

総 説

起立性調節障害研究を振り返る

藤 田 之 彦

I. はじめに

小児起立性調節障害は、昭和38年までは本邦には認知されていなかった疾患である。しかし現在では、小児科学や小児保健学の領域では重要な疾患となり、医師国家試験にも出題される疾患となっている。本疾患を有する児は朝起き不良のため、遅刻や欠席などの登校困難を認めること、サブタイプの一つである体位性頻脈症候群（POTS）は成人領域でも注目されている。最近では本疾患を有する児と発達障害（神経発達症）との併存や deconditioning との関係など新たな研究も進んできている。本稿では起立性調節障害研究について振り返り、①起立性調節障害の始まりからの歴史、②小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン、③日本大学小児科で行ってきた以下の研究について述べる。(1) 小心臓を有する起立性調節障害、(2) 血圧上昇型サブタイプの存在、(3) NIRS (Near-infrared spectroscopy) と非観血的連続血圧計を用いた起立性調節障害の研究について述べる。

II. 起立性調節障害の始まりからガイドラインまで

起立性調節障害 (Orthostatic Dysregulation : OD) は、1958年大国ら¹⁾により初めて報告された疾患で、以前はわが国では全く認められていない疾患であった。大国らは欧州の学会で発表された小児例によく似た患児が本邦にも少なくないことに気づき報告した¹⁾。当時の東大小児科高津忠夫教授を班長とし、1959年に小児起立性調節障害研究班が組織され、1962年には小児自律神経研究会と改称された。当初 OD は

循環器系に起こる自律神経失調症であると考えられていたが、OD 児は起立などの体位変換ばかりでなく、ほかのもろもろの刺激や変化によってもその生体反応は敏感で、循環器のみならず全身的に各器官や組織に調節障害を起こすと考えられるようになったため、研究分野をより拡大しなければならないという考えからであった（遠城寺宗徳の序文²⁾）。この研究会は15年間活発に研究され、その成果は機関誌であるクリニカルレポート Clinical Report (C.R.: 廃刊) (中外医学社) に掲載された。これらの成果は C.R. にのみ報告されていたため、本疾患の周知の面で十分ではなかったと考え、この研究会は日本自律神経学会に合流することで発展的解消となった。大国は、「OD は、小児期の発達過程において、発育の加速が大きい前思春期から思春期にかけて症状が発現するもので、いわば生理的現象と病理の中間に位置するものと考えられる」と述べている。小児起立性調節障害研究班は本邦に OD の概念を紹介し、診断基準を確立し治療法など多くの研究を行った。高津は、OD は当時既に中学高校生徒の10%から数10%にみられ、それまで虚弱児あるいは原因不明の疾患あるいは検査しても異常がない神経症的な状態とされてきたと序文の中で述べている²⁾。わが国において学校に遅刻および欠席を繰り返す児童が多くみられ、特に学校保健に携わる教員や保健師の間で本症との関連が問題になっていた。しかし校医に占める小児科医の割合は決して高くなく、校医への本疾患の知識の急速な普及が望まれる。この研究会としては学校医を含む学校保健関係者に本症の周知と理解に貢献したと述べている²⁾。

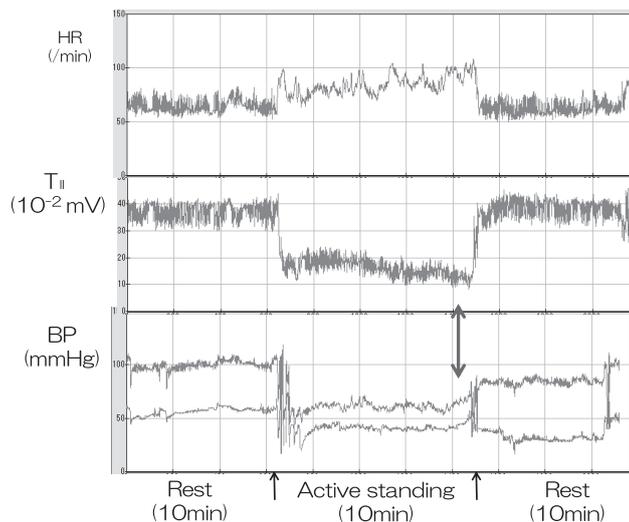


図1 起立負荷前後のBP, HR, T_{II}の変化 (severe INOH)

