原 著

起立性調節障害における α 作動薬・ β 遮断剤の有用性

横田 陽一¹⁾²⁾・青木 光広²⁾・宮崎 貴志²⁾

田中 雄一²⁾・水田 啓介²⁾・伊藤 八次²⁾

Clinical Efficiency of α -stimulators and β -blockers in Dizziness
Patients with Orthostatic Dysregulation

Youichi Yokota¹⁾²⁾, Mitsuhiro Aoki²⁾, Takashi Miyazaki²⁾,
Yuichi Tanaka²⁾, Keisuke Mizuta²⁾, Yatsuji Ito²⁾

¹⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Chuno Hospital*

²⁾ *Department of Otolaryngology, Gifu University School of Medicine*

Orthostatic dysregulation (OD) has been identified as a kind of autonomic failure, however few studies have evaluated the autonomic dysfunction in patient with OD. Also the treatment of patients with OD has not been also necessarily standardized. We therefore investigated the cardiovascular autonomic function of 12 dizziness patients with OD using heart rate variability analysis (HRV) during the shellong test, and compared the findings with those of sex and aged-match healthy subjects. In addition, we discussed the clinical efficiency of cardiovascular α -adrenoreceptor stimulators or β -adrenoreceptor blockers for dizziness patients with OD.

There was no significant difference in LF (low frequency power), HF (high frequency power) or LF/HF of HRV analysis between patients with OD and healthy subjects. However, the intersubject variation of the LF/HF value in patients with OD in supine and upright positions was apparently larger than that of the healthy adults, and some patients with OD showed extremely high values of LF/HF when upright.

The cardiovascular α -adrenoreceptor stimulators improved dizziness symptoms in 4 of 8 patients that showed the lower values (<4.2) of LF/HF when upright. β -adrenoreceptor blockers diminished dizziness symptoms in 3 of 5 patients that showed higher values (>4.2) of LF/HF value when upright. These results suggested that some dizziness patients with OD have an imbalance of sensitivity between α -adrenoreceptor and β -adrenoreceptor functions in the cardiovascular system. However, the cardiovascular autonomic function of OD patients requires further investigation.

Key words: OD, heart rate variability, α -stimulator and β -blocker

はじめに

立ちくらみ、めまい症状を呈する疾患には起立性調節障害 (Orthostatic dysregulation, 以下 OD)

¹⁾ 中濃病院耳鼻咽喉科

²⁾ 岐阜大学医学部平衡・耳鼻咽喉科学教室

があるが、従来 OD は自律神経失調症の一つで、心身症の一つとしてとらえられてきた¹⁾。しかし、心身症のみで病態が説明できない症例の方が多く、 α 作動薬や β 遮断剤により症状が軽減された報告もあり、自律神経障害がその背景にある可能性が推測される¹⁾²⁾。しかし、今までに OD 症例における自律神経機能障害を報告したものはほとんど見受けられない。そこで、今回我々はめまい症状を伴う OD 症例の自律神経機能について検討するため、心拍変動周波数解析を行った。また、解析結果をもとに α 作動薬および β 遮断剤の有効性についても検討した。

対象と方法

対象は岐阜大学平衡・耳鼻咽喉科を受診しためまい患者で、平衡機能（直立、偏倚、温度刺激、追跡眼球運動検査）で異常なく、OD 症状が主体である12症例（30±4歳、女10）である。全例において OD 診断基準陽性である。OD 診断基準には大国の間診表（図1）を用い、同時に心理検査として、CMI（Cornell medical index）を行った³⁾。また、平均年齢において有意差のない健常成人12例（33±7歳、女10）を比較対象とした。

各被験者に対して、シェロング試験を行った。仰臥位10分間および立位10分間、3点法にて心電

図第Ⅱ誘導を測定した。RR 間隔（RR intervals）を抽出し、その経時的変動を高速フーリエ変換によりスペクトル解析を行い、低周波成分（low frequency, 以下 LF）と高周波成分（high frequency, 以下 HF）および LF/HF を計測した。過去の報告にもあるように、LF や LF/HF は交感神経活動評価の指標として、HF は副交感神経活動評価の指標として用いられている⁴⁾⁵⁾。

