

携帯型長時間血圧モニタリングを用いた小児期各種心疾患、高血圧症の血圧日内変動に関する検討

金城 学

弘前大学医学部小児科学講座  
主任 横山 雄 教授

表 7 枚  
図 25 枚



## I. はじめに

近年、携帯型長時間自動血圧モニタリング (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, 以下ABPM) が普及し、成人領域を中心に血圧の日内変動に関する多くの知見が集積され、白衣高血圧、早朝高血圧、基底血圧など新しい概念が注目されるようになった<sup>1)2)</sup>。また、本法は各種降圧剤の有効性や薬剤抵抗性の解析にも応用され、薬効評価には不可欠な検査法となってきた。一方で、自律神経疾患、脳血管障害、重症心不全など日内変動を来たさない (夜間血圧低下のない) 疾患群が知られるようになり、その病態解明が注目されている<sup>3)</sup>。しかし、小児期特に乳幼児期の血圧の日内変動の解析は、携帯型自動血圧計が成人用につくられているため各年齢層に応じた適切なマンシエットがないことや、血圧計自体の重量により、無拘束下の血圧測定という本来の主旨から逸脱することなどより殆ど行なわれていなかった。

著者らは、ABPMとして最軽量の ICR社製Space Labs 90207 と、独自に改良したマンシエットを用いて乳児期早期から年長児までの各種先天性心疾患、後天性心疾患、高血圧症例の24時間自由行動下間接血圧を測定し、各病態における血圧日内変動パターンの特徴と各種血行動態パラメーターとの関連について検討した。

## II. 対象

対象は弘前大学小児科心臓外来で定期検診を施行されている小児で、検査時年齢2か月から17歳、平均6歳11か月、男女比76:61であった。その内訳は、非チアノーゼ性先天性心疾患48例、チアノーゼ性先天性心疾患26例、術後先天性心疾患15例、心筋疾患9例、高血圧15例、対照24例の計137例であった。これらを8群に分類して検討した。高血圧例のうち基礎疾患を有する例は心原性と腎性高血圧のみであり、また、肥満のある例は含めなかった。各群の症例数や年齢は表1に示した。先天性心疾患の疾患別症例数は表2にあげた (表1、2)。

### (1) 心不全を伴わない非チアノーゼ性先天性心疾患 (Non cyanotic congenital

heart disease without congestive heart failure; 以下NC-CHD without CHFと略す)

男児14例、女児22例の計36例であり、疾患の内訳は、左右短絡群として、心室中隔欠損 (以下VSD) 20例、心房中隔欠損 (以下ASD) 2例、心内膜床欠損1例、非短絡群として肺動脈狭窄4例、大動脈狭窄症3例、特発性肺動脈拡張症2例、その他、大動脈閉鎖不全、頸部大動脈弓、三尖弁閉鎖不全、エプスタイン奇型 (軽症) が各々1例であった。

### (2) 心不全を伴う非チアノーゼ性先天性心疾患 (Non cyanotic CHD with CHF; 以下NC-CHD with CHF)

男児6例、女児6例の計12例で、疾患の内訳はVSD7例、VSD+ASD3例、ASD2例であった。

### (3) 肺高血圧を伴わないチアノーゼ性先天性心疾患 (Cyanotic CHD without pulmonary hypertension; 以下C-CHD without PH)

男児12例、女児10例の計22例で、疾患の内訳はファロー四徴症10例、両大



血管右室起始+肺動脈狭窄 8 例、単心室+肺動脈狭窄 3 例、修正大血管転位+肺動脈閉鎖 1 例であった。

(4) 肺高血圧を伴うチアノーゼ性心疾患 (Cyanotic CHD with pulmonary hypertension; 以下 C-CHD with PH)

男児 2 例、女児 2 例の計 4 例で、疾患の内訳は Eisenmenger syndrome 2 例、完全大血管転位、両大血管右室起始各々 1 例であった。

(5) 根治術後先天性心疾患 (以下 P/O CHD)

男児 9 例、女児 6 例の計 15 例で、疾患の内訳は術後遠隔期で合併症を認めない VSD 11 例と ASD 4 例であった。なお、シャント術あるいは肺動脈絞扼術施行後で根治術待機中の場合は、(2)、(3)、(4) のいずれかに含めた。

(6) 心筋疾患

男児 4 例、女児 5 例の計 9 例で、疾患の内訳は拡張型心筋症 (以下 DCM) 5 例、肥大型心筋症 (以下 HCM) 2 例、非対称性心室中隔肥厚 (以下 ASH) 2 例であった。

7) 高血圧症例

数回にわたる随時間接血圧が内山らの高血圧判定基準<sup>4)</sup> (表 3) を満たす場合を高血圧とした。男児 11 例、女児 4 例の計 15 例であり、13 例が二次性高血圧で、そのうち心原性高血圧は 6 例、腎実質性高血圧 6 例、腎血管性高血圧 1 例であった。他の 2 例は白衣高血圧 (定義は後述する) であった。降圧剤使用例は 6 例で、そのうち 4 例は ACE 阻害剤単独、2 例は多剤併用例であった。

(8) 対照群

心筋病変および腎血管病変を認めない川崎病と胸痛などで当科を受診し基礎疾患を認めなかった小児を対照群とした。男児 18 例、女児 6 例の計 24 例であった。

### III. 方法

1) ABPM 装置について (表 4)

ABPM として、ICR 社製 Space Labs 90207 を用いた。重量は 346 g、オシロメトリック法により収縮期圧 70 ~ 285 mmHg の範囲で測定が可能で、マンシエットの加圧は air pump により行われる。表 4 に現在市販されている装置を比較して示した。

2) 測定方法について

マンシエットは、既存の 2 種類に加えて、小児用 disposable cuff を改良し計 6 種類を用い、厚生省研究班 (小児期の血圧とその関連要因に関する研究班、小沢班<sup>5)</sup>) 作製の手技に基づき選択した。原則として利き腕の対側を使用し、両上肢に明らかな左右差がある場合は高値の上肢を使用した。また、Blalock-Taussig shunt 術施行例は対側で測定した。ABPM の測定間隔は覚醒時 20 分毎、睡眠時 30 分毎とし、24 時間自由行動下間接血圧を測定した。家庭では、年長児は ABPM 装置を肩に掛け、幼児の場合はリュックサックに装置をしまい、いずれも不可能な 2 歳以下に対しては母親の協力のもと、児に負担がかからないように配慮した。また、乳幼児の場合はマンシエットが見えないように工夫し自己抜去を防いだ。検査日は学童の場合は休日を選び、本



人または母親に正確な行動表（日課表）を記録させた。

### 3) 検討項目

ABPMに記録された計測値のうち、前後の値から判断して極端に異常な場合はアーチファクトとして除外した。

上記の方法により得られた計測値より、各症例につき覚醒安静時収縮期血圧平均値 (ASBP)、覚醒安静時拡張期血圧平均値 (ADBP)、睡眠時収縮期血圧平均値 (SSBP)、睡眠時拡張期血圧平均値 (SDBP)、睡眠時収縮期血圧低下率 ( $\% \Delta$  syst BP; 後述)、基底血圧 (Base BP; 後述)、覚醒安静時心拍数平均値 (awake HR)、睡眠時心拍数平均値 (sleep HR)、夜間心拍数低下率 ( $\% \Delta$  HR; 後述)、夜間血圧および心拍数非低下例の頻度 (後述) を計測し、上記の8群間での有意差を検討した。また、ABPM測定時から1年以内に心臓カテーテルを施行した症例の一部で、各種血行動態パラメーターとの関連につき検討した。血行動態パラメーターとして、胸部レントゲン写真により求めた心胸郭比 (CTR)、心臓カテーテル施行時に計測された肺体血流比 (Qp/Qs)、肺動脈平均圧 (PA(m))、L-Rシャント率、冠静脈洞および大動脈起始部より採血して得られた心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $\alpha$ -ANP) を用いた。チアノーゼ性心疾患については、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Hct) との関連についても検討した。

### 4) 解析項目の定義について

1. 高血圧：外来及び入院時に測定した随時間接血圧が内山らの小児高血圧判定基準を満たす場合を高血圧とし、小児が血圧測定を初めて経験する場合は、複数回測定し上記基準をいずれも満たす場合を高血圧とした。

2. 白衣現象：随時収縮期血圧が ASBP 値より 10% 以上高値の場合を白衣現象ありとした。

3.  $\% \Delta$  syst BP :  $(ASBP - SSBP) / ASBP \times 100$  (%)

4.  $\% \Delta$  HR :  $(awake\ HR - sleep\ HR) / awake\ HR \times 100$  (%)

5. Base BP : 個人における睡眠時の最低収縮期血圧。

6. 夜間血圧非低下例：

7 歳以上  $\% \Delta$  syst BP  $< 4\%$

6 歳以下  $\% \Delta$  syst BP  $< 10\%$

(対照群の標準偏差値より  $-1.5$  SD 以下)

7. 夜間心拍数非低下例：  $\% \Delta$  HR  $< 10\%$

(対照群の標準偏差値より  $-1.5$  SD 以下)

8. 心不全の重症度分類

臨床的心不全の重症度判定には当科で用いている重症度分類 (表5) を使用した。

### 5) 統計学的処理方法

各群間の有意差検定には Wilcoxon signed rank test を用い、 $P < 0.05$  を有意と判定した。



#### IV.結果

137例中、睡眠障害を訴えたのは年長児3例のみで、その3例に関してはASBP、ADBPのみを採用した。ABPM重量およびマンシエット加圧の際の騒音に関しては乳幼児でも特に問題はなく、最初、ABPM設置を嫌がっていた乳幼児も2時間後には全例がマンシエット装着を気にしなくなった。また、高血圧群を除いた10歳以上の例でABPM測定値の男女差を検討したが、いずれの測定項目も有意差なく以下の検討では男女別の各測定値は表示しなかった(表6)。