当時、小児起立性調節障害研究班の診断基準を詳細に作成したが、唯一の客観的診断項目である起立試験 (schellong) の陽性率などが高くなかったため、小症状となっていた。そのため、診断に際しては問診で親と別個に行うことと診察所見を大事に行うことを強調していた。また起立試験での心電図変化についても同様で、健常児の立位心電図でT波がほとんど変化しなかったのは20.9%のみで、特にT_{III}の軽度平低化は52.3%、0.2mV以上の変化は26.7%にみられたため、診断基準の特異度に乏しく診断基準から外れた。起立試験では立位10分後、15分後のT_{II}の0.2mV以上の減高を示すものは、健常児でわずか7%、11%であったのに対し、OD児では29%、32%の高率を示した³⁾。木村は、本態性低血圧でも起立により0.2mV以上Tが減高した割合はII誘導が48.2%と最も多く、T_{II}の妥当性を述べ、血圧の低いものほどT波減高の出現率が高いと述べている⁴⁾。

ODの起立試験における心電図の変化は、頻脈および心臓興奮の消褪 (repolarization) の変動と冠動脈血流量の減少によると考えられている。われわれは起立試験において非観血的連続血圧計、心電図、NIRSを用いて心拍数、血圧と心電図のT_{II}を連続的に測定した。図1に示したように起立による血圧低下でT_{II}は低下し、血圧低下中でも血圧の変動とT_{II}の変動は連動しており、冠動脈血流量とは連動していることが確認できた。

小児起立性調節障害研究班の活動後は各施設での診療と研究とが続いたが、OD診断が問診などに従い、客観的な項目が乏しい状態であったのを、田中は非観

血的連続血圧測定法という機器 (Finapres) を用い安静臥位から起立時の血圧と心拍数の変化からODをより科学的に解析研究した。その中で日本小児心身医学会の中に起立性調節障害ワーキンググループを作り、より客観的なガイドラインを作成した⁵⁾。海外においてODガイドラインが出版されていないことから、世界各国でも通用するように内容を一部改訂し、世界に先駆けて英語版ODガイドラインを出版した⁶⁾。

Ⅲ. 起立性調節障害のガイドライン

日本小児心身医学会では、2003年に「起立性調節障害診断・治療ガイドライン作成ワーキンググループ (WG)」を組織し、2005年9月に一般医家に有用な診断・治療ガイドラインをWGによる原案が提示し、2006年9月に第1版の発行に至った。日本小児心身医学会研究委員会の小児起立性調節障害ガイドラインWGから、2006年に『小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2005』が発行された。本ガイドラインの初版は2007年に日本小児心身医学会雑誌に掲載された⁷⁾。ガイドラインは一般外来診療で利用可能なようにプライマリケア医向けに編纂されたことから、2009年に『小児心身医学会心身症ガイドライン集』として出版された⁸⁾。その後、WGは同ガイドラインの内容向上のために小児科医や一般医家を対象に啓発活動を実施、使用後アンケート調査や研修会の質疑応答において同ガイドラインに対する意見集約を行った⁹⁾。その結果、新起立試験法への質問が多く、追補版 (2012年3月) を出版した¹⁰⁾。またさらに専門的な診療指針への要望が多くみられたことから、『厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 平成20-22年度 分担研究 子どもの心身医学的診療 (含リエゾン) の標準化に関する研究』との共同事業によって「専門医向けガイドライン」を作成した2011年には『専門医向け小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2011』を発行した¹¹⁾。

『小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2015解説の部』を改訂版として発表した¹²⁾。

「小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2015」に記載されている序文を紹介する¹²⁾。ODは、起立に伴う循環動態の変化に対する生体の代償的調節機構が何らかの原因で破綻して生じたものである。この機構には、循環血液量、心拍出量、末梢血管特性、脳循環調節特性、そしてこれらを調節統合する自律神経機能

