その変動の程度が小さいが（図上段）、血糖調節が不良と判断した1例では、食事とともに血糖値は大きく上昇し、そのあとリバウンドのごとく低い血糖値にまで低下している（図下段）。

ることが重要であることを示している。

近年、持続皮下血糖測定システムが登場した（図102）。5分間隔の血糖を連続で測定できる装置（皮下連続血糖測定システム、Continuous glycemic monitoring system,

CGMS)である。正確には組織液の糖濃度データであるが、組織液の糖濃度と血液中の糖濃度は40～400 mg/dLの間では $r^2 = 0.95$ で相関するためこれ以降は血糖と表記して論考する^{1～3)}。図103に、食事に伴う血糖変動の状況を観察した2例を提示する。48時間の血糖記録である。血圧変動やホルター心電図の日内変動とは、その様相は大きく異なる。血糖調節が良好な例も、不良な例もいずれにもサーカディアンリズムらしき、余弦曲線様の振れは認められない。

1 血糖の48時間記録と心拍・血圧変動の24時間記録

これまで糖尿病とは診断されていなかったボランティア21例を対象にして、48時間の血糖連続測定CGMを行い、併せてABPとホルター心電図の24時間記録を実施した。以下にその代表的な記録例を順次、紹介していく。異常値を下線で示している。

[症例1] 37歳，男性。体重83 kg，ウエスト径100 cm，BMI 27.7。

- ・糖尿病の家族歴あり。血糖 98 mg/dL，HOMA-R 5.76，IRI 23.8 μ U/mL，HOMA- β 245，1.5AG 27.9 μ g/mL，グリコアルブミン 13.4%，HbA1c 5.3%。
- ・中性脂肪 110 mg/dL，HDL コレステロール 46 mg/dL，LDL コレステロール 125 mg/dL， γ GTP 57 IU/L。その他の生化学検査に異常を認めない。
- ・昼食 14：00，夕食 20：30，就寝 1：00，起床 7：00。
- ・24時間血圧平均値：収縮期血圧 142 mmHg，拡張期血圧 90 mmHg，脈拍数 81 bpm。
- ・24時間ホルター心電図：平均心拍数 85.8 bpm，心拍変動 SDNN 130.5 msec。

肥満があり、インスリン抵抗性を有し、高インスリン血症を呈する若年男性である。図104の上段に示した24時間自由行動下血圧(24-h ABP)の24時間血圧平均値は、収縮期血圧 142 mmHg，拡張期血圧 90 mmHgであり、いずれも高血圧基準値の130/80 mmHgを超えており、中等症 ABP 高血圧と診断される。その日内変動は、夜間睡眠中の血圧低下が十分ありディッパー型高血圧である。記録開始時、医師から携帯型血圧計を装着されるときに一過性の血圧上昇があり、白衣効果が重畳していると判読される。

図104の下段は、24-h ABPと同時に記録したホルター心電図の心拍変動解析である。24時間平均心拍数は、毎分 85.8 b/m であり頻脈であるが、24時間記録の心拍変動 SDNN は正常である。著者は、SDNN の正常値を 100 msec 以上と定義している。この症例の SDNN は 130.5 msec であり、十分な心拍のゆらぎが維持されている。

HF 成分(図中、青の折れ線グラフ)は、夜間睡眠中に大きく上昇している。HF 成分は、休息の質を表現するゆえ、睡眠中に十分な休息が得られていることを示していることになる。圧受容器反射感受性(Baroreflex sensitivity, BRS)を表現する LF 成分(図中、緑の折れ線グラフ)は、夜間の睡眠時に高い日内変動を示している。HF も LF 成分も睡眠後半に大きくなるトレンドを示し、その間に3回の切れ込み(dip)がみられる。

