

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17896

研究課題名(和文) 起立性調節障害の診断・評価に有用なバイオマーカーの検索

研究課題名(英文) Search for Biomarkers Useful for Diagnosis and Evaluation of Orthostatic Dysregulation

研究代表者

藤井 智香子(磯部智香子)(Fujii, Chikako)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：00534744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：起立性調節障害患者の酸化ストレス環境を検討した。岡山大学病院小児科を受診している患児を対象とし、岡山大学倫理委員会の承認を取得し倫理規定を順守し実施した。血清d-ROMs値、血清BAP値を測定し、血清d-ROMs正常群と高値群(>300 U.CARR)と血清BAP正常群と低値群(<2200 μmol/l)に分けて、背景、サブタイプ分類、不登校状態の検討を行った。性別、年齢、サブタイプ分類は血清d-ROMs正常群と高値群、血清BAP正常群と低値群で有意差を認めなかったが、悪化時の不登校状態との関連があり、素因としての重症化しやすさを反映している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

起立性調節障害の病態を評価するバイオマーカーは現在存在していない。今回の研究において、起立性調節障害の病態や症状とバイオマーカーとの関連の一部を明らかにすることができたと考えられる。バイオマーカーは、低～非侵襲的に繰り返し検査できるので、特に小児医学・医療、心身症・神経症医療に適していると考えられる。今後本研究で明らかになった結果をもとにより一層の特異的なマーカーを検討していくことで、起立性調節障害患者の一般病院での診療実施が行いやすくなると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the oxidative stress environment in patients with orthostatic dysregulation. The study was conducted in the pediatric department of Okayama University Hospital with the approval of the Ethics Committee of Okayama University and in compliance with the ethical regulations. Serum d-ROMs and serum BAP levels were measured, and the children were divided into normal and high serum d-ROMs group (>300 U.) and normal and low serum BAP group (<2200 μmol/l) to examine their background, subtype classification, and truancy status. Although there were no significant differences in gender, age, and subtype classification between the normal and high serum d-ROMs group and the normal and low serum BAP group, there was an association with truancy status at the time of deterioration, which may reflect the susceptibility to severe disease as a predisposition.

研究分野：小児医科学

キーワード：起立性調節障害

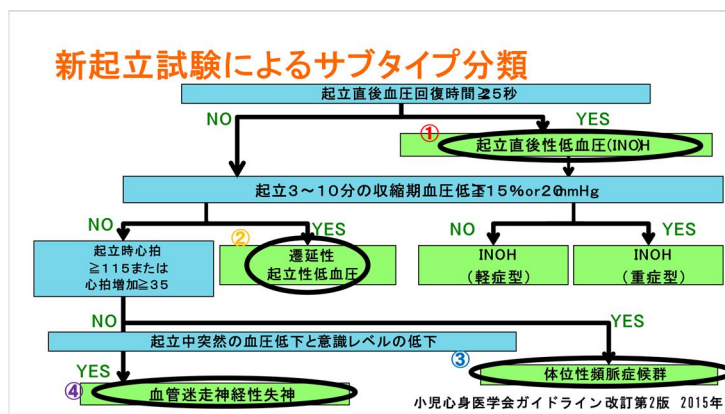
### 1. 研究開始当初の背景

起立性調節障害は自律神経系の失調により起立時血圧が低下し、脳血流や全身への血行が維持されないため、立ちくらみやふらつきが起こる疾患である。朝起き不良、易疲労性、思考力の低下などの症状も伴うが、小学生の約 5%、中学生の約 10% が有すると言われており、頻度が高い疾患である。起立性調節障害の 3 ~ 4 割に不登校が合併するなど日常生活での障害は多く、子どもの心理社会的成長に影響が大きい。また長期化することで引きこもりや二次障害としてうつ病などの精神疾患の発症につながるものが危惧される。このため、より適切な治療法と介入が求められている。

起立性調節障害の病態生理は徐々に明らかにされつつある。サブタイプ分類が従来から報告されていた(1)起立直後性低血圧(INOH)、(2)体位性頻脈症候群(POTS)、(3)神経調節性失神(NMS)、(4)遷延性起立性低血圧(delayed OH)に加えて、新しいサブタイプ(5)過剰反応(Hyper

response)型(6)脳血流低下型があると2015年の小児心身学会起立性調節障害ガイドライン(第二版)で発表された。一方、その診断は新起立試験によってなされる。小児心身医学会では連続血圧測定装置を用いることが推奨されており、右図に示すように、これによるサブタイプ

分類判定が行われる。これがない場合に水銀式血圧計で新起立試験を行うが、実施に習熟していないと検査の信頼性が乏しく、的確な診断ができないことも多い。さらに、新しいサブタイプの脳血流低下型では近赤外線酸素モニター装置(NIRS)を用いなければ診断できず、両機器とも非常に高価であるため、一般的な疾患であるにもかかわらず市中病院や一般小児科外来での診断の難しさが問題になっている。このため、一般小児科外来での診断・治療に役立つような状態評価の指標が求められている。



