〔総 説〕

体位性起立性頻拍症候群 (POTS ; Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome) : 臨床医のための最新知見

ブレア P. グラブ

オハイオ医科大学 心臓電気生理・ペースメーカー部門

長友 敏寿*, 安部 治彦 (訳)

産業医科大学医学部 第二内科学教室

要 旨: Head-up tilt 試験の普及により, 再発性の失神および失神前駆症状が自律神経調節障害による一過性の起立性低血圧と徐脈に起因することが明らかになり, 神経調節性失神 (neurally mediated syncope) として知られている。一方, これまでの研究で, 血圧はさほど変化しないにもかかわらず, 起立時に心拍数が異常に増加し, 失神前駆症状・運動不耐性・疲労・ふらつき・眩暈などの起立性不耐性を発現する大きな患者群があることがわかった。本障害は一般に体位性起立性頻拍症候群 (POTS ; postural orthostatic tachycardia syndrome) として知られるようになった。明らかな原因は不明であるが, 軽度の末梢自律神経性ニューロパシー (部分的自律神経障害 ; partial dysautonomia) や β 受容体過敏性 (β -receptor supersensitivity) が病態生理として示唆されている。POTS の診断には詳細な病歴調査と神経学的検査を含む理学的検査が必要で, 特に head-up tilt 試験における反応様式は重要である。本稿では, 体位性起立性頻拍症候群の歴史的背景, 臨床的特徴と診断, 治療法について概説する。

(2000年5月12日 受付, 2000年7月5日 受理)

は じ め に

自律神経性調節障害に基づく一過性の低血圧と徐脈が, 再発性失神および失神前駆症状の原因であることが明らかになってきた [1]。Head-up tilt 試験の普及により, このような自律神経性調節障害を誘発する信頼性の高い診断方法が得られるようになったばかりでな

く, この障害の病態生理学をより深く理解することができるようになった。これまでの研究の中で, 自律神経性緊張状態の多様性に応じて低血圧の程度も多様であることが明らかになり, 完全に意識を失うまでには至らなくても, 失神前駆症状や, ふらつき, 眩暈, 一過性虚血性発作などを誘発するのに十分な低血圧状態に陥ることが明らかにされた。さら

本論文は Grubb 博士の依頼を受け, 本号掲載の “Idiopathic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) : Emerging Concepts for the Clinician” を和訳したものである。

* 産業医臨床研修等指導教員

に、それほど重度ではないが、体位性頻拍、運動不耐性、疲労、ふらつき、眩暈、目の前に星が見えるなどの特徴を有する起立性不耐性を発現する大きな患者群が存在することがわかった [2]。このような患者を詳細に調査したところ、病歴、理学的所見、体位変化に対する反応が本質的に同一であることが明らかになり、本障害は一般に体位性起立性頻拍症候群 (POTS; postural orthostatic tachycardia syndrome) として知られるようになった。本論文では、これら患者の臨床的な特徴、head-up tilt 試験時の反応、治療法について概説する。

歴史的背景と病因

19世紀の初め、明らかな原因が認められないのにもかかわらず疲労や運動不耐性に苦しむ患者(長時間床につくなど)がいることが報告された。最初の報告のいくつかは、DaCosta による米国南北戦争の報告書である。彼は、この病態を表現するのに、「過敏性心臓症候群; irritable heart syndrome」や「兵士の心臓; soldier's heart」という語を使用した[3]。第一次世界大戦までには、このような症状は神経調節性障害により、末梢血流が十分に調節できない状態に至るという概念に基づき、「神経循環無力症; neurocirculatory asthenia」あるいは「血管調節性無力症; vasoregulatory asthenia」などの名称で多数報告された [4]。1944年に MacLean らは、血圧は中等度しか低下しないが心悸亢進、ふらつき、脱力感、運動不耐性などの愁訴があり起立性頻拍を発現する患者群について報告し、病態生理として、毛細血管レベルにおける障害のため心臓へ戻る静脈血が減少するとの仮説を立てた [5]。1960年代には Frolich らが、極度の体位性不安、失神前駆症状および眩暈を訴える起立性頻拍(低血圧を伴わないが、起立時に40拍/分以上脈拍が増加)患者2例について報告した [6]。両患者ともイソプロテレノール