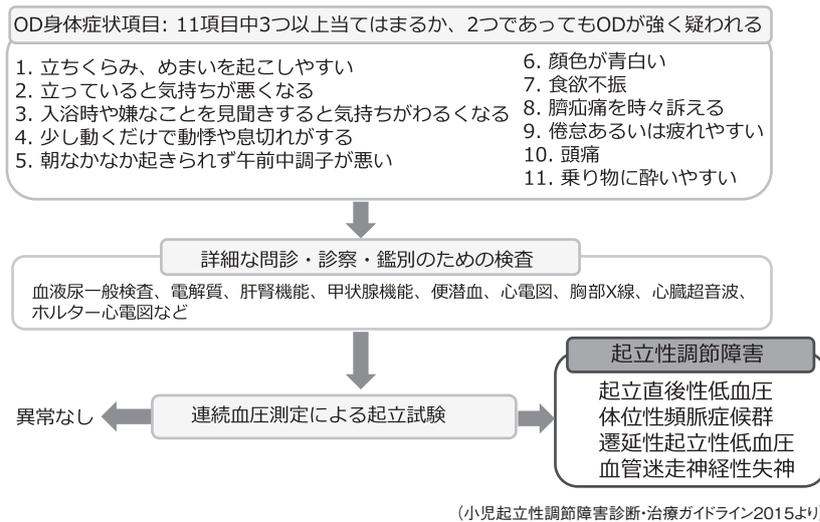


図2 OD 診断のアルゴリズム (石井和嘉子改編)

が含まれる。ODはこの機構のいずれかに異常のみられる機能性身体疾患であり、とくに自律神経系による循環調節不全が主要原因である。また一方で心理的ストレスによって影響を受けやすいことから、ODは心身症と位置付けられる。これを裏付けるように、ODの約半数に不登校が併存し、また不登校の3～4割にODを伴うことから、診断・治療においては心身医学的なアプローチが必要である。ODは生物学的機能異常(からだ)と心理社会的因子(心)が、さまざまな程度にまぜ合わさった幅広いスペクトラムからなる病態であり、治療者はそれを理解したうえで診療に当たることが大切である。ODは小児科診療において頻度の高い疾患である。平成11年度厚生科学研究「心身症、神経症等の実態把握及び対策に関する研究」の全国調査によると、一般小児科外来を受診した10～15歳3,316人のうち、281人(8.5%)が心身症、神経症等と診断された。その中でODは199人と約7割を占め最も多かった。したがってODは心身症専門医だけでなく、一般小児科医にも心身医学的な対応が期待されるcommon diseaseといえる。以上が序文でありODに対する考えとして最も妥当なものと考えている。現在使用されている診断アルゴリズムを図2に示しておく。

このガイドラインでは、ODを心拍数と血圧変化によりサブタイプ分類を行ったことである。ODのサブタイプには、起立直後性低血圧(軽症型・重症型)、体位性頻脈症候群、血管迷走神経反射性失神、遷延性起立性低血圧の4種類に分類している。しかしこの4分類では分類不能型も多くみられ、最近ではさらに新

たなサブタイプも報告され、Hyper-response型、脳血流低下型なども報告されている¹³⁾。

IV. 日本大学小児科でのOD研究

1. 小心臓を有する起立性調節障害

ODの診断基準を満たす患者の中には、胸部レントゲン像において心陰影の小さいものが少なくない。阿部らは、ODの小心臓の出現率は本邦学童の小心臓出現率の7.6倍と報告している¹⁴⁾。心臓の大きさは心胸郭比(CTR)で評価するのが普通である。CTRの正常値は通常0.42～0.50未満であるが、ODの診断基準を満たした者の中には、0.42以下、時には0.35くらいのもみられる。このような症例では心拍出量が普段は正常であるが、運動したり、興奮したりすると相対的な不足を来し、脳貧血症状やそのほかの臓器に関係した症状を訴えると推測されている。このような状態をMasterはsmall heart syndromeと呼んだ¹⁵⁾。

