

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 18 日現在

機関番号：	34401
研究種目：	基盤研究(C)
研究期間：	2010～2012
課題番号：	22591194
研究課題名（和文）	小児起立性調節障害の新しいサブタイプの同定と、新治療法の効果に関する研究
研究課題名（英文）	Diagnosis and new treatment for new subsets of orthostatic dysregulation in children
研究代表者	
	田中 英高 (Tanaka Hidetaka)
	大阪医科大学・医学部・准教授
研究者番号：	90188326

### 研究成果の概要（和文）：

OD は起立循環反応が異なる 4 つのサブタイプがこれまでに報告されている。我々は非侵襲的連続血圧・心拍反応と近赤外分光計による脳血流を評価し、さらに新しい 2 つのサブタイプ、すなわち Hyper-response 型、脳血流低下型の存在を見出した。OD 症状を持つ疾患群 478 名における各サブタイプの頻度は、起立直後性低血圧 22.8%、体位性頻脈症候群 20.7%、遷延性起立性低血圧 5.0%、神経調節性失神 1.0%、Hyper response 型 9.4%、脳血流低下型 5.6%であった。新しいサブタイプは OD の 15%を占めると考えられ、新しい診断・治療法の開発が必要である。MemCac による自律神経機能解析では、POTS は立位で著しい低下を認め、迷走神経活動の異常減少が推測された。Head-up tilt training を実施したところ、POTS において治療効果を認め、起立後の心拍増加の改善、起立時間の延長を認め、臨床的に有用と考えられた。

### 研究成果の概要（英文）：

Orthostatic dysregulation has been reported to show four different subtypes of cardiovascular response to standing. We found two additional subsets, ie, the hyper-response type and the hypo-perfusion type, using a non-invasive beat-to-beat blood pressure measurement and a near-infrared spectroscopy. Among 478 children the percentage of the six subtypes is as follows; instantaneous orthostatic hypotension (22.8%), postural tachycardia syndrome (20.7%), delayed orthostatic hypotension (5.0%), neurally-mediated syncope (1.0%), hyper-response type (9.4%), hypo-perfusion type (5.6%), thus fifteen percent of children with OD showed new subtypes. POTS showed marked orthostatic decrease in vagal modulation of the heart determined by power spectral analysis. Head-up tilt training indicated improvement of orthostatic tachycardia and orthostatic tolerance, suggesting a new useful treatment of POTS.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
23 年度	500,000	150,000	650,000
24 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：起立性調節障害、起立直後性低血圧、脳血流、周波数解析、自律神経機能、

### 1. 研究開始当初の背景

起立性調節障害（Orthostatic Dysregulation：OD）は思春期で最も多い自律神経系心身症であり中高校生の約15%を占める。登校不能となる重症例は全生徒の約1%（推定約10万人）存在し、脳血流の低下による日常生活機能の低下、思考力、集中力低下による学力低下を引き起こし、受診患者の半数以上で不登校を伴っている。日本小児心身医学会ではODを4つのサブタイプがある（1. 起立直後性低血圧、2. 体位性頻脈症候群、3. 神経調節性失神、4. 遷延性起立性低血圧）。しかし、OD症状を訴える子どものうち、4つに診断分類される割合は、約4割に過ぎない。残りの6割の中には未知のサブタイプがあると考えられ、新しい医療機器（非侵襲的連続血圧測定装置、近赤外分光計）を使ってそれらを発見し、自律神経機能を含めた病態生理を解明し新しい治療法を開発する。

### 2. 研究の目的

我々は、OD症状を有する小児に対し非侵襲的連続血圧・心拍測定と近赤外分光計による脳循環評価をルーチン検査にしている。その過程で、新しい未知の2つサブタイプの存在を推定できた。すなわち、第5のサブタイプはHyper-response型であり、能動的起立直後に健常者でも認められるovershootが異常に高値を示し、それに一致した起立失調症状（頭痛、立ちくらみ、倦怠感など）を自覚する。さらに第6のサブタイプは、臥位および起立時における心拍血圧反応は正常であるが、著しい脳血流の低下を示唆する検査所見を認め、それに一致した起立失調症状を自覚するタイプで、脳血流低下型（Orthostatic cerebral hypoperfusion type）と呼べるものである。いずれも今までその報告はない。我々はそれらの診断基準、およびOD患者に占める頻度を検討したので報告する。

