

< 総 説 >

## 小児の起立直後性低血圧, 体位性頻脈症候群, 神経調節性失神

(平成12年10月11日受付)

(平成12年12月25日受理)

大阪医科大学小児科学教室

田中 英高

**key words**: 起立性低血圧, 起立性調節障害, Finapres, 起立血圧試験, 脳循環

### 要 旨

小児, 思春期における立ちくらみや脳貧血は日常頻繁に認められる症状であり, 起立性調節障害(OD)と診断される。しかし起立性低血圧は比較的少ないと考えられてきた。そこで我々はODに対して非観血的連続血圧測定装置(Finapres)を用いた起立血圧試験(Finapres法)を実施したところ起立直後に顕著な血圧低下と血圧回復遅延を伴う起立直後性低血圧(instantaneous orthostatic hypotension; INOH)なる一群を見出した。その他にも, 体位性頻脈症候群(postural tachycardia syndrome; POTS), 神経調節性失神(neurally mediated syncope; NMS)などが同定された。

INOHは, 起立直後から生ずる強い血圧低下のために, 循環不全が生じて起立失調症状が出現する疾患である。診断基準は, 起立失調症状があり, 起立後血圧回復時間 25秒, または血圧回復時間 20秒+起立直後血圧低下 60%(specificity 95%)である。OD患者のうち, 約20%存在する。起立3分以後において15%以上の血圧低下を伴うsevere formと, 伴わないmild formがあるが, 起立時血漿ノルアドレナリン分泌反応は, 起立1分後では両群とも対照よりも低下していたが, 起立5分後ではmild formは正常化し, severe formは対照の約半分であった。INOHは末梢血管系交感神経活動の低下による起立時ノルアドレナリン分泌不全が原因と推定され, ODの中核ともいえる病態であると考えられる。

一方, POTSの診断基準は, 立位心拍数(3分以後) 115または, 心拍数増加 35以上とした(specificity 95%)が, ODの12~13%を占める。その病態生理はまだ不明な点が多い。

NMSは, 起立中に突然に急激な血圧低下をきたす病態であるが, mild form INOHやPOTSを伴っている事もあり, 単一の疾患概念として理解してよいのか, 今後の研究が待たれる。

### はじめに

小児, 思春期における立ちくらみ, 脳貧血などの起立失調症状は日常頻繁に認められる症状であり, その程度は人によって様々である。軽症例では, 軽い自覚症状のみで日常生活に全く支障がなく, 親にも訴えないので, 医療機関を受診することもない。一方, 重症例では, 起立する度に, 浮動感, 眼前暗黒感(白濁感), 頭痛, 動悸, 倦怠感が出現し, 起立姿勢での日常動作

が困難となり, 寝ていることが多くなる。日によって症状が変動しやすく, さらには不登校を伴っていることが多いため, 心因性症状との判別が困難な場合もある。これらの病態は, 以前は一括して, 起立性調節障害(OD)と診断されていたが, 患者の循環動態が一樣ではないなどの問題があり, 診断と治療方針の決定に戸惑う場合も多かった。この件に関しては過去に詳しく述べた<sup>1)</sup>ので, それを参照されたい。

### 起立循環調節生理機構に関する研究の最近の進歩

最近になって idiopathic orthostatic intolerance<sup>2,3)</sup>, postural tachycardia syndrome<sup>4)</sup>, neurally-mediated

syncope<sup>5)</sup>などの起立失調障害が、欧米において相次いで報告されるようになった。以前から原因不明の失神発作(unexplained syncope)が cardiologist や neurologist の間で注目されていたが、Benditt 一派の Almquist A が 1989 年に isoproterenol 負荷をした passive head-up tilt テストによって、その第一原因は neurally-mediated syncope (NMS) であると New Eng J Med に報告し脚光を浴びた<sup>6)</sup>。同時期に Rowe が、米国で話題となっていた慢性疲労症候群において、その原因疾患として NMS が最も多い、と Lancet に報告した<sup>7)</sup>。また宇宙飛行からの帰還後に起立失調障害が生ずることから、スカイラブ計画に取り上げられ、飛躍的に研究が進んだ<sup>8)</sup>。が、アメリカ自律神経学会の重鎮である Robertson が、American journal of Medical Science が特集した巻頭言において<sup>9)</sup>、"The epidemic(流行) of orthostatic intolerance is an epidemic of disease recognition." と述べているように、以前からあった疾患、すなわち、DaCosta's syndrome, mitral prolapse syndrome<sup>10)</sup> dysautonomia, vasoregulatory asthenia, neurocirculatory asthenia などがリバイバルしたのである。その理由は、PC などの先端技術を用いた検査法によって、これらの疾患の病態生理が解明され、新たな疾患概念へと集約されていく可能性が出てきたからである。

その代表的な測定装置が、欧州で開発された非観血的連続血圧測定装置(Finapres)<sup>1)</sup>である。近年、日本でも市販された。これによって1心拍毎に揺れ動く血圧変動が、リアルタイムにモニターできるようになり、体位変動に伴う循環動態の研究が加速された。これを契機にして起立時の循環調節に関する研究が大きく進展したと言っても過言ではない。現在、Finapres は市販されていないが、より高機能の性能を持つ Portapres が市販され、日本でも購入できる。

さてこの装置を使って、アムステルダム大学の Wieling 一派が、能動起立時に生ずる一過性の血圧低下に関する生理機構について詳細に報告した<sup>12)</sup>。また我々は、Finapres を用いた起立血圧試験(Finapres 法)を OD 患者に実施したところ、起立直後に顕著な血圧低下と血圧回復遅延を伴う一群の患者を見出した<sup>13)</sup>。さらに多くの症例が集まったので、起立直後性低血圧(instantaneous orthostatic hypotension: INOH) と命名して報告した<sup>14)</sup>。

またその他には、体位性頻脈症候群(Postural orthostatic tachycardia syndrome)、神経調節性失神

(NMS)などが OD の中に存在することがわかったが、これも Finapres 法によって平易にヴィジュアルに診断できるようになったためである。

本稿では、各々について現時点で解明されている病態について概説する。

**起立時の循環反射の生理学的機序**

人は起立すると、約 500~700 ml もの血液が、胸腔内から下半身に移動する。短時間に生ずる循環動態の急激な変動に対しては、主に二つの自律神経反射機構、すなわち低圧系と高圧系の圧受容体反射によって制御されている(図1)。前者の圧受容体は心房や大静脈に存在し、腔壁の伸展の程度から、高圧系圧受容体が感知できないような循環血液容量の変化をモニターする。一方、頸動脈洞や大動脈に存在する高圧系圧受容体は、動脈内圧の変化を素早く感受し、血管運動中枢