本邦では小心臓症候群は、木村が起立性低血圧の近縁疾患として述べて以来脚光を浴びてきた。阿部はCTR 0.4以下のsmall heartを20%以上に認め、これらsmall heart群において立ちくらみ、起立試験における脈拍数増加、T_{II}減高など循環器症状がより多く出現すると述べている¹⁶⁾。われわれの研究結果は大学病院という特殊性もあるが、OD症状を訴える児の登校困難率が高く、その群でもまた小心臓率も高率であった。OD患者のうちX線撮影を行った140例では、73%に登校困難を認めたが、男女差は認めなかった。登校困難を伴う男子では有意にCTRが小さかった。小心臓をCTR 0.4未満とすると34.3%、CTR 0.42以下

(成人の小心臓) とすると 60.7% で小心臓を認めた¹⁷⁾。

しかし、小心臓の評価は X 線による CTR の結果と断層心エコーの結果で異なる結果を示す例があることから小児においても断層心エコーにより小心臓が評価されてきている。Jimbo は OD の 100 例を超える POTS 患児と年齢・性別を合わせた対照群で座位負荷による断層心エコー評価を実施した。断層心エコー検査は POTS の血行動態の評価に有用であることを示した。

2. 血圧上昇型サブタイプの存在

田中らは OD の新しいサブタイプとして、Hyper-response 型と脳血流低下型を報告し、それぞれ OD 全体のうち 9.4% と 5.6% を占めると報告している¹³⁾。

われわれも OD のサブタイプ分類に当てはまらない起立後血圧が上昇する一群を見出し、第 119 回日本小児科学会学術集会において報告した。非観血的連続血圧計を用いて起立試験を行った 204 例中 34 例 (16.6%) に血圧の上昇がみられた。この群は血圧変動から 3 群に分類可能であり、①起立直後に急上昇する型 (田中の診断基準) が 17 例 (8.3%)、②起立試験途中から上昇する型が 8 例 (3.9%)、③起立直後から上昇を持続する型が 9 例 (4.4%) にみられた。田中らの Hyper-response 型が OD 全体のうち 9.4% と報告されており¹³⁾、われわれの 8.3% と近似の割合と考えられる。また、この血圧上昇群におけるほかのサブタイプとの臨床的特徴を、阿部ら¹⁸⁾が行った小児起立性調節障害研究班の診断基準各症状に点数化 (しばしば: 3 点、ときどき: 2 点、たまに: 1 点、なし: 0 点) した評価点で比較した。血圧上昇群の臨床的特徴は、大症状のうち立ちくらみと朝起き不良が低値、小症状では、食欲不振、疲れやすいと乗り物酔いが低値、唯一頭痛だけが高値であった。またこれら血圧上昇群を NIRS で検討すると、無変化型、静脈性うっ血型 (oxy-Hb, deoxy-Hb, total-Hb すべてが上昇する)、左側 oxy-Hb 低下型などがみられた。また臨床像から当然と考えられるが、この群では β 遮断薬が著効する例が多くみられる。以上からも OD における血圧上昇型の認知は大変重要と考える。

3. NIRS と非観血的連続血圧計を用いた起立性調節障害の研究

脳酸素代謝や脳血液循環の変化を定性・定量できる NIRS (近赤外分光法) は、近年普及してきた脳機能計測法である。NIRS は非侵襲的に連続して測定可能で、神経活動が起こると血管が拡張し動脈血を供給しようとする調節機構が働く。そして活動神経近傍では血液量・血流量が増大し、血液の酸化状態が変化し、このような神経活動と脳血液反応の関係は neurovascular coupling と呼ばれ、間接的な脳機能の指標となる原理となっている。NIRS は、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)・脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb)・総ヘモグロビン (total-Hb) の値を定量・半定量できるのが特徴である¹⁹⁾。

Endo ら²⁰⁾ は、OD 児の起立試験で NIRS (time resolved spectroscopy: TRS-20) と TCD (経頭蓋超音波ドプラ Transcranial Doppler: COMPANION III; 利康商事) 法の併用検査を行い、起立試験中の脳血流酸素代謝について検討した。対象は神経調節性失神/血管迷走神経反射性失神 (NMS: neurally mediated syncope) 19 例と体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome: POTS) 12 例で、POTS では有意に NIRS の oxy-Hb の低下と TCD 法の resistance index (RI) の低下を認めた。NMS では、NIRS の oxy-Hb の低下と TCD 法の resistance index (RI) の上昇を認めた。これらから一過性の虚血状態があっても POTS では脳の自動調節機能が保たれているが NMS では破綻している可能性を推察した。