### 3. 研究の方法

第5のHyper-response型の診断基準は、ODGLサブタイプ決定に資した基礎データ

（兵庫県K市、健常小学校～高校生）を元にして、起立後overshootの収縮期血圧（SBP）の基準値を算出した。その結果、臥位（起立前4分間の平均値）からovershootへのSBPの増加は、男子で $12\pm 20\text{mmHg}$ （平均±sd）、女子で $11\pm 15\text{mmHg}$ であった。臥位SBPはそれぞれ102、103mmHgであった。したがってHyper-response型の基準値を「起立直後のSBP $\geq 160\text{mmHg}$ 、または50mmHg以上の増加」とした。この基準による偽陽性率は2.5%と低く、診断基準として妥当と考えられた。

第6の脳血流低下型の診断には脳血流の評価が必要である。その評価法としては数種類あるが、非侵襲的、かつ簡便さを重要視して、我々は近赤外分光計による酸素ヘモグロビン（Oxy-Hb）濃度変化を用いている。すでに我々が報告した健常児のデータを用いて、起立時にOxy-Hb濃度が平均して $4\mu\text{Mol/L}$ 以上の低下を示す者を脳血流低下型と診断した。この基準による偽陽性率は5%と低く、妥当性があると考えられた。

第5、第6の診断基準を用いて、新しいサブタイプが存在するか検討した。対象患者は、OD症状を持つ子ども（大阪医科大学附属病院に2006年8月から2010年12月まで受診し、ODの診断・治療を希望、同意した478名）に対して、ODGLに準じた能動的起立試験を実施した。サブタイプの判定にはODGLにある簡易法ではなく、Finometerによる連続血圧心拍、および近赤外分光計による脳酸素化ヘモグロビン（Oxy-Hb）の測定によって実施した。これはガイドラインの簡易法より正確に判定が可能である。サブタイプの判定と分類は、まず上述の4つのサブタイプに該当するか判定した（ODGLでは、1→2→3→4の順に該当するかを判定し、番号の小さい順に優先して分類する）。1～4のいずれにも該当しない場合には、5→6の順で決定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 結果

OD 群の各サブタイプの頻度は、INOH 109名 (22.8%)、POTS 99名 (20.7%)、遷延性起立性低血圧 24名 (5.0%)、神経調節性失神 5名 (1.0%)、Hyper response 型 45名 (9.4%)、脳血流低下型 27 (5.6%)、正常反応 174 (36.4%)であった。神経調節性失神は POTS のうち 5名が発症した。Hyper response 型と脳血流低下型の新しいサブタイプの存在がこの研究で明らかになった。これらは ODGL の診断方法では見つけることは不可能であり、かつ両方で全体の 15%も占めることから、今後、なんらかの診断・治療方法に着手する必要があると考えられる。また OD 症状を有する子どもの約 2/3 までが 6つのサブタイプに分類できるようになった意義は大きいと思われる。そして、今後さらに新しいサブタイプがみつかる可能性もある。

##### (2) 考察

OD の基本的な病態は、起立時の循環調節不全とそれによる脳、全身臓器への血流不全である。その循環調節には数多くの因子が関わっており、それには循環血液量、血球量、血液粘調性、心拍出量、心収縮能、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が含まれる。今回の研究から OD は起立時の体循環と脳循環のミスマッチが生じていると考えられるが、これには次のようなパターンが考えられる。(1) 起立時の血圧低下による二次的な脳血流低下、(2) 起立時の脳血流低下が主原因で、それを代償するために異常な循環反応が生じている、(3) 体循環と脳循環が互いに連動せず別個に作動している、などである。このように考えると、INOH と遷延性起立性低血圧は(1)、POTS と hyper-response 型は(2)、NMS と脳血流低下型は(3)に当てはまるかも知れない。POTS は原則的には血圧低下を伴っていないことから、高圧系圧受容体反射から見れば起立時頻脈は矛盾した生体反応だが、脳血流の低下を防ぐための代償反応と考えれば分かりやすい。今後はこれらのサブタイプの循環生理を詳細に検討し、その本態の解明を行う必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 46 件)