心拍変動周波数解析において、起立による LF/HF 値が低下した例や増加が著明でない例（健常成人の平均値4.2に対して）には α 作動薬（ジヒドロエルゴタミン 1 mg×2/day あるいはミトドリン 2 mg×2/day）を投与した。その他の症例（立位に伴う LF/HF の増加が著明あるいは仰臥位において LF/HF が高値）に対して、 β 遮断剤（アテノロール 25 mg/day）を投与した。また、投与4から8週間後の症状の転帰について検討した。評価は OD 診断基準問診表における症状の変化により消失、改善、不変と評価した。OD 問診表（図1）にて、大症状 A「立ちくらみ、めまいを起こしやすい」につき、「なし」になったものを消失とした。また、「しばしば」あるいは「時々」であったものが「たまに」になった場合を改善、症状に変化がなかったものを不変とした。評価判

起立性調節障害の診断基準

〔大症状〕

- A.立ちくらみ、あるいはめまいを起こしやすい。
- B.立っていると気持ち悪くなる、ひどいと倒れる。
- C.入浴時、あるいはいはいやなことを見聞きすると気持ちが悪くなる。
- D.少し動くと動悸、あるいは息切れがする。
- E.朝起きが悪く、午前中調子が悪い。

〔小症状〕

- a.顔色が青白い。
- b.食欲不振
- c.臍疝痛(強い腹痛)
- d.倦怠あるいは疲れやすい。
- e.頭痛。
- f.乗り物酔い。
- g.起立試験による脈圧の狭小化(16mmHg以上)。
- h.起立試験で、収縮時血圧が安静時より21mmHg以上低下する。
- i.起立試験で脈拍数が1分間あたり21以上増える。
- j.起立試験で心電図上TII 上で0.2mVの減高、その他の変化。

大症状が3つか大症状2＋小症状1、または大症状1＋小症状3以上で、器質性の心臓病や貧血などがなければ、ODと診断する。

A～E、a～fには、「しばしば」「時々」「たまに」の指標がそれぞれ規定されており、それに従って陽性かどうかを判定する。

図1 OD 診断基準（文献1より）

図2 OD 症例 (A)・健康成人 (B) の仰臥位と立位での LF/HF の変化
OD 症例群では健康成人に比べて、個々のばらつきが大きい。太線は β 遮断剤投与により改善がみられた症例、点線は α 作動薬にて改善がみられた症例を示す。

定は投与後 4 週間で不変だった場合は投与を中止し、不変と評価した。投与後 4 週間で症状の改善がみられた場合は、投与後 8 週間の時点で評価した。Mann-Whitney U test を用いて、OD 群と健康成人群で統計学的に比較検討した。また、各パラメーターにおける両群での分散に関する統計的検定には F 検定を用いた。

結 果

OD 症例の臨床的所見 (OD 問診表)

OD 症例の全症例において、浮動性めまいおよ

び立ちくらみを訴えていた。また、朝起き不良が 13 例中 10 例にみられ、B、C、D の大症状項目は約半数で陽性であった。小症状は d. 倦怠感を訴える症例が最も多く、ついで e. 頭痛が多かった。しかし、c. 臍疼痛を訴えるものは 1 例もみられなかった。また、心理検査として行った CMI では表 1 のごとく、症例 11 を除いた他の症例では I 型あるいは II 型であった。また、シェロング試験では収縮期血圧の低下は 1 例もみられず、脈拍低下が 3 例に、脈拍数増加が 7 例に認められた。ま

表 1 対象となった OD 症例のシェロング試験結果、OD 問診表、罹病期間、CMI
F: female, M: male, CMI: Cornell Medical Index。図中の A~E, a~f については図 1 の OD 診断基準を参照。
罹病期間は検査日までを罹病期間として表記した (y: 年, m: 月)。

