

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21389

研究課題名(和文)小児起立性調節障害クリニカルスコアの開発と客観的アウトカム指標としての有効性確立

研究課題名(英文)Clinical score of Pediatric Orthostatic Dysregulation, Validity as an Objective Outcome Indicator

研究代表者

呉 宗憲 (Go, Soken)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：60420999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：1)起立性調節障害における睡眠相後退型患児らの唾液中メラトニン濃度のピークが極めて低く、短期入院による睡眠への介入によりメラトニン分泌が改善することを見出した。2)起立後の血中カテコラミン反応については、現在の起立性調節障害サブタイプの枠を超えた多様さを認めた。3)起立性調節障害により不登校状態にある患児らの、再登校にむけた具体的な課題をアンケート調査により明らかとした。4)起立により誘発される頭痛とOxyHbの低下量の間に関連を見出した。5)アトモキセチンによるHyperadrenergic POTSの存在を見出し、遺伝子異常・アジア系人種におけるリスクについて国際学術誌に投稿した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な不定愁訴を整理、定量化することを主題とした本研究において、各臨床症状に対応するバイオマーカーの特定と、カットオフ値の設定を目標に研究を行った。研究目的の最高到達点としてのスコア完成には至らなかったが、その礎となるいくつかの臨床症状と有効なバイオマーカー、およびカットオフ値を見出し報告できたことは今後の研究に十分寄与するものと考えられる。また症状のいくつかは、ある程度定量化可能な現象であると立証できたことは、今後当該分野の研究を勇気づけるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：1)The peak salivary melatonin concentration in children with regressive sleep phases in orthostatic dysregulation was extremely low. We found that melatonin secretion was improved after a short hospitalization for sleep intervention. 2)The blood catecholamine response can not identify with orthostatic dysregulation subtype. 3)The correlation between orthostatic headache and the decrease in OxyHb was found. 4)Atomoxetine-induced hyperadrenergic POTS and genetic abnormalities The risk in the Asian population was published in an international journal.

研究分野：小児科学 小児心身医学

キーワード：小児科学 小児心身症 自律神経 不登校 体位性頻脈症候群 起立性調節障害 睡眠障害 頭痛

1. 研究開始当初の背景

小児の起立性調節障害(Orthostatic dysregulation; OD)は、たちくらみや動悸、易疲労感、頭痛、腹痛、起床困難など多彩な症状を呈し、心理社会的関与により症状が大きく起伏する心身症的側面をもつ疾患である。全中学生の1割という驚くべき潜在的罹患率と、不登校児の約4割に当疾患が関与していることから社会的なニーズも高く、医学的解決が急務となっている。にも関わらず有効な治療および治療戦略の発展が進まない現状があり、その大きな要因として(1)ひとつのベクトルでは評価できない複雑な疾患特性(2)診療者・研究者間に共通したその時々を評価するクリニカルスコアが存在しない事(3)当該分野への医療者の関心の低さと研究者の少なさがあげられる。

2. 研究の目的

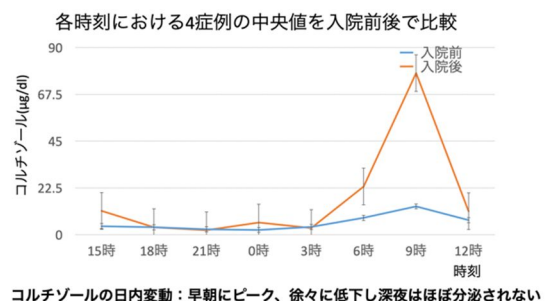
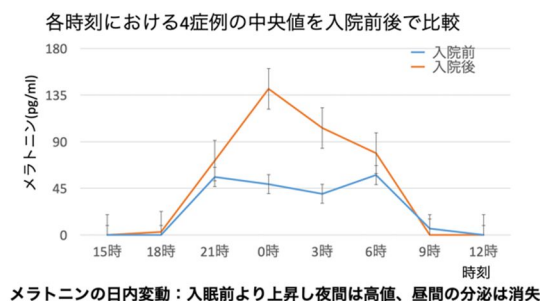
本研究ではこれら大きな問題に立ち向かうべく当該分野研究および診療に必要な土台を築くこと、つまり因子別パラメータとしての包括的クリニカルスコアを作成し、各スコアと定量性を持つバイオマーカーおよび起立時の客観的生体反応指標との相関性をエビデンスレベルで立証、最終的に継時的アウトカム指標としての有効性を確立することで科学的根拠に基づいた医学としての起立性調節障害を広く認知させ今後の研究・治療法の発展に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