1. 大淵 典子, 田中 英高。重症起立性調節障害児への OD バンドの使用経験。第 65 回日本自律神経学会総会 Page121(2012.10)
2. 田中 英高, 藤田 之彦, 石谷 暢男, 梶原 莊平, 増谷 聡, 松島 礼子, 塩川 宏郷, 竹中 義人, 汐田 まどか, 石崎 優子, 梶浦 貢, 小柳 憲司, 本多 和雄。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 21 巻 1 号 Page219-222(2012.09)
3. 田中 英高, 藤田 之彦, 梶原 莊平, 竹中 義人, 村上 佳津美, 石崎 優子, 数間 紀夫, 塩川 宏郷, 汐田 まどか, 石谷 暢男, 飯山 道郎, 増谷 聡, 藤井 由里, 金 泰子, 松島 礼子, 神原 雪子, 東 佐保子, 梶浦 貢, 中尾 亮太, 岡本 直之, 本多 和雄。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 21 巻 1 号 Page215-218(2012.09)
4. 田中 英高, 藤田 之彦, 石崎 優子, 村上 佳津美, 梶原 莊平, 数間 紀夫, 飯山 道郎, 竹中 義人, 金 泰子, 松島 礼子, 梶浦 貢, 神原 雪子, 中尾 亮太, 藤井 由里, 東 佐保子, 岡本 直之。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 21 巻 1 号 Page191-214(2012.09)
5. 田中 英高, 梶浦 貢, 山口 仁, 竹中 義人, 藤田 之彦。小児起立性調節障害のスクリーニングチェックリストに関する検討(原著論文)。子どもの心とからだ 21 巻 1 号 Page166-171(2012.09)
6. 神原 雪子, 八島 麻美子, 田中 英高。起立性調節障害の患児への対応について(会議録/症例報告)。子どもの心とからだ 21 巻 1 号 Page157(2012.09)
7. 田中 英高。小児心身医学とは何か(解説)。子どもの心とからだ 21 巻記念号 Page28-34(2012.07)
8. 高橋 紀代, 田中 英高, 梶浦 貢, 中尾 亮太, 佐浦 隆一。小児起立性調節障害患者(OD)に対する傾斜台を用いた起立負荷訓練(ティルト訓練)中の循環動態の変化 起立直後性低血圧における検討(原著論文)。自律神経 49 巻 2 号 Page103-108(2012.06)
9. 田中 英高。各種症状・所見の診かたと対応 疲れやすい(解説/特集)。臨牀と研