静注に心拍数が過度に反応し、 β 遮断薬の投与により症状が改善した。1982年には、Rosen & Cryer が起立時に心拍数が44拍/分以上増大し(起立性低血圧を伴わない)、疲労、運動不耐性、心悸亢進といった愁訴のある患者を表現するのに「体位性頻拍症候群; POTS」という語を使用した [7]。その少し後、Fouad らは体位性頻拍を発現するが低血圧は軽度でしかない起立不耐性患者の報告で、患者の症状を「特発性血液量減少; idiopathic hypovolemia」と記述した [8]。その後、Streeten らが、同じように低血圧を伴わない起立性頻拍患者について報告した [9]。テクネシウム99 mm 標識赤血球のガンマカメラ計数を行って、仰臥位時と起立時の患者のふくらはぎ領域を検査したところ、下肢に極度の重力依存性静脈貯留が認められた。面白いことに、症状は軍隊抗ショックズボン(MAST; military anti-shock trousers)を膨らませると、患者の心拍数は正常に戻り、起立時に45 mm/Hg まで症状が緩和した。その後、Streeten は、ノルアドレナリン注入にも過敏性を示す同様の患者4例の報告を行った [10]。Hoeldtke らは体位性頻拍の徴候を示し、失神前駆症状、運動不耐性、疲労、認知障害を示す患者合計13例について報告した。また彼らは、内臓血管収縮性作用薬であるオクテロサイドはジヒドロエルゴタミンよりも優れた治療効果を示すことを明らかにした [11, 12]。これは、内臓血管構造も起立性血液貯留に重要であることを示唆している。Low らと Schondorf らは、極度の疲労、運動不耐性、失神前駆症状、眩暈、腸運動性減弱患者16例を総合的に分析したところ、これら患者の多くは慢性不安や恐慌発作などの心理的問題を抱えることがわかった [13, 14]。Head-up tilt 試験では、このような患者は異常な心血管反応を示し、多くの場合、起立姿勢をとってから2分間以内に心拍数が120-170拍/分にまで上昇した。患者の中に

は、血圧が軽度に低下する患者もいたが、ほとんどは正常血圧であり、中には高血圧を示す患者もいた（拡張期血圧が50 mm/Hg 以下の上昇を示す）。

以上のような症状を表わすのにしばしば体位性起立性頻拍症候群（POTS）という名称が使用され、自律神経障害の軽度のものだと考えられている。Khurana は、同様の症状と tilt 試験での反応を示し、神経調節障害により下肢の汗腺の活性が低下している患者 8 例について報告した [15]。Grubb らは最初、極度の疲労、ふらつき、起立性頻拍、運動不耐性、認知障害、失神前駆症状を示す患者 28 例について報告した [2]。Head-up tilt 試験では、各患者の心拍数は検査開始から 10 分以内に最低 30 拍/分上昇した（各症例とも 110 拍/分以上）。立位時には収縮期血圧は約 20 mm/Hg の軽度の低下を示した（85–90 mm/Hg 以下になった患者はいなかった）。その後、Karas らは、同様の愁訴があり、同様の tilt 試験結果を示す青年患者 35 例について報告した [16]。これらの報告から、この障害は小児から高齢者までの広範囲な年齢の患者に影響を与えると考えられる。

最近、循環血液量の減少がこのような障害に重要な役割を果たすことが示唆されている [17]。これは、腎臓のエリスロポイエチン産生細胞の自律神経性調節障害により赤血球量の低下に対するエリスロポイエチンの正常な反応が損なわれているためと考えられる [18]。組み換え型エリスロポイエチンを投与すると、患者の中には劇的な改善を示す者がおり、赤血球量が病態生理学的因子であるとの考えを裏付けている [19]。

POTS 患者は慢性疲労症候群と誤診されている可能性があることが次第に明らかになってきた [20]。確かに、成人患者でも小児患者でも、POTS と慢性疲労症候群の間には多数の重なる部分がある可能性がある [21, 22]。