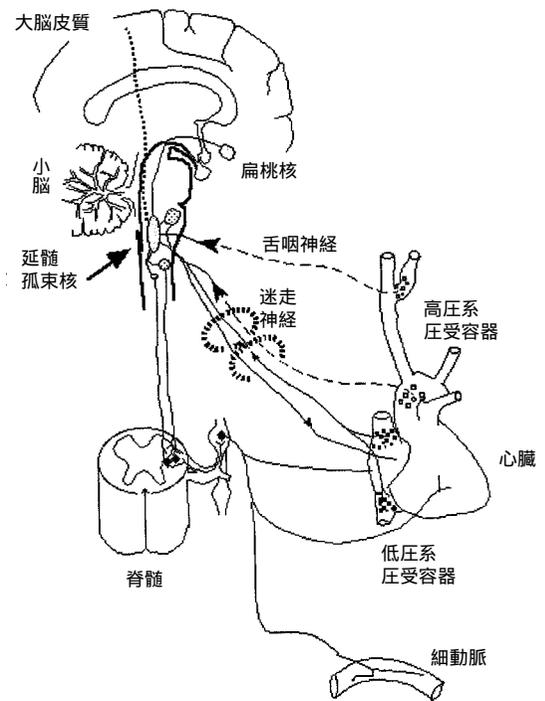


図1 循環調節系圧受容体反射経路。破線矢印は、高圧系圧受容器からの求心路をしめす。頸動脈洞に存在する圧受容器は、舌咽神経を介して、一方、大動脈圧受容器は迷走神経を介して、延髄心臓血管運動中枢(孤束核)に信号を入力し、抑制的に作用している。ここでは、視床下部やさらに上位からの命令(central command)を統合し、脊髄中間外側核へ遠心路を送る。

に命令を伝達する。延髄にある血管運動中枢では、高位中枢からの複数の情報を総合した上で、遠心性迷走神経や交感神経に命令を伝達する。血圧調節に重要な役割を果たしている抵抗血管(細動脈)や容量血管(静脈)は、脊髄中間質外側核からの交感神経遠心性線維の支配を受けている。

その結果、健常者では心拍出量は約20%低下するが、血圧は一定に維持される<sup>15)16)</sup>。

#### 能動的起立と受動起立の循環動態の差異

通常、人が起立する時には、自らの筋肉を使って起立という動作を行うが、これを能動起立(active standing)と呼ぶ。一方、人が傾斜台(tilt table)に横たわり、これを水平位から垂直位に移動させることにより、他動的に臥位から立位状態にする方法を受動起立(passive head-up tilt: HUT)という。Active standingは、不思議なことに健常者であっても一過性の血圧低下を引き起こすが、HUTでは健常者の場合、血圧低下は生じない(図2)。その循環動態の差異について概説する。

血圧値は、心拍出量(CO)と末梢血管抵抗(TPR)

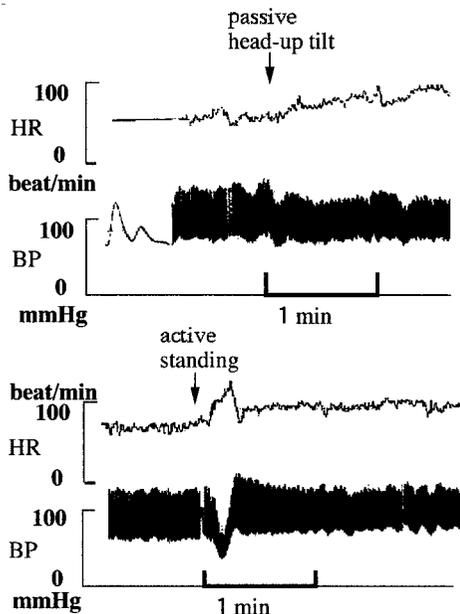


図2 健常者における能動起立(active standing)と受動起立(passive head-up tilt)の心拍(HR)と血圧(BP)変動。Active standingでは起立直後に強い血圧低下が認められる。文献48より引用。

の積で規定されることから、血圧が変動する際には、COまたはTPRが変動していることになる。active standingとHUTの両試験法における起立瞬時と起立早期のCOとTPRを検討した研究が2つある。いずれも健常者を対象としているが、beat-to-beatのCOを測定するため、Sprangersは、血圧脈波から推計するpulse contour法を用いた<sup>12)</sup>。一方、我々は超音波Doppler法(弁口面積×velocity time integral, Horten社製 Vingmed CFM 800を用いた supra-sternal approachを採用した(図3)<sup>7)</sup>。何れの報告も同様の結果であった。我々の結果を図4に示したが、起立直後(10秒前後)におけるactive standingの血圧低下(MBP)は、末梢血管抵抗(TPR)の低下によるものであり、心拍出量(CO)の低下によるものではないと考えられた。一方、HUTではactive standingに比較して変動は明かに少ない。しかしながら、起立1分以降になると両起立法での差は明瞭でなくなってくる。

Active standingにおける一過性血圧低下の生理学的機序は、上記の研究においては、次のように説明されている。起立動作によって、腹筋や下肢の筋肉が収縮するが、それによって、筋肉内に貯留していた容量血管内にある静脈血が一気に右心房に還流し、そのために右心房壁や下大静脈壁が伸展される。この機械的刺激によって低圧系圧受容体(low pressure baroreceptor)が刺激され、信号が求心路を經由し延髄の