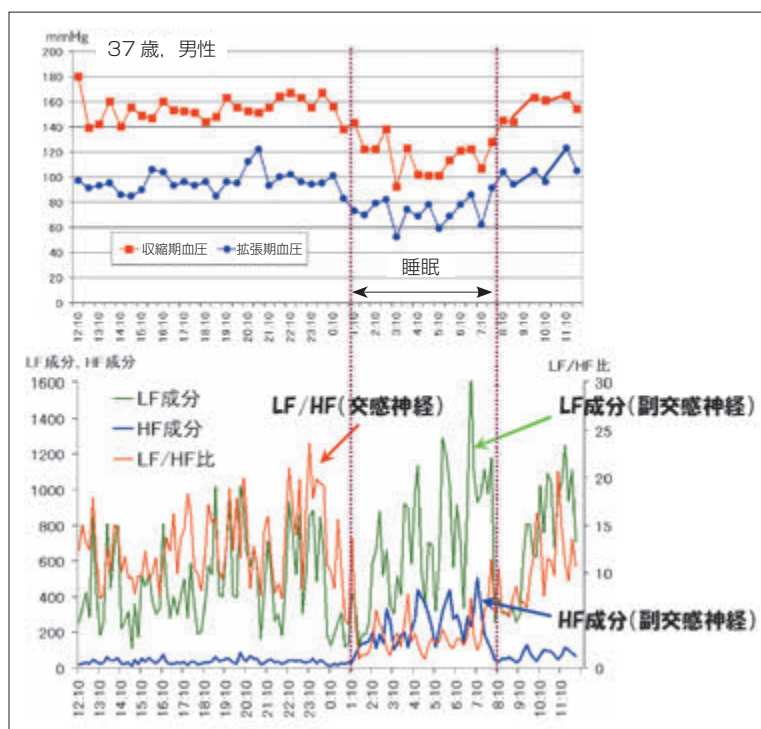


図104 24時間自由行動
下血圧とホルター心電図記録
から解析した自律神経活動の
日内変動

この dip はレム睡眠の出現を表している。十分な睡眠の質（すなわち、ノンレム睡眠とレム睡眠）が得られていると判読できる。

LF/HF 比（図中、赤の折れ線グラフ）は、心血管系の交感神経活動を表現する。睡眠中の LF/HF 比は、昼間覚醒時に比し著しく減少している。交感神経活動の低下と、副交感神経活動の亢進とともに訪れた深い睡眠が、夜間血圧の十分な低下（ディッピング、図 104 上段）をもたらしていること、そして血圧低下に伴って危惧される細胞や組織の虚血を保護すべく、BRS が大きく亢進し作働している様子が読みとれる。

早朝起床時の LF 成分の低下にも注目していただきたい。LF 成分は、起床とともに急峻に大きく低下している。覚醒起床反応（arousal reaction）とともに、BRS が著しく低下していることを反映している。通常、交感神経活動と副交感神経活動は、相反的に作働する。この症例 1 においても、心血管系の交感神経活動を表現する LF/HF 比と、副交感神経活動を表現する HF 成分の日内変動に、相反的な変動性がみられていることが特徴的である。

[症例 2] 34 歳，男性．体重 77 kg，ウエスト径 88 cm，BMI 27.0.

- ・糖尿病の家族歴なし。空腹時血糖 102 mg/dL，HOMA-R 1.91，IRI 7.6 μ U/mL，HOMA- β 70.2，1.5AG 30.8 μ g/mL，グリコアルブミン 30.8%，HbA1c 4.8%。軽い肥満と，軽度のインスリン抵抗性があるものの，糖代謝試験はほぼ正常。
- ・中性脂肪 86 mg/dL，HDL コレステロール 73 mg/dL，LDL コレステロール 133 mg/dL， γ GTP 71 IU/L。その他の生化学検査に異常を認めない。