Kamiyama²¹⁾ らは POTS の OD 児 23 人に Pocket NIRS duo を用いて起立試験を行い、脳血流酸素代謝の左右差について検討した。POTS 患児では oxy-Hb は能動起立により徐々に低下し、左右差の検討では左前頭前野で右側に比較し有意に低下を認めた。自律神経制御機構に大脳半球が関与しており、半球間に影響力の差があることがいわれている。右前頭前野が交感神経機能の促進または副交感神経機能の抑制に関与している可能性が示唆され、自律神経機構の関与が強いとされる POTS では、起立負荷時に右前頭前野の活動が交感神経の亢進に強く関与していることが推測される^{22~24)}。これらの結果は、Sakatani のストレス課題での結果と同様であった²⁴⁾。Kamiyama らは起立試験での左前頭前野の oxy-Hb は、右前頭前野の機能を保

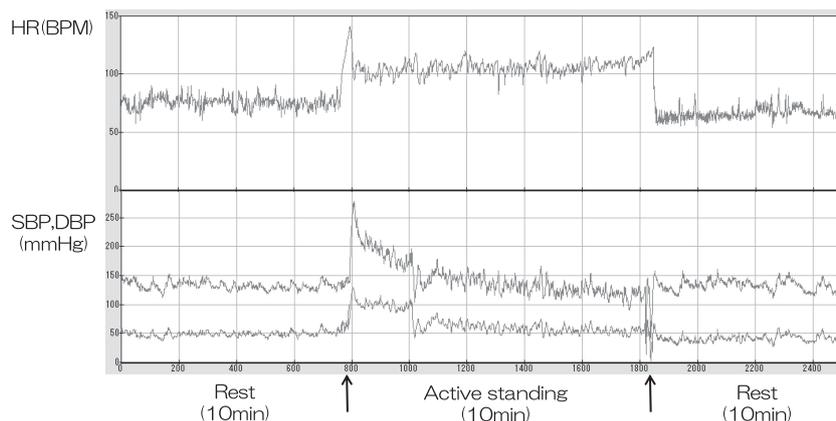


図3 起立試験 (起立直後血圧上昇型: Hyper-response)
 16歳の男子 (184.6cm, 98kg) CTR 0.40, 中学1年から不登校,
 現在通信制高校1年生, 登校可能, インデラル著効

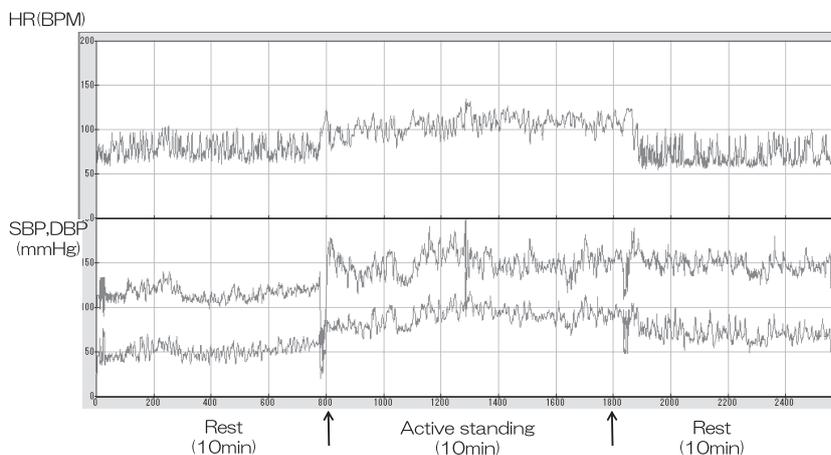


図4 起立試験 (起立後血圧持続高値型)
 9歳の女兒, CTR 0.39, 立ちくらみ, 起立時失神, 頭痛, 不登校なし,
 母: 立ちくらみ, 父: 片頭痛