##### 1.対照群における年齢別血圧変化

ASBP、SSBP、Base BPは年齢に対して正の相関を認めた。但しBase BPは年齢による増加率が乏しくほとんどが70~90 mmHgの範囲内であった。ADBP、SDBPはともに年齢と相関を認めず、 $\% \Delta$  syst BPは年齢に対して負の相関を認めた(図1)。対照群を7歳以上と6歳以下に分けて $\% \Delta$  syst BPと $\% \Delta$  HRを比較検討した。6歳以下群は統計学的に有意(以下、有意と略す)に7歳以上群よりも $\% \Delta$  syst BPは高値を示した。 $\% \Delta$  HRについては同様の検討で有意差を認めなかった(図2)。

##### 2.随時血圧とASBPの関係

ABPM装着直前に随時血圧を測定し得た98例について10歳前後および高血圧例に分けてASBPとの相関について検討した。高血圧症例を除いた10歳未満では、 $r=0.81$ 、 $p<0.001$ と随時血圧とASBPの間に強い正の相関を認めた。10歳以上では、 $r=0.49$ 、高血圧例では、 $r=0.47$ と両者間にばらつきが多くみられた(図3)。また、前述の定義に従って白衣現象の陽性率を上記3群間で検討したところ、10歳未満では8%、10歳以上で16%であったが、高血圧例では47%に達していた(図4)。

##### 3.心疾患群におけるASBPの年齢別変化

対照群と高血圧群を除いた6群のうち、比較的症例数が多く年齢に偏りのないNC-CHD without CHF群、NC-CHD with CHF群、C-CHD without PH群、P/O CHD群の4群について検討した。いずれの群もASBPは年齢と有意の正の相関を認めたが、C-CHD without PH群では年齢によるASBPの増加率は他群に比べて低値をとった(図5)。

##### 4.心疾患群におけるSSBPの年齢別変化

同様に上述の4群で検討したところ、C-CHD without PH群では年齢によるSSBPの上昇がほとんどなく、年長児でも100 mmHgを越える例は稀であった(図6)。他の3群では年齢と有意の相関を示した。

##### 5.心疾患群におけるBase BPの年齢別変化

Base BP値は、C-CHD without PH群では年齢による有意の増加が見られなかった。他の3群では有意の正の相関を認めた(図7)。また、高血圧群ではBase BPも高値を示し、15例中13例が100 mmHgを越えていた(図8)。

##### 6.心疾患群における $\% \Delta$ syst BPの年齢別変化

4疾患群で加齢と $\% \Delta$  syst BPの間に有意な相関を認めなかった(図9)。高血圧群を含めた他の3群でも同様であった。但し、NC-CHD without CHF群では、対照群と



同様に年長児で低い傾向が認められたが有意ではなかった。

#### 7. 心疾患群におけるADBP、SDBP、 $\% \Delta HR$ の年齢別変化

ADBPはNC-CHD with CHFで、SDBPはNC-CHD without CHFでそれぞれ年齢との間に弱い正の相関を認めたが、他の群では有意な相関は認めなかった(図10、11、12)。

#### 8. 各疾患群における $\% \Delta syst BP$ 値の比較

前述のように $\% \Delta syst BP$ は年齢に左右されないことが知れたので、次に各疾患群における $\% \Delta syst BP$ を比較した。C-CHD with PH群で低値であったが、症例数が少なく有意差は認めなかった(図13)。

#### 9. 各疾患群における夜間血圧、心拍数低下パターンについて

対照群の解析から得られた $\% \Delta syst BP$ ならびに $\% \Delta HR$ より、前述のように夜間血圧非低下例、夜間心拍数非低下例を定義し、対象137例のうち睡眠障害を訴えた3例およびASBPまたはSSBPが不正確であった3例を除いた131例を解析した結果、夜間血圧、心拍変動のパターンはtype 1から4に分類できた(図14)。type 1は夜間血圧、心拍数ともに低下するタイプ、type 2は心拍数のみが低下、type 3は血圧のみが低下、type 4はいずれも低下しないタイプである。対照群はtype 1が100%であった(図15)。NC-CHD without CHF群、P/O CHD群、高血圧群では対照群とほぼ同様のパターンであった。これに対して、NC-CHD with CHF群ではtype 4の割合が多く、C-CHD両群ではtype 2の割合が比較的高頻度であった。心筋症群はDCMとHCM、ASHで異なるパターンを呈していた。DCMは対照群に類似し、HCM、ASHはNC-CHD with CHF群に類似するパターンを呈していた(図16)。

#### 10. 各疾患群における夜間血圧非低下例の頻度

夜間血圧非低下例はNC-CHD with CHF群で75%と高率であった。また、C-CHD without PH群、C-CHD with PH群、心筋症群でも本現象の出現はそれぞれ、54.5%、75%、55.6%であった。これに対して心負荷の少ないと思われるNC-CHD without CHF群、P/O CHD群、高血圧群では本現象の出現は20%前後であった(図17)。

#### 11. 各疾患群における夜間心拍数非低下例の頻度

夜間心拍数非低下例はNC-CHD with CHF群で50%と有意に高率であったが、他の6群に有意差は認めなかった。但し、心負荷の少ないと思われる上記3群のうち高血圧群では本現象の出現は26.6%であった(図18)。

#### 12. NC-CHD with CHF群における夜間血圧低下例と非低下例の比較

CTR、PA(m)、Qp/Qs、L-R shunt率などの血行動態パラメーターは血圧非低下例で高値であったが、症例数が少ないため有意差は認めなかった(表7)。

#### 13. NC-CHD with CHF群の $\% \Delta syst BP$ ならびに $\% \Delta HR$ と各種血行動態パラメーターとの相関

$\% \Delta syst BP$ とPA(m)、CTR、Qp/Qs、L-R shunt率のいずれも有意の相関は認められなかった(図19、20)。また、心不全の重症度と $\% \Delta syst BP$ 、 $\% \Delta HR$ の間にも有



意の相関は認めなかった。冠静脈洞ならびに大動脈血  $\alpha$ -ANP濃度と% $\Delta$ syst BPの間には負の相関関係が認められた。但し、症例数が少なく有意ではなかった(図2 1、2 2)。

#### 1 4. C-CHD without PH群における% $\Delta$ syst BPとHb、Hctの関係

% $\Delta$ syst BPとHb,Hctの間には有意の相関はなかった(図2 3)。

#### 1 5. NC-CHD with CHF群における薬剤の影響

抗心不全療法として投与された薬剤は、利尿剤のみが4例、Denopamin投与4例、Digoxin 2例、Dobutamin 2例であった。% $\Delta$ syst BPおよび% $\Delta$ HRについて薬剤別に検討したところ、各薬剤間に有意差は認めなかった(図2 4)。

#### 1 6. 高血圧群における薬剤の影響

高血圧15例のうち、無治療が9例、Captopril単独投与が4例、多剤併用が2例であった。% $\Delta$ syst BP、% $\Delta$ HRともに多剤併用時に低値傾向を示したが有意差は認めなかった(図2 5)。

### V. 考察

血圧は日常の労作や精神活動により変動するほか、内因性調節機構やcircadian rhythmなど一定の周期で規則的に変動しており、生体機能のパラメーターのなかで最も簡単で頻回の非侵襲的測定が可能な検査項目である。しかし、従来の随時血圧測定は、一日に約15万回の心収縮のうちのわずか数点のみの測定であり、ある個体の固有の血圧値と考えるのは必ずしも適切ではなく、さらに血圧の変動成分に関する情報は欠如していた。成人領域を中心とした近年のABPMの普及により、随時血圧が必ずしも24時間の血圧を反映してはならず、しかもある特定の状態でcircadian rhythmに変化が起り、正常でみられる夜間の血圧低下が欠如する場合のあることがわかってきた<sup>6)7)8)9)</sup>。同時に、白衣現象、基底血圧、早朝高血圧など新しい概念が生まれ、高血圧治療の見直しが迫られている。

しかし、ABPMが成人用につくられているため、機械の重量により日常生活が制限されること、適切なマンシエットがないこと、体動による測定値の欠落率が高いことなどより、乳幼児期の血圧日内変動解析は不可能であった。小児科領域では、渡辺ら<sup>10)</sup>、岡田ら<sup>11)</sup>、Harshfieldら<sup>12)</sup>の健常小児や高血圧児に対してABPMを用いた報告があるが、いずれも10歳以上の年長児の検討であった。

著者らは、最軽量のABPMと独自に改良したマンシエットを使用し、家族の理解と協力を得ることで乳幼児でも問題なく測定できることを確認した。本法を用い、小児期各種心疾患ならびに高血圧症の24時間自由行動下間接血圧を測定し、各病態下における血圧日内変動パターンの特徴を解析した。

#### (1) 随時血圧とASBPとの関係について

ABPM装着直前に随時血圧を測定した98例で随時血圧とASBPの関係を検討したところ、10歳未満では $r=0.81$ 、 $P<0.001$ と強い正の相関を認めたのに対して、10歳以上例と高血圧例では、随時血圧とASBPの間の相関は弱く、それぞれ $r=0.49$ 、



$r=0.47$ であった。成人報告例では高血圧群の随時血圧はASBPと一致しないことが確認されており<sup>13)</sup>、今回の著者らの研究から小児期でも年長児および高血圧例では随時血圧値を対象症例の固有の血圧値とみなすことの危険性が示唆された。一般に白衣高血圧とは、医療環境においてのみ高血圧を呈し、非医療環境下では正常血圧である場合と定義されている。また、高血圧例以外の医療環境下での血圧上昇は白衣現象と総称される<sup>14)</sup>。本研究において、随時血圧がASBPよりも10%以上高値を示す割合を検討した結果、高血圧症例を除いた10歳未満および10歳以上では、それぞれ8%、16%であったが、高血圧例では47%に達し、高血圧例における随時血圧とASBPの不一致の原因として白衣現象の関与が示唆された。