症例No.	年齢・性別	仰臥位		立位		OD診断基準 大症状・小症状												罹病期間	CMI	使用薬剤
		血圧	脈拍	血圧	脈拍	A	B	C	D	E	a	b	c	d	e	f				
1	29F	104/58	93	97/70	107	+	+	+						+	+		5y	II	α 作動薬	
2	30F	98/51	57	104/52	78	+		+			+	+		+	+		3m	I	α 作動薬	
3	25F	115/69	77	115/70	95	+	+	+	+	+		+		+		+	6m	I	α 作動薬	
4	33F	117/54	63	117/59	85	+	+	+		+		+			+	+	2y	I	α 作動薬	
5	23F	95/51	62	100/60	72	+	+									+	3m	I	α 作動薬	
6	30F	91/51	81	96/59	112	+			+	+				+	+		1y	II	α 作動薬	
7	35F	109/64	66	104/74	92	+				+	+				+		6m	I	α 作動薬	
8	32F	108/55	63	112/62	93	+				+	+	+		+	+	+	0.5y	II	β 遮断薬	
9	24F	98/59	78	104/54	112	+				+				+		+	1y	I	β 遮断薬	
10	32M	114/62	122	108/72	141	+	+		+	+	+			+			2y	I	β 遮断薬	
11	28M	115/64	62	115/74	75	+	+		+	+				+			1y	IV	β 遮断薬	
12	34F	116/65	80	122/65	104	+			+			+		+	+	+	6m	II	β 遮断薬	

表2 健常成人・OD 症例におけるシェ ロング試験時に行った心拍変動周波数解析

RR: RRintervals (msec), HR: heart rate (beat/min), SD: standard deviation of RR intervals, LF: low frequency power (normalized power), HF: high frequency power (normalized power)。

仰臥位(10分間)							立位(10分間)							使用薬剤	転帰
症例No.	RR	HR	SD	LF	HF	LF/HF	RR	HR	SD	LF	HF	LF/HF			
1	660	91	30	29	69	0.4	541	111	26	77	21	3.9	α 作動薬	不変	
2	949	63	57	44	55	0.8	817	73	65	75	22	3.4	α 作動薬	改善	
3	705	85	35	27	70	0.4	601	100	21	71	28	2.5	α 作動薬	不変	
4	720	83	57	28	68	0.4	709	85	49	38	59	0.6	α 作動薬	消失	
5	954	63	52	31	65	0.5	782	77	47	63	34	1.8	α 作動薬	改善	
6	713	84	31	53	37	1.4	546	110	50	31	50	0.6	α 作動薬	改善	
7	951	63	56	52	42	1.2	810	74	57	30	45	0.7	α 作動薬	不変	
8	881	68	34	63	34	1.8	651	92	29	91	8	11.4	β 遮断薬	不変	
9	920	65	40	43	51	0.8	690	87	32	86	13	6.8	β 遮断薬	改善	
10	480	125	12	83	16	5.4	435	138	11	81	15	5.3	β 遮断薬	消失	
11	921	65	44	67	31	2.1	701	86	56	92	7	12.8	β 遮断薬	不変	
12	762	79	30	74	22	3.3	609	98	45	89	10	9.1	β 遮断薬	改善	
平均	801	77	40	49	47	1.5	658	94	41	70	25	5.3			
標準偏差	151	18	13	18	18	1.4	117	19	16	23	17	4.3			
健常成人(n=12)															
平均	826	73	44	48	47	1.1	709	86	36	75	23	4.2			
標準偏差	52	5	12	14	12	0.9	80	14	14	12	11	2.4			

た、起立による心電図上の TII 低下は4 例にみられた (表1)。

OD 症例の自律神経機能検査

—シェ ロング試験中の心拍変動周波数解析—

心拍変動周波数解析において、安静時の LF, HF, LF/HF は、OD 群では49±18, 47±18, 1.5±1.4であったのに対し、健常成人群では48±14, 47±12, 1.1±0.9であった。両群間に有意な違いは認めなかった (p>0.05)。しかし、安静時 LF/HF においては、健常成人に比べて値の分散が有意に著明であった (p=0.002)。また、起立時での各パラメーターは、OD 群で各々70±23, 25±17, 5.3±4.3, 健常成人群では75±12, 23±11, 4.2±2.4であった。症例4, 6, 7のように、起立負荷により LF の低下がみられたり、症例6のように HF の増加を認めた例も見受けられた。また、OD 群では起立時の LF, LF/HF はばらつきが健常成人群に比べて大きく (p<0.05), 起立により LF/HF 値の増加が著しい症例 (症例8~12) と変化しないか逆に低下する症例 (症例4, 6, 7) がみられた (表2)。

