<症例報告>

L-DOPS と降圧薬との併用により改善した起立性

低血圧症を伴う高齢高血圧症の 1 例

中田 幸子 大塚 篤弘 大石 充
 守口 篤 長野 正広 井上 卓夫
 三上 洋 阪口 勝彦 荻原 俊男

<要 約> 動揺性高血圧と起立性低血圧を呈する高齢者の一例において、ノルアドレナリンの合成前駆体である L-DOPS と降圧薬の併用効果を血圧日内変動ならびに受動的起立試験時の心拍数の周波数分析を行う事により検討した。症例は75歳、男性。約15年前より高血圧を指摘されていたが、2年前より起立時のふらつきが出現。入院後、降圧薬投与にて血圧は下降したが、依然起立性低血圧を認めた。受動的起立試験では $-60/-20\text{mmHg}$ の血圧下降があり、心拍数の周波数分析にて交感神経系の活性化障害を認めた。近年開発され起立性低血圧に有効とされている L-DOPS を用いることにより起立時の降圧は減少し($-35/-12\text{mmHg}$)、スペクトル解析でも交感神経系の活性化は改善を認めたが、同時に血圧上昇が著明となった。本例に対し L-DOPS とともにカルシウム拮抗薬あるいは変換酵素阻害薬を用い、高血圧と起立性低血圧の両者をコントロールすることができた。

Key words : 高血圧, 起立性低血圧, 周波数分析, L-DOPS

結 言

高齢高血圧患者では圧受容体反射機能の低下、左室機能の低下、循環血液量の減少などにより起立性低血圧を伴う例が比較的多い事が知られているが、このような症例にも従来は降圧療法のみが行われ起立性低血圧には対症療法のみが行われていた。近年起立性低血圧の治療薬としてドロキシドパ、L-Threo-3, 4-dihydroxy-phenylserine (以下 L-DOPS と略す)が開発され、二重盲検法による検討で Shy-Drager 症候群における立ちくらみや失神発作の改善が報告されている¹⁾。我々は著明な起立性低血圧を伴う高齢高血圧患者において L-DOPS とカルシウム拮抗薬あるいは変換酵素阻害薬の併用により両者をコントロールし得た一例を経験したので報告する。

症 例

<患者>75歳、男性。

<主訴>起立時のふらつき

Y. Nakata, A. Otsuka, M. Ohishi, A. Moriguchi,
 M. Nagano, T. Inoue, H. Mikami, K. Sakaguchi,
 T. Ogihara : 大阪大学老年病医学

受付付日 : 1991. 7. 28, 採用日 : 1991. 9. 11

<既往歴>72歳時にネフローゼ症候群、ステロイド投与にて治癒。

<現病歴>約15年前(60歳)より高血圧を指摘され、以後断続的に降圧剤の投与を受けていた。2年前より起立時のふらつきを自覚し、最近著明となった。降圧薬も各種試みられたが、血圧は動揺性で腎機能障害、徐脈を有し、血圧のコントロールが困難であった。

<入院時所見>身長 : 156cm, 体重 : 63.5kg, 意識 : 清明, 血圧 : 154/84mmHg(座位), 173/92mmHg(臥位), 138/72mmHg(立位), 脈拍 : 60拍/分, 整。貧血, 黄疸なし。リンパ節腫脹なし。胸部, 腹部に異常所見なし。小脳症候, 錐体外路症状は認めない。胸部 X 線 : 肺野に異常なし。心胸郭比 : 53.2%, 心電図 : 心筋障害, 左室肥大。

尿所見 : 糖 (-), 蛋白 (+), 潜血 (-), 沈渣, 硝子顆粒円柱10-12-15/HPF, 硝子白血球円柱1-2-0/HPF

末梢血液 : 赤血球 $496 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb14.8g/dl, Ht 45%, 白血球 $5,900/\text{mm}^3$ (分画正常), 生化学 : Na 139 mEq/l, K 4.5mEq/l, Cl 103mEq/l, BUN 29mg/dl, 尿酸7.9mg/dl, クレアチニン1.7mg/dl, 総蛋白7.0g/dl, アルブミン3.7g/dl, 総コレステロール206 mg/dl, 中性脂肪166mg/dl, HDL-コレステロール39

無投薬時

ドプス投与時

図1 無投薬時(上図)とL-DOPS投与後(下図)の起立試験時の血圧低下の比較。
各図とも上から収縮期血圧, 平均血圧, 拡張期血圧, 心電図のR-R間隔を示す。

mg/dl, 空腹時血糖90mg/dl, HbA1c 5.9%.

内分泌検査: 血漿レニン活性1.5ng/ml/hr, 血漿アルドステロン濃度7.7ng/dl, 血中ノルエピネフリン172qg/ml, 血中エピネフリン17pg/ml.