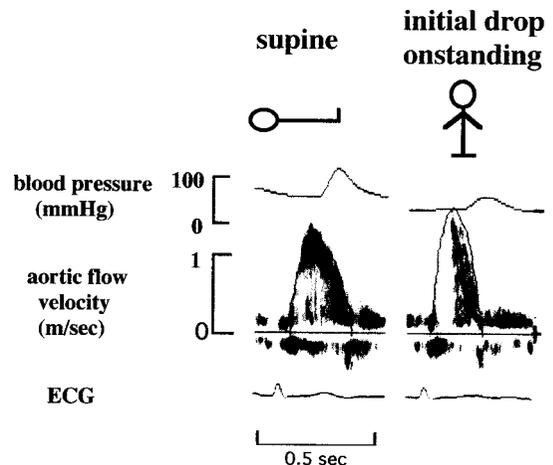


図3 臥位(supine)と起立直後血圧低下時(initial drop on standing)の、血圧(上段、Finapresによる)ならびに、血流速度(下段、Vingmed CFM 800, Horten社製による)を示す。

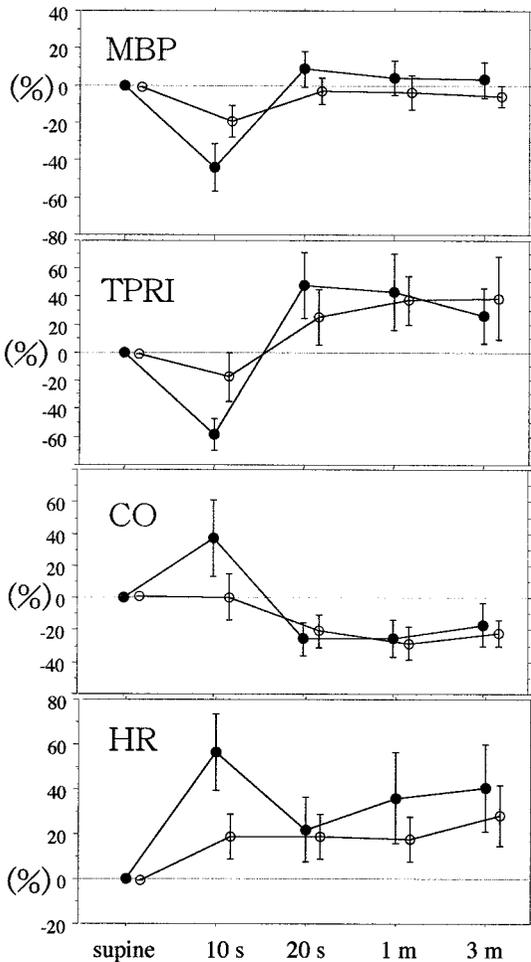


図4 Active standing と passive head-up tilt (HUT) における循環動態の経時的変化。上段より、平均血圧 (MBP)、末梢血管抵抗係数 (TPRI)、心拍出量 (CO)、心拍数 (HR) の%変化率を示す。横軸は、臥位 (supine)、起立 10 秒後前後の血圧低下時 (10 s)、起立 20 秒後前後の血圧回復時 (20 s)、起立 1 分後 (1 m) 3 分後 (3 m) を表す。

vasomotor center に伝達される。これが中枢の交感神経活動を一時的に抑制して血圧降下が生ずる。すなわち、圧受容体反射による末梢血管抵抗の減少に起因するものと考えられる。もう一つの機序は、active standing の際の筋収縮によって、筋肉内静脈圧が低下し、そのため TPR が物理的に低下することも関与するであろう。

このように、末梢血管抵抗が一過性に低下すること

によって active standing では血圧低下を引き起こすが、健常者では、大動脈や頸動脈洞にある圧受容器からの出力信号が低下し、直ちに高圧系受容体反射が抑制されて、その結果、交感神経活動が増加する。これによって血圧は正常に回復するのである。持続的な起立位においては、active standing と HUT のいずれにおいても、低圧系ならびに高圧系受容体反射が作用し、血圧は一定レベルに維持されるのである。

以下に述べる起立直後性低血圧、体位性頻脈症候群、神経調節性失神などの循環調節障害では、これらの圧受容体反射経路のある部分が障害されていたり、あるいは腹部や下肢にプーリングした血液の還流障害があると想定されている。

(A) 起立直後性低血圧 (INOH)

INOH は、起立の直後から生ずる、強い血圧低下のために、循環不全が生じて起立失調症状が出現する疾患である。診断基準は、以下の3つである。

(1) 全身倦怠感、立ちくらみ、失神発作、頭痛、食欲不振、気分不良、動悸、睡眠障害、朝起き不良などの起立失調症状が、3つ以上が1カ月以上持続。

(2) 起立後血圧回復時間 25秒、または、血圧回復時間 20秒 + 起立直後の平均血圧低下 60%

(3) 循環調節異常を生ずるような基礎疾患がない。3項目を満たし、かつ、起立3~7分後において収縮期血圧低下が基礎値の15%以上を持続した場合、severe form とし、そうでないものを mild form とする。

本診断基準の偽陽性率は4.7%である。我々の経験では、INOHは従来のOD診断基準をみたす患者のうち、19%存在する。

INOHの能動的起立試験における  
血圧心拍変動と循環動態

能動的起立瞬時の血圧変化は図5に示したように、健常者において認められる起立直後のすみやかな血圧回復が欠如している。INOHには、起立直後の血圧低下が徐々に回復する mild form と、回復せず、起立時血圧の低下(安静時収縮期血圧の15%以上の低下)が持続する severe form がある。いずれも起立直後に生ずるべき血圧回復が遅延することが本疾患の本態であり、severe form ではより顕著であると考えられる。Severe form は成人の頻脈型起立性低血圧と類似した病態かもしれない。

本多は、成人起立性低血圧80例中23例が起立直後に最も強い血圧低下がある、と指摘し、直後型と名付けており、成人でも重要なタイプであると考えられ

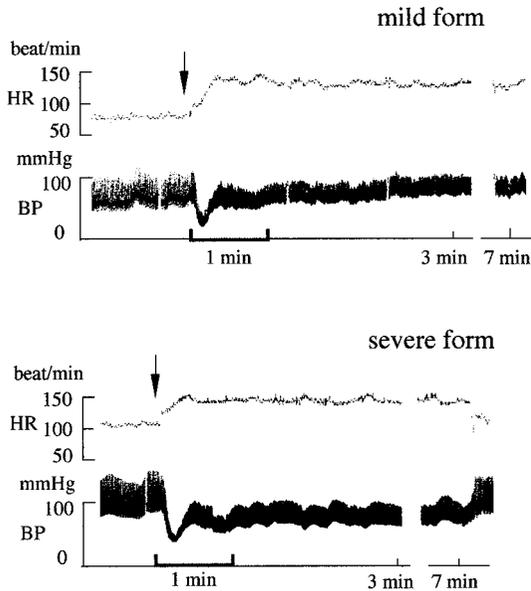


図5 起立直後性低血圧の active standing における心拍 (HR) と血圧 (BP) 変動。mild form では、起立直後の強い血圧低下と血圧回復の遅延が見られるが、一方 severe form では、さらに強い血圧低下に加えて、15% 以上の収縮期血圧の低下が持続する。

