

Title	青年期における白衣高血圧と仮面高血圧の検討
Sub Title	
Author	松岡, 誠治(Matsuoka, Seiji) 高橋, 孝雄(Takahashi, Takao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2009
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.T99- T108
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0235

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

小児，青年期における白衣高血圧と仮面高血圧の検討

慶應義塾大学医学部小児科学教室

(指導：高橋孝雄教授)

まつ おか せい じ
松岡 誠治

Key Words : white coat hypertension, masked hypertension, white coat effect, ambulatory blood pressure monitoring, reverse white coat hypertension

高血圧は動脈硬化の主要な危険因子であり，脳心血管疾患イベント発症率，死亡率と深くかかわっている。高血圧の診断と治療の指標として従来外来診察時に測定される血圧すなわち随時血圧が使用されてきた。しかし近年，携帯型自動血圧測定装置が開発され，24時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring, 以下 ABPM）が可能となった。成人においては自由行動下血圧が診療に使用されるようになってきている。ABPMの利点として1日に数十回血圧を測定することにより推計学的信頼性が高くなること，血圧の日内変動を評価できることがあげられる。また ABPMにより随時血圧と自由行動下血圧とに差が見られる場合すなわち白衣効果，白衣高血圧および仮面高血圧と呼ばれる状態の存在が明らかになった。医療環境における血圧測定時の血圧上昇を白衣効果という¹⁾。また医療環境で高血圧であるが非医療環境では正常血圧である状態を白衣高血圧という²⁾。一般に白衣高血圧は持続性高血圧に比し脳心血管合併症のリスクが低いことが示唆されている²⁾。一方，最近注目を浴びているのが白衣高血圧と逆の状態，仮面高血圧である。逆白衣高血圧，白衣正常血圧などとも呼ばれていたが，白衣高血圧と対照的に従来ほとんど研究されていなかった。しかし2003年に仮面高血圧の脳心血管合併症発症のリスクが高いことが報告され，一躍注目を集めている³⁾。

ABPMは小児においても1991年頃より試用され，信頼性をもって測定できることが複数の研究者により報告されている^{4,5)}。この頃から白衣効果が小児においても存在することが示唆されていた。すなわち自由行動下血圧より随時血圧が高い状態が存在する事実が報告されている^{6,7)}。しかし小児における白衣高血圧の診断は自

由行動下血圧の基準値が確立するまでは不可能であった。1994年以降，小児における自由行動下血圧の基準値が報告されてきた^{5,8)}。著者らはLurbeらの報告した基準値に基づき，小児における白衣高血圧症例を初めて診断し，報告した⁹⁾。小児における白衣効果および白衣高血圧の頻度，年齢差，性差，原疾患を知ることは日常診療上有用である。小児，特に思春期前の小児の高血圧では二次性高血圧が多いため，原疾患診断のための二次，三次検査が必要なことが多い。白衣高血圧と診断されれば侵襲の多い検査を行わずにすむ可能性も考えられる。また小児，青年期の白衣高血圧の脳心血管合併症のリスクが成人と同様に低いのか，また成長に伴い持続性高血圧に移行するのかを明らかにする必要がある。一方，小児において仮面高血圧が存在するか否かは不明である。仮面高血圧の合併症発症のリスクが高いのであれば早期診断，介入が必要である。すなわち若年者に仮面高血圧が存在するか否かを調査し，もし存在するのであればその臨床的特徴を明らかにすることが重要である。

本研究は小児，青年期における1)白衣効果，白衣高血圧の頻度，特徴，2)仮面高血圧の頻度，特徴を検討した。

対象と方法

対象は慶應義塾大学病院小児科，東京都立清瀬小児病院腎内科，独立行政法人国立病院東京医療センター小児科の外来および入院患者206名（男性107名，女性99名，年齢6-25歳，平均±標準偏差13.4±4.7歳）である。正常血圧者136名の内訳は健常者，急性疾患回復期，腎疾患（腎炎，ネフローゼ，血尿），内分泌疾患

(糖尿病初期, 単純性肥満), 心疾患 (大動脈縮窄, フェロー四徴) 患者である。高血圧者 70 名のうち高血圧の原因となりうる基礎疾患のある者は 35 名で, 内訳は腎疾患 25 名 (腎炎, ネフローゼ, 腎動脈狭窄, 低形成腎, 嚢胞性疾患, 糖尿病性腎症), 心血管疾患 7 名 (大動脈縮窄, 大動脈離断, 大動脈弁閉鎖不全, William 症候群), 内分泌疾患 3 名 (グルココルチコイド抑制性アルドステロン症, 褐色細胞腫, 外因性ステロイド投与) であった。高血圧の原因となりうる基礎疾患のない高血圧者は本態性高血圧と診断した。降圧薬を服用している患者はいなかった。患者本人または保護者に同意を得た上で ABPM を行った。ABPM は入院患者 106 名, 外来患者 100 名 (うち登校日 25 名, 休日 75 名) で行った。

随時血圧は水銀血圧計を用いた聴診法で医師が測定した。異なる機会に 3 回以上測定した値を平均した。収縮期血圧または拡張期血圧のどちらかが Second Task Force の年齢別, 性別の 95 パーセンタイル値以上である場合を高血圧と判定した¹⁰⁾。ただし 19 歳以上では, 収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上を高血圧と判定した。