<入院後の経過>

入院中塩分1日7gの食事摂取と安静臥位をとるように努めたが, 血圧の日内変動は著明で動揺性の高血圧が認められた。起立性低血圧の病態を検討するため, 60°の受動的head up tilt試験を行った。臥位血圧の190/100mmHgから, 立位では130/80mmHgとなり,

収縮期で60mmHg, 拡張期で20mmHgの血圧低下が認められ, 起立性低血圧の診断基準を満たした(図1)。心拍数は, 起立により増加傾向を示した。この時の心電図のR-R間隔の変動性を日本コーリン社製CBM-3000とパーソナルコンピュータを用いてフーリエ解析による周波数分析を行った(図2)。

周波数成分のうち0.02~0.12Hzの低周波領域(low frequency band: LFB)は交感神経の, 0.15~0.4Hzの高周波領域(high frequency band: HFB)は副交感神経の活性の指標とされており²⁾³⁾, 健康人では, 立

図2 本症例(左)と健常人(右)の起立による心拍数の周波数成分変化の比較。0.02~0.12Hzの成分(交感神経の活性の指標)は、健常人では起立時に増加が認められるが、本症例では認められない。

図3 安静臥位時と起立時のL/H (LFB/HFB)の変化を健常人と、本症例(無投薬時、L-DOPS単独投与時、L-DOPS+マニジピン、L-DOPS+アラセプリル)で比較。(ドプス=L-DOPS)

位により交感神経の活性化が認められ、LFBが増加する事が知られている(図2, 右)。本症例はLFBの増加が認められず、交感神経の活性化障害が示唆された(図2, 左)。図3はLFBとHFBの比(L/H)を本症

例と健常人とで比較したものであるが、健常人のL/Hの増加に対し、本症例では増加を認めなかった。本症例の起立性低血圧に対し、L-DOPS 200mg/日を投与し、起立試験を再び施行した。L-DOPSは、ノルエピネフリンの人工的合成前駆体であり、パーキンソン病、アミロイドーシス、Shy-Drager症候群における起立性低血圧に対し臨床的に使用されている¹⁾。血圧低下は無投薬時の-60/-20mmHgに比し、-35/-12mmHgと減少(図1)、改善が認められた。心拍数はL-DOPS投与により増加し、起立時の増加は明らかでなかった。起立試験におけるL/HはL-DOPS投与により増加した(図3)。また、無投薬時における血中カテコールアミンの値は、起立試験前(安静臥位)アドレナリン28pg/ml、ノルアドレナリン118pg/ml、起立時、アドレナリン40pg/ml、ノルアドレナリン168pg/mlであった。また起立試験後、再度臥位をとった時は、アドレナリン28pg/ml、ノルアドレナリン106pg/mlであった。以上より起立性低血圧に対するL-DOPSの効果は交感神経の活性化障害の改善によると考えられた。しかしL-DOPS投与により血圧上昇をきたしたため、降圧剤を併用し、動揺性高血圧と起立性低血圧への影響をみた。① L-DOPS200mg/日単独、② L-DOPS 200mg/日とアラセプリル 40mg/日、③ L-DOPS 200mg/日とマニジピン10mg/日投与(各1~2週間)時の各々の血圧日内変動を携帯型血圧自動

測定装置 (日本コーリン社製 ABPM630) を用いて検討した。表 1 に各薬剤投与時の24時間記録の平均血圧、最高血圧、最低血圧を示す。L-DOPS 投与により上昇した血圧は、マニジピンまたはアラセプリルの併用により L-DOPS 投薬時の血圧値以下に下降した。起立試験時の血圧低下は、マニジピン併用時では $-43/-14$ mmHg, アラセプリル併用時では $-40/-12$ mmHgであった。図 3 は、各薬剤投与下での起立試験の L/H の値を示す。L-DOPS 単独にて改善を認めた L/H は、アラセプリルやマニジピンの追加投与によっても影響を受けず、交感神経の活性化障害は改善され、自覚症状である起立時のふらつきも認めなかった。

考 察

起立性低血圧は、加齢とともにその頻度が増加し、老年者では65歳以上で20%、75歳以上で30%といわれている。また、加齢に伴う動脈硬化の進展により収縮期血圧160mmHg 以上を示す老年者は75歳以上で30%を越えるとされている⁴⁾。従って、高齢高血圧症患者では起立性低血圧を合併することが多く、両者の治療を必要とする症例は少なからず存在するが、高血圧の治療と共に起立時の血圧低下を抑制することは困難な場合があり、従来、起立性低血圧に対しては、食塩摂取、弾性ストッキングなどの対症療法が行われてきた⁴⁵⁾。立位では、右心への静脈還流量が減少するため心拍出量が減少するが、正常人では圧受容体反射を介する神経性調節機構や体液性調節機構が作動し血圧を一定に保つ。これに比し老年者においては、これらの機構に障害があり起立性低血圧を来し易いと考えられる⁶⁾⁷⁾。本症例の起立性低血圧の原因としては、各検査や身体所見より糖尿病や Shy-Drager syndrome は否定的である。起立性低血圧の病態を明らかにするための周波数分析の検討において、本症例では起立時の L/H の増加が認められなかった。LFB は交感神経、HFB は副交感神経の活性の指標とされ、健常人では L/H の増加が報告されている事より²⁾³⁾、本症例の起立性低血圧の原因は交感神経の活性化障害と考えられた。L-DOPS の投与により、起立性低血圧は改善し、起立時の L/H の増加も認められた。L-DOPS はノルアドレナリンの合成前駆体であるが、起立性低血圧の改善の機作はまだ明らかにされていない。今回の我々の成績では L-DOPS は自律神経系に影響を与える事を示唆するが、この結果は Kachi らの神経での検討⁸⁾と一致する。我々は L-DOPS 投与による血圧の上昇に対して

