

氏 名	吉 田 誠 司
(ふりがな)	(よしだ せいじ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成26年7月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Variant cardiovascular regulation in children with postural tachycardia syndrome  (小児体位性頻脈症候群の心臓血管調節における バリエーション)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 浮 村 聡

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《背 景》

起立性調節障害 (Orhostatic dysregulation:OD) は思春期に好発する自律神経機能不全で、起床困難、立眩み、頭痛などの起立失調症状を主徴とする疾患であり、学校長期欠席者の約半数に伴うとされている。OD には4つのサブタイプが報告されており、その中の一つに体位性頻脈症候群 (Postural tachycardia syndrome:POTS) が存在する。POTS は、起立において血圧低下を伴わずに著しい心拍増加と身体症状を認めることが特徴である。

POTS には、起立時に著明な心拍増加を呈する群と、そうでない群があることに我々は着目した。前者をSI群 (standing-induced tachycardia ; 心拍数増加 35bpm 以上)、後者をSu群 (supine tachycardia ; 心拍数増加 35bpm 未満かつ立位時の心拍数が 115bpm 以上) と定義し、この2群間の病態生理の相違を明らかにするため、起立ストレスに対する

心血管系および自律神経系の反応を調べた。

### 《対象と方法》

2006年8月から2010年11月までに起立時の症状を訴え大阪医科大学附属病院を受診した480人のうち、日本小児心身医学会によるPOTSの診断基準を満たした79名（男子45名、女子34名）、年齢12～16才（平均年齢男子 $13.6 \pm 1.1$ 才、女子 $13.6 \pm 0.1$ 才）を調査対象とした。また、健常児38名（男子21名、女子17名）、年齢12～14才（平均年齢男子 $13.5 \pm 0.8$ 才、女子 $13.5 \pm 0.1$ 才）を対照群（Ct群）とした。対象者には貧血などの検査異常を認めなかった。

対象者には能動的起立試験を行い、非侵襲的連続血圧測定装置（Finometer、FMS社製、オランダ）にて起立前後の心電図RR間隔、血圧を計測した。また、心電図RR間隔変動と血圧変動に対してMemCalcを用いた周波数解析から心血管系の自律神経機能評価を行った。心電図RR間隔変動の高周波成分（High frequency:HF;0.15-0.4Hz）（RR-HF）は心臓副交感神経機能、心電図RR間隔変動の低周波成分（Low frequency:LF;0.04-0.15Hz）を高周波成分で除した値（RR-LF/HF）は心臓交感神経機能を反映する。また、拡張期血圧の血圧変動の低周波成分（LF component of diastolic blood pressure variability:DBP-LF）は血管運動性交感神経機能を反映する。

統計解析は、POTSの2群に対照群を合わせた3群間の比較をOne-way ANOVAにて行い、有意差を認めたものに対してpost-hoc testとしてTukeyもしくはGames-Howellにて群間ごとの比較検討を行った。

### 《結果》

心拍数、血圧；

臥位の心拍数は、3群間に有意差があり、Su群がSI群やCt群に比較し、有意に高値を示した。また、起立中の心拍数はSu群で高い傾向があり（平均心拍数、SI群 $115 \pm 1$ bpm、Su群 $119 \pm 1$ bpm、Ct群 $88 \pm 1$ bpm）、起立による心拍数増加はSI群が他の2群と比較し

て有意に大きかった(平均心拍数増加、SI 群  $41 \pm 1\text{bpm}$ 、Su 群  $27 \pm 1\text{bpm}$ 、Ct 群  $18 \pm 1\text{bpm}$ )。起立に伴う収縮期血圧の低下は Su 群で大きい傾向を示した。(平均収縮期血圧変化、SI 群  $-0.5 \pm 1.0\text{mmHg}$ 、Su 群  $-5.8 \pm 1.6\text{mmHg}$ 、Ct 群  $+5.4 \pm 1.4\text{mmHg}$ )

心拍変動周波数解析；

臥位の RR-HF は、Su 群が SI 群と Ct 群に比較し、有意な低値を示した(平均 RR-HF、SI 群  $980 \pm 152\text{mSec}^2$ 、Su 群  $250 \pm 51\text{mSec}^2$ 、Ct 群  $1097 \pm 166\text{mSec}^2$ )。起立時には Su 群と SI 群が Ct 群よりも有意に低下していた(平均 RR-HF 変化比、SI 群  $0.19 \pm 0.05$  倍、Su 群  $0.26 \pm 0.04$  倍、Ct 群  $0.29 \pm 0.03$  倍)。

臥位の RR-LF/HF は 3 群間に差があり、Su 群が SI 群より有意に高く、起立時は 3 群とも増大する傾向を示した。

血圧変動周波数解析；

臥位の DBP-LF は SI 群が Ct 群に比較し有意に低く、起立時の DBP-LF の変化は 3 群間に有意差を認めなかった(平均 DBP-LF 変化比、SI 群  $2.55 \pm 0.21$  倍、Su 群  $1.85 \pm 0.24$  倍、Ct 群  $1.95 \pm 0.26$  倍)。