ABPM には, 携帯型自動血圧計 TM-2421 (A&D 社製) を用いた。この携帯型自動血圧計はコロトコフ音法とオッシロメトリック法を併用しており, その信頼性は過去に確認されている¹¹⁾。予備的検討ではコロトコフ音法測定値とオッシロメトリック法測定値の相関は 1:1 であった。本研究ではコロトコフ音法測定値にオッシロメトリック法測定値を補填した結果を使用した。8-20 時は 30 分毎, 20-8 時は 60 分毎に測定した。すべての対象において測定成功率は 90% 以上であった。24 時間の平均値および被験者の行動記録表を用い, 昼間の自由行動下平均血圧 (昼間平均血圧) と血圧夜/昼比を算出した。随時血圧から昼間平均血圧を引いた値を白衣効果と定義した。自由行動下平均血圧の判定は以下のように行った。すなわち 15 歳以下では昼間平均血圧の収縮期血圧または拡張期血圧のどちらかが Soergel らの報告値の年齢別, 性別の 95 パーセンタイル値以上を高血圧とした⁹⁾。16 歳以上では収縮期血圧 135 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上を高血圧と判定した。随時血圧が高血圧で昼間平均血圧が正常と判定された者を白衣高血圧と定義した。また随時血圧が正常血圧で昼間平均血圧が高血圧と判定された者を仮面高血圧と定義した。

統計処理

本文中の数値および図表中の表示は, 平均値 (標準偏

差) で記載した。独立した群の比較は t-検定, Fisher の直接確率法を用いた。2 変量間の相関はピアソンの積率相関係数を用いて検討し, 危険率 5% 以下の場合を統計学的に有意とした。

結果

対象者のデータを第 1 表に示す。年齢別 (6-15 歳, 16-25 歳), 性別に分類した正常血圧群と高血圧群間で, 年齢, 身長 of 統計学的有意差はなかった。6-15 歳の高血圧群の体重は男女ともに正常血圧群に比し有意に高値であった¹²⁾。

1. 白衣効果, 白衣高血圧

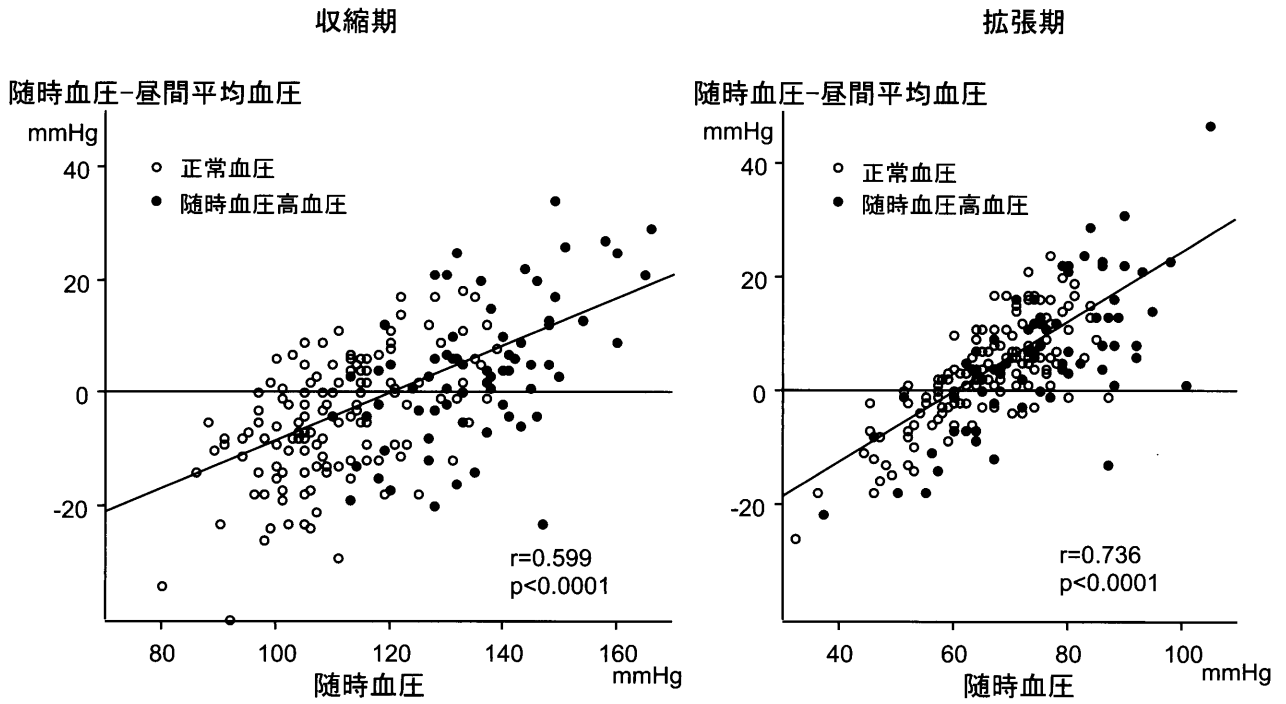
白衣効果 (随時血圧-昼間平均血圧) と随時血圧との関係を対象 206 名において検討した。収縮期血圧, 拡張期血圧ともに, 随時血圧と白衣効果に有意な相関が認められた (第 1 図)。これは随時血圧が高いほど白衣効果が多く, またその程度が大きくなることを示唆する。年齢, 性別で補正した重回帰分析によっても白衣効果は随時血圧と有意に関連する ($p < 0.0001$) ことが示された。次に 10 mmHg 以上の白衣効果の頻度を血圧群別に検討した (第 2 表)。随意時血圧高血圧患者では 50% (70 名中 35 名) であり, 正常血圧者 (25%, 136 名中 34 名) に比し有意に多い結果であった ($p < 0.0001$)。10 mmHg 以上の白衣効果を年齢別に比較すると, 正常血圧者では低年齢群 (6-15 歳, 19%) に比し高年齢群 (16-25 歳, 42%) で有意に多くみられたが ($p < 0.01$), 高血圧者では両群に差を認めなかった (50% vs. 50%)。