起立性調節障害の児によく認める症状、起立不耐症状、睡眠障害、頭痛、疲労感について、定量評価に有用なバイオマーカーを見出し、カットオフ値を定めることを第一段階とし、その後、総括したクリニカルスコアを開発する。

4. 研究成果

様々な不定愁訴を整理、定量化することを主題とした本研究において、各臨床症状に対応するバイオマーカーの特定と、カットオフ値の設定を目標に研究を行った。睡眠においては臨床像が多様であり、起立性調節障害をひとくくりのカテゴリーとして述べるには困難であったが、睡眠相後退型に見える患児らの唾液中メラトニン濃度のピークが極めて低くリズムが消失している傾向にあり、入院による睡眠への介入によりメラトニン分泌リズムが改善することを見出し学会報告した。



起立後の血中カテコラミン反応については、現在の起立性調節障害サブタイプの枠を超えた多様さを認め、学会報告を行ったが今後さらなる検討が必要と思われた。起立性調節障害により不登校状態にある患児らの、再登校にむけた具体的な課題をアンケート調査により明らかとし、具体的な介入手法の考察とともに

国内学術誌に投稿した。起立により誘発される頭痛に関して、NIROを用いることで臨床症状とOxyHbの低下量に相関を見出し学会報告した。現在国際学術誌に論文を投稿中である。またその過程で、薬剤によるHyperadrenergic POTSの存在を発見し、遺伝子異常・アジア系人種におけるリスクについて国際学術誌に投稿した。研究目的の最高到達点としてのスコア完成には至らなかったが、その礎

となる臨床症状と有効なバイオマーカー、およびカットオフ値をいくつか見出し報告できたことは今後の研究に寄与するものと考えられる。また症状のいくつかは、ある程度定量化可能な現象であると立証できたことは、今後当該分野の研究を勇気づけるものと思われる。

Table 1 Characteristics, results and clinical measures from the active stand test, and physical symptoms of subjects treated or not treated with atomoxetine

	Orthostatic headache n=64	Non-orthostatic headache n=49	p-value
Profile and Background			
Age (years)	14.0 (13.2-15.1)	14.4 (13.2-15.5)	0.491
Male ratio (%)	31/64 (48.4)	24/49 (48.9)	0.954
Height (cm)	158.9 (152.9-164.5)	159.0 (152.6-166.2)	0.823
Weight (kg)	49.7 (40.3-55.3)	49.6 (43.7-55.0)	0.956
BMI	18.7 (16.9-20.9)	19.3 (17.7-20.1)	0.876
CTR (%)	42 (38-44)	41 (38-44)	0.363
Migraine (%)	64.1	28.6	<0.01 *
Irritable bowel syndrome (%)	60.9	55.3	0.767
Supine			
SBP (mmHg)	108 (101-120)	107 (99-117)	0.496
DBP (mmHg)	60 (51-67)	54 (48-63)	0.096
HR (bpm)	66 (58-80)	68 (64-80)	0.295
Norepinephrine (pg/ml)	153 (129-225)	160 (121-214)	0.842
Standing			
Recovery time (sec)	20 (16-22)	18 (15-20)	0.099
Maximum HR (bpm)	111 (93-125)	111 (97-123)	0.768
HR increase (bpm)	38 (28-51)	38 (29-50)	0.871
Lt cerebral oxyHb decrease ($\mu\text{mol/L}$)	6.3 (3.2-9.4)	4.1 (0.8-6.1)	<0.01 *
Rt cerebral oxyHb decrease ($\mu\text{mol/L}$)	5.3 (3.1-8.6)	4.0 (0.8-5.9)	<0.01 *
Norepinephrine (pg/ml)	352 (253-466)	328 (252-453)	0.623

Median (IQR). BMI = body mass index. CTR = Cardio-Thoracic Ratio. SBP = systolic blood pressure. DBP = diastolic blood pressure. HR = heart rate.

