各種腎疾患病態やステロイド治療の 小児血圧日内変動に対する影響 ——コサイナー法による分析——

奥川 敬祥*¹・富沢 修一*²・西澤 和倫*¹
早川 広史*¹・冠木 直之*¹・内山 聖*¹

要 旨

腎機能正常な腎疾患患児23名と正常血圧児11名を対象とし、携帯型自動血圧計 (ABPM-630) により血圧日内変動を測定し、コサイナー法により分析した。対象をステロイド剤服用の有無により分類し、治療の影響を対照群と比較検討した。ステロイド治療群を含む多くの者が、有意な日内変動を示した。ステロイド治療群、またステロイド内服治療前後1カ月測定群でも有意な収縮期血圧 MESOR の上昇を認めた。Amplitude は、有意な変化を認めなかった。Acrophase は各群間で明らかな差を認めず、ステロイド治療による日内リズムの消失、逆転はほとんど認めなかった。また、SLE 症例で急性期と安定期に複数回血圧測定を施行したところ、血圧と心拍のリズム回復時期に解離を認め、血圧にも心拍とは別の内因性リズムが存在することが示唆された。

序 言

生体機能は内因性の生体リズムにより一定周期の変動を繰り返している¹⁾²⁾。約24時間を周期として変動するものとして心拍、体温などが知られている。血圧も24時間を周期とした日内変動を示すことが古くから知られているが、この日内リズムを睡眠、覚醒、食事、排泄、運動などの身体、精神活動が修飾し、概日リズムを形成すると考えられている³⁾。

近年、携帯型血圧測定装置が改良され、日常診療に利用される機会も増しており、小児の血圧日内変動に関する報告も散見される⁴⁾⁵⁾。しかし、血圧日内変動に対する薬剤の影響に関する報告は稀である。今回、腎疾患小児の病態や腎疾患治療に使用する機会の多い副腎皮質ステロイド剤 (以下ス剤) が血圧日内変動にどのような影響を及ぼすかを分析し、正常血圧小児と比較検討した。

対象・方法

新潟大学医学部小児科に慢性腎疾患の加療のため入院した小児11名と国立療養所新潟病院に併設する養護学校通学中の腎疾患小児12名および正常血圧小児11名、計34名 (男27名、女7名、測定時年齢6～16歳、平均年齢11.8歳) を対象に合計50回の血圧日内変動を測定し以下のように検討した。

1. 慢性糸球体腎炎 (CGN) 11例 (IgA 腎症: 9例、紫斑病性腎炎: 2例) ではス剤内服治療前後に、また病初期から経過を追えた溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (以

*1新潟大学医学部小児科

(〒951 新潟市旭町通1番町757番地)

*2国立療養所新潟病院小児科

Diurnal variation of blood pressure in children with renal diseases under different pathophysiological conditions and glucocorticoid treatment: analysis by the cosinor method

Takayoshi Okugawa, Shuichi Tomizawa, Kazumichi Nishizawa, Hiroshi Hayakawa, Naoyuki Kabuki, Makoto Uchiyama

*¹Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine

*²Department of Pediatrics, National Sanatorium Niigata Hospital

Key Words: 血圧日内変動

副腎皮質ステロイド剤

高血圧

コサイナー法

小児腎疾患

下PSAGN) 症例, SLE症例の各々1例は, 治療前(急性期)と経過中(安定期)に複数回血圧日内変動を測定した。

2. 寛解中ネフローゼ症候群(INS) 9例, 腎機能の正常な慢性糸球体腎炎11例, 腎機能の正常な病態安定期の SLE 1例の計21例の疾患群を, ス剤服用の有無や期間により以下のように分類した。また, 以下の正常血圧小児11名を対照群とした。

A群: プレドニゾロン(0.4~1.6mg/kg/日) 連日3ヵ月以上内服治療群, 10例(ステロイド依存性 INS: 9例, SLE: 1例)。平均年齢は 11.0 ± 2.6 歳。

B 0 群: プレドニゾロン内服治療前群(すべてCGN), 11例。平均年齢は 12.5 ± 1.7 歳。

B 1 群: プレドニゾロン1.0mg/kg/日, 連日4週間内服治療後測定群, 11例(対象はB 0 群と同一)。

C群: 養護学校通学中の気管支喘息(7例), 登校拒否症(2例), 心身症(2例)(いずれも症状軽快中), 計11例を対照群とした。平均年齢は 11.7 ± 2.9 歳。