α 作動薬と β 遮断剤の有効性

α 作動薬は8 例中3 例に症状の改善, 1 例に消失がみられた。また, β 遮断剤は5 例中2 例に症状改善を認め, 1 例においては完全消失できた (表2)。α 作動薬を投与した症例3 では動悸など

副作用が出現したため中止した。効果がみられなかった症例8 には漢方 (加味逍遙散) にて症状の立ちくらみ, めまいの軽減がみられた。また, 症例1 は視力障害を伴い, 自律神経症状が不安定で一定しないため, 自律神経調節剤にて症状の軽減がはかられている。

また β 遮断剤を投与した症例9 においては服用後乗り物酔いに罹患しやすくなったとの訴えがあったが直に消失した。また, β 遮断剤投与群の全症例で服用直後は軽度の立ちくらみを訴えるも2 日目以降はそうした症状は消失した。

考 察

OD 症例の臨床的特長

本研究対象とした OD 症例における診断基準の項目では「A. 立ちくらみ」と「E. 朝起き不良」の陽性率が高かった。大国¹⁾ は小児 OD 症例131 名中, 前者の陽性率が57%, 後者が76%と報告した。また, 小症状においても「d. 倦怠」「e. 頭痛」がそれぞれ71%, 63%陽性であり, 今回とほぼ同様の陽性率であった。今回1 例もみられなかった「c. 臍疝痛」は大国の報告では58%と高率であった。こうした違いがあるように, 成人における OD は成人後発症例と小児期からの OD が継続している症例に分類される。後者は女性に多く, 前者には成人から老年期の症例までみられるとされる。前者が身体発育における自律神経系の不安定

さや情緒不安定に伴うと考えられるのに対して、後者はストレスなどがその発症に関与しているといわれ、必ずしも同一の病態でないと考えられている⁶⁾。その病態は不明な点が多く、自律神経失調症の一つととらえられる一方、自律神経障害部位については明らかにされておらず、器質的障害よりは心臓神経症などに近い心身症としてとらえられていることが多い。とくに成人後発症のOD症例ではストレスなど環境因子により、心因的要素が前面に出ることが多いため、心身症としてとらえやすい。しかしながら、本研究対象者では成人後発症例、幼少時期からの継続例ともに、過去の報告のようにCMIでⅢ型やⅣ型が多い傾向はなく、心因的要素だけではODの病態は説明できない⁷⁾。こうした問診表に基づく心理検査は必ずしも現在の心理的状況を反映していない場合もあるのは事実であり、問診をとる時期や患者の状況により変化する可能性は考慮されるべきである。

OD症例の循環系自律神経機能検査 一心拍変動解析・シェロング試験一

OD症例では、起立した時に血液の下半身への貯留、静脈系の圧上昇の低下に伴う血管床の拡張が起き、心臓への静脈還流の減少が生じる。それにより、心拍出量の減少、収縮期血圧の低下を生じ、ついには脳血流量の減少により脳貧血症状を呈すると考えられる。そうした血管反射の障害すなわち自律神経機能障害が示唆されるが、OD病態が自律神経機能障害を必ず伴っているかどうかは不明である。本研究の心拍変動解析におけるパラメーターにおいて、健常成人群とODめまい群との間に有意な差はなかった。田村ら⁸⁾は、寒冷昇圧試験、Aschner試験などを用いた自律神経機能検査にて起立性低血圧症例のうち、若年者の副交感神経機能低下、および中高年症例では交感・副交感神経いずれか一方に機能亢進、他方に機能低下がみられたと報告している。OD症例においても同様で、OD症例においても自律神経反応、とくに起立時の自律神経反射の個人較差が大きいことが本研究では認められた。これは、起立負荷に対する感受性が著しく高い症例と低い症例が存在するといった本疾患における自律神経反射の感受性あるいは不安定性を示すものと考えられた。また、心拍変動解析の各平均値は健常成人と有意