る<sup>18)</sup>。

我々の臨床経験では、起立直後における収縮期実測血圧値が 50 mmHg 未満となった者は、INOH 44 名中、20 名であった。また血圧回復時間が 25 秒以上の者は 41 名、前値に血圧が回復しなかった者は 21 名であった。

起立時心拍数は、多くの症例で著明に増加する。起立 3 分後の心拍数増加が 35 拍/分以上 (健常児 15 ± 8 拍/分) の著しい心拍数増加を示した者は、20 名存在した。

**INOH の起立時循環動態**

INOH における起立直後の血圧低下の原因を解明するために、心拍出量と末梢血管抵抗係数 (TPRI) の起立に伴う経時的变化を INOH と正常血圧反応群とを比較した<sup>19)</sup>。起立直後の心拍出量は INOH 群、正常血圧反応群ともほとんど低下せず、また両群間での有意差を認めなかった。一方、算出された TPRI は、正常血圧反応群と比較し INOH において有意に低下していた。これに一致して、pulse contour 法を用いた Smitら<sup>20)</sup>の研究においても、起立性低血圧患者において心拍

出量は低下せず、TPRI が低下していた<sup>20)</sup>。このことから、INOH では active standing の際に生じた血管抵抗の低下 (末梢細動脈の拡張) が、交感神経神経活動の回復が抑制されていることにより、すみやかな血管収縮が遅れていると考えられる。

**血漿カテコラミン濃度**

INOH の起立直後の末梢細動脈の収縮不全は、起立に伴う反射性の交感神経賦活の障害に起因すると考えられるが、これを検討するために、起立早期における血漿カテコラミン濃度を測定した。INOH と正常血圧反応群における、立位 1 分後、5 分後における血漿 noradrenaline 濃度 (pg/ml) の増加量を図 6 に示した。臥位では 3 群間に有意差はなかったが、立位 1 分後では mild form も severe form も正常血圧反応群に比較して、血漿 noradrenaline 増加量は低下していた。立位 5 分後においては mild form は正常血圧反応群と同程度の増加量を示したが、severe form は約半分程度であり、増加量の著しい低下を認めた。以上のことから、INOH では、active standing によって生じた血圧低下が、交感神経活動のすみやかな増加が抑制された結果、noradrenaline 分泌が低下し、血圧回復が遅延すると推測される。

さらに INOH は、noradrenaline 前駆体である L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine の低用量の服薬により、起立時の心血管反応は改善するという事実<sup>21)</sup>や、INOH の severe form と考えられる症例では α 刺激剤に対する supersensitivity が認められる事実<sup>22)</sup>からも、交感神経活動が低下していると考えられる。

**静脈収縮不全の関与**

末梢静脈系の収縮不全も関与すると思われる。過去

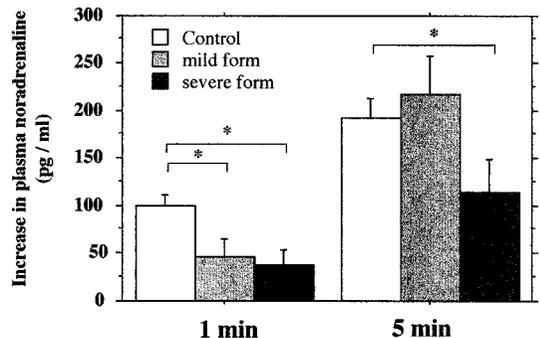


図6 起立直後性低血圧患者の起立 1 分、5 分後における血漿ノルアドレナリンの増加量。

においては静脈系の障害がODの主原因と考えられていた<sup>23)</sup>。そこで、これを起立安定期(3分後)における脈圧の狭小化から検討したところ、INOHでは健常児(6±7 mmHg)に比較して、有為に強い脈圧狭小化を認めた。(13±9 mmHg, p<0.05)。また20 mmHg以上の極度な脈圧狭小化を示した者は、10名存在したことから、一部の症例では、静脈系の収縮不全も関与すると考えられる。また既に報告した severe form 症例では、インピーダンスで推定した起立時下半身血液貯留が過剰であったことから<sup>24)</sup>、静脈系収縮不全も関与すると考えられる。

INOHは、第一原因が下半身の静脈血プーリングが主原因とされている、orthostatic intolerance<sup>25,26)</sup>、postural tachycardia syndrome<sup>27)</sup>や hyperadrenergic orthostatic hypotension<sup>28)</sup>とは基本病型は異なると考えられる。なぜなら、後三者は起立時の noradrenaline 分泌は亢進しているとされるからである。しかしながら、INOHの治療経過中には、起立直後の血圧低下が消失しても頻脈が持続することを考えると、INOHと postural orthostatic tachycardia syndrome とは共通点があるかもしれない。

#### INOH 患者における臨床症状

INOHの症状は極めて多彩である。前述の44名中、最も頻繁にみられた身体症状は、持続する全身倦怠感であり91%に及んだ。その他、立ちくらみ(88%)、易疲労感(84%)、睡眠障害(73%)、失神発作(68%)、頭痛(68%)、食欲不振(57%)、腹痛(55%)、気分不良(55%)、動悸(54%)、微熱(37%)であった。またQOLは mild form、severe form のいずれにおいても甚だ低下していた。

#### INOH における脳循環動態

脳は autoregulation によって一定の血液供給が維持されていると考えられている。しかしこのように起立時循環調節異常の明らかな患者の脳循環においては、それが障害されている可能性がある。そこで、近赤外光による酸素モニターによって非侵襲的に脳組織血液量を測定した。その結果、起立直後から酸素ヘモグロビン(oxy-Hb)の低下が認められ、再臥位にはまた基礎値に復することがわかった(図7<sup>29)</sup>)。また、起立後期においては、血圧回復にも拘わらず、oxy-Hbの低下が持続しており、パラドキシカルな現象が見られた。このような予想以上に強い脳循環調節異常は、起立性低血圧患者におけるQOL低下の原因になると考えられる。この検査方法は今後の治療の上にも役立つもの