- 究 89 卷 5 号 Page601-607(2012.05)
10. 田中 英高。めまいに対する学際的アプローチ 子どもめまい 小児起立性調節障害を中心に(解説)。Equilibrium Research71 卷 2 号 Page53-60(2012.04)
  11. 松島 礼子, 田中 英高。【小児慢性疾患の生活指導-最新の知見から-】起立性調節障害(解説/特集)。小児科臨床 65 卷 4 号 Page909-915(2012.04)
  12. 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
  13. Nakao R, Tanaka H, Takitani K, Kajiura M, Okamoto N, Kanbara Y, Tamai H. GNB3 C825T polymorphism is associated with postural tachycardia syndrome (POTS) in children. *Pediatr Int.* 2012; 54: 829-837
  14. Tanaka H, Terashima S, Borres MP, Thulesius O. Psychosomatic problems and countermeasures in Japanese children and adolescents. *BioPsychoMed J* 2012, 6:6 doi:10.1186/1751-0759-6
  15. Nagamitsu S, Tanaka H, Yamashita Y, Matsuishi T Functional near-infrared spectroscopy studies in children. *BioPsychoMed J* 2012
  16. Hosoki M, Okada A, Tanaka H, Morishima T. Evaluating Self-Esteem in Children: Importance and Usefulness. *BioPsychoMed J* 2012
  17. Tanaka H, Terashima S, Borres MP, Thulesius O. Psychosomatic problems and countermeasures in Japanese children and adolescents. *BioPsychoMed J* 2012
  18. Ishikawa S, Motomura N, Kawabata Y, Tanaka H, Shimotsu S, Sato Y, Ollendick T. Cognitive behavioural therapy for Japanese children and adolescents with anxiety disorders: A Pilot Study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2012: 1-15
  19. 田中 英高。【疑問解決 小児の診かた】疾患別の診療 循環器疾患(学童期以降)起立性調節障害の家庭や学校生活における問題点と対応を教えてください(解説/特集)。小児内科 43 卷増刊 Page617-620(2011.12)
  20. Ishizaki Y, Yasujima H, Takenaka Y, Shimada A, Murakami K, Fukai Y, Inouwe N, Oka T, Maru M, Wakako R, Shirakawa M, Fujita M, Fujii Y, Uchida Y, Ogimi Y, Kambara Y, Nagai A, Nakao R, Tanaka H. Japanese clinical guidelines for chronic pain in children and adolescents. *Pediatr Int.* 2011 Dec 14. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03543.x. [Epub ahead of print]
  21. 田中 英高。【思春期女子への診療 ティーンズとどう向き合いますか】 ティーンズ女子のよくある悩み 立ちくらみ・めまい(解説/特集)。JIM: Journal of Integrated Medicine21 卷 10 号 Page812-815(2011.10)
  22. 吉田 誠司, 田中 英高, 新田 雅彦, 玉井 浩。小児片頭痛患者の自律神経機能に関する検討(会議録/症例報告)。日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 64 回 Page83(2011.10)
  23. 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(OD)の新しいサブタイプに関する研究(会議録)。日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 64 回 Page50(2011.10)
  24. 梶浦 貢, 田中 英高。小児起立性調節障害 最新の知見 起立性調節障害における起立循環反応の日内変動について(会議録)。日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 64 回 Page49(2011.10)
  25. 梶浦 貢, 田中 英高。自律神経とストレス、小児から成人に 自律神経とストレス、小児と成人の反応の違い(会議録)。自律神経 48 卷 3 号 Page229(2011.06)
  26. 田中 英高。起立性調節障害(OD) 自律神経障害による失神について教えて下さい(Q&A)。日本心療内科学会誌 (1342-9558)15 卷 2 号 Page109(2011.05)
  27. 梶浦 貢, 田中 英高。神経調節性失神 小児の失神と起立性調節障害について(会議録)。心電図(0285-1660)31 卷 Suppl.2 PageS-2-4(2011.05)
  28. 石崎 優子, 田中 英高。小児心因性疾患として紹介された起立性調節障害と頭痛とが合併した 5 例(会議録/症例報告)。自律神経 48 卷 2 号 Page170(2011.04)
  29. 岡本 直之, 梶浦 貢, 東 佐保子, 森田 利江, 田中 英高, 玉井 浩。小児起立性調節障害における起立循環反応の日内変化(会議録)。自律神経 48 卷 2 号 Page170(2011.04)