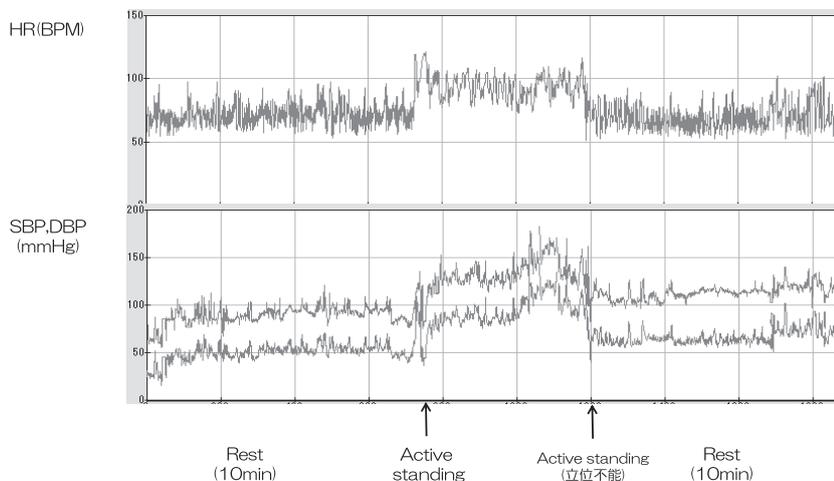


図5 起立試験 (起立後血圧上昇型, 長時間の起立で VVS の可能性あり)
 9歳の男児 (139.1cm, 26.0kg) CTR 0.46, 立ちくらみ, 起立時ふらつき, メトリジン処方,
 10歳で投与中止

持する代償性の低下である可能性を推察した。

Ishii ら²⁵⁾は起立直後性低血圧患者の能動起立試験における脳の自動調節能を検討する目的で、INOH 82人（軽症型52人，重症型30人）に対し非侵襲的心拍血圧モニターと近赤外分光法（Pocket NIRS duo）を用いて起立試験を行い，脳血流酸素代謝を比較検討した。oxy-Hb のデータを，安静時，起立の前半，後半の3群に分けて比較し，また健常者に多くみられるoxy-Hb の起立後の一過性低下の回復反応（Rapid recovery）の出現頻度についても検討した。重症型ODでは血圧の低下が著明であるが，右側の脳の酸素化は比較的保持された。Rapid recovery の検出率は，右が有意に高かった。自律神経の中樞は右前頭前野にあるという説もあり，この結果は，自律神経調節に右前頭前野が関与しているという仮説を支持する結果となった^{22~24)}。

Kawaguchi ら²⁶⁾は，OD の比較的少ないサブセットで起立試験途中から血圧の低下が出現する遷延性起立性低血圧23例については非侵襲的心拍血圧モニターとNIRSを用いて起立試験中の前頭部の脳血流酸素代謝を研究した。起立前安静臥位，起立後血圧正常時，起立後血圧低下時2ヶ所について比較検討した。delayed-OH の小児患者では立位後のdelayed-OH の診断基準を満たす前に酸素化ヘモグロビンは減少し，delayed-OH 患者ではNIRSパラメーターの変化が血圧よりも鋭敏であることを示した。

V. 結 語

ODに関する診療と研究を行ってきて小児起立性調節障害研究班の素晴らしい取り組みが疾患の確立につながり，ガイドラインの作成と海外への発信がODのしっかりとした疾患概念の普及につながった。今後さらにODの病態がより科学的に研究解明されるように希望する。