と思われる。まだ症例数が少ないので今後の検討が必要である。

(B) 体位性頻脈症候群(Postural tachycardia syndrome: POTS または orthostatic intolerance)

起立時頻脈を伴う起立失調障害に対して Robertson は orthostatic intolerance、一方、Low は postural tachycardia syndrome と各々が別の命名を行ったことから、興味深い論争が行われてアメリカ自律神経学会において注目された。いずれのグループも劣らぬ素晴らしい研究成果を報告している。

#### POTS の概念と診断

POTSは、起立時の心拍数の異常な増加を特徴とする疾患であり Low<sup>30)</sup>らにより初めて報告された起立循環障害である。彼らの原著によると、起立時の血圧反応は正常と定義しているが、能動起立直後の血圧反応には触れていない。

我々の現時点の考えは、『起立時の血圧低下を伴わず、心拍数が著明に上昇し、立位維持を続けることにより起立失調症状が増悪する症候群』と考えており、INOHのような起立直後の血圧低下を伴う症例は含めていない。なぜなら、INOHでは、起立直後の血圧低下による高圧系圧受容体反射を介した頻脈を示すが、POTSでは、能動起立時において、健常者と同等の血圧変動を示すことから(図8)、起立時の末梢細動脈収縮機能は正常に保たれていると推定され、頻脈の発症機序は低圧系圧受容体反射を介していると考えられ、この点はINOHとは全く異なるからである。

POTSの診断基準について、我々は、立位心拍数(3分以後) 115または、心拍数増加 35以上としている。この偽陽性率は5.2%である。OD診断基準を満たす患者の12~13%を占める。

臨床症状は、立ちくらみなどの起立失調症状より、全身倦怠感、頭痛が多かった。その他では、慢性的な疲労を感じる、立ちくらみ、朝起きづらい、動悸を感じる、胸痛、頭痛、悪心、食欲不振、微熱がでやすい、という訴えが高率である。

#### POTS の病因

本症では様々な病因論が提唱されている。静脈収縮不全説<sup>26)</sup>、循環血漿量低下説<sup>31)</sup>、赤血球容積低下説、 $\beta$ 受容体感受性亢進説<sup>32)</sup>、中枢説、部分的末梢神経障害説<sup>33)</sup>など諸説が入り乱れている。原因についてはコンセンサスは得られていないが、今のところ有力な考えは、立位における下半身の過剰な血液貯留が、低圧系圧受容体反射を介して心拍増加をもたらすというもの

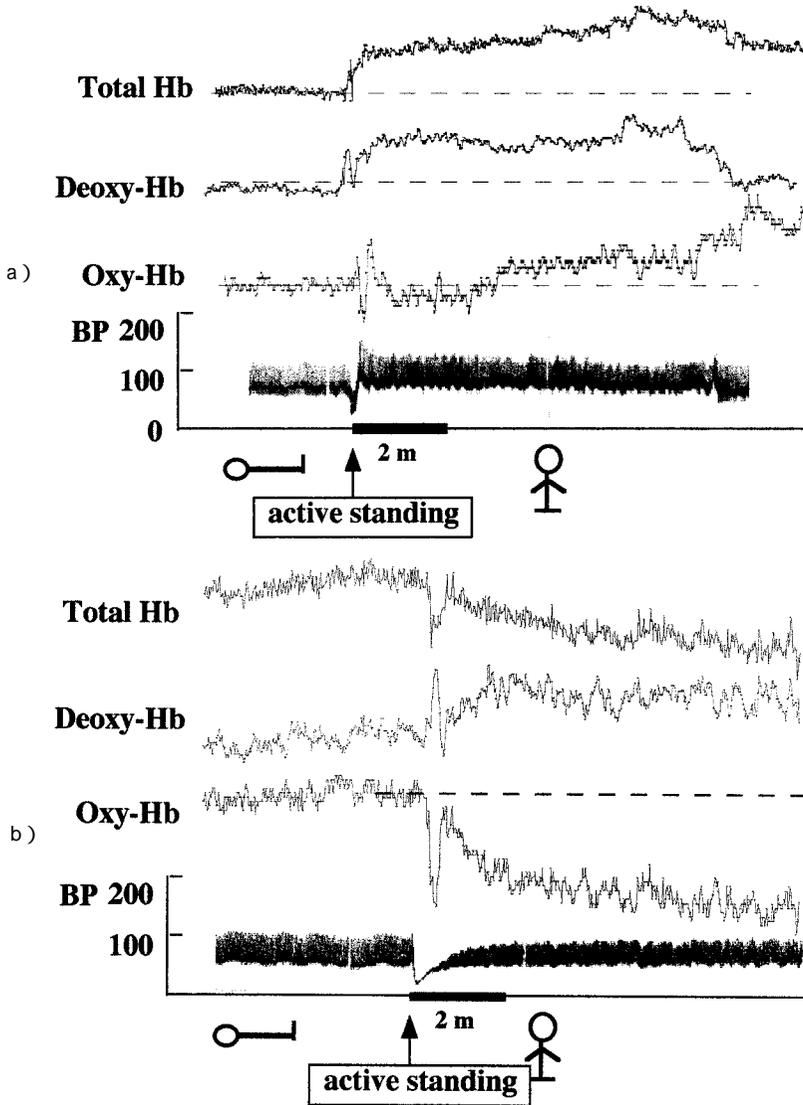


図7 健常者 a), 起立直後性低血圧 (INOH) 患者 b) の, 脳循環ならびに血圧。上から, total hemoglobin (total-Hb), deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb), oxygenated hemoglobin (oxy-Hb), 連続血圧 (BP) を示す。健常者では, 起立直後の血圧や oxy-Hb に大きな低下は認めないが, INOH では, oxy-Hb の低下が持続する。

である。本邦では、木野が下大静脈径を超音波エコーにて測定し、OD では下大静脈径が有意に小さく、これは静脈還流量の低下を表すと報告した<sup>34)</sup>。また内山は、OD の起立時心拍増加がノルエピネフリンと相関すると報告した<sup>35)</sup>が、POTS の病態と関連すると考えられる。