次に白衣高血圧の頻度を検討した。随時血圧で高血圧と判定された 70 名中 47% (33 名) が白衣高血圧であった (第 3 表)。70 名 (男性 48 名, 女性 22 名, 6-24 歳, 14.0 ± 4.7 歳) 中 35 名は高血圧の原因となり得る疾患を有さず (本態性高血圧), 35 名は有していた (二次性高血圧, 腎疾患 25 名, 心疾患 7 名, 内分泌疾患 3 名)。白衣高血圧の頻度は本態性高血圧患者では 57% (35 名中 20 名) と, 二次性高血圧患者の 37% (35 名中 13 名) に比し高い傾向がみられたが, 統計学的有意差はなかった。年齢別, 性別各群間で比較しても本態性高血圧患者と二次性高血圧患者間に白衣高血圧の有意な頻度差はなかったが, 二次性高血圧群の女性に男性に比較し多い傾向がみられた (6-15 歳, 60% vs. 38%; 16-25 歳, 40% vs. 22%)。収縮期血圧のみの高血圧 (孤立性収縮期高血圧) を呈した者 42 名中の白衣高血圧の頻度は 50% (21 名) であった。拡張期血圧のみ高血圧である患

第1表 対象の原疾患，年齢，性，身長，体重，血圧

	正常血圧				高血圧			
	6-15歳		16-25歳		6-15歳		16-25歳	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
n	46	57	13	20	37	13	11	9
原疾患	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず				
腎					10	3	8	4
内分泌					2	0	0	1
心					4	2	1	0
なし(本態性)					21	8	2	4
年齢(歳)	10.6 (2.6)	11.1 (2.6)	20.5 (2.8)	19.8 (2.0)	11.8 (2.7)	11.1 (3.6)	19.6 (2.2)	20.4 (2.6)
身長(cm)	144.6 (17.0)	141.7 (15.0)	171.8 (6.7)	159.2 (6.3)	150.0 (17.2)	141.5 (23.2)	170.5 (5.7)	157.8 (5.1)
体重(kg)	39.1 (15.0)	36.1 (11.1)	63.9 (8.8)	53.9 (6.4)	46.9*(18.3)	46.5*(28.2)	61.2 (7.1)	49.2 (5.7)
随時血圧(mmHg)								
収縮期	109.7 (8.6)	104.6 (9.9)	131.8 (6.4)	113.2 (11.4)	135.8*(13.0)	124.5*(8.9)	140.7*(7.3)	135.3*(12.4)
拡張期	65.0 (9.4)	61.6 (10.0)	74.0 (7.8)	72.4 (9.5)	72.0*(12.8)	76.5*(14.9)	73.0 (9.2)	88.4*(10.8)
24時間平均血圧(mmHg)								
収縮期	113.1 (10.1)	107.1 (8.3)	126.7 (9.2)	111.7 (9.7)	128.5*(12.2)	123.3*(10.7)	134.2*(8.1)	127.2*(13.1)
拡張期	61.8 (5.7)	58.3 (5.4)	64.1 (7.2)	65.9 (8.2)	64.7 (9.9)	66.9*(7.8)	68.0 (7.8)	75.7*(13.5)
昼間平均血圧(mmHg)								
収縮期	116.0 (10.1)	110.5 (9.6)	129.6 (10.4)	114.3 (10.1)	132.2*(10.6)	125.6*(10.6)	137.5*(6.6)	129.1*(13.2)
拡張期	62.8 (5.1)	59.6 (6.0)	65.0 (8.3)	66.9 (8.1)	66.6*(9.5)	67.2*(8.3)	70.3 (8.0)	75.3*(12.5)

年齢，身長，体重，血圧の数字は平均値を，()内の数字は標準偏差を表す
 *P<0.05，同性，同年齢の正常血圧者と比較して
 (Matsuoka et al : Pediatr Nephrol 17 : 950-953, 2002 の Table 1 を，許可を得て転載)



第1図 随時血圧-昼間平均血圧と随時血圧の相関
収縮期血圧, 拡張期血圧ともに随時血圧-昼間平均血圧と随時血圧は相関を示した。
(Matsuoka et al : *Pediatr Nephrol* 17 : 950-953, 2002 の Fig. 1 を, 許可を得て転載)