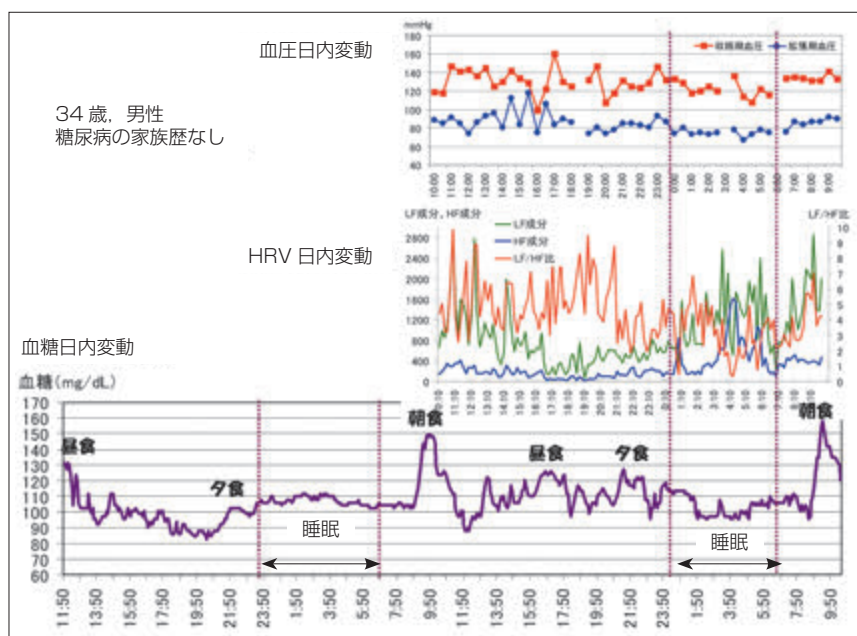


図105 24時間血圧，ホルター心電図，CGMSによる5分ごとと血糖値の同時測定

- ・ 昼食 14:30，夕食 19:50，就寝 0:00，起床 6:00，朝食 6:17.
- ・ 24時間血圧平均値：収縮期血圧 130 mmHg，拡張期血圧 84 mmHg，脈拍数 75 bpm.
- ・ 24時間ホルター心電図：平均心拍数 77.6 bpm，心拍変動 SDNN 159.6 msec.
- ・ 48時間（CGM）平均血糖 107.3 mg/dL，48時間（CGM）血糖標準偏差 12.3，最大値 158 mg/dL，最小値 83 mg/dL.

軽い肥満の若年男性である。図105の上段に示した24時間血圧は，収縮期血圧 130 mmHg，拡張期血圧 84 mmHgであり，軽症 ABP 高血圧と診断される。夜間睡眠中の血圧低下が少なく，ノンディッパー型の高血圧である。図105の中段は，同時に記録した，ホルター心電図の心拍変動解析である。24時間平均心拍数は，77.6 bpmであり正常。心拍変動 SDNN は 159.6 msec と正常に維持されている。

休息の質を表現する HF 成分（図中，青の折れ線グラフ）も，圧受容器反射感受性（Baroreflex sensitivity, BRS）を表現する LF 成分（図中，緑の折れ線グラフ）も，夜間の睡眠時に高くなる日内変動を示している。よくみると睡眠前半の上昇は軽度で，主として睡眠後半に大きく上昇している。睡眠前半のこの時間帯には，交感神経活動を表す LF/HF 比（図中，赤の折れ線グラフ）の上昇が明瞭である。これらの所見から，就寝後の3時間くらいは不眠に悩まされていたこと，そのため夜間睡眠中の血圧低下がみられなかったことが読み取れる。

図105の下段に，CGMSを用いた血糖測定値の日内変動（2日間）が提示されている。この変動のパターンから，この症例は朝食をしっかりと摂り，夕食は軽くすませるという生活習慣をおくっていることがわかる。なかでも1日目の夕食はごく軽かったように見