画期的なことには、昨年のアメリカ自律神経学会に

おいて、Robertson 一派の Shannon が noradrenaline transporter の遺伝子異常を伴う一家系を報告した<sup>36)</sup>。Noradrenaline は神経興奮刺激によって交感神経末端から放出されるが、その約 8~9 割がシナプス上にある noradrenaline transporter によって再取込みされて利用される。noradrenaline transporter は細胞膜を 12 回貫通する膜タンパクであるが、この患者で

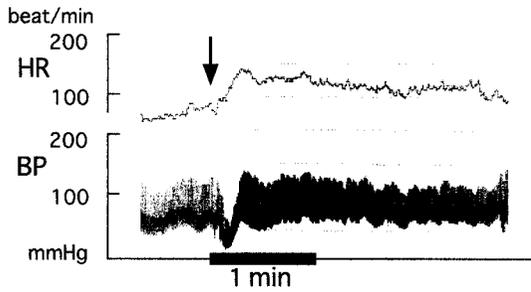


図8 体位性頻脈症候群 (POTS) の起立時心拍 (HR), 血圧 (BP) 変動. にて起立した. 起立後の血圧低下は明瞭でなく, 頻脈が認められる.

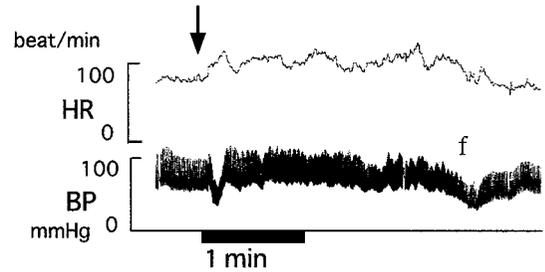


図9 神経調節性失神 (NMS) の起立時心拍 (HR), 血圧 (BP) 変動. 突然に生ずる血圧低下が特徴である (図中の f). この症例では徐脈を伴っている.

は, ヘテロな coding mutation (exon 9,237 番目 C → G) がみられ, transporter タンパクの 467 番目のアミノ酸残基のアラニンがプロリンに置き換わっていることが確かめられた. その結果, この患者では, noradrenaline のクリアランスが悪く, 血漿 noradrenaline が 600 pg/ml 以上の高値を示すことが特徴的である. また起立に伴う noradrenaline の反応性増加が少ないために, 起立耐性が低下していることになる. しかしながら, 彼らのいう orthostatic intolerance は, 体位性頻脈症候群の一部であって, 多くの POTS では, 血漿 noradrenaline レベルに大きな異常はないことから, まだ不明の病態が存在するのであろう.

#### POTS の脳循環

POTS では, 起立時の血圧低下がないにも拘わらず, なぜ様々な起立失調症状が出現するのであろうか? この当然な疑問に対して, Low らは興味ある報告をしている. 経頭蓋超音波ドップラーを用いた中大脳動脈血流の研究において, 彼らは体位性頻脈症候群では起立中に脳動脈の過剰な収縮がみられたと報告した<sup>37)</sup>. 体位性頻脈症候群の患者では, 精神不安に伴う過呼吸によって血液中二酸化炭素分圧が低下し, 結果として脳動脈の過剰収縮, 脳機能の低下をきたすものと推測している. しかし, 過呼吸を認めない患者も多いので, 一律には説明できない.

我々も近赤外線スペクトロメトリーを使用して, POTS 小児に対して脳血液量を測定したところ, 起立時の著明な脳酸素ヘモグロビン量の減少を認めた. またこれらの異常は, 治療による症状改善と平行して消失するような症例を経験しており, POTS と脳循環とは何らかの関係があると推定できる.

(C) 神経調節性失神 (neurally-mediated syncope,

NMS)

起立中に突然に収縮期, 拡張期のいずれも血圧低下と起立失調症状が出現し, 脳貧血状態となる. 発作時に徐脈や心拍停止を生ずることもある (図 9). vasovagal syncope (血管迷走性失神) や cardioinhibitory syncope と呼ぶこともある. 前述したように Almquist A が報告して以来, 報告数が爆発的に増加した. vasovagal と同一病態であるが, atropine では阻止できず, vagus の関与が必須ではないことから, 名称としては NMS がより好んで使われている. NMS の病態や診断方法については過去に詳しく述べたことがあるので<sup>38)39)</sup>, ここでは簡潔に触れるだけとする.

#### NMS の病態生理

起立位では腹部や下肢における血液貯留のために静脈還流の低下が生じるが, NMS の患者ではその程度が強くなり, またそれによる頻拍が加わって, 心臓が極度の空打ち状態となり, 心室壁に存在する機械的受容器 (mechanoreceptor) が刺激される. その結果, c-fiber が通常よりも 30% 多く興奮した時, 反射的に NMS が生ずるとされている (Bezold-Jarisch 反射). 小児の NMS は発作前に起立性頻脈を生じており, これが唯一の発作予測因子となる<sup>40)</sup>. 起立性頻脈を起こしうる病態, すなわち INOH, POTS も NMS を起こしうる. 一方で起立失調症状を全く伴わず, また頻脈をも伴わず, 突然生ずる NMS も報告されている. 頸動脈洞症候群, hair grooming syncope, cough syncope, voiding syncope など, 突然に自律神経反射が生ずるタイプは起立失調症状を伴わないことも多い. また NMS の中枢性機序には,  $\beta$  エンドルフィン<sup>41)</sup>, セロトニン<sup>42)</sup>,  $\alpha 2$  受容体<sup>43)</sup> などが関与しているとされるが, 反論もある. NMS は独立した疾患ではなく, 種々の原因から生ずる

ひとつの病態と理解する方が適切であろう。

検査法や検査陽性率などについては、他書を参考にされたい<sup>39)</sup>。

kikushima ら<sup>44)</sup>や Sra ら<sup>45)</sup>は本症の患者では立位においてエピネフリンが対照群よりも増加していると報告している。我々は、起立時の高エピネフリン血症が神経調節性失神を発症したと考えらる慢性疲労思春期例を報告したが<sup>46)</sup>、その発症には心理的ストレスとの強い関連があった。心理社会的ストレスと本症との関連に関する研究は、今後活発となると考えられる。