第2表 10 mmHg 以上の白衣効果の頻度

	正常血圧	随時血圧高血圧
総数	25% (34/136)	50%*(35/70)
6-15歳	19% (20/103)	50%*(24/48)
16-25歳	42%** (14/33)	50% (11/22)

白衣効果は随時血圧-昼間平均血圧と定義する
(), 人数

*P<0.0001, 正常血圧と比較して

**P<0.01, 6-15歳と比較して

(Matsuoka et al : *Pediatr Nephrol* 17 : 950-953, 2002 の Table 2 を, 許可を得て転載)

第3表 白衣高血圧の原因別, 年齢別, 性別頻度

白衣高血圧 47% (33/70)							
本態性 57% (20/35)				二次性 37% (13/35)			
6-15歳		16-25歳		6-15歳		16-25歳	
男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
62%	50%	50%	50%	38%	60%	22%	40%
(13/21)	(4/8)	(1/2)	(2/4)	(6/16)	(3/5)	(2/9)	(2/5)

(), 人数

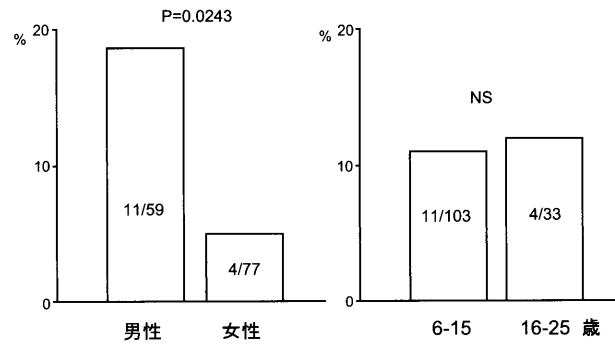
(Matsuoka et al : *Pediatr Nephrol* 17 : 950-953, 2002 の Table 3 を, 許可を得て転載)

者の白衣高血圧の頻度は60%（10名中6名），収縮期圧，拡張期圧とも高血圧である患者の頻度は33%（18名中6名）であり，3群間の白衣高血圧の頻度差はなかった。

白衣高血圧患者11名（男性8名，女性3名，年齢6-20歳，中央値15歳，本態性6名，二次性5名）を治療せずに経過観察し，平均2.8年後に再評価した。8名（本態性4名，二次性4名）が正常血圧，1名（本態性）が白衣高血圧，2名（本態性，二次性各1名）が持続性高血圧であった。追跡期間中に高血圧性眼底変化，ミクロアルブミン尿，心エコー上心室壁肥大を呈した者はいなかった。

2. 仮面高血圧¹³⁾

正常血圧136名中仮面高血圧は15名（11%）であった。健康者15名中1名が仮面高血圧であった（7%）。残り14名の仮面高血圧者の内訳は，糖尿病性腎症3名（全3名中），肥満児2名（全6名中），起立性調節障害2名（全10名中），ネフローゼ症候群（ステロイド剤投与中）1名（ネフローゼ症候群全2名中），喘息1名（全10名中），大動脈縮窄術後1名（全1名），ファロー四徴1名（全1名），メニンギスマスの回復期1名（全1名）であった（第4表）。性別を比較すると，男性11名（19%），女性4名（5%）と男性に有意に多かった（第2図）。年齢群別の比較では，6-15歳103名中11



第2図 仮面高血圧の性別，年齢別頻度

仮面高血圧は男性に有意に多かったが年齢差は認めなかった。カラム内の数字は人数を表す。NS，有意差なし。

(Matsuoka et al : *Pediatr Nephrol* 19 : 651-654, 2004 の Fig. 1 を，許可を得て転載)

名（11%），16-25歳33名中4名（12%）と差はみられなかった（第2図）。

仮面高血圧群と正常血圧群間で，年齢，身長，随時血圧，血圧夜/昼比に差は認められなかった（第5表）。仮面高血圧群の体重が多い傾向があったが，統計学的有意差には至らなかった。仮面高血圧15名の血圧夜/昼比は，収縮期0.93±0.06，拡張期0.93±0.09であり，正常血圧121名の収縮期0.92±0.07，拡張期0.92±0.08と比較し差がなかった。

ABPMによる高血圧の判定を24時間平均血圧で行

第4表 仮面高血圧15人の原疾患，年齢，性，血圧，血圧昼/夜比

	年齢 (歳)	性別	随時血圧 (mmHg)	昼間平均血圧 (mmHg)	血圧夜/昼比
糖尿病性腎症					
1	13	男性	113/53	124/70	0.93/0.88
2	19	女性	136/87	131/86	1.00/0.93
3	25	男性	125/72	136/72	0.79/0.75
肥満					
1	11	男性	119/75	140/69	1.06/0.99
2	15	男性	122/78	132/71	0.96/1.03
起立性調節障害					
1	12	男性	121/70	124/70	0.87/0.82
2	13	男性	123/77	130/61	0.97/1.03
ネフローゼ症候群	6	男性	106/71	126/54	0.89/0.88
てんかん	24	男性	134/78	136/70	0.98/0.97
喘息	8	男性	105/60	124/67	0.91/1.00
健常	9	女性	113/73	120/65	0.86/0.93
神経性食欲不振症	13	女性	118/76	127/70	0.92/0.85
大動脈縮窄術後	10	女性	105/62	121/62	0.94/1.03
ファロー四徴	17	男性	131/81	142/62	0.97/0.97
メニンギスマス	6	男性	107/71	125/65	0.94/1.00