西端ら<sup>15)</sup>は、随時血圧で高血圧を指摘された高校1年生266名に対してABPMを施行した結果、ASBPと随時血圧は正の相関がみられたが、ほとんどの例で随時血圧がASBPより高値で、白衣高血圧は70%に達したと報告している。

本研究の高血圧群のなかで明らかな白衣高血圧は2例であった。一般に本邦の年長小児の0.1%から1%に管理が必要な高血圧が存在するといわれているが、ほとんど全ての例が随時血圧での測定であり、その中には、かなりの割合で白衣高血圧が含まれていると思われる。降圧剤による過剰な夜間血圧低下を未然に防ぐためにも、将来の高血圧発症の予知につながるトラッキング現象を正確に把握するためにも、ABPMを用いた白衣高血圧の割り出しが必要と思われる。また、桑島ら<sup>16)</sup>は、心エコー図を用いた検討で成人白衣高血圧例では正常血圧例に比して左房内径、左室重量係数が有意に大きいと報告している。小児期の白衣高血圧例での、このような検討は乏しい。成人領域での本症の意義との関連も不明であり、加齢に従ってどのように変化するのか解明が必要と思われた。今後は小児期本症に対して血圧日内変動の推移や定期的な心機能の評価を併せ行なって、成人領域までの系統的検討を行なう予定である。

## (2) 対照群の年齢別血圧変化と日内変動について

対照群におけるABPM各血圧値と年齢との関係を検討した結果、過去の多くの随時血圧による検討と同様に収縮期血圧(ASBP、SSBP、Base BP)で有意な正の相関を認めた。しかし、拡張期血圧(ADBP、SDBP)では一定の傾向は見られなかった。随時血圧での計測によると、拡張期血圧の年齢による増加率は収縮期血圧に比べ乏しいという報告も多く<sup>17)</sup>、今回の結果とも矛盾はないと思われた。

睡眠時血圧は覚醒時と異なり肉体的、精神的活動性に左右されにくい比較的安定した血圧値を示すことから、ある個体の基礎的血圧値を表すと考えられ、その最低値である基底血圧は日差変動がほとんどなく、ほぼ恒常値をとるとされる<sup>18)</sup>。本研究でも、小児数人に対して48時間連続または時期をあけて再現性を検討したが、ほぼ一定の値をとった。対照群における基底血圧は他の収縮期血圧と同様に加齢による正相関を認めたが、その増加率は乏しくほとんどが70から90 mmHgの範囲であった。また、 $\% \Delta \text{syst BP}$ は逆に年長児で低く、この傾向は対照群に比較的近いと思われるNC-CHD without CHF群でも認められた。健康小児におけるABPM各測定値の正常値は未だ確定しておらず、今回の研究が小児の基準値設定として役立つものと思われた。



(3) 各心疾患における血圧ならびに心拍数の年齢別変化ならびに日内変動について

高血圧群を除く心疾患群における収縮期血圧 (ASBP、SSBP、Base BP) の年齢別変化を検討した結果、特徴的なことはチアノーゼ性心疾患における血圧上昇率の低さであった。ASBPでは加齢による正の相関は認めるものの、小学校高学年以上では他の群に比べ10 mmHg程度下回っていた。チアノーゼ性心疾患の場合、その他の群と比べその疾患の重症度から身体的活動は明らかに制限されている。また身体発育についても、根治手術までは心疾患を有さない、あるいは軽度の心疾患を有する同年代の小児よりも劣っているのが普通である<sup>19)</sup>。これらのことから覚醒時血圧は他群に比べ低値をとることが考えられる。このことは身体活動を考慮する必要のないSSBP、Base BPでも、ほとんど年齢による上昇がみられなかった事実とも矛盾はないものと思われた。

% $\Delta$ syst BPと% $\Delta$ HRは年齢により一定の傾向を示さなかった。従って年齢による補正なしで各疾患群間の比較が可能であった。著者らは、対照群における% $\Delta$ syst BP、% $\Delta$ HRの標準偏差値を用いて小児の夜間血圧非低下と夜間心拍数非低下を定義したが、成人領域では、O'Brienら<sup>20)</sup>が、non-dipperを夜間の収縮期血圧と拡張期血圧が昼間に比べそれぞれ10 mmHg、5 mmHg未満の降下しか示さない場合と定義している。その他の報告でも夜間の収縮期血圧が昼間のそれに比べ10%未満の降下をnon-dipperと定義している場合が多い。小児での報告はないが対照群の標準偏差値から-1.5SD以下とした我々の定義は妥当と考えられた。今後、著者らの基準値が小児期各病態の血圧評価に用いられるべきものと思われた。

近年の時間生物学的研究により、血圧日内変動には、内因性調節機構、概日リズム、日常活動の3要素が関与し、特に夜間の血圧維持には内因性調節機構、とりわけ自律神経に依存するところが大きいとされる。Tochikuboら<sup>21)</sup>は、睡眠時の循環動態の研究より、夜間降圧の機序は若年者では心拍出量の低下が、老年者では末梢血管抵抗の低下が主因と主張している。さらに近年、成人領域で、血圧日内変動を呈さない疾患群として、自律神経疾患、脳障害、末期腎不全、重症心不全、心臓移植後などが明らかにされてきた。夜間降圧が消失する機序は不明の点が数多く残るが、交感神経系の異常や体液調節障害などの関与が示唆されている。現在まで夜間血圧非低下症例に関する小児科領域での報告はなく、かつ成人心不全例もほとんどが冠動脈疾患を基礎疾患としており、心不全を伴う先天性心疾患、さらにはチアノーゼ性心疾患に関する血圧日内変動の報告はない。

そこで、小児期各疾患群の夜間血圧非低下例と夜間心拍数非低下例の比率を検討したところ、心負荷の比較的少ないと思われるNC-CHD without CHF群、P/O CHD群、高血圧群では対照群と同様に60から70%が血圧、心拍数ともに夜間低下を認めるタイプで、血圧非低下例は約20%、心拍数非低下例は約10%であった。これは健康成人における諸家の報告と同様の結果であった。心筋症群を含めた心不全を有する群では、成人報告例と同様に夜間血圧非低下例が高率であった。近年、成人領域で、



心不全症例に対する心拍変動の解析が報告され、心不全における自律神経機能の異常が指摘されてきている<sup>22)23)</sup>。心筋症群では、肥大型と拡張型で異なる結果を呈した点で興味深い。症例数が少ないため今後の症例の蓄積を待って検討する必要があると思われた。

チアノーゼ性心疾患の場合、肺高血圧の有無にかかわらず夜間血圧非低下例は50%以上に達していた。しかし心拍数非低下例の頻度は正常範囲内で、心不全群とはこの点で異なっていた。その原因は不明であるが、チアノーゼ群では、多血症による血液粘稠度増加による末梢血管抵抗の増大の関与など、心不全時にみられる交感神経緊張状態とは異なる夜間血圧維持機構が関与している可能性もあると思われる。今後、ASBPの他群との差異も含めてチアノーゼ性心疾患における血圧変動の特徴を更に明らかにするため、カテコラミン代謝、心機能解析のみならず自律神経機能の解析も必要と思われた。

#### (4) 高血圧群における血圧、心拍数日内変動について

高血圧群は他の群と同様に個々の症例では血圧日内変動は保たれていた。また、ACE阻害剤で日内変動に変化が見られなかった点は成人報告例と同様であった<sup>24)</sup>。高血圧群におけるBase BPはほとんどが100 mmHg以上であった。ASBPが高値であればBase BPも高値をとる傾向はあるが必ずしも一致はしなかった。高血圧による各種臓器障害の程度は、血圧値そのもの以外に高血圧の持続時間に比例すると考えられており、今回の測定でSSBPやBase BPが、ASBP値から得られる予想より高値の場合には、今後の降圧療法の変更や、より厳重な経過観察が必要と思われた。高度の高血圧例で夜間血圧低下が消失するという報告が散見されるが、本研究では認めなかった。むしろ心拍数非低下例が26.7%と他の正常パターン群に比べ多い傾向を認めた。Mehta<sup>25)</sup>は、5歳から23歳の16例の境界型高血圧例に対するHolter心電図を検討し、年齢、体格を一致させた対照群に比べて、覚醒時のみならず睡眠時でも有意に心拍数が増加しており、しかも、この現象は高血圧の極く初期からみられる傾向があると報告している。岡田ら<sup>11)</sup>は、6例の小児高血圧症例と14例の対照例にABPMを用いて血圧および心拍数の日内変動を検討したところ、高血圧例では血圧・心拍数相関が低く、その原因として、高血圧の持続的な動脈壁負荷により圧受容体反射機能を介した心拍数応答が障害されている可能性を示唆している。本研究における高血圧群15例のうち、降圧剤の多剤併用2例では、 $\% \Delta$  syst BP、 $\% \Delta$  HRともに低値傾向であった。これらは高血圧に対する薬剤の影響が無視できず、また症例数も少ないため血圧・心拍数相関について言及することは無理がある。今後は症例を増やして高血圧の成因別、薬剤の種類別の検討が必要と考えられた。

#### (5) 血行動態パラメーターとの関連について

NC-CHD with CHF群のうちABPM測定から1年以内に心臓カテーテルを施行した症例における $\% \Delta$  syst BP、 $\% \Delta$  HRと各種血行動態パラメーターの関係につき検討した。冠静脈洞および大動脈の $\alpha$ -ANP濃度と $\% \Delta$  syst BPの間に負の相関関係を認めたが、他の血行動態パラメーターとは相関を認めなかった。 $\alpha$ -ANPは、心臓より冠静脈洞を介