30. 中尾 亮太, 田中 英高, 玉井 浩. 心因性発熱を伴った起立性高血圧の1例(会議録/症例報告). 自律神経 48巻2号 Page169(2011.04)
  31. 松島 礼子, 田中 英高, 玉井 浩. 心身症的再燃を認めた体位性頻脈症候群(POTS)の一例(会議録/症例報告). 自律神経 48巻2号 Page165(2011.04)
  32. 田中 英高. 2 ページで解説! 診療ガイドダイジェスト 小児 起立性調節障害(解説/特集). 治療 93巻臨増 Page202-203(2011.04)
  33. 梶浦 貢, 田中 英高. 【小児の酸塩基平衡Q&A-異常へのアプローチ-】 実践編 酸塩基平衡異常へのアプローチ(Case Study 9) 過換気症候群の中学生女兒(解説/特集). 小児科学レクチャー1巻1号 Page217-220(2011.04)
  34. 田中 英高. 【なぜ今、メンタルヘルスが問題か】 年代別のメンタルヘルス ころの問題への理解と対応 学童期(解説/特集). 臨牀と研究(0021-4965)88巻3号 Page287-292(2011.03)
  35. 梶浦 貢, 田中 英高, 御崎 記良, 森信 孝雄, 久野 友子, 玉井 浩. 抗アレルギー剤が有効であった起立性調節障害の5例(会議録/症例報告). 日本小児科学会雑誌(0001-6543)115巻2号 Page475(2011.02)
  36. 田中 英高. 慢性疾患をもつ子どもと学校教育 起立性調節障害(OD)の子どもと学校教育(解説). 教育と医学(0452-9677)58巻12号 Page1172-1181(2010.12)
  37. 田中 英高. 起立性低血圧の診断について(Q&A). 日本医事新報(0385-9215)4520号 Page78-79(2010.12)
  38. 田中 英高. 見逃されやすい低血圧症 日常診療において注意すべきポイントを、わかりやすく解説! 各ライフステージへの対応 小児・若年者の低血圧症(解説/特集). 治療(0022-5207)92巻11号 Page2566-2571(2010.11).
  39. 田中 英高. 【心身医学の挑戦 心療内科からすべての診療科へ】 各診療科における心身医学 小児科(解説/特集). 総合臨床(0371-1900)59巻11号 Page2243-2247(2010.11)
  40. 田中 英高. 【必携 小児の薬の使い方】 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 循環器疾患 起立性調節障害(解説/特集). 小児内科(0385-6305) 42巻増刊 Page445-449(2010.10)
  41. 石崎 優子, 田中 英高. 小児心因性疾患として紹介された起立性調節障害と頭痛との合併した5例(会議録/症例報告). 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 63回 Page208(2010.10)
  42. 岡本 直之, 梶浦 貢, 東 佐保子, 清水 俊男, 森田 利江, 田中 英高, 玉井 浩. 小児起立性調節障害における起立循環反応の日内変化(会議録). 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 63回 Page208(2010.10)
  43. 高橋 紀代, 田中 英高, 梶浦 貢, 中尾 亮太, 佐浦 隆一. 小児起立性調節障害患者における Tilt table 負荷訓練の効果検討(会議録). 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 63回 Page206(2010.10)
  44. 中尾 亮太, 田中 英高, 玉井 浩. 心因性発熱を伴った起立性高血圧の1例(会議録/症例報告). 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 63回 Page206(2010.10)
  45. 松島 礼子, 田中 英高, 玉井 浩. 心身症的再燃を認めた体位性頻脈症候群(POTS)の一例(会議録/症例報告). 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 63回 Page199(2010.10)
  46. 梶浦 貢, 田中 英高. 自律神経とストレス、小児から成人に 自律神経とストレス、小児と成人の反応の違い(会議録). 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 63回 Page109(2010.10)
- [学会発表] (計 8 件)
1. 田中 英高. 「治りにくい起立性調節障害への対応——ガイドラインを使いこなす」 第 22 回日本外来小児科学会ランチョンセミナー 2012年8月25日 パシフィコ横浜
  2. 田中 英高. 「起立性調節障害の標準的診療」 奈良県小児科医会第 58 回学術集会特別講演 2012年6月30日 奈良県医師会館
  3. 田中 英高. 「小児心身医学の進歩」 第 53 回日本心身医学会教育講演 2012年5月25日 鹿児島県民会館
  4. 2011年田中 英高. 「心身症ガイドライン (起立性調節障害と神経性無食欲症) について」 第 114 回日本小児科学会教育講演 2011年8月14日 グランドプリンス高輪
  5. 田中 英高. 「小児起立性調節障害の臨床とその実際」 第 19 回日本小児心身医学会中国四国地方会特別講演 2011年5月29日

6. 田中 英高.「起立性調節障害の正しい理解と対応」 日本小児心身医学会関東地方会 特別講演 2011年2月19日 家政大学
7. 田中 英高.「思春期女性と起立性調節障害」日本小児科学会「子どもの健康週間講演会」2010年10月17日 大阪市立医療センター
8. 田中 英高.「これだけは押さえておきたい小児心身症の診療」平成22年度群馬県小児科医会特別講演 2010年10月16日 前橋マージュリーホテル

〔図書〕(計1件)

1. 田中 英高. 起立性調節障害がよくわかる本 朝起きられない子どもの病気 講談社 2013年4月

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

低血圧Support Group

<http://www.inphs.gr.jp/>

起立性調節障害 Support Group

<http://www.inphs-od.com/>

(1)研究代表者

田中 英高 (Tanaka Hidetaka)  
大阪医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：90188326