は降圧薬を併用した。本症例では徐脈と高尿酸血症を合併しているため、 β -遮断薬と利尿薬は除外し、カルシウム拮抗薬であるマニジピンあるいは変換酵素阻害薬であるアラセプリルを投与した。両薬剤併用時の L/H の変化は L-DOPS 単独とほぼ同等でマニジピンもアラセプリルも L-DOPS の効果に影響を与えず、有効な降圧効果をもたらした。起立性低血圧の原因は、本症例のごとく交感神経の活性化障害によるものや、若年者によくみられる交感神経の過緊張によるものなどがあり、本症例で明らかなように L-DOPS は、交感神経の活性化障害による起立性低血圧に有効であると考えられる。また高血圧を伴う症例に対しても、カルシウム拮抗薬または変換酵素阻害薬と L-DOPS との併用で両者のコントロールが可能であることが証明された。

以上、高血圧と起立性低血圧とを呈する高齢者の一例を経験した。本症例の起立性低血圧は心拍数のフーリエ解析で起立時に交感神経の活性の指標とされる低周波領域の成分の増加が認められないことより交感神経の活性化障害に起因することが示唆され、L-DOPS の投与により改善した。また、L-DOPS 投与による血圧上昇は降圧薬の併用により抑制することができた。起立性低血圧を有する高血圧症を治療するにあたり今後各種降圧薬の起立時の自律神経機能に及ぼす影響を検討することは、重要と思われる。

文 献

- 1) 祖父江逸郎, 千田康博, 平山恵造, 檜林博太郎, 萬年 徹, 里吉營太郎, 宇尾野公義, 高橋 昭, 鈴木友和: Shy-Drager 症候群および関連疾患に対する L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) の薬効評価。プラセボを対照として多施設二重盲検法による比較検討。医学のあゆみ 141 : 353—378, 1987.
- 2) Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL: Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. Circulation 81 : 1803—1810, 1990.
- 3) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'orto S, Piccaluga E, Purriel M, Baselli G, Cerruti S, Marriani A: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction

- in man and conscious dog. *Circ Res* 59 : 178—193, 1990.
- 4) Lipsitz LA : Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 321 : 952—957, 1989.
- 5) 荻原俊男, 大塚篤弘 : 二次性低血圧, 最新内科学大系35, 高血圧症, 低血圧症, 中山書店, 東京, 1991, p393—403.
- 6) Brevetti G, Bonaduse D, Rossi F, Breglio R, Policicchio A, Simonelli P, Campanella G : Orthostatic hypotension mechanism and hemodynamics. *Acta Neurol* 9 : 377—389, 1987.
- 7) Richard PS, Jeanne YW, Robert MR, Franklin HE, John WR : The effect of age and sodium depletion on cardiovascular response to orthostasis. *Hypertension* 8 : 438—443, 1986.
- 8) Kachi T, Iwase S, Mano T, Saito M, Kunimoto M, Sobue I : Effect of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on muscle sympathetic nerve activities in Shy-Drager syndrome. *Neurology* 38 : 1091—1094, 1988.

Abstract

An Elderly Case of Hypertension with Persistent Orthostatic Hypotension

Yukiko Nakata, Atsuhiko Otsuka, Mitsuru Oishi, Atsushi Moriguchi, Masahiro Nagano, Takuo Inoue, Hiroshi Mikami, Katsuhiko Sakaguchi and Toshio Ogihara

The authors report the successful control of labile hypertension associated with orthostatic hypotension in a 75-year-old male patient, by means of L-DOPS, a synthetic precursor of norepinephrine in combination with antihypertensive drugs. He had been known to be hypertensive for 15 years and developed a persistent floating sensation 2 years ago. Despite good control of hypertension after admission, orthostatic hypotension was still observed. Passive tilt produced a blood pressure reduction of 60/20 mmHg. Spectral analysis of heart rate

variability showed a disturbance in the activation of the sympathetic nervous system. Treatment with L-DOPS attenuated the blood pressure reduction in response to passive tilt (35/12 mmHg) and improved the sympathetic response. Because of an increase in blood pressure by L-DOPS, addition of either a calcium channel blocker or an angiotensin-converting enzyme inhibitor was necessary. These combinations of treatment successfully controlled blood pressure as well as orthostatic hypotension.

key words: *hypertension, L-DOPS, orthostatic hypotension, spectral analysis*
(*Jpn J Geriatr* 29, 65—69, 1992)

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School