して血中に分泌され著明な降圧作用ないし Na利尿作用を持ち、血圧調節ならびに水、電解質調節に関与している。一方、 $\alpha$ -ANPが分泌亢進する病態として心不全、頻拍性不整脈、高血圧等が知られている。最近の $\alpha$ -ANPの治療的応用として、心不全に本ペプチドを持続注入する試みがなされており、それによると、心拍出量の増加と血圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧、右房圧の低下を認め、血圧の低下にもかかわらず心拍数および血漿ノルエピネフリン濃度の反射的増加は認めなかったとされる<sup>26)27)28)</sup>。本研究でも、 $\alpha$ -ANPと $\% \Delta$  syst BPに負の相関関係を認めたが $\% \Delta$  HRには有意の相関を認めなかったことはこれらの報告と一致し興味深い。しかし、心不全群以外での検討が行なわれておらず、更にカテコラミン代謝のデータも不足しているため、今後、知見の集積を計る予定である。このように心不全群における夜間の血圧維持には多様なメカニズムが作用していることが推測された。

#### (6) 夜間血圧、心拍数低下パターンの意義について

今回著者らのABPMを用いた研究により、成人のみならず小児期にも血圧の日内変動が存在することが明らかになった。しかも、心拍変動も考慮に入れた解析により小児の血圧日内変動には4つの異なったパターンがあることが分かった。血圧日内変動パターンをこのように明確に分類した報告はなく、今後小児期血圧の周期性を検討する際の基準となることが期待される。これら4つの血圧変動パターンの意義は各種病態の症例数が必ずしも充分とはいえず、未だ不明の点が残っている。しかし、現時点での各パターンの意義を検討してみた。type 1は、対照群ならびに心負荷の比較的小さい群で高頻度に認められたことより、成人報告例と同様、健康小児における最も一般的なタイプと思われた。type 2は、夜間血圧低下を認めないが心拍数は低下するタイプで、成人領域では冠動脈疾患に伴う心不全、自律神経疾患、脳血管障害などで報告されており、いわゆるnon dipper typeが属している。本研究ではじめて、小児期の心不全例やチアノーゼ性心疾患でも成人例と同様にtype 2が高頻度であることが明らかになった。type 3は夜間心拍数低下を認めないタイプで、7例しか存在しなかった。そのうち3例が高血圧群であったが未だ症例数が少なくその意義は今後の検討に残された。type 4は心不全例に高頻度に認められた。NC-CHD with CHF群12例のうち、表5に示したように心不全の重症度で分類すると、軽度9例、中等度1例、重度2例であったが、中等度および重度例は全てtype 4であった。症例数が少なく、かつ血行動態パラメーターと各タイプ間の統計学的有意差は認められなかったが、type 2に比べより高度な夜間交感神経緊張状態を示している可能性が考えられた。今後、症例数を増やして検討するとともに、同一症例における心不全症状の増悪、軽快に伴うタイプ間の移行についても検討する必要があると思われた。これら4つの変動パターンはあくまでも今回の対象症例の解析に基づいており、この他にも異なるパターンの存在が考えられる。例えば、成人領域で認められるShy-Drager症候群では、睡眠時血圧が覚醒時血圧よりも高く、血圧と心拍数に逆相関を認める<sup>29)</sup>もので今回の著者らのどのパターンにも当てはまらない。従って、今後症例を増した知見の集積により各パターンの意義について更に検討する必要があると思われた。



ABPMを用いた小児の血圧ならびに心拍数日内変動の解析にはまだ解決すべき問題点が多い。測定されたデータは日常生活における非活動時の血圧変動の情報という限られたものであり、乳幼児の場合、体動による欠落率も高い。また、コサイナー法その他の時間生物学的解析<sup>30)31)</sup>は、就寝、起床時間などを一定の時間に設定できず正確な適応は困難である。しかし、ASBP、SSBPは乳幼児でも比較的正確であり、心不全、肺高血圧、チアノーゼ、不整脈など心負荷時の日内変動の解析は、それぞれの疾患の適応過程や病態解明に有益な情報をもたらす、心疾患のリスクやそれに対する治療効果の評価に有用な方法となり得ると思われた。

#### まとめ

成人用ABPMを改良し、小児期各種心疾患ならびに高血圧症に対して24時間自由行動下間接血圧を測定した。

- 1.健康小児に対するABPM各測定値の正常値の報告はなく、今回の本研究の健康小児に近いと考えられる対照群のABPM各測定値は、今後、本法を小児に応用する場合の基準値となるものと思われた。
- 2.10歳未満では、随時血圧とASBPの間に強い正の相関を認めたが、10歳以上ならびに高血圧症例では相関は弱く、白衣現象を認め、随時血圧のみで高血圧と判断することの危険性が示唆された。
- 3.チアノーゼ性心疾患を除く各種心疾患で、ASBP、SSBP、Base BPは年齢に対して正の相関を認めたが、ADBP、SDBP、 $\% \Delta \text{syst BP}$ 、 $\% \Delta \text{HR}$ では相関は認めなかった。
- 4.チアノーゼ性心疾患ではASBPで弱い正の相関を認めたものの、SSBP、Base BPでは相関なく、年齢に対する収縮期血圧の上昇率が乏しい傾向にあった。
- 5.心不全を伴う疾患群で夜間血圧非低下例が高頻度であったが、同時に心拍数非低下を伴う場合が多く、夜間の自律神経緊張状態を示唆するものと思われた。
- 6.チアノーゼ性心疾患では夜間血圧非低下例は高頻度であったが、心不全例と異なり夜間心拍数非低下は低頻度で、心不全例とは異なる夜間血圧維持機構が関与していると思われた。
- 7.心不全例において $\% \Delta \text{syst BP}$ 、 $\% \Delta \text{HR}$ とCTR、 $Q_p/Q_s$ 、L-Rシャント率、 $\alpha$ -ANPの心筋代謝などの血行動態パラメーターとの関連を検討した。 $\alpha$ -ANP濃度と $\% \Delta \text{syst BP}$ の間には負の相関関係を認めたが、他のパラメーターとの関連性は乏しかった。
- 8.小児期の血圧日内変動パターンは4つに分類できた。各種病態下で比較的特有なパターンをとることが明らかになった。今後、治療効果や病態の推移を把握するための一手段として応用可能と思われた。
- 9.ABPMを用いた血圧日内変動の検討は乳幼児でも可能であり、小児期各種心疾患における日内変動の解析はそれぞれの疾患における病態解明に役立つものと思われた。



文献

- 1) 栃久保修: Holter型24時間血圧記録計. 呼と循, 35: 1259-1266, 1987.
- 2) 桑島 巖: 24時間血圧変動. 心臓, 25: 491-502, 1993.
- 3) 小澤利男: 血圧日内変動測定の臨床的意義. 血圧モニタリングの臨床. 1版, 177-180, 医学書院, 東京, 1993.
- 4) 内山 聖: 高血圧の定義と分類. 小児内科, 24: 1367-1370, 1992.
- 5) 岡畠 進, 神谷哲郎: 小児の血圧測定法. 小児内科, 20: 347-351, 1988.
- 6) Weber, M.A., Neutel, J.M., Smith, D.H.G. et al.: Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation*, 90: 2291-2298, 1994.
- 7) Parati, G., Omboni, S., Di Rienzo, M. et al.: Twenty-four blood pressure variability: Clinical implications. *Kidney International*, 41: 24-28, 1992.
- 8) Reeves, R.A., Shapiro, A.P., Thompson, M.E. et al.: Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation*, 73: 401-408, 1986.
- 9) 河本昭子, 小澤利男: 血圧日内変動を示す高血圧と示さない高血圧. 循環器科, 32: 545-550, 1992.
- 10) 渡辺俊彦, 北條泰男, 小崎 武 他: 小児の血圧日内変動の検討. 小児科, 31: 1179-1182, 1990.
- 11) 岡田知雄, 原 光彦, 唐沢賢祐 他: 携帯型血圧記録を用いた小児血圧に関する研究. 日児誌, 93: 1359-1364, 1989.
- 12) Harshfield, G.A., Alpert, B.S., Pulliam, D.A. et al.: Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. *Pediatrics*, 94: 180-184, 1994.
- 13) 河邊博史, 猿田享男: 外来血圧と血圧日内変動との関係. 循環器科, 32: 555-560, 1992.
- 14) 西永正典, 島田和幸: 白衣高血圧の成因と臓器障害. *Modern Physician*, 13: 1147-1150, 1993.
- 15) 西端健司, 後藤雅彦, 辻 明人 他: 高校生における随時血圧と24時間血圧の対比. 日児誌, 98: 525, 1994.
- 16) 桑島 巖: 白衣高血圧. 血圧変動の臨床. 1版, 83-94, 新興医学出版社, 東京, 1994.
- 17) 西尾利一: 小児高血圧の疫学. 小児内科, 24: 1371-1376, 1992.
- 18) Tochikubo, O., Ochiai, H., Oota, T. et al.: Measurements of base blood pressure during sleep and its clinical significance in hypertensive patients. *Japanese Circulation Journal*, 51: 1174-1183, 1987.
- 19) 森 忠三: 心疾患児の成長と発達. 新小児医学体系 10A. 129-137, 中山書店, 東京, 1985.
- 20) O'Brien, E.: Dippers and non-dippers. *Lancet*, 2: 397, 1988.
- 21) Tochikubo, O., Minamisawa, K., Miyakawa, T. et al.: Blood pressure during sleep: Anti-hypertensive medication. *Am J. Cardiol.*, 67: 18B, 1991.
- 22) Caruana, M.P., Lahiri, A., Cashman, P.M. et al.: Effects of chronic congestive heart



- failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am.J.Cardiol.*, 62:755-759, 1988.
- 23) 山崎文靖, 佐藤隆幸, 土居義典: 心不全の1例: 心拍および血圧変動パワースペクトル解析からみた自律神経活動の評価. *循環器科*, 34: 400-405, 1993.
- 24) 宗像正徳, 今井 潤, 橋本潤一郎: 本態性高血圧症患者における各種長時間作用性降圧薬の血圧および心拍数の日内リズムに及ぼす影響. *脈管学*, 31: 797-803, 1991.
- 25) Mehta, S.K., Bahler, R.C., Hanson, R. et al.: Relative tachycardia in ambulant children with borderline hypertension. *Am.Heart J.*, 112:1257-1263, 1986.
- 26) Crozier, I.G., Nicholls, M.G., Ikram, H. et al.: Haemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure. *The Lancet*, 29:1242-1245, 1986.
- 27) Cody, R.J., Atlas, S.A., Laragh, J.H. et al.: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J.Clin.Invest.*, 78:1362-1374, 1986.
- 28) Semigran, M.J., Aroney, C.N., Herrmann, H.C. et al.: Effects of atrial natriuretic peptide on myocardial contractile and diastolic function in patients with heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 20:98-106, 1992.
- 29) 佐藤慎一郎、島本和明、中川基哉: Shy-Drager症候群における24時間血圧モニタリングの検討. *呼と循*, 43:65-68, 1995.
- 30) 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.
- 31) 田村康二, 橋口住久: 血圧リズムの計測について. *医療情報学*, 10:335-349, 1991.