A群の平均年齢がやや低かったが, 各群間に年齢の有意差を認めなかった。全例, 降圧剤や免疫抑制剤を服用していない。

3. 血圧測定は非観血的携帯型自動血圧計(ABPM-630, 日本コーリン社製)を用いた。原則として利き腕の対側を使用し, 収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP)および心拍数(HR)をオシロメトリック法により30分ごとに26時間測定した。通学中の学童では, 原則的に非登校日に測定し, 過度の運動以外は日常生活は特に制限しなかった。

4. 血圧日内変動の分析は Halberg ら⁶⁾により確立されたコサイナー法により分析した。すなわち, 記録した1日血圧値を最小二乗法を用いて, $Y = M + A \cdot \cos(\omega t - \theta)$ の余弦曲線の式に近似し, 得られた曲線の有意性を検討し, 危険率が0.05未満の場合に有意とした。このときMは MESOR (余弦曲線の振幅の中心値), Aは Amplitude (余弦曲線の振幅値)を, θ は Acrophase (頂点位相, つまり午前0時から最大値を示すまでの時間を角速度で表したもの)を示す。

4. 数値は平均値±標準偏差で示した。その他の統計学的検討は, 独立2群間のt-検定, あるいは対応のある2群間のt-検定を用い, 危険率が0.05未満の場合に有意とした。

成 績

各測定値で性差を検討したが, いずれの測定項目でも有意差はなく, 以下の検討では男女別の測定値は表示し

表1 各群のSBP, DBP, HRで血圧日内変動を示した症例の割合

	SBP	DBP	HR
A群	9/10	8/10	9/10
B 0 群	11/11	10/11	11/11
B 1 群	11/11	10/11	11/11
C群	11/11	9/11	10/11

(SBP:収縮期血圧、DBP:拡張期血圧、HR:心拍数)

ていない。以下, SBP, DBP, HRの日内変動, SBP, DBP の MESOR および Amplitude, SBP の Acrophase について検討した。SLE 症例では, 病態回復過程での SBP, DBP, HR の変遷経過について検討した。

1. 収縮期血圧では, A群の1名および SLE 症例の急性期以外の全例がコサイナー法による分析で有意な血圧日内変動を示した。DBP, HR でもほとんどの例で, 日内変動を認めた(表1)。

2. 血圧日内変動の中心値を表す MESOR は, A群の SBP ($P < 0.05$)とB 1群の SBP ($P < 0.01$)並びに DBP ($P < 0.05$)がそれぞれ対照群(C群)より有意に高値を示した。Amplitude は, 各群間で一定の傾向を認めなかった(表2)。

3. 腎機能が正常な慢性糸球体腎炎11例のス剤内服治療前(B 0 群)およびス剤内服治療1ヵ月後(B 1 群)の血圧日内変動の比較では, SBP, DBP 共に有意に MESOR の上昇を認めた(いずれも $P < 0.05$)。Amplitude は, ス剤内服前後で変化を認めなかった(表2)。

4. Acrophase (収縮期血圧で検討)は, いずれの群においても日内変動を示した全例でおおよそ12時から18時の間に集中し, 各群間に明らかな差を認めなかった(図1)。

5. PSAGN の9歳男児例の乏尿期と安定期のコサイナー法による血圧日内変動の比較では, 収縮期血圧の日内リズムは共に保たれていた。乏尿期では, MESOR の上昇傾向を認めた(図2)。

6. SLE 症例では, 発症時期に消失していた血圧と脈拍の日内変動が治療経過と共に回復していく過程が捉えられた。すなわち, 発症時には心不全, 全身浮腫を認め, 日内変動は血圧, 心拍共に完全に消失していた。ス剤内服治療1ヵ月後, 心不全, 浮腫は軽快し夜間の心拍数減少を認めるようになったが, 依然として血圧および心拍の日内変動は認めなかった。治療開始2ヵ月後の測定では, 血圧に先んじて心拍の日内変動が回復した。治