#### INOH, POTS, NMS の治療

起立性低血圧の治療においては、非薬物療法と薬物療法を併用する。日常生活においては、規則正しい生活 (scheduled activities)、運動療法 (carefully managed exercise)、暑気をさける (staying away from the heat or hot places) なども重要である。

薬物療法では、 $\alpha$  受容体作動薬の Midodrine, noradrenaline の取り込み阻害剤である Amezinium, 静脈収縮剤の dihydroergotamine, noradrenaline 前駆体である L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine がある。現時点で全世界で共通して使用されている薬剤は、midodrine である。Midodrine は、体内で緩徐に活性体となり半減期が長く、抵抗血管である細動脈と容量血管である静脈の両方に作用する。我々は、INOH に使用して、起立直後の血圧低下の抑制、起立中の血圧上昇、起立時頻脈の抑制を認めた。また体位性頻脈症候群においても頻脈を抑制する効果を認めたが、これは容量血管である静脈系にも作用したためと考えられる。Midodrine は小児においても安全性も高く、使用しやすい薬剤である。効果発現が悪い症例には、服薬量の変更など、今後の研究課題であろう。

詳しくは、自律神経学会雑誌のミニレビュー『起立性低血圧の治療』の中で述べたのでそれを参照されたい<sup>47)</sup>。

#### INOH, POTS, NMS における

##### 心身医学的視点の必要性

上記の3つのタイプの循環調節障害についてその概念、診断、病態生理を述べたが、これらの治療において最も強調したい点がある。それは、どの症例においても、程度の差はあれ、心理社会的背景が複雑に関与しており、したがって診療においては心身医学的アプローチが欠かせないということである。

これらの疾患は、疾患自体によって QOL が強く阻害されるため、他の慢性疾患と同じく、二次的な心理

社会的問題を生じてくることは、理解に容易い。しかしより重要なことは、これらの疾患の発症の根底には、過去からの根深い心理的葛藤が隠れている、という点である。それは何か。家族間葛藤、友人関係葛藤、学校に対する嫌悪感、それらがいつまで続くのかという将来への不安など、症例によって様々である。

44 例の INOH の各症例について詳細な心理社会的背景を検討した結果、52% が神経症的登校拒否と診断された。これらに対しては、カウンセリングなどの精神療法、家族療法を含めた家庭環境調整などの心身医学的治療を継続的に行った。1年後において、14名が時々登校していたが、精神不安定が強く完全な不登校状態にある者は9名であった。この中の症例で、心理的葛藤によって INOH が繰り返し再発した女子中学生の例は、心の状態と自律神経の状態との直接的関連を裏付けるものであった<sup>22)</sup>。一見、心理的な問題は少ないように見えても、実は強い絶望感に心は暗く閉ざされている症例もある。このような苦しみで満ちた心が、子どもによってはこれらの起立性低血圧なる病態を起こしてくると、著者は考えている。

このような事実は、実際に心身医学的対応を行っている医師でなければ、理解は難しいことかもしれない。しかし医療者の我々は、すべからくその診療行為において患者の真なる幸福を願っているものであり、患者の身体だけを治療してよしとするものではない。心とからだは一如であり、心の幸福が得られなければ、からだも真なる意味での治療は得られない、と思うのである。起立性低血圧に限らず、多くの病いにおいてもこのような念を持ち診療に当たりたいと思っている。

#### 文 献

- 1) 田中英高：起立性調節障害の新しい理解。児心身誌 1999；8：95-107
- 2) Streeten DHP, Anderson GH：Delayed orthostatic intolerance. Arch Intern Med 1992；152：1066-72
- 3) Furlan R, Jacob G, Snell M, Robertson D, Porta A, Harris P, Mosqueda-Garcia R：Chronic orthostatic intolerance：a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. Circulation. 1998；98：2154-9
- 4) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, et al：Postural tachycardia syndrome (POTS). Neurology 1995；45 (suppl 5)：S19-S25
- 5) Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S：Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope：

- rationale and proposed protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991 ; 14 ( 10 ) : 1528 37
- 6 ) Almqvist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen XC, Hansen R, et al : Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope *Engl J Med* 1989 ; 320 ( 6 ) : 346 51.
- 7 ) Rowe PC, Bou Holoigah I, Kan JS, Calkins H : Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995 ; 345 : 623 4
- 8 ) Fritsch Yelle JM, Whitson PA, Bondar RL, Brown TE : Subnormal norepinephrine release relates to presyncope in astronauts after spaceflight. *J Appl Physiol* 1996 ; 81 : 2134 41
- 9 ) Robertson D : The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci* 1999 ; 317 : 75 77
- 10 ) Coghlan HC, et al : Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1979 ; 67 : 236 244
- 11 ) Imholz BPM, Wieling W, Landgewourters GJ, van Montfrans GA : Continuous finger arterial pressure : utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res* 1991 ; 1 : 43 53
- 12 ) Sprangers RJH, Wesseling KH, Imholz ALT, Imholz BPM and Wieling W : Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *J Appl Physiol* 1991 ; 70 : 523 530
- 13 ) 田中英高, 山口 仁, 金 泰子, 美濃 真, 竹中義人, 小西和孝 : 思春期不定愁訴患者における起立瞬時の血圧低下について . *日本小児科学会雑誌* 1993 ; 97 : 941 946
- 14 ) Tanaka H, Yamaguchi H, Matsushima R, Mino M, Tamai H : Instantaneous orthostatic hypotension in Japanese children and adolescents : a new entity of orthostatic intolerance. *Pediatr Res* 1999 ; 46 : 691 696
- 15 ) Bevegard BS, Holmgren A and Jonsson B : The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiol Scand* 1960 ; 49 : 279 298
- 16 ) Blomqvist CG : Orthostatic hypotension. In : Chatterjee et al. ed., *Cardiology*. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1991, pp. 1129 1143
- 17 ) Tanaka H, Thulesius O and Janerot Sjoberg B : Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol* 1996 ; 16 : 157 170
- 18 ) 本多和雄 : 現代の起立性低血圧 . pp 37 56 ,日本医学館 . 東京 1997
- 19 ) 田中英高 : 起立性調節障害とその近縁病態 . *自律神経* 1999 ; 36 : 297 303
- 20 ) Smit AA, Wieling W, Karemaker JM : Clinical approach to cardiovascular reflex testing. *Clin-Sci-Colch.* 1996 ; 91 ( Suppl ) : 108 12
- 21 ) Tanaka H, Yamaguchi H, Mino M : The effects of the noradrenaline precursor, L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine, in children with orthostatic intolerance. *Clin Auton Res* 1996 ; 6 : 189 193
- 22 ) Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H, Mino M, Thulesius O : Haemodynamic Changes during Vasodepressor Syncope in Children and Relevant Autonomic Function. *Clin Physiol* 1997 ; 17 : 121 133
- 23 ) 木野 稔, 小島崇嗣, 小林陽之助 : 起立性調節障害における血中カテコラミン・エンドセリン動態と下大静脈径 . *自律神経* 1996 ; 33 : 306 311
- 24 ) 田中英高, 山口 仁, 松島礼子, 竹中義人, 尾崎孝子, 玉井 浩 : 神経症的不登校を伴った起立性低血圧(直後型)の病態と治療経過について . *心身医学* 1999 ; 39 : 429 434
- 25 ) Jacob G, Biaggioni I, Mosqueda Garcia R, Robertson RM, Robertson D : Relation of blood volume and blood pressure in orthostatic intolerance. *Am J Med Sci* 1998 ; 315 : 95 100
- 26 ) Stewart J, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J : Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 1998 ; 8 : 221 30
- 27 ) Sandroni P, Opfer Gehrking TL, Benarroch EE, Shen WK, Low PA : Certain cardiovascular indices predict syncope in the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 1996 ; 6 : 225 31
- 28 ) Streeten DH, Scullard TF : Excessive gravitational blood pooling caused by impaired venous tone is the predominant non-cardiac mechanism of orthostatic intolerance. *Clin Sci Colch* 1996 ; 90 : 277 85
- 29 ) Tanaka H, Matsushima R, Tamai H, Kajimoto N : Impaired cerebral hemodynamics during standing in young patients with chronic fatigue and/or orthostatic intolerance ( in submission )
- 30 ) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor-SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, Suarez GA, Rummans TA : Postural tachycardia syndrome ( POTS ) . *Neurology*. 1995 Apr ; 45( 4 Suppl 5 ) : S 19 25
- 31 ) Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo EL, et al :