(Matsuoka et al : *Pediatr Nephrol* 19 : 651-654, 2004 の Table 3 を，許可を得て転載)

第5表 仮面高血圧者の年齢, 性, 体重, 身長, 随時血圧, 血圧夜/昼比

	6-15歳				16-25歳			
	男性		女性		男性		女性	
	正常	仮面	正常	仮面	正常	仮面	正常	仮面
n	38	8	54	3	10	3	19	1
年齢(歳)	10.6 (2.6)	10.5 (3.4)	11.2 (2.7)	10.7 (2.1)	20.1 (2.2)	22.0 (4.4)	19.8 (2.1)	19
身長(cm)	144.1 (15.2)	147.4 (26.6)	141.6 (15.0)	146.0 (19.7)	172.0 (4.3)	171.4 (13.3)	159.3 (6.5)	158.7
体重(kg)	38.0 (12.8)	44.8 (24.9)	36.0 (11.2)	40.7 (9.2)	63.1 (8.9)	66.4 (9.8)	53.1 (5.4)	69.0
随時血圧(mmHg)								
収縮期	108.7 (8.6)	114.5 (7.7)	104.2 (10.0)	112.0 (6.6)	132.3 (6.9)	130.0 (4.6)	111.9 (10.3)	136
拡張期	64.1 (9.5)	69.4 (8.7)	61.1 (10.0)	70.3 (7.4)	73.1 (8.5)	77.0 (4.6)	71.6 (9.0)	87
血圧 夜/昼比								
収縮期	0.91 (0.07)	0.94 (0.06)	0.92 (0.08)	0.91 (0.04)	0.93 (0.07)	0.90 (0.10)	0.93 (0.06)	1.00
拡張期	0.92 (0.07)	0.94 (0.08)	0.93 (0.08)	0.94 (0.09)	0.92 (0.11)	0.85 (0.11)	0.92 (0.06)	0.93

仮面, 仮面高血圧
 正常, 正常血圧
 年齢, 身長, 体重, 血圧の数字は平均値を, () 内の数字は標準偏差を表す
 (Matsuoka et al : Pediatr Nephrol 19 : 651-654, 2004 の Table 2 を, 許可を得て転載)

うと, 仮面高血圧 17 名, 正常血圧 119 名となった. この場合の仮面高血圧の血圧夜/昼比は, 収縮期 0.92 ± 0.07 , 拡張期 0.93 ± 0.08 であり, 正常血圧と比較し差がなかった. また随時血圧正常 136 名中夜間平均血圧高血圧は 29 名おり, 腎疾患 7 名 (全 26 名中), 起立性調節障害 4 名 (全 10 名中), 心疾患 3 名 (全 4 名中), 神経性食思不振症 2 名 (全 16 名中) であった. 糖尿病性腎症の全 3 名中 2 名が夜間高血圧であった.

考 察

小児においても白衣効果が存在する可能性は以前から示唆されていた. すなわち Hornsby らは随時血圧正常児の随時血圧と 24 時間平均血圧の差は平均 3 mmHg であるのに対し, 随時血圧高血圧児の中に平均 10 mmHg の差を示す, すなわち白衣効果を示すサブグループが存在することを報告している⁶⁾. また Nishibata らは高校生を対象とした研究において正常血圧者においても高血圧者においても随時血圧が昼間血圧平均値より高い傾向があることを報告している⁷⁾. これらの論文が出版された時点では小児における 24 時間平均血圧, 昼間平均血圧の標準値が報告されておらず, 白衣効果の存在

は示されたものの白衣高血圧の診断は不可能であった. 著者らは 1999 年に初めて小児における白衣高血圧症例 2 例を報告したが⁹⁾, 今回の研究により小児における白衣高血圧の存在がより大きな規模で示された.

本研究はまず随時血圧-昼間平均血圧を白衣効果と定義し, 随時血圧と白衣効果が相関することを明らかにした (第 1 図). これは随時血圧が高いほど白衣効果の頻度および程度が大きくなることを示唆する. 正常血圧者, 特に低年齢児において白衣効果が陰性となること, すなわち随時血圧より平均血圧が高いことは過去に報告されている⁵⁾. これは低年齢児の身体活動度が高いこと, もしくは血圧の絶対値が低いことに由来すると推測されていた⁵⁾. 本研究は 10 mmHg 以上の白衣効果の頻度は正常血圧群においては低年齢群 (6-15 歳) より高年齢群 (16-25 歳) に多いが, 高血圧群では年齢による差はないことを明らかにした (第 2 表). この結果は, 白衣効果は年齢や身体活動度によるというより血圧の絶対値が高いことに由来することを示唆する. 成人における白衣高血圧の頻度は報告により 11% から 57% とばらつきがあるが¹⁴⁻¹⁶⁾, その理由の一つとして診断基準の違いがあげられる. 白衣高血圧の定義の自由行動下血圧に 24 時間平均血圧を用いる場合と, 昼間平均血圧を用いる場合