Patient characteristics	Study group		p value
	POTS + ATX (n=4)	POTS (n=94)	
Profile			
Age (years)	13.9 (10.5-15.1)	14.0 (12.9-14.8)	0.829
Male ratio (%)	3 (75%)	45 (48%)	0.369
Height (cm)	159.1 (140-170)	158.5 (152-165)	0.965
Weight (kg)	45.0 (29.0-50.2)	46.9 (39.6-52.9)	0.522
BMI (kg/m^2)	16.9 (13.7-19.5)	18.4 (16.8-20.0)	0.327
CTR (%)	40.5 (40-43.3)	41.0 (38.0-43.0)	0.802
ATX dosage (mg)	45 (40-50)	-	
ATX medication period (months)	36 (22-51)	-	
Active stand test			
Supine			
SBP (mmHg)	106 (91-121)	107 (99-115)	0.938
DBP (mmHg)	58 (45-69)	55 (48-62)	0.749
HR (bpm)	94 (65-105)	70 (64-81)	0.159
Norepinephrine (pg/ml)	255 (206-318)	153 (126-227)	0.154
Epinephrine (pg/ml)	45 (19-54)	30 (21-43)	0.552
Stand			
Maximum HR (bpm)	156 (122-165)	120 (112-131)	0.038*
Norepinephrine (pg/ml)	670 (610-1022)	386 (313-500)	0.006*
Epinephrine (pg/ml)	105 (72-139)	95 (60-162)	0.61
Physical symptoms			
Dizziness on standing	2 (50%)	71 (76%)	0.194
Fainting in the standing position	1 (25%)	49 (52%)	0.258
Nausea	2 (50%)	42 (45%)	0.88
Palpitation	4 (100%)	37 (39%)	0.019*
Morning fatigue	4 (100%)	75 (80%)	0.358
Face pallor	3 (75%)	29 (31%)	0.074
Anorexia	1 (25%)	26 (28%)	0.877
Umbilical colic	1 (25%)	43 (46%)	0.382
Fatigability	4 (100%)	74 (79%)	0.34
Headache	2 (50%)	66 (70%)	0.328
Car sick	1 (25%)	50 (53%)	0.24

Values in table are presented as the median with the interquartile range in parenthesis, or as a number with the percentage in parenthesis

ATX Atomoxetine, BMI body mass index, CTR cardio-thoracic ratio, DBP diastolic blood pressure, HR heart rate, POTS postural tachycardia syndrome, SBP systolic blood pressure