金 城 学

附图 25 枚

附表 7 枚



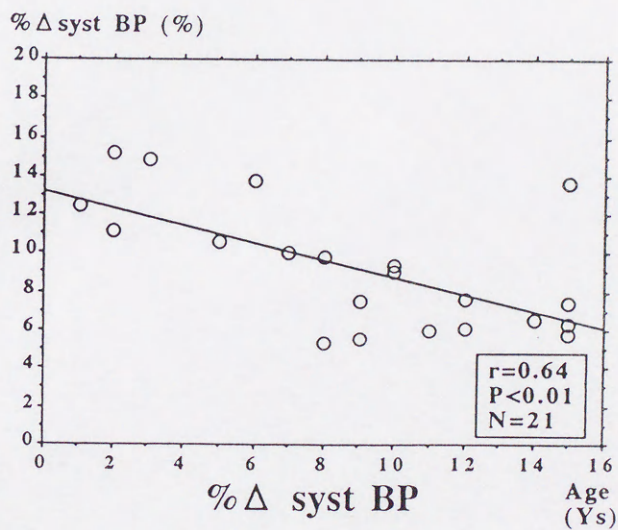
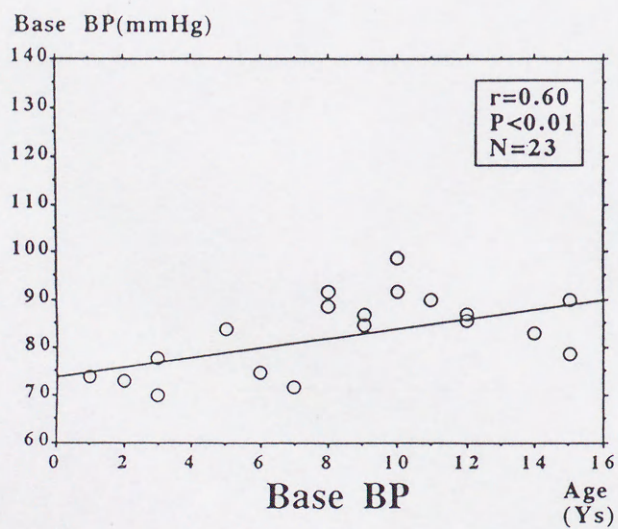
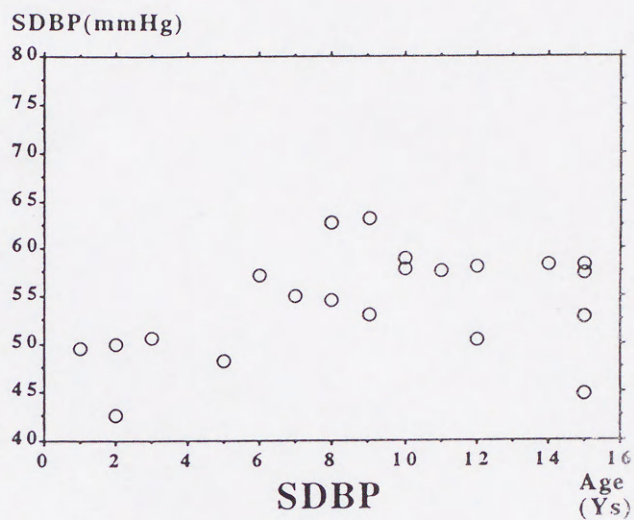
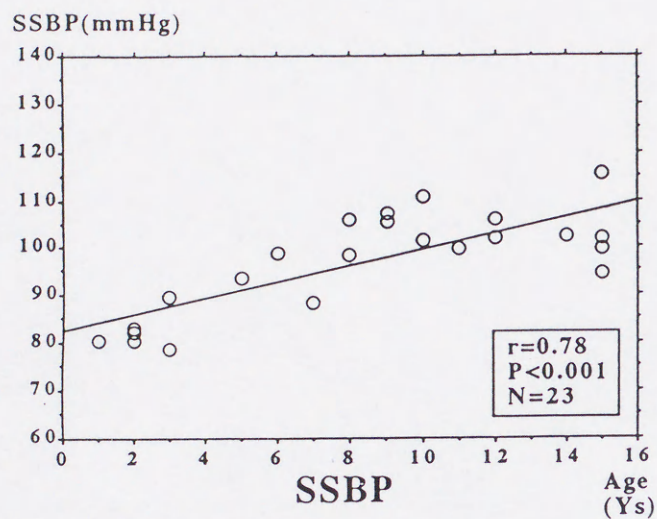
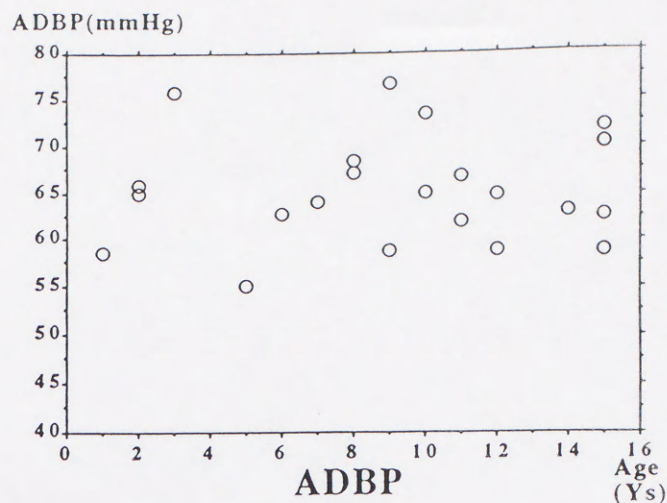
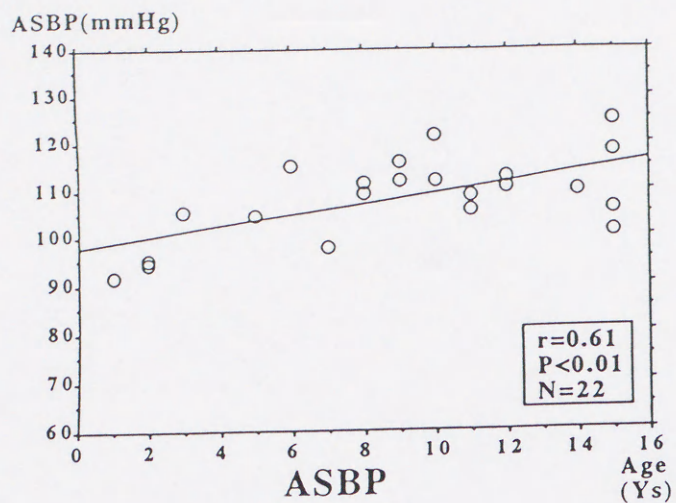


図1 対照群における年齢別血圧変化



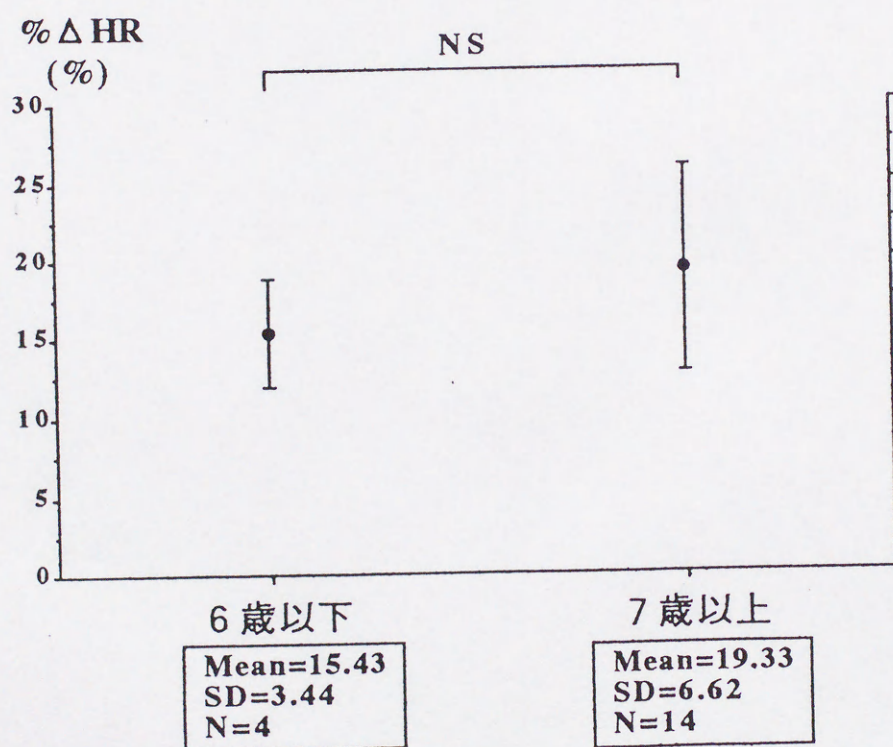
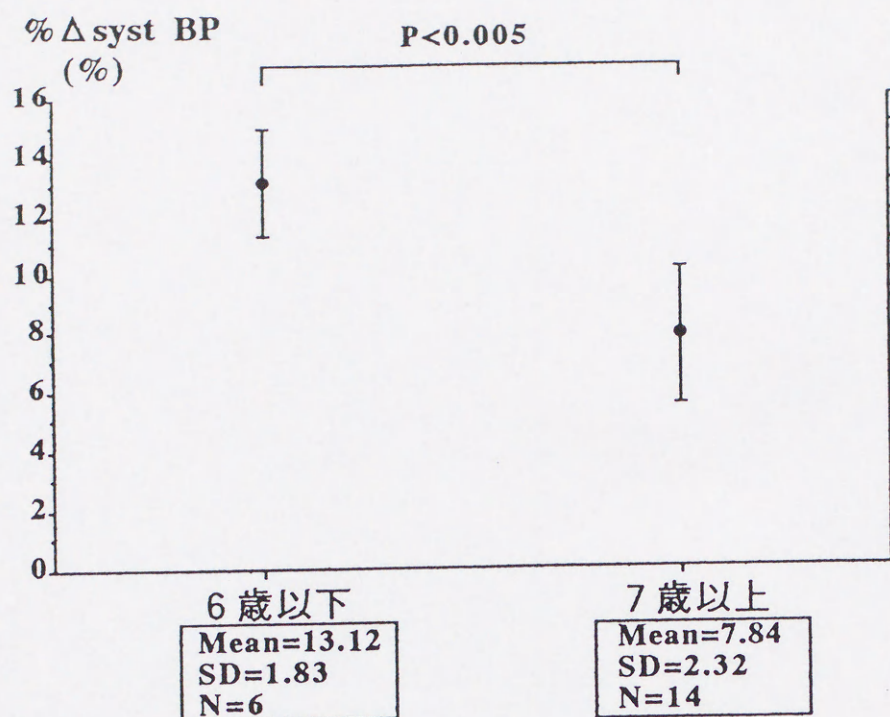