があるが，本研究は後者を用いた．その理由は¹⁾白衣効果の機序として想定されている交感神経系の亢進が夜間には起こりにくいと思われること²⁾，夜間には約10%血圧が下降するが（夜間血圧低下）これと白衣効果との関連が明らかでないこと，である．この定義を用いた小児高血圧患者の白衣高血圧の頻度は47%であり，成人において報告されている範囲内の値であった．本研究遂行中に Sorof らは小児における白衣高血圧の頻度を45%と報告した¹⁷⁾．彼らは高血圧外来に紹介された患者を対象とし，白衣高血圧の定義に24時間平均血圧を用いている．一方，Bald らは編集者への私信において本態性高血圧患者における白衣高血圧の頻度を60%と報告している¹⁸⁾．彼らが白衣高血圧の定義に24時間平均血圧と昼間平均血圧のどちらを用いたのかは記載されていない．本研究における全高血圧患者および本態性高血圧患者における白衣高血圧の頻度と Sorof, Bald の頻度はほぼ等しい．

本研究のもうひとつの重要な成果は二次性高血圧にも白衣高血圧が存在することを明らかにした点である．成人における白衣高血圧の研究はほとんどが一般住民および本態性高血圧患者を対象としており，二次性高血圧患者における研究は存在しない．インスリン非依存性糖尿病患者を対象にした成人の研究では腎症を有する患者の白衣高血圧の頻度は腎症を有さない患者ないし本態性高血圧患者に比し少なかった¹⁹⁾．本研究における二次性高血圧患者の白衣高血圧頻度は37%と本態性高血圧患者の57%に比し少なかったが，統計学的有意差はなかった．この結果から，白衣高血圧と診断された場合にも少なくとも最低限の高血圧の原因精査が必要であることが示唆される．

白衣高血圧は成人では年長者と女性に多いと報告されている^{20, 21)}．本研究では，本態性高血圧群においても二次性高血圧群においても年齢や性別による白衣高血圧の頻度差は認められなかった．しかし二次性高血圧群の女性においては白衣高血圧が多い傾向が認められた．また成人における研究では孤立性収縮期高血圧に白衣高血圧の頻度が高いという報告がある²²⁾．本研究における孤立性収縮期高血圧患者の白衣高血圧の頻度は50%であった．これは拡張期のみ高血圧である患者（60%）や収縮期・拡張期ともに高血圧である患者における白衣高血圧の頻度（33%）と比較して有意差がなく，成人と異なる結果であった．本研究の各群における症例数は少ないため，症例数の増加により有意差が生じる可能性は否定できない．

成人においては白衣高血圧は比較的予後良好な状態と

考えられている．疫学的に，心肥大，頸動脈肥厚，ミクロアルブミン尿症，脳心血管系疾患などの標的臓器障害は白衣高血圧では持続的高血圧と比較し少ないと報告されている^{23, 25)}．しかし標的臓器障害をもつ白衣高血圧者は個々には存在する．Verdecchia らは，心血管疾患合併症のハイリスク者を同定するために白衣高血圧の定義をもっと厳しくする，すなわち自由行動下血圧の正常上限値を下げるべきであると主張している²⁶⁾．小児における長期追跡データが存在しない現時点においては，白衣高血圧者には臓器障害の定期的検査が必要と考えられる．本研究における少数の白衣高血圧患者の限られた期間の追跡では眼底，尿ミクロアルブミン，心筋壁厚の変化は認められなかった．小児期の臓器障害の適切な指標の模索も必要であり，白衣高血圧小児の長期予後は将来の検討課題である．また Bidlingmeyer らの成人における報告によると，白衣高血圧患者の75%が5-6年後に持続的高血圧を発症している²⁷⁾．すなわち白衣高血圧が持続性高血圧の前段階である可能性が示唆される．これは小児，青年期患者診療においては特に重要な意味を持つ．本研究においても白衣高血圧患者11名のうち2名が持続的高血圧へ移行していた．

本研究はまた小児にも仮面高血圧が存在することを初めて明らかにした．その頻度は11%であった．対象の多くは基礎疾患を有しており，健康小児における頻度は異なる可能性がある．本研究の健康者15名中仮面高血圧は1名で，これを外挿すると健康小児における仮面高血圧の頻度は7%となる．成人の仮面高血圧の頻度は9%から23%と幅広い値が報告されている²⁸⁻³²⁾．報告値のばらつきは対象（一般住民または外来高血圧患者）および仮面高血圧の定義の差（自由行動下血圧に昼間平均血圧を用いるか24時間平均血圧を用いるか）によると考えられる．ばらつきの少ない一般人口を対象とした研究における仮面高血圧の頻度は9-14%である^{26, 27, 30)}．本研究終了後に Lurbe らは健康診断のため受診した小児（6-18歳）における仮面高血圧の頻度を7.6%と報告している³³⁾．さらに最近，Stabouli らは高血圧外来に紹介され二次性高血圧が否定された小児における仮面高血圧の頻度を9.4%と報告した³⁴⁾．どちらも本研究の結果と一致する値である．