表2 各群の収縮期, 拡張期血圧の MESOR および, Amplitude (mean±SD)

	MESOR		Amplitude	
	SBP	DBP	SBP	DBP
A群	120.1±11.7 [*]	69.0±7.3	7.8±5.0	5.9±4.7
B0群	113.2±9.6	62.4±5.8	8.6±3.2	5.7±2.9
B1群	121.6±6.6 ^{**}	68.2±4.6 [*]	11.5±5.2	8.3±4.5
C群	107.4±14.3	63.5±5.6	11.3±3.4	7.8±2.0

(単位はmmHg, 上付き $\cdots P<0.05$, $\cdots P<0.01$ vs.C群, 下付き $\cdots P<0.05$ vs.B0群)

図1 各群の Acrophase を示した時刻

Acrophase は, いずれの群においても日内変動を示した全例でおおよそ12時から18時の間に集中し, 各群間に明らかな差を認めなかった。

療3ヵ月後の測定では, 血圧の日内変動も回復し, 血圧, 心拍共に日内変動を認めるようになった(図3~6)。

考 案

生体機能は, 内因性の生体時計に従い一定周期の変動を繰り返している¹¹²⁾。これを制御する生体時計(親時計)は, 哺乳動物では視交叉上核に存在することが証明されている。ヒトでは, 2つの主な時計が存在することが知られている。1つは, 明暗周期に同調した振動体で, 主に, 体温や心拍リズムを制御する。他の1つは, 社会的同調因子に影響される振動体で, 睡眠覚醒・血圧リズムを形成している。この2つが, 相互に連絡しつつ概日リズムを形作っていると考えられている⁷¹⁻⁹⁾。これらのリズムは, 各種病態により修飾され, 障害されるこ

図2 PSAGN 患児(乏尿期と安定期)の血圧日内変動

PSAGN 患児の乏尿期と安定期の血圧日内変動を示す。両期共に収縮期血圧では有意な日内変動を認めた。

とが知られており, 慢性腎不全, 透析中の小児で血圧の日内変動が消失する例が多いとの報告もある¹⁰⁾。また, 一般に糖質コルチコイド治療の継続により血圧日内変動は消失, 逆転するとの報告がある¹¹⁾。

今回, 腎機能が正常なス剤内服群の収縮期血圧日内変動では, 対照群に比して有意に MESOR の上昇を認めた。さらに, プレドニゾロン1.0mg/kg/日, 連日4週間内服治療前後でも, 収縮期, 拡張期血圧共に MESOR は有意に上昇していた。Amplitude は, ス剤服用による大きな影響は認めなかった。また, 病態安定期収縮期血圧では, 日内変動が消失していたのは, プレドニゾロン中等量長期服用中の1名のみであった。またス剤服用群と対照群との間で, あるいはス剤服用前後でも Acrophase に明らかな差を認めないことから, ス剤は血圧日内変動の位相には強い影響を及ぼさない可能性が示唆された。実際, SLE 症例では, ス剤内服治療経過中にもかかわらず日内変動が回復していく課程が捉えられ, 糖質コルチコイド治療による血圧日内変動の消失, 逆転は

図3 SLE 患児発病時（心不全状態）の血圧日内変動
SLE 患児の発病時（心不全状態）の血圧と心拍変動を示す。血圧、心拍共に日内変動は完全に消失していた。

図4 SLE 患児（ス剤内服治療1ヵ月後）
SLE 患児のス剤内服治療1ヵ月後の血圧と心拍変動を示す。夜間の心拍数減少を認めたが、コサイナー法による検討では、血圧、心拍共に日内変動は示さなかった。

図5 SLE 患児（ス剤内服治療2ヵ月後）
SLE患児のス剤内服治療2ヵ月後の血圧と心拍変動を示す。心拍のみ日内変動を示し、血圧は、まだ有意な日内変動を示さなかった。

図6 SLE 患児（ス剤内服治療3ヵ月後）
SLE 患児のス剤内服治療3ヵ月後の血圧、心拍変動を示す。血圧、心拍共に有意な日内変動を示した。血圧と心拍のリズム回復時期に解離を認めた。