謝 辞

稿を終えるにあたり今日までご指導いただいた，故日本大学 大國真彦名誉教授，阿部忠良先生，大久保 修先生に深謝申し上げます。また共同研究者は，瀧上達夫，宮川美知子，山森裕之，福田（遠藤）あゆみ，神山（金丸）浩，神山八弓，神保詩乃，石井和嘉子，川口忠恭，関口真一（元共同医学研究施設医療電子室），その他の教室の先生方に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 大國真彦，大島正浩，奥山和男，他．小児の起立性循環障害（Orthostatische Dysregulation）の診断および治療について．小児科診療 1958；21：1390-1396.
- 2) 起立性調節障害．東京：中外医学社，1974.
- 3) 大國真彦．小児起立性調節障害診断の検討．Clinical Report 1967；8：23.
- 4) 木村栄一，中村裕久．心電図起立試験の実施法およびT波高の分析．Clinical Report 1967；8：25-26.
- 5) 田中英高，藤田之彦，石谷暢男，他．日本小児心身医学会 小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン 2005．2006年9月．
- 6) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, et al. Japanese Clinical Guidelines for Child Orthostatic Dysregulation Ver.1 *Pediatr Int* 2009；51：169-179.
- 7) 田中英高，藤田之彦，石谷暢男，他．小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2005．子どもの心とからだ 2007；15：89-143.
- 8) 日本小児心身医学会編．小児心身医学会ガイドライン集．日常診療に活かす4つのガイドライン．東京：南江堂，2009：1-59.
- 9) 田中英高，藤田之彦，石谷暢男，他．小児起立性調節障害診断・治療ガイドラインに対する評価．子どもの心とからだ 2012；21：219-222.
- 10) 小児起立性調節障害ガイドラインワーキンググループ（田中英高，藤田之彦，梶原莊平，他）．小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2005 追補版．子どもの心とからだ 2012；21：215-218.
- 11) 起立性調節障害ワーキンググループ（田中英高，藤田之彦，石崎優子，他）．専門医向け小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン2011（解説）．子どもの心とからだ 2012；21：191-214.
- 12) OD ワーキンググループ．小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン（改訂版）一般外来向け．子どもの心とからだ 2015；23：408-444.
- 13) 田中英高．小児起立性調節障害 最新の知見 小児起立性調節障害の新しいサブタイプに関する研究．自律神経 2012；49：203-205.
- 14) 阿部忠良，大國真彦．起立性調節障害（OD）とsmall heart との関係について．自律神経 1976；13：131-137.
- 15) Master AM. Neurocirculatory asthenia due to small

- heart. *Med Clin North Am*, 1944 May : 577.
- 16) Abe T. The small heart syndrome. *Asian Med J* 1990 ; 33 : 295-302.
- 17) 藤田之彦, 遠藤あゆみ, 麦島秀雄. 小児起立性調節障害 (OD) における small heart に関する研究. *自律神経* 2012 ; 49 (4) : 197-199.
- 18) 阿部忠良, 大国真彦. トフィソパムと塩酸ミドドリンによる起立性調節障害 (OD) の治療効果. *小児内科* 1994 ; 24 : 613-622.
- 19) 片山容一, 酒谷 薫. 臨床医のための近赤外分光法. 東京 : 新興医学出版社, 2002 : 1-9.
- 20) Endo A, Fujita Y, Fuchigami T, et al. Changes in cerebral blood oxygenation induced by active standing test in children with POTS and NMS. *Adv Exp Med Biol* 2014 ; 812 : 253-261.
- 21) Kamiyama Y, Fujita Y, Fuchigami T, et al. Asymmetrical changes in cerebral blood oxygenation induced by an active standing test in children with postural tachycardia syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014 ; 812 : 271-278.
- 22) Tanida M, Sakatani K, Takano R, et al. Relation between asymmetry of prefrontal cortex activities and the autonomic nervous system during a mental arithmetic task : near infra- red spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2004 ; 369 : 69-74.
- 23) Tanida M, Katsuyama M, Sakatani K. Relation between mental stress-induced prefrontal cortex activity and skin conditions : a near infrared spectroscopy study. *Brain Res* 2007 ; 1184 : 210-216.
- 24) Sakatani K. Optical diagnosis of mental stress : review. *Adv Exp Med Biol* 2012 ; 737 : 89-95.
- 25) Ishii W, Fujita Y, Kawaguchi T, et al. Cerebral autoregulation during active standing test in juvenile patients with instantaneous orthostatic hypotension. *Adv Exp Med Biol* 2020 ; 1232 : 77-83.
- 26) Kawaguchi T, Fujita Y, Ishii W, et al. Cerebro blood oxygenation changes in juvenile patients with delayed orthostatic hypotension during an active standing test. *Adv Exp Med Biol* 2020 ; 1232 : 85-90.