図2 対照群における  $\% \Delta \text{syst BP}$ ,  
 $\% \Delta \text{HR}$  の年齢による変化



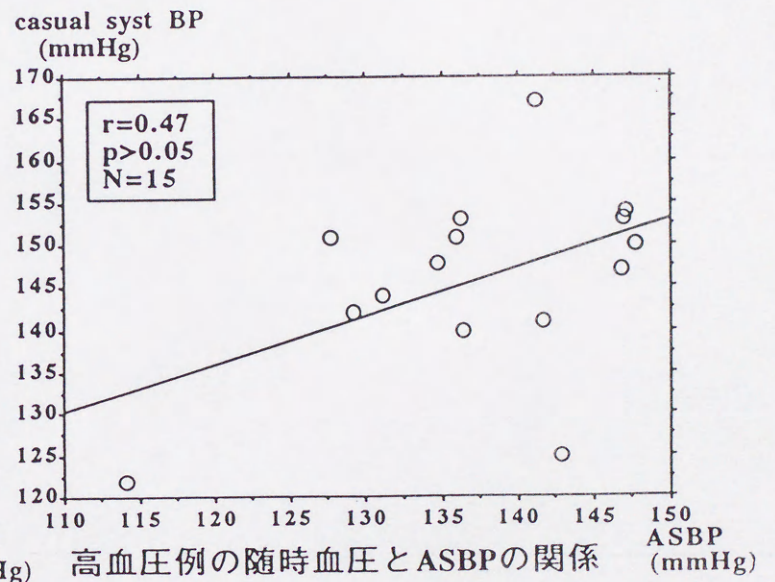
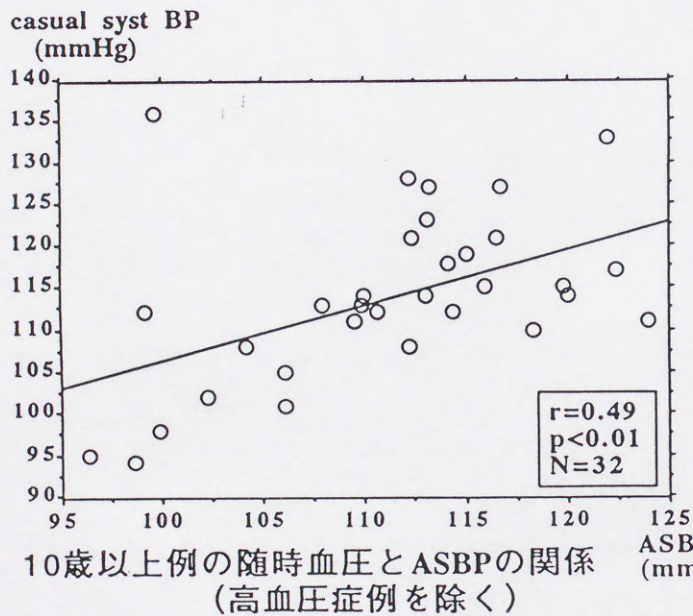
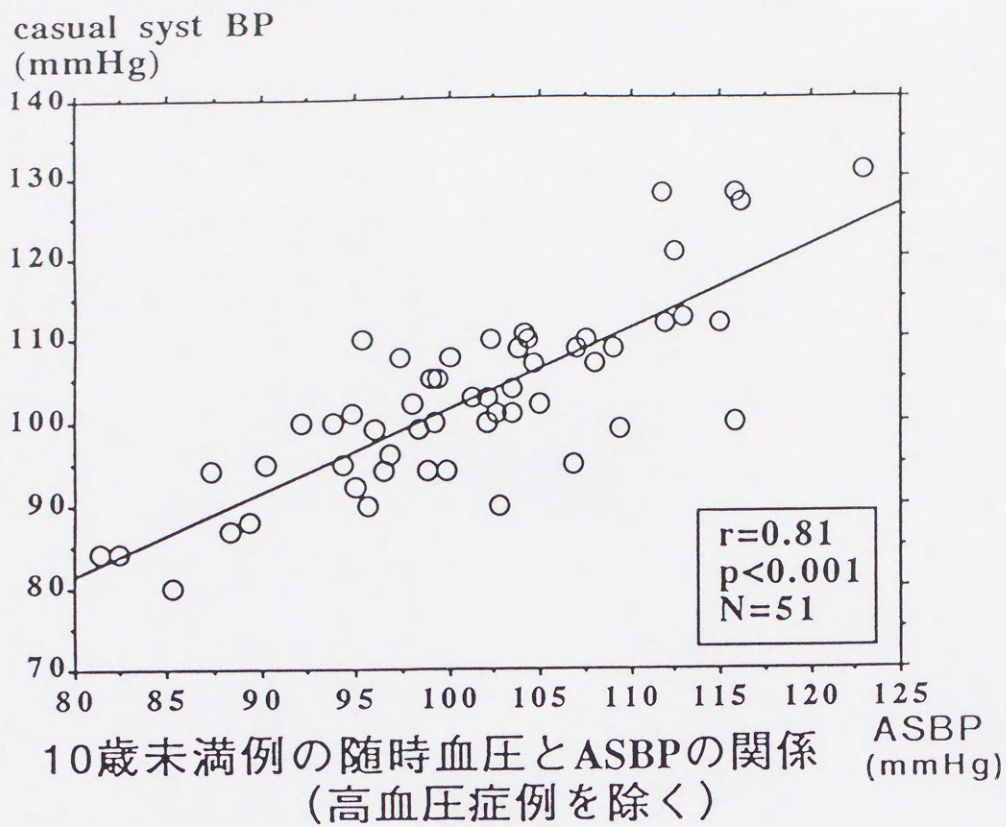