認められなかった。これらは患児達の多くが、ス剤を服用しながらも併設する養護学校に通学し、ほぼ通常の日常生活を送っていること、またス剤の服用方法として、かなり朝方に偏位した服用方法を採用していること、患児達の腎機能が正常であることなどに起因すると考えられた。

PSAGN 男児例の乏尿期と安定期では、収縮期血圧においては、共に日内リズムは保たれていた。乏尿期の高血圧では、MESOR の上昇傾向を認め、これは細胞外液の増加によるためではないかと考えられた。

心拍や体温は、連続的に緩やかに変動することが知られており、内因性リズムにより制御され则认为されている。一方、血圧は、入眠、覚醒に伴い急激に変動する。このことから血圧は内因性リズムにより制御されたものではなく、睡眠、覚醒などの身体的、精神的活動に依存したものであるという考え方もある。今回、SLE の治療経過において、血圧と心拍のリズム回復時期に解離を認め、このことから、血圧と心拍は、それぞれ別々に制御されている可能性が示唆される。仮に血圧が睡眠、覚醒などの身体的、精神的活動にのみ依存しているとすれば、通常の日常生活の中では、血圧の日内変動は心拍と同時期があるいは、心拍の日内変動より早期に

回復する可能性が考えられる。しかし、今回通常の日常生活の中で血圧日内変動の回復が心拍より遅れていることから、血圧日内変動には、睡眠や覚醒などの身体活動による変動のみならず、これを制御する別の内因性リズムが存在することが示唆された。

以上より日内変動を分析することは、病態管理や病態解明の上でも有意義であると考えられた。

結 語

1. 各種腎疾患小児の血圧日内変動を携帯型自動血圧計で測定し、コサイナー法で分析した。
2. ス剤服用により収縮期、拡張期血圧 MESOR が上昇した。
3. ス剤は血圧日内変動の位相には強い影響を及ぼしていなかった。
4. 血圧と心拍の日内変動のリズム回復に解離を認めた症例があり、血圧にも心拍とは別の内因性リズムが存在することが示唆された。

本論文の要旨は第1回小児高血圧研究会（1994年8月21日）で発表した。

文 献

- 1) Halberg, F.: Chronobiologia of human blood pressure. Minneapolis, Medtronic, 1988.
- 2) Otuka, K., Ikari, M., Ichimaru, Y., Saito, H., Kawakami, T., Otuka K, Kaba H, Seto K: Experimental study on the relationship between cardiac arrhythmias and sleep states by ambulatory ECG-EEG Monitoring. Clin. Cardiol. 9 : 305-313, 1986.
- 3) 大塚邦明, 大森啓義, 鈴木真由美, 渡邊晴雄: 血圧の日内変動. 呼吸と循環 37 : 1045-1054, 1989
- 4) Portman, R. J., Y, Etman, R. J., West MS : Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. J Pediatr. 118 : 842-849, 1991.
- 5) 渡邊俊彦, 北篠泰男, 小崎 武, 中村郁哉, 長島正実: 小児の血圧日内変動の検討. 小児科 32 : 1179-1182, 1990.
- 6) Halberg, F., Johnson, E. A., Nelson, W., Runge, W., Sothern, R. : Autorhythmmmeasurements and their analysis. Physiology Teacher. 1 : 1-11, 1972.
- 7) Otuka, K., Sato, T., Saito, H., Kaba, H., Seto, K., Yanaga, T., Ogura H, Ozawa T : Role of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus on diurnal rhythm in cardiac arrhythmias. Heart and Vessels. 2 : 15-22, 1986.
- 8) 大塚邦明: 血圧日内変動を理解するための基礎知識・薬の知識 41 : 3-13, 1990.
- 9) 大塚邦明: 生体リズムの評価, Clinician. 41 : 14-20, 1994.
- 10) 中村郁哉, 岡田雅子, 都築一夫, 露木ますみ, 藤本陽子, 伊藤重光: 各種腎疾患患者の血圧, 心拍数の日内変動—コサイン法による検討—. 日本児腎会誌 8 : 75-80, 1995.
- 11) Imai, Y., Abe, K., Sasaki, S., Minami, N., Munakata, M., Nihei, M., Sekino, H., Yoshinaga, K. : Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations. J Hypertens. 7 : 113-120, 1989.