- Idiopathic hypovolemia. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 298 303
- 32) Perry JC, Garson A : The child with recurrent syncope : autonomic function testing and beta-adrenergic hypersensitivity. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 1168 71
- 33) Schondorf R, Low PA : Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome ( POTS ) : an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 1993 ; 43 : 132 7
- 34) 木野 稔, 小島崇嗣, 小林陽之助 : 起立性調節障害における血中カテコラミン・エンドセリン動態と下大静脈径 . *自律神経* 1996 ; 33 : 306 311
- 35) 内山 聖, 里方一郎, 相川 務, 山口淳一 : 起立性調節障害小児における血漿カテコラミン濃度の動態 . *日児誌* 1987 ; 91 : 1327 1332
- 36) Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, et al : Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* ; 342 ( 8 ) : 541 9.
- 37) Low PA, Novak V, Spies JM, Novak P, Petty GW : Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome ( POTS ). *Am J Med Sci* 1999 ; 317 ( 2 ) : 124 33.
- 38) 田中英高 : 小児失神発作の診断と治療 . *メディカルコーナー* 1996 ; 99 : 5 8
- 39) 田中英高 : 小児の失神はどう取り扱えばよいのか . *Cardiologist* 1999 ; 4 : 809 815
- 40) Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H, Mino M, Thulesius O : Haemodynamic Changes during Vasodepressor Syncope in Children and Relevant Autonomic Function. *Clin Physiol* 1997 ; 17 : 121 133
- 41) Wallbridge DR, MacIntyre HE, Gray CE, Denvir MA, Oldroyd KG, Rae AP, et al : Increase in plasma beta endorphins precedes vasodepressor. *Br Heart J* 1994 ; 71 ( 6 ) : 597 9
- 42) Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P : Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 ( 2 ) : 490 4.
- 43) Mosqueda GR, Fernandez VR, Tank J, Snell M, Cunningham G, Furlan R : Yohimbine in neurally mediated syncope. *Pathophysiological implications. J Clin Invest* 1998 ; 102 ( 10 ) : 1824 30.
- 44) Kikushima S, Kobayashi Y, Nakagawa H, Katagiri T : Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test : role of catecholamines and response to propranolol. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 ( 2 ) : 350 7
- 45) Sra JS, Murthy V, Natale A, Jazayeri MR, Dhala A, Deshpande S, et al : Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic ( vasovagal ) syncope. *Am J Cardiol* 1994 ; 73 ( 1 ) : 33 7
- 46) 岡本奈美, 田中英高, 山口 仁, 松島礼子, 玉井浩 : 全身倦怠を主訴とした神経調節性失神の一例 . 第 17 回日本小児心身医学会抄録集 1996 pp 170
- 47) 田中英高 : 起立性低血圧の治療 . *自律神経* 2001
- 48) Tanaka H, Tamai H : Recent advance of autonomic function test of the cardiovascular system in children. *Med Princ Pract* 1998 ; 7 : 157 171

## Instantaneous Orthostatic Hypotension, Postural Tachycardia Syndrome and Neurally Mediated Syncope in Children

Hidetaka Tanaka

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Children and adolescents with symptoms of orthostatic intolerance including orthostatic dizziness and syncope, commonly seen in pediatric clinics, are usually diagnosed as orthostatic dysregulation ( OD ) However, orthostatic hypotension has been considered to be less in children. We reported that children with instantaneous orthostatic hypotension ( INOH ) , postural tachycardia syndrome ( POTS ) and neurally mediated syncope ( NMS ) can be more frequently found using a non-invasive continuous beat-to-beat blood pressure monitoring system. INOH is defined as recovery time of blood pressure of more than 25 seconds, or that for more than 20 seconds with a 60% or greater decrease in mean arterial pressure at the initial drop on standing. INOH, a major subset of OD, amounts to 20 % in patients with OD and is basically associated with attenuated sympathetic responses, centrally mediated, in the peripheral vascular systems. POTS amounts to 12 - 3% in patients with OD, defined as tachycardia ( standing heart rate of more than 115 or an increase in heart rate during standing of more than 35 ) during upright posture without apparent orthostatic hypotension. NMS is characterized by a sudden vasodepressor attack on standing and is often associated with INOH and POTS.

---