成人においては，仮面高血圧は男性，高齢者，肥満者，喫煙者，飲酒者，高血圧治療歴を有する者に多いと報告されている^{30, 31, 35)}．小児においても男児に有意に多いことが本研究により示された．この理由として，高血圧が男性に多い事実が仮面高血圧においても反映されていると考えられる³⁶⁾．一方，Lurbe らおよび Stabouli らの

小児における検討では仮面高血圧の男女差は認められていない^{33, 34)}。この理由として対象の差が考えられる。すなわち本研究の仮面高血圧者は主に原疾患を有する小児でありLurbe, Stabouliらは有さない小児を対象としている。また人種差が関与する可能性も考えられる。本研究においても成人と同様に仮面高血圧患者の体重は正常血圧者に比し多い傾向を認めた。Lurbeらも同様の報告をしている³³⁾。対象数を増やせば統計学的有意差が得られると考えられる。小児肥満が成人における脳心血管疾患の危険因子であることが明らかになっており³⁷⁾、これらの疾患の家族歴のある肥満児には24時間血圧測定が望ましいと考えられる。

仮面高血圧の重要性は正常血圧者に比し臓器障害のリスクが高いことにある。すなわちLiuら, Segalらは仮面高血圧者における左室肥大, 頸動脈動脈硬化は高血圧者と同程度であると報告している^{31, 38)}。血圧の日内変動は、標的臓器障害のある患者では減少または消失することが知られている²⁹⁾。仮面高血圧に脳心血管合併症が多いことから、仮面高血圧患者では血圧日内変動が減少している可能性がある。また仮面高血圧の一因として早朝高血圧が想定されている³⁹⁾。本研究は日内変動の指標として血圧夜/昼比を用い検討したが、仮面高血圧患者と正常血圧者間に血圧夜/昼比の差は認められなかった。

本研究の仮面高血圧患者に血圧夜/昼比の上昇は認められなかったが、糖尿病性腎症, 起立性調節障害, 神経性食思不振症, ステロイド剤投与中のネフローゼ候群など血圧日内変動が減少する疾患が多くみられた⁴⁰⁻⁴²⁾。特に糖尿病性腎症患者3名全員が仮面高血圧と判定されたことは注目すべきである。糖尿病は標的臓器障害のリスクを高めるので、糖尿病性腎症患者には大規模に仮面高血圧の調査をすることが必要と考えられる。

本研究の特徴は正常血圧者も高血圧者も heterogeneousな集団であるということである。すなわち健常者も若干含まれるものの主に異なる原疾患からなる患者を対象としている。日常の診療では雑多な疾患の集団が対象であるから、これら患者群における白衣効果, 白衣高血圧, 仮面高血圧の頻度, 特徴を知ることが臨床的に有用と考えられる。同様な集団を対象としたSorofらは、学校検診で発見された小児高血圧患者と一次診療で発見され紹介された小児高血圧患者を比較し、統計学的有意差がないことを報告し、患者を対象とした研究の妥当性を主張している⁴³⁾。一方、正常血圧対照群として健常者が望ましいとは必ずしも言えない。腎疾患, 内分泌疾患では血圧の高低にかかわらず血圧日内変動が異常を呈することがある。したがって本研究のように高血圧の原因

が heterogeneous である場合は対照群も健常者よりこれらの患者の方がより適していると考えられる。

総 括

小児科の外来および入院患者を対象に、小児、青年期における1) 白衣効果, 白衣高血圧の頻度, 特徴, 2) 仮面高血圧の頻度, 特徴を検討し以下の結果を得た。

1. 白衣効果(随時血圧-昼間平均血圧)と随時血圧には相関がみられた。
2. 10 mmHg以上の白衣効果は正常血圧者に比し高血圧者に多くみられた(50% vs 25%)。
3. 小児, 青年期における白衣高血圧の頻度は47%であった。
4. 白衣高血圧の年齢, 性別, 高血圧の原因(本態性または二次性)による頻度差はなかった。
5. 小児, 青年期における仮面高血圧の頻度は11%であった。
6. 仮面高血圧の頻度は男性に有意に多く, 年齢差はなかった。
7. 仮面高血圧は糖尿病性腎症, 肥満, 起立性低血圧など血圧日内変動の減少をきたす疾患に多くみられた。

稿を終えるにあたり、本研究に際しご指導ご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部小児科学教室高橋孝雄教授に深甚なる謝意を表します。また直接御指導, 御鞭撻をいただきました慶應義塾大学医学部小児科学教室栗津緑講師に深謝致します。さらに本研究に多大なご協力をいただきました東京都清瀬小児病院腎内科本田雅敬先生(現同院副院長), 川村研先生(現聖隷佐倉市民病院小児科)に厚く感謝いたします。

本論文は Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M: White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 17: 950-953, 2002 の一部および Matsuoka S, Awazu M: Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 19: 651-654, 2004 の一部を含む。

文 献

- 1) Pickering TG: White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 192-198, 1996
- 2) Verdecchia P: Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 35: 844-851, 2000
- 3) Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell

- H : Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 107 : 1297-1302, 2003
- 4) Portman RJ, Yetman RJ, West MS : Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. *Pediatr* 118 : 842-849, 1991
 - 5) Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V : Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 12 : 1417-1423, 1994
 - 6) Hornsby JL, Mongan PF, Taylor AT, Treiber FA : 'White coat' hypertension in children. *J Fam Pract* 3 : 617-623, 1991
 - 7) Nishibata K, Nagashima M, Tsuji A, Hasegawa S, Nagai N, Goto M, Hayashi H : Comparison of casual blood pressure and twenty-four-hour ambulatory blood pressure in high school students. *J Pediatr* 7 : 34-39, 1995
 - 8) Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W : Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 130 : 178-184, 1997
 - 9) Yamaguchi Y, Awazu M, Matsuoka S, Maeda J, Tokumura M, Kojima Y, Matsuo N : White coat hypertension in two adolescents. *Pediatr Nephrol* 13 : 60-62, 1999
 - 10) Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987 : Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 79 : 1-25, 1987
 - 11) Imai Y, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Hashimoto J, Sakuma H, Sakuma M, Watanabe N, Imai K, Sekino H, Abe K : The accuracy and performance of the A&D TM 2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the Korotkoff sound technique. *Am J Hypertens* 5 : 719-726, 1992
 - 12) Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M : White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 17 : 950-953, 2002
 - 13) Matsuoka S, Awazu M : Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 19 : 651-654, 2004
 - 14) Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH : How common is white coat hypertension? *JAMA* 259 : 225-228, 1988
 - 15) Owens P, Lyons S, O'Brien E : Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive subforms. *J Hypertens* 16 : 1735-1743, 1998
 - 16) Aihara A, Imai Y, Sekino M, Kato J, Ito S, Ohkubo T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Nagai K : Discrepancy between screening blood pressure and ambulatory blood pressure: a community-based study in Ohasama. *Hypertens Res* 21 : 127-136, 1998
 - 17) Sorof JM, Portman RJ : White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 137 : 493-497, 2000
 - 18) Bald M, Buscher R, Eilmes KJ, Hoyer PF : Ambulatory blood pressure monitoring for evaluation of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 13 : 996-997, 1999
 - 19) Nielsen FS, Gaede P, Vedel P, Pedersen O, Parving HH : White coat hypertension in NIDDM patients with and without incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20 : 859-863, 1997
 - 20) Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancina G, Verdecchia P : Blood Pressure Monitoring. Task force V : White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 4 : 333-341, 1999
 - 21) Myers MG, Reeves RA : White coat effect in treated hypertensive patients : sex differences. *J Hum Hypertens* 9 : 729-733, 1995
 - 22) Inden Y, Tsuda M, Hayashi H, Takezawa H, Iino S, Kondo T, Yoshida Y, Akahoshi M, Terasawa M, Itoh T, Saito H, Hirai M : Relationship between Joint National Committee-VI classification of hypertension and ambulatory blood pressure in patients with hypertension diagnosed by casual blood pressure. *Clin Cardiol* 21 : 801-806, 1998
 - 23) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G : Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24 : 793-801, 1994
 - 24) Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A : Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 100 : 1071-1076, 1999
 - 25) Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J : Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, whitecoat hypertension, and normotension. *Hypertension* 24 : 101-105, 1994
 - 26) Verdecchia P : White-coat hypertension in adults and children. *Blood Press Monit* 4 : 175-179, 1999
 - 27) Bidlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M, Waeber B, Brunner HR : Isolated office hypertension: a prehypertensive state? *J Hypertens* 14 : 327-332, 1996
 - 28) Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancina G : Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro

- Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 104 : 1385-1392, 2001
- 29) Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Sakuma M, Ohkubo T, Watanabe N, Ito O, Satoh H, Hisamichi S, Abe K : Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. *Hypertens Res* 19 : 207-19212, 1996
- 30) Selenta C, Hogan BE, Linden W : How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 9 : 533-540, 2000
- 31) Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB : Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 131 : 564-572, 1999
- 32) Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H : Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 107 : 1297-302, 2003
- 33) Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA : Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 45 : 493-498, 2005
- 34) Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N : White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 20 : 1151-1155, 2005
- 35) Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM; ANBP2 Management Committee and Investigators : Second Australian National Blood Pressure Study. 'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 20 : 639-644, 2002
- 36) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D : Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 25 : 305-313, 1995
- 37) Bao W, Srinivasan SR, Valdez R, Greenlund KJ, Wattigney WA, Berenson GS : Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 278 : 1749-1754, 1997
- 38) Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancina G : Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 104 : 1385-1392, 2001
- 39) Chonan K, Hashimoto J, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, Kikuya M, Hozawa A, Matsubara M, Suzuki M, Fujiwara T, Araki T, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y : Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 24 : 261-275, 2002
- 40) Awazu M, Matsuoka S, Kamimaki T, Watanabe H, Matsuo N : Absent circadian variation of blood pressure in patients with anorexia nervosa. *J Pediatr* 136 : 524-527, 2000
- 41) Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE : Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35 : 1074-1079, 1992
- 42) Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Imai K, Sekino H, Yoshinaga K : Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens Suppl* 8 : S125-132, 1990
- 43) Sorof JM, Turner J, Franco K, Portman RJ : Characteristics of hypertensive children identified by primary care referral compared with school-based screening. *J Pediatr* 144 : 485-489, 2004