*Significant difference between groups at $p < 0.05$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 呉宗憲	4. 巻 27
2. 論文標題 発達障害と起立性調節障害の併存に関する諸問題 発達障害のある起立性調節障害を診療する際に考えたいこと、考えなければならないこと	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 子どもの心とからだ	6. 最初と最後の頁 482-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山中岳, 竹下美佳, 呉宗憲, 河島尚志	4. 巻 45
2. 論文標題 小児片頭痛の予防療法(薬物療法)について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本頭痛学会誌	6. 最初と最後の頁 36-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 須田和華子, 齋藤直子, 加藤幸子, 春日晃子, 竹下美佳, 呉宗憲	4. 巻 28
2. 論文標題 起立性調節障害児の教育現場に対するニーズ調査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 子どもの心とからだ	6. 最初と最後の頁 58-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Soken Go	4. 巻 28
2. 論文標題 Atomoxetine induced hyperadrenergic postural tachycardia syndrome: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Autonomic Research	6. 最初と最後の頁 247-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10286-017-0486-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 齋藤直子 吳宗憲	4. 巻 27
2. 論文標題 小児における起立時の眼前暗黒感：近赤外線分光を用いた脳血流・血圧循環反応からの検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 子どもの心とからだ	6. 最初と最後の頁 42-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吳宗憲	4. 巻 26
2. 論文標題 起立性調節障害は、なぜ起きられない？ 睡眠障害の視点から	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 子どもの心とからだ	6. 最初と最後の頁 42-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 齋藤直子 吳宗憲 加藤幸子 鈴木慎二 春日晃子 柏木保代 河島尚志	4. 巻 75
2. 論文標題 Hyperadrenergic POTSと診断したアトモキセチン内服中のADHD男児例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 東京医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 252-257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吳宗憲	4. 巻 25
2. 論文標題 「とりあえず昇圧薬」からの卒業 起立性調節障害の診方	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 子どもの心とからだ	6. 最初と最後の頁 394-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) R206510027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山中岳 呉宗憲 浦部智美	4. 巻 48
2. 論文標題 【頭痛の診かたQ&A】片頭痛と関連疾患 片頭痛の治療はどのように進めますか。薬剤以外の治療(対応)にはどのようなものがありますか	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1133-1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2016374673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 呉宗憲 杉本麻衣 初鹿達朗 齋藤直子 加藤幸子 春日晃子 竹下美佳 森下那月美 柏木保代 河島尚志	4. 巻 34
2. 論文標題 睡眠の改善が活動性向上に寄与した重症起立性調節障害の1症例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 東京小児科医会報	6. 最初と最後の頁 87-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2016225843	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Go Soken, Takahashi Ryo, Suzuki Shinji, Kasuga Akiko, Morichi Shinichiro, Ishida Yu, Yamanaka Gaku, Kashiwagi Yasuyo, Kawashima Hisashi	4. 巻 in print
2. 論文標題 Retrospective observation of children with the diagnosis of postural tachycardia syndrome while on atomoxetine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Autonomic Research	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10286-020-00701-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamanaka Gaku, Go Soken, Morichi Shinichiro, Takeshita Mika, Morishita Natsumi, Suzuki Shinji, Tomoko Takamatsu, Kasuga Akiko, Daida Atsuro, Ishida Yu, Oana Shingo, Suganami Yusuke, Nagao Ryuhei, Kashiwagi Yasuyo, Kawashima Hisashi	4. 巻 in print
2. 論文標題 Clinical Features and Burden Scores in Japanese Pediatric Migraines With Brainstem Aura, Hemiplegic Migraine, and Retinal Migraine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Child Neurology	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0883073820927840	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamanaka Gaku, Suzuki Shinji, Takeshita Mika, Go Soken, Morishita Natsumi, Takamatsu Tomoko, Daida Atsuro, Morichi Shinichiro, Ishida Yu, Oana Shingo, Nara Shonosuke, Shimura Masaru, Nishimata Shigeo, Kawashima Hisashi	4. 巻 42