### 2. 研究の目的

起立性調節障害は起立に伴う循環動態の変化に対する生体の代償調節機構が破綻したことによって生じ、低圧系の静脈系障害(循環血液量・心拍出量)、高圧系の動脈系障害(末梢血管特性)、骨格筋ポンプの障害、脳循環調節特性など様々なタイプの障害が影響していると考えられる。末梢血管特性を評価するために血管内皮機能検査が行われるが、起立性調節障害患者では健康小児に比べて、血管内皮機能が低下していたと奥村は報告している。

血管内皮機能、酸化・ニトロ化ストレスの障害を客観評価することは、その病態生理の解明と継続的な数値評価が新たな治療方略につながると考えられる。以上より、起立性調節障害児の診断・病態評価のモニタリングに有用なバイオマーカーを検索したいと考えた。

### 3. 研究の方法

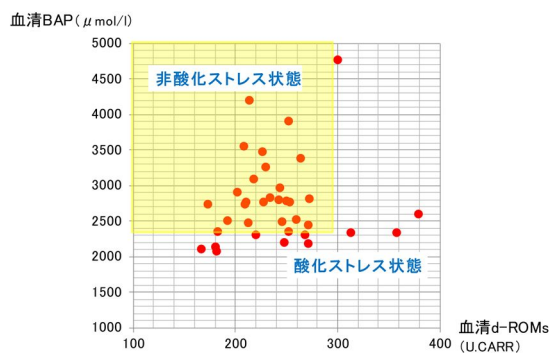
岡山大学倫理委員会の承認を取得し、患児および対照児の親権者に、研究の目的を詳細に説明し検体の採取・患者情報の取り扱いについても文書での同意を得た上で、匿名化などの倫理規定を順守し実施した。患児および対照児自身にはインフォームドアセントを得た。

新起立試験は連続血圧測定装置を用いたサブタイプ分類判定を行った。また近赤外線酸素モニター装置(NIRS)を用いて脳血流の評価も同時に実施した。血清 d-ROMs 値、血清 BAP 値を測定し、血清 d-ROMs 正常群と高値群(> 300 U.CARR)と血清 BAP 正常群と低値群(2200 μmol/l)に分けて、性別、年齢、サブタイプ分類、不登校状態(測定時と悪化時)の検討を行った。

#### 4. 研究成果

性別、年齢、サブタイプ分類いずれも、血清 d-ROMs 正常群と高値群、血清 BAP 正常群と低値群で有意差を認めなかった。また測定時の症状と d-ROMs テストの関連はなかったが、悪化時の不登校状態との関連があり、素因としての重症化しやすさを反映している可能性が考えられた。血清 BAP 値も同様に測定時の症状との関連はなかったが、悪化時の不登校状態との関連があった。酸化ストレス値は、心血管系疾患や肝炎の予後予測マーカーとなるといわれており、これと同様に酸化ストレスに関係する疾患の予後予測できる可能性がある。新起立試験は検査時の体調に影響を受ける。

#### OD患者の酸化ストレス状態



#### d-ROMsの比較(活性酸素産生)

	測定時		悪化時	
	正常群 n=32	高値群 n=4	正常群 n=32	高値群 n=4
不登校状態(例)				
0	5	1	1	0
1	8	0	4	0
2	9	1	12	0
3	7	1	5	0
4	2	1	6	2
5	1	0	3	2
6	0	0	1	0

Mann-Whitney's U test  
 n.s.                      P < 0.05\*

#### BAPの比較(抗酸化力)

	測定時		悪化時	
	正常群 n=31	低値群 n=5	正常群 n=31	低値群 n=5
不登校状態(例)				
0	4	2	1	0
1	7	1	4	0
2	9	1	12	0
3	8	0	5	0
4	3	0	7	1
5	0	1	2	3
6	0	0	0	1

Mann-Whitney's U test  
 n.s.                      P < 0.05\*

体調が不良な場合は実施が難しいなどの問題がある。一方、酸化ストレス環境を測定することは、素因としての重症化しやすさを客観的に予測できる可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤井智香子
2. 発表標題 起立性調節障害患者の酸化ストレス環境についての検討
3. 学会等名 日本小児心身医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井智香子, 岡田あゆみ, 赤木朋子, 重安良恵, 梶原彰子, 塚原宏一
2. 発表標題 起立性調節障害 (OD) の診断・治療に非侵襲的連続血圧測定装置, 赤外線酸素モニタ装置が有用であった2例
3. 学会等名 日本小児科学会中国四国地方会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------