## 《考 察》

健常者の起立時の血行動態について；

起立時に胸腔から下半身へ 500ml 以上の血液が移動するなど体内の血液分布の変化により一回拍出量の低下に伴う血圧低下が起こる。この血圧変化に対し、即座に反応する 2 つの血圧維持機能(高圧系・低圧系)が存在する。高圧系圧受容器反射は、頸動脈洞と動脈弓に存在する機械刺激受容器が動脈圧の変化を感知する。低圧系圧受容器反射は、心房、肺静脈に存在する心肺圧受容器が循環血液量の変化に伴う壁伸展変化を感受して生ずる。

POTS の起立時の血行動態について；

POTS における過剰な心拍数増加は、静脈還流量の減少に伴う低圧系圧受容器反射の影響が大きい。高圧系圧受容器反射による影響も存在するが、POTS は起立中に血圧低下を認めないことから、低圧系の影響がより大きいと考えられている。

SI 群の特徴；

SI 群は起立時に RR-HF が著明に低下するが、これは静脈還流量減少に伴う圧受容器反射を介した迷走神経活動の低下によるものと考えられる。

SI 群は臥位での心臓自律神経機能 (RR-HF、RR-LF/HF) は Ct 群と有意差がなく、基本的な心臓自律神経機能は正常である。このことは Su 群との重要な相違点である。

Su 群の特徴；

Su 群は SI 群と比較し、臥位で RR-HF 低値、RR-LF/HF 高値となっているが、これは迷走神経活動が抑制され、心臓交感神経活動が優位となっていることを示している。Su 群の迷走神経活動の抑制は、循環血液量減少による圧受容器反射の不活性化によるものと考えられる。

起立時の心拍数増加は Su 群が SI 群よりも小さく、収縮期血圧の低下は Su 群の方が大きい傾向があった。しかし Su 群の心臓交感神経活動の増加は SI 群よりも小さい傾向があり、血管運動性交感神経活動の増加は SI 群と変わらない。これより、Su 群は循環血液量が少なく、臥位で既に迷走神経活動が抑制されている結果として交感神経が興奮状態にあり、起立しても交感神経活動がそれ以上増加できない可能性が示唆された。

## 《結 論》

本研究は、POTS において血行動態の異なる 2 群の存在を示唆した。臥位での自律神経機能のバランスと、起立時の血行動態の反応に群間の相違があることを示した。今後はこれらの特徴を踏まえた治療法の開発に役立てたい。

## 論文審査結果の要旨

起立性調節障害 (OD) は思春期に好発する自律神経機能不全であり、起床困難、立眩み、頭痛などの起立失調症状を主徴とする疾患であり、学校長期欠席者の約半数に伴うとされている。OD には 4 つのサブタイプが報告されており、その中の一つに体位性頻脈症候群 (POTS) が存在し、POTS は起立において血圧低下を伴わずに著しい心拍増加と身体症状を認めることを特徴とする。

申請者は、POTS に起立時に著明な心拍増加を呈する群と、そうでない群があることに着目し、前者を SI 群 (standing-induced tachycardia ; 心拍数増加 35bpm 以上)、後者を Su 群 (supine tachycardia ; 心拍数増加 35bpm 未満かつ立位時の心拍数が 115bpm 以上) と定義した。

この 2 群間の病態生理の相違を健常群 (Ct 群) と併せ、能動的起立試験の起立前後の心拍数、血圧および、心電図 RR 間隔変動の周波数解析による自律神経機能評価にて検討した。

なお、心電図 RR 間隔変動の高周波成分 (RR-HF) は心臓副交感神経機能を、低周波成分を高周波成分で除した値 (RR-LF/HF) は心臓交感神経機能を反映する。

SI 群は起立時に RR-HF の低下を示し、これは静脈還流量減少に伴う圧受容器反射を介した迷走神経活動低下によるものと考えられた。また臥位での心臓自律神経機能は Ct 群と有意差がなく、基本的な心臓自律神経機能は正常であった。

Su 群は臥位で RR-HF 低値、RR-LF/HF 高値となり、これは迷走神経活動は抑制、心臓交感神経活動は優位となっていることを示している。Su 群の迷走神経活動の抑制は、循環血液量減少による圧受容器反射の不活性化によるものと考えられる。臥位で既に交感神経活動が亢進しているため、起立時の代償性交感神経活動が不十分となり、起立時の心拍数増加は SI 群よりも小さく、血圧低下は Su 群の方が大きくなる。

本研究は POTS における血行動態の異なる 2 群の存在を示唆するものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pediatrics International 56(3): 328-335, 2014