な差はみられなかった。しかし、表2に示したように起立負荷によりLFやLF/HFの増加がみられない交感神経機能低下症例や、逆に起立負荷によりLF/HFが著しい増加を示す交感神経系機能亢進例が見受けられる。これはODという病態が自律神経機能面における多様性を示した結果と考える。原因不明のめまい症例においても、起立負荷により交感神経低下や交感神経亢進を示す例がみられ⁹⁾、さらに原因不明のめまい症例にはOD診断基準陽性を示す割合が多く⁷⁾、ODという病態がめまい発症あるいは症状の遷延化の要因となりうると思われた。

Polinskyら¹⁰⁾が起立性低血圧症例においては交感神経系活動性は正常に保たれている一方、心臓や血管といったtarget organの反応性に異常があり、とくに β 受容体を介した反応は正常であるが、 α 受容体の反応に障害があるため相対的に β 交感神経系が α 系より優位な状態にあることで、起立時に血管拡張が生じ起立性低血圧をもたらすと報告した。同様の病態がOD症例の中にも起きているケースがあると推測される。成人OD症例においても β 系優位なため、起立時に能動的血管拡張が生じて立ちくらみを起こすが、心臓交感神経の α 受容体は保存されているため、代償的に心拍数を増加させるため、頻脈は生じるが起立性低血圧まで至るケースは少ないと思われる。今研究でも、起立負荷に伴うLF成分のパワーの増加を示した症例も多く、健常成人との有意な差がみられなかったことから、 β 系の機能は正常もしくは亢進に働いている症例が多いと考える。しかしながら、起立負荷に伴うLFの著明な増加や減少がみられた症例もあり、OD症例の中に自律神経機能障害例が潜在している可能性は高いと思われた。

OD症例の治療について

現在まで、ODは一つの疾患単位ではないと考えられ、その治療はまだ確立されたものではなく、付随症状にあわせる形で処方されているケースが多い。低血圧を伴い、立ちくらみや脳貧血など循環器症状が強いものには昇圧剤 α 刺激剤が有効とされている。また、頭痛や悪心など不定愁訴が多いものには自律神経調節剤が用いられることが多い。不眠や神経症状が強い場合はマイナートランキライザーが有効である場合もある¹⁾。しかしな

がら、患者の症状の消失に至るケースは少なく、治療に難渋する場合も多い。血管における β 受容体系が優位にあることから、一部の症例において β 遮断剤が有効であった報告もある²⁾¹¹⁾が、どのようなOD症例に有効であるかどうか検討されていない。そこで、心拍変動解析のパラメーターの一つであるLF/HFは交感神経活動の指標となりうることに注目して、起立負荷に伴い交感神経反射低下例には α 刺激剤を、機能亢進例には β 遮断剤を投与した。

起立負荷により、心拍数の増加があるにも関わらず、LF/HFの増加がみられない症例に α 刺激剤により、症状の消失・改善がみられた。また、起立負荷によるLF/HFの増加がみられた症例では α 刺激剤が有効であったケースと無効であったケースがそれぞれ存在した。これはOD症例では β 系が優位であるが、 α 受容体の感受性は正常かもしくは亢進しているケースが多いとされるが、 α 刺激剤によりその不均衡が是正されない場合や、逆に α 系が極度に優位になることで動悸などの薬剤性の副作用が出現する可能性もある。

また、起立負荷によりLF/HFの値が過度に上昇したケースに対して、 β 遮断剤を投与した。その結果、5例中3例において、症状の改善あるいは消失を認め、有効であった。症例10、症例11は、体位性頻脈症候群¹¹⁾と診断し、 β 遮断剤にて症状は軽減された。健常成人にみられた起立時のLF/HF値より著しく増加した例(症例9、症例12)では β 遮断剤は無効であった。 β 遮断剤が有効でなかった症例について検討すると、症例12はCMIでIV型を示し、benzodiazepine系のトランキライザーで症状の軽減がみられた。症例9は消化器症状が前面にあり、制吐剤および抗ヒスタミン剤にて症状は軽減するものも持続している。今回の症例では循環器系疾患は存在しなかったが、僧帽弁逸脱症症例では起立負荷に伴う交感神経活動の増加、脈拍数やLF/HFの著しい増加などみられるとされる。こうしたことから、脈拍数およびLF/HFの起立負荷による著明な増加がみられた場合は循環器系疾患に関する精査は必要になる¹²⁾。