図3 随時血圧とASBPの関係



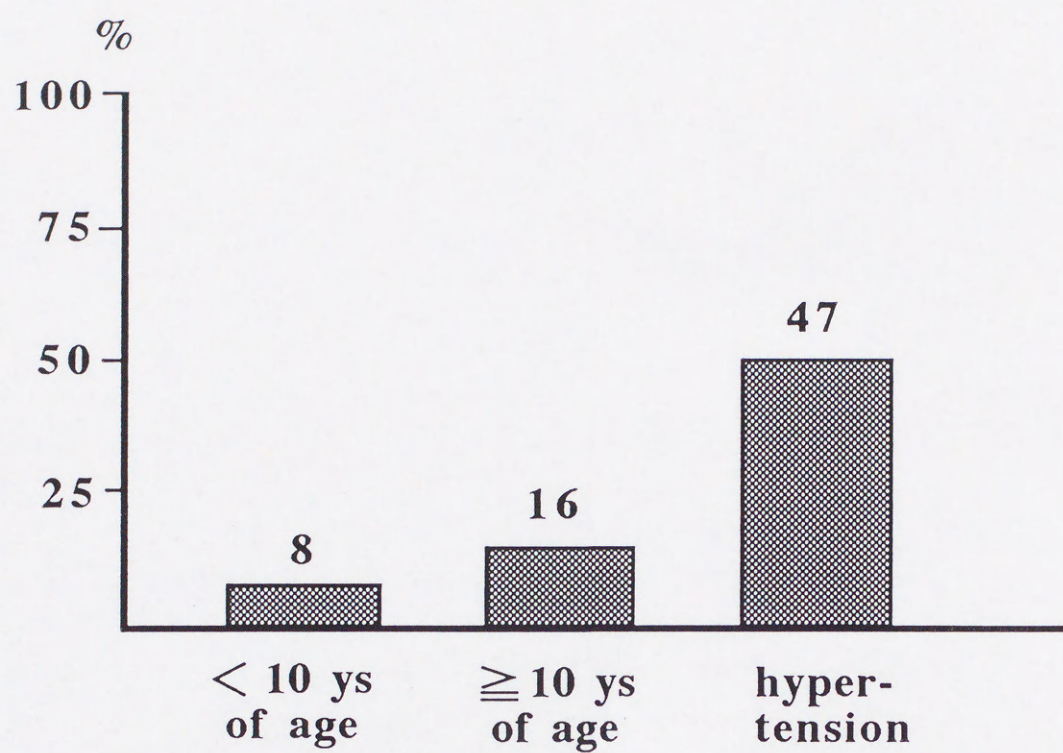


図 4 白衣現象の頻度



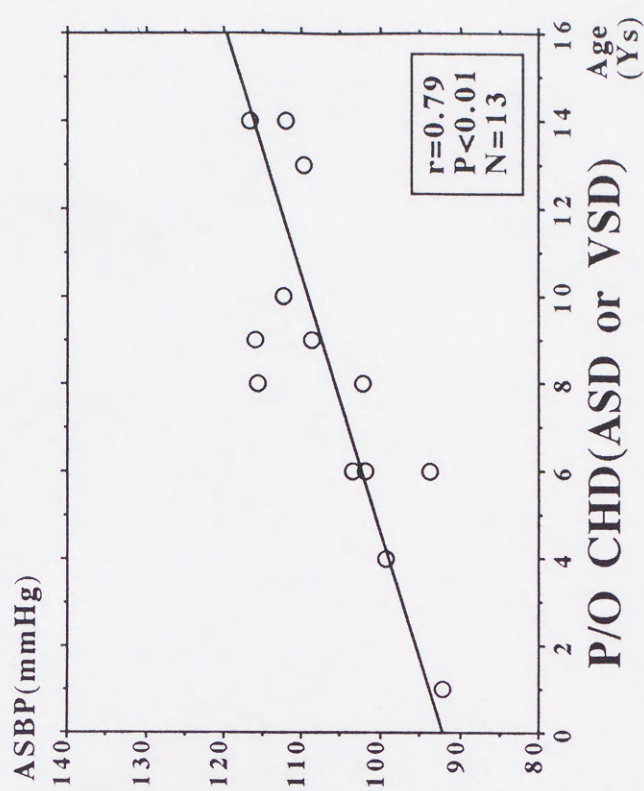
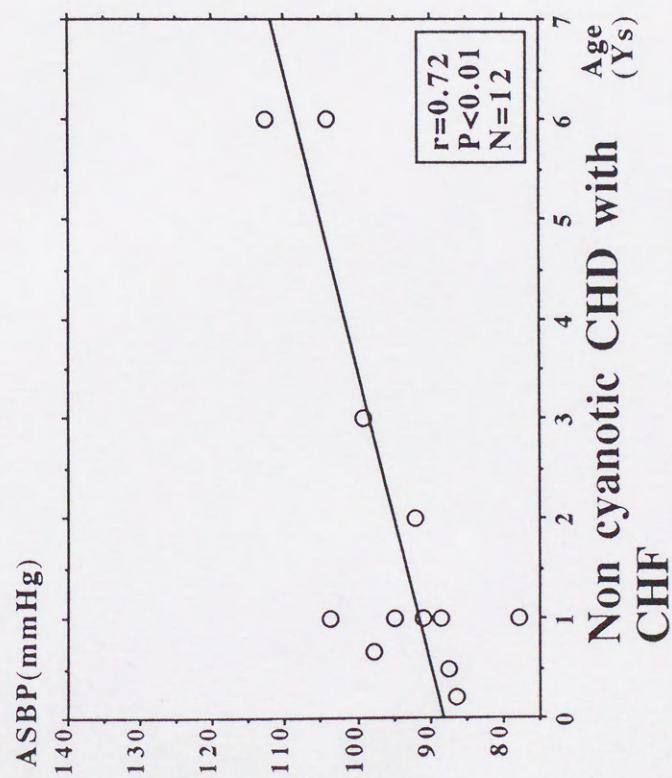
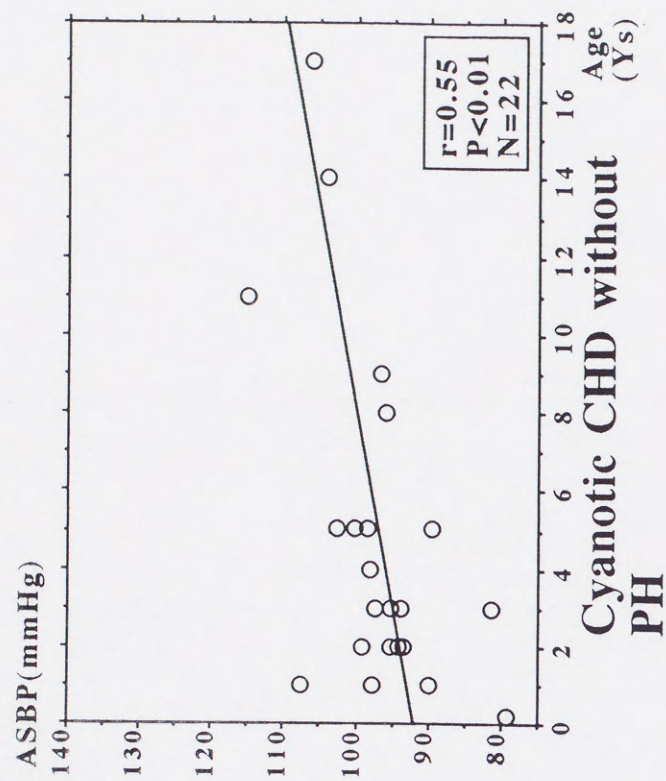
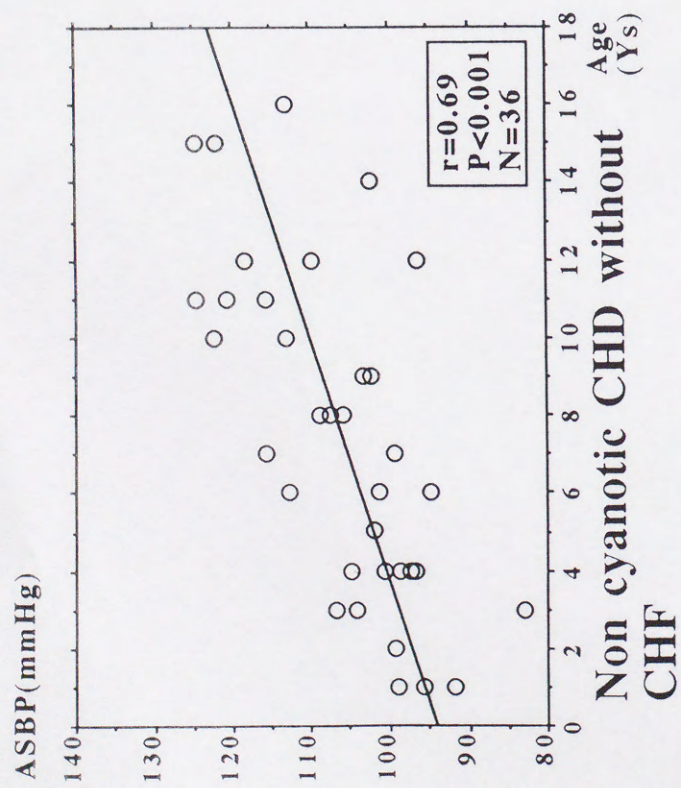