2. 論文標題 Effectiveness of low-dose riboflavin as a prophylactic agent in pediatric migraine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 523 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山中岳, 竹下 美佳, 呉 宗憲, 春日 晃子, 高松 朋子, 石田 悠, 森地 振一郎, 森下 那月美, 小穴 信吾, 柏木 保代, 河島 尚志
2. 発表標題 小児片頭痛の多様性(第二報) 日常生活における支障度・重症度について
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋諒, 呉 宗憲, 春日 晃子, 斉藤 直子, 加藤 幸子, 鈴木 慎二, 三浦 太郎, 石田 悠, 山中 岳, 柏木 保代, 河島 尚志
2. 発表標題 アトモキセチン服用中に体位性頻脈症候群と診断した児の血中ノルアドレナリン値を含めた検討
3. 学会等名 日本小児科学会東京都地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹下美佳, 山中 岳, 呉 宗憲, 森 朋子, 石田 悠, 森地 振一郎, 森下 那月美, 小穴 信吾, 河島 尚志
2. 発表標題 小児片頭痛に対するリボフラビンの有用性
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉宗憲, 春日 晃子, 武 義基, 須田 和華子
2. 発表標題 起立性調節障害の包括的クリニカルスコア開発に向けて
3. 学会等名 日本小児心身医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉宗憲
2. 発表標題 「発達障害と起立性調節障害の併存に関する諸問題」 発達障害のある起立性調節障害を診療する際に考えたいこと、考えなければならないこと
3. 学会等名 日本小児心身医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉宗憲 齋藤直子 加藤幸子 春日晃子 竹下美佳 森下那月美 石田悠 山中岳 河島尚志
2. 発表標題 小児POTS患者の起床困難感 自律神経昼夜バランスを含めた背景因子の解析
3. 学会等名 子供の眠り研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤幸子 須田和華子 初鹿達郎 齋藤直子 春日晃子 竹下美佳 呉宗憲
2. 発表標題 起立性調節障害 3週間入院治療の効果 睡眠日誌・唾液中メラトニン・コルチゾールリズムを含めた検討
3. 学会等名 第35回日本小児心身医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須田和華子 初鹿達郎 齋藤直子 春日晃子 加藤幸子 竹下美佳 呉宗憲
2. 発表標題 起立性調節障害児の学校に対するニーズの傾向
3. 学会等名 第35回日本小児心身医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤直子 須田和華子 初鹿達郎 加藤幸子 春日晃子 竹下美佳 呉宗憲
2. 発表標題 当院におけるHyperadrenergic POTSの臨床的検討
3. 学会等名 第35回日本小児心身医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 呉宗憲 須田和華子 初鹿達郎 齋藤直子 春日晃子 加藤幸子 竹下美佳
2. 発表標題 起立性調節障害はなぜ起きられない？ 睡眠障害の視点から
3. 学会等名 第35回日本小児心身医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋諒 呉宗憲 春日晃子 齋藤直子 加藤幸子 鈴木慎二 三浦太郎 石田悠 山中岳 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 アトモキセチン服用中に体位性頻脈症候群と診断した児の血中ノルアドレナリン値を含めた検討
3. 学会等名 日本小児科学会東京と地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 春日晃子 呉宗憲 川崎健太 渡辺由祐 須田和華子 初鹿達朗 加藤幸子 齋藤直子 三浦太郎 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 循環血漿量の指標は、起立時の眼前暗黒感の出現予測因子となり得るか？
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 初鹿達朗 呉宗憲 加藤幸子 杉本麻衣 山中岳 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 脳血流変動からみた起立性調節障害児の頭痛
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 堤範音 呉宗憲 西亦繁雄 春日晃子 縣一志 赤松信子 山中岳 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 起立性調節障害患者における上部消化管内視鏡検査の必要性和予後に関する検討
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 初鹿達朗 呉宗憲 齋藤直子 加藤幸子 春日晃子 竹下美佳 森下那月美 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 POTSとVVS 経時的カテコラミン測定による病態の検討
3. 学会等名 日本小児心身医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 加藤幸子 呉 宗憲 初鹿達朗 齋藤直子 春日晃子 竹下美佳 森下那月美 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 Hyperadrenergic POTSと診断したアトモセチン内服中ADHD児1症例の検討
3. 学会等名 日本小児心身医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 呉宗憲 初鹿達朗 齋藤直子 加藤幸子 春日晃子 杉本麻衣 竹下美佳 森下那月美 志村優 西亦繁夫 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 小児POTS患者の起床困難感 心拍変動による自律神経機能評価から見た相関性の検討
3. 学会等名 日本睡眠学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 齋藤直子 呉宗憲 初鹿達朗 加藤幸子 春日晃子 竹下美佳 森下那月美 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 小児の立ちくらみ 脳血流と血圧循環反応からの検討
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 春日晃子 呉宗憲 初鹿達朗 齋藤直子 加藤幸子 竹下美佳 森下那月美 柏木保代 河島尚志
2. 発表標題 当院における体位性頻脈症候群の臨床的特徴の検討
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 呉宗憲	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 988
3. 書名 小児内科50巻増刊【小児疾患の診断治療基準】-不登校および起立性調節障害-	

1. 著者名 呉宗憲	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2020年版 [デスク判] -起立性調節障害-	

1. 著者名 呉宗憲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 1359
3. 書名 小児科診療 特集 子どものこころ診療エッセンス -起立性調節障害-	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考