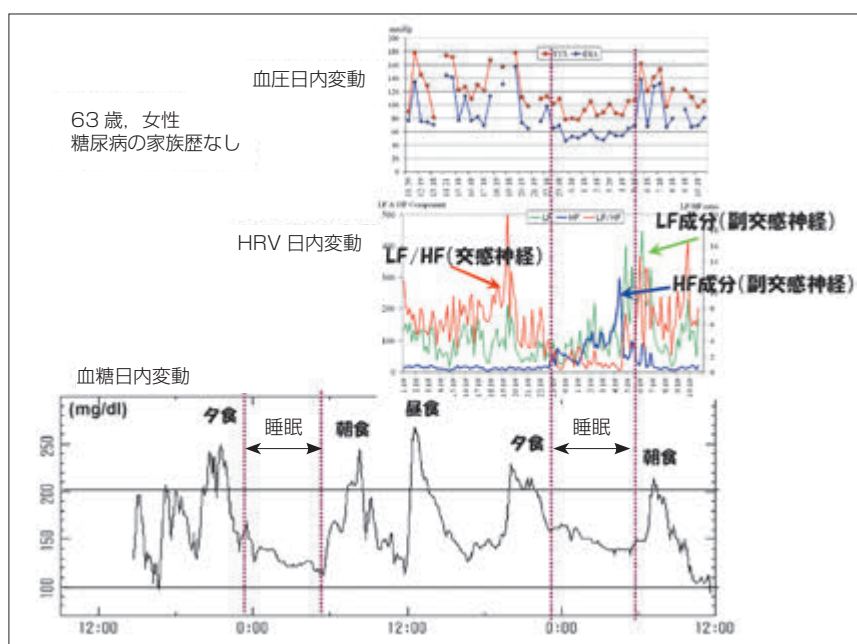


図106 24時間の血圧・心電図, 48時間の血糖値の同時測定

うけられる。血糖は、日中に高く夜間睡眠中に低くなるのが正常の日内変動であるが、
 ころうじてそのパターンが維持されている。

[症例3] 63歳, 女性. 体重 66 kg, ウエスト径 99 cm, BMI 29.9.

- ・糖尿病の家族歴なし. 空腹時血糖 102 mg/dL, HOMA-R 3.65, IRI 14.5 μ U/mL, HOMA- β 134, 1.5AG 224 μ g/mL, グリコアルブミン 12.9%, HbA1c 5.7%, 肥満があり, インスリン抵抗性と高インスリン血症がある.
- ・中性脂肪 257 mg/dL, HDL コレステロール 49 mg/dL, LDL コレステロール 149 mg/dL, γ GTP 35 IU/L. その他の生化学検査に異常を認めない.
- ・昼食 12:30, 夕食 21:00, 就寝 1:45, 起床 5:30, 朝食 6:40.
- ・24時間血圧平均値: 収縮期血圧 117 mmHg, 拡張期血圧 83 mmHg, 脈拍数 79 bpm.
- ・24時間ホルター心電図: 平均心拍数 86.7 bpm, 心拍変動 SDNN 120.5 msec.
- ・48時間 (CGM) 平均血糖 160.6 mg/dL, 48時間 (CGM) 血糖標準偏差 34.1, 最大値 268 mg/dL, 最小値 95 mg/dL.

肥満があり, インスリン抵抗性を有し, 高インスリン血症を呈する 63歳女性である. LDL コレステロールと中性脂肪が高いものの, 空腹時血糖と HbA1c は正常範囲である.

図 106 の上段に示した 24 時間血圧は, 収縮期血圧 117 mmHg, 拡張期血圧 83 mmHg であり, 拡張期血圧のみが少し高い軽症 ABP 高血圧と診断される. 夜間睡眠中の血圧低下は十分にみられ, デイッパ型血圧変動を呈している. 図 106 の中段は, 同時に記録した, ホルター心電図の心拍変動解析である. 24 時間平均心拍数は, 毎分 86.7

じ かんない か がく
時間内科学

2013 年 3 月 15 日 初版第 1 刷発行 [検印省略]

著者	おおつかくにあき 大塚邦明
発行者	平田 直
発行所	株式会社 中山書店 〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14 TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565 http://www.nakayamashoten.co.jp/
制作協力	株式会社 メディット
装丁	花本浩一 (麒麟三隻館)
印刷・製本	株式会社 シナノ

© Kuniaki Otsuka 2013

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

ISBN978-4-521-73693-8

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権は株式会社 中山書店が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。