ストレス社会が蔓延する中、成人発症のOD症例は増加傾向を示すものと考えられる。しかし、今まで、OD症状は不定愁訴ととらえがちで、積極的な治療は必ずしも行われていない。しかし、

ODと同一ないしは同一スペクトルにある疾患としてhyperdynamic β adrenergic circulatory state¹³⁾や僧帽弁逸脱症候群、パニック障害、体位性頻脈症候群などのある程度の薬剤あるいは治療効果がみられる疾患との鑑別が今後重要になる。OD症状を示す疾患群では、受容体レベルでのepinephrineの再取り込み障害がみられるとの報告¹⁴⁾もあり、今回の心臓交感神経レベル以外に血管受容体レベルでの障害の有無を明らかにしていくことも重要であり今後の研究課題と思われた。

まとめ

ODを主症状としためまい症例の自律神経反射機能について心拍変動周波数解析を用いて検討した。OD群と健常成人群の間には各パラメーターで有意な差はなかったが、OD群では個々のばらつきが有意に大きかった。また、心拍変動解析結果に伴った α 作動薬・ β 遮断剤の投与により半数の症例で症状改善を認めた。このことから、OD症例の一部において、 α ・ β 受容体反射の感受性の不均衡が存在する可能性が示唆された。

謝 辞

本研究は科学研究費(課題番号11770986)の補助により行われた。

本研究の要旨は第60回めまい平衡医学会(東京, 2001年)において発表した。

文 献

- 1) 大国真彦: 起立性調節障害. 阿波彰一, 小佐野満, 神谷哲郎, 他編. 新小児医学体系10D, 小児循環器学IV. 397-407頁, 中山書店, 東京, 1984
- 2) 田村直俊, 島津邦男, 山元敏正, 他: いわゆる起立性調節障害における心血管系 α -, β -adrenergic受容体の感受性の検討. 臨床神経30: 282-287, 1990
- 3) Brodman K, Erdmann AJ, Large I, et al: The Cornell Medical Index; adjunct to medical interview. J Am Med Assoc 140: 530-534, 1949
- 4) Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al: Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 93: 1043-1065, 1996
- 5) 青木光広, 西堀丈純, 横田陽一, 他: めまいの診断および治療における心拍変動解析の有用性. Equilibrium Res 61: 34-39, 2002

- 6) 木川田隆一：低血圧クリニック 本態性低血圧，起立性調節障害を中心に. 56-66頁，新興医学出版社，東京，1981
- 7) 野沢 出，今村俊一，藤森 功，他：めまい外来における起立性調節障害症例の Shellong test と性格検査の検討. *Equilibrium Res* 54: 444-449, 1995
- 8) 田村直俊，島津邦男，稗貫 誠，他：起立性低血圧の発生機序に関する臨床的研究. *自律神経* 19: 271-276, 1982
- 9) 松永 亨：自律神経とめまい—全身疾患と耳・鼻・のど—. 野村恭也，本庄 巖編. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK* 9. 164-177頁，金原出版，東京，1988
- 10) Polinsky RJ, Kopin IJ, Ebert MH, et al: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 31: 1-7, 1981
- 11) 青木光広，安藤健一，宮崎貴子，他：めまいを主訴とした体位性頻脈症候群症例. *Equilibrium Res* 59: 593-597, 2000
- 12) Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzafferri E, et al: Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. A neuroendocrine cardiovascular process. *Circulation* 61: 1200-1205, 1980
- 13) Frohlich ED, Dustan HP, Page IH: Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. *Arch Intern Med* 117: 614-619, 1966
- 14) Shannon JR, Flatter NL, Jordan J, et al: Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine transporter deficiency. *N Engl J Med* 342: 541-549, 2000

原稿到着：平成15年4月10日

別刷請求先：横田陽一

〒500-8076 岐阜市司町40

岐阜大学医学部平衡・耳鼻咽喉科学教室