図5 心疾患群におけるASBPの年齢別変化



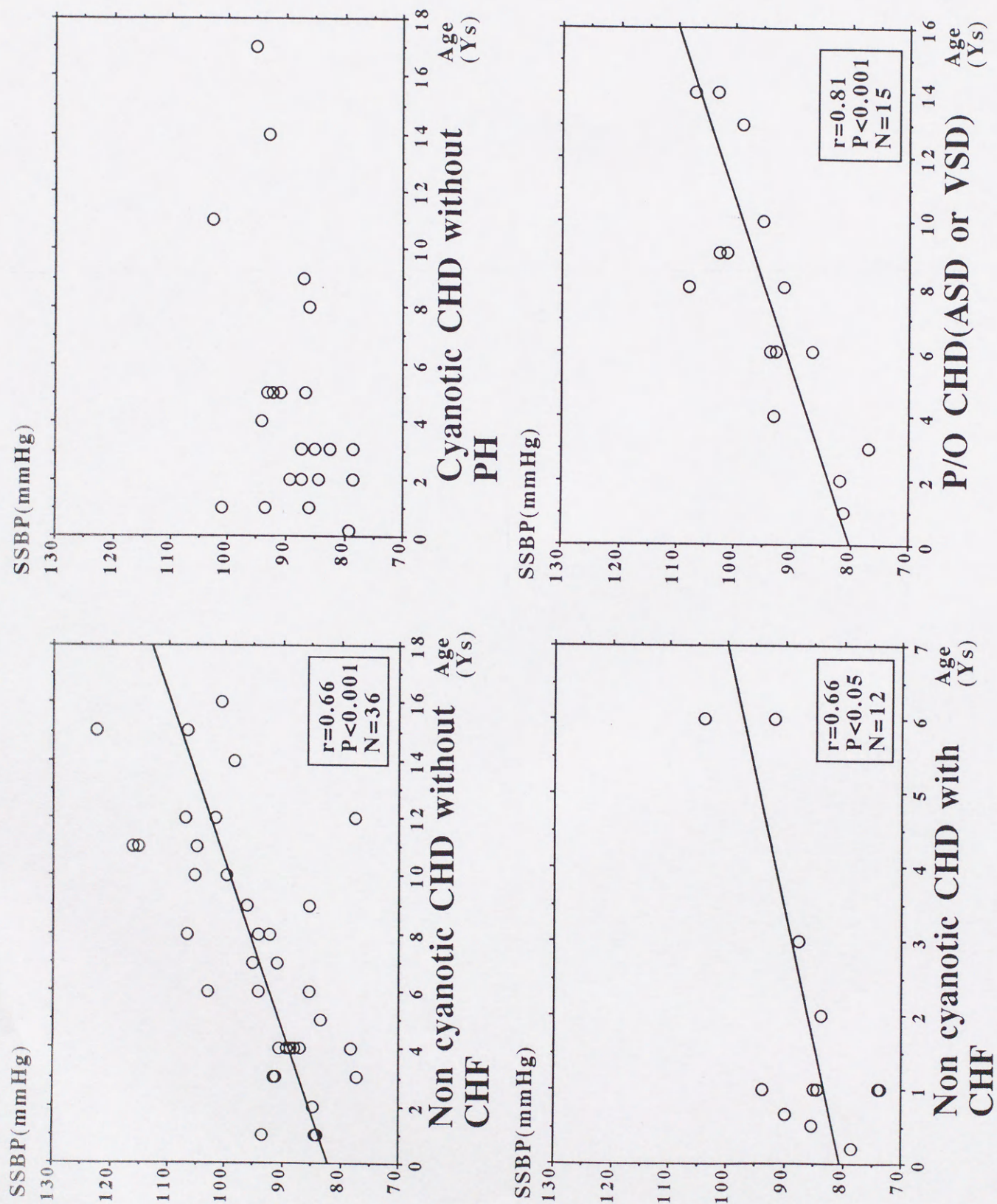


図6 心疾患群におけるSSBPの年齢別変化



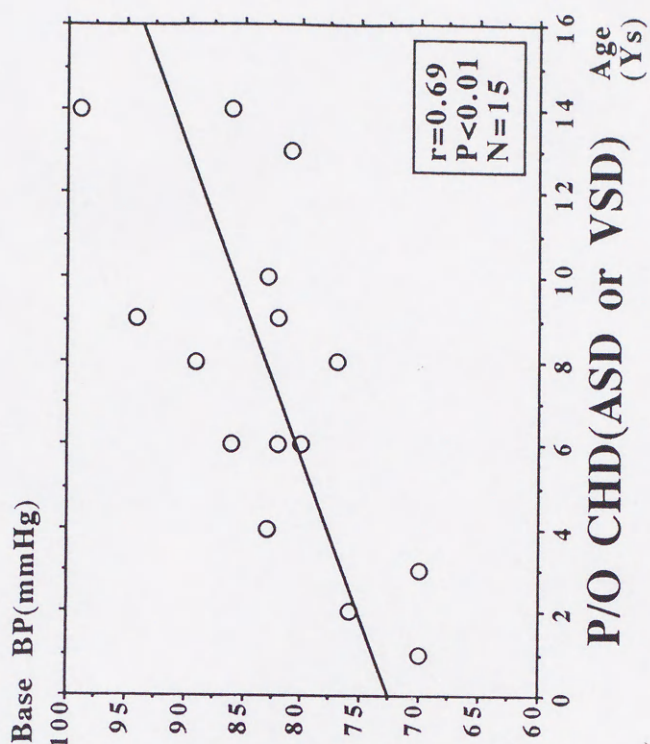
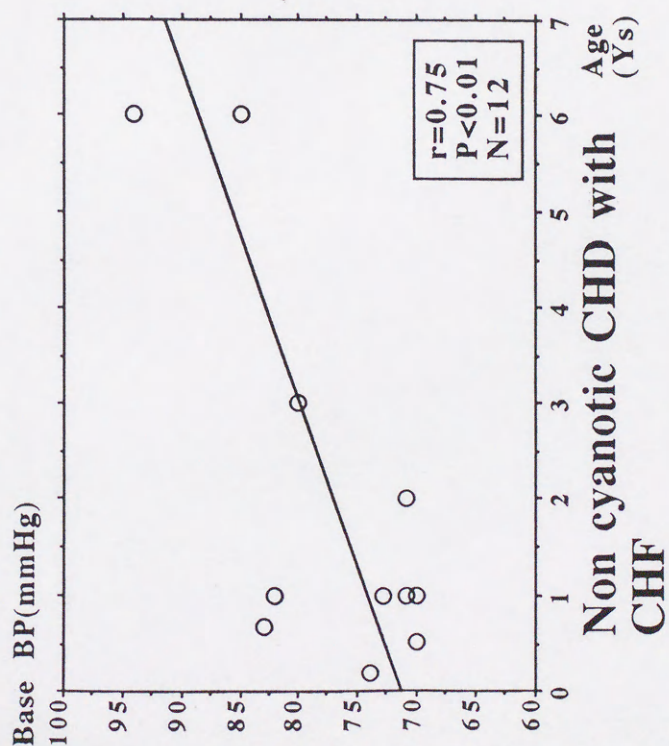
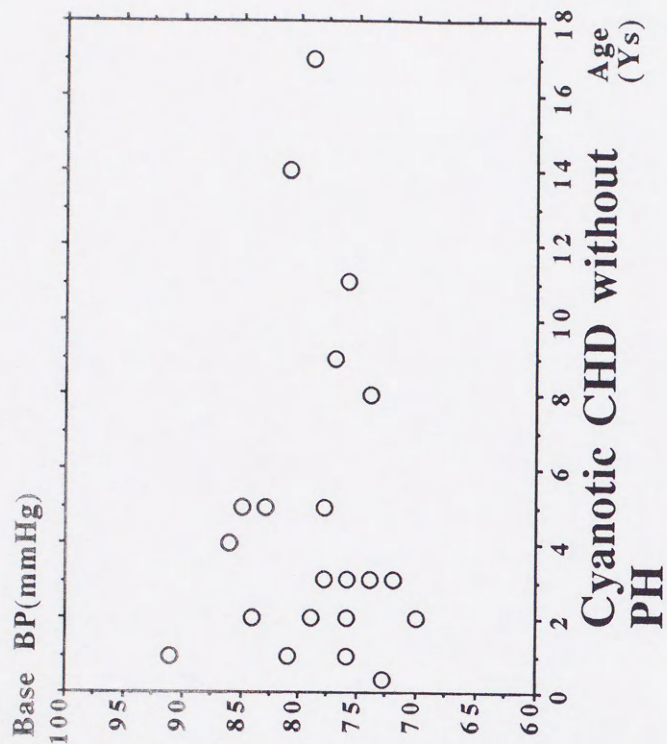
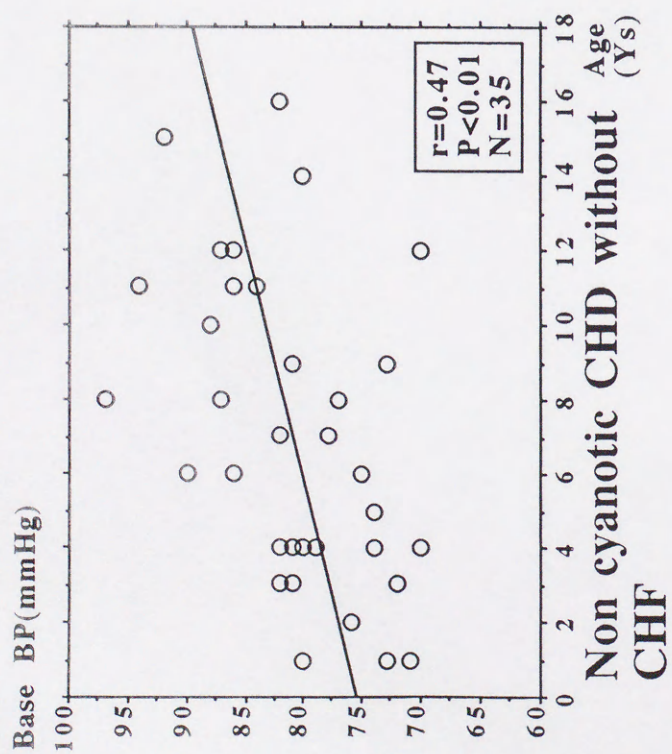


図7 心疾患群におけるBase BPの年齢別変化



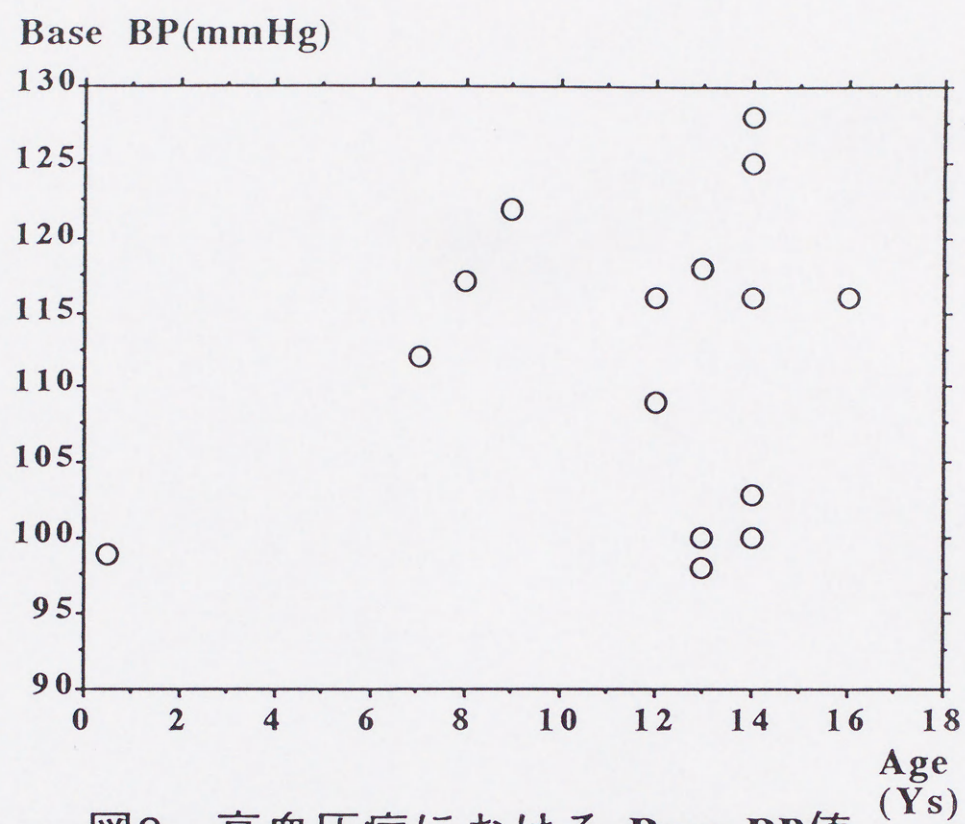


図8 高血圧症における Base BP値