面白いことに、このような症候群はどちらもウイルス感染後に発現することが多く、このような患者の中には免疫学的機序が関与する者がいるのではないかとの疑問が生じることになった。注目すべき事柄として、POTS 患者の中には、inappropriate sinus tachycardia と誤診されている患者がいることである。このような患者が洞結節の高周波カテーテルアブレーションを受けると、一見洞性頻拍は消失するものの、その後深刻な起立性低血圧が生じてくる。

定 義

色々な名称がこの現象を表わすのに作り出されたが、表現が適確で覚えやすいことから、我々は体位性起立性頻拍症候群（POTS）を使用している。患者は起立時に症状が発現するが臥位では緩和する起立性不耐性を特徴とする。POTS 患者はしばしば疲労、運動不耐性、ふらつき、悪心、集中力および記憶力低下、振戦、再発性失神前駆症状（時には失神）を訴える。このような患者は恐慌発作あるいは慢性不安と誤診されることがしばしばある。シャワー（時には食事さえ）のような中等度の労作で症状を増長することがあり、日常の軽度な活動さえ著しく制限されることがある。重度の自律神経不全ではないので、一般的な理学的検査では診断がつかず、患者はしばしば「どこも悪いところはありません」と言われる。

現在、POTS とは、起立あるいは直立になってから 10 分以内に心拍数が少なくとも 30 拍/分増加するか、120 拍/分以上になる起立性症状の発現と定義される。POTS 患者の年齢範囲（10–60 歳）では、心拍数のこの上昇は 10–83 歳の対照被験者に対しては 99 パーセントイルを超える [23]。心拍数が最も客観性の高い起立性不耐性の測定指標であるが、血圧、洞性頻拍、疲労、血管運動症状を示す非起立

性の自律神経調節障害を考慮する必要がある。

臨床的特徴

POTS 患者の大半は（10歳や70歳の患者も見られるが）15–50歳である。症状が発現するまでの平均的な期間は約1年だと思われる。最も一般的な発現症状は心悸亢進、疲労、ふらつき、運動不耐性、振戦、下肢筋力低下である。それほど多くはないが、悪心、胸痛、過換気、不安、認知障害、胃アトニー、頭痛の訴えもある。患者の大半は女性で、女性対男性の比率は5対1と報告されている（男性に比べ女性は医学的援助を求める傾向がしばしば高いので、来院にある程度の偏りがあると考えられる）[24]。

前述したように、本障害に関するどの報告書でもほぼ半数の患者は発熱性疾患（ウイルス性であると思われる）罹患後に症状が発現している。このため、患者の中には免疫学的機序が発生に関与している患者がいることが示唆されている[2, 24]。多くの自律神経調節不全の発生率は女性の方が高いが、これも、POTSの性差を説明する一つであると思われる。手術、外傷、妊娠などの様々なストレスの後で症状が発症する患者もいる。また、「いつも同じようにやっているのに」と言っているにもかかわらず、症状は次第に悪化する患者もいる。興味深いことに、症状が周期的に発現する患者がおり、多くの女性は月経期直前に症状が増悪する。また、著明な改善期間後に数日間症状が強まる患者がいる。興味深い愁訴の一つとして、安静時に症状発現が強く、軽度洞性頻拍（心拍数110–130拍/分）と強い疲労が伴うことがある。大量の摂取にもかかわらず体液喪失が激しい期間があると訴える患者がいるが、このような症例では時折、重度の低血圧をきたすため点滴補液が必要な場合がある。

分類

POTSの病因はまだ明らかにされていないが、臨床的特徴は類似するが種類が異なる障害群が存在すると考えるのが最も妥当だと思われる[15]。第1の患者群は、軽度の特発性末梢自律神経性ニューロパシー（部分的自律神経障害；*partial dysautonomia*）であり、起立時に末梢血管抵抗を増大させる能力がないため、過度の代償性体位性頻拍が発現する。静脈貯留の存在により心室前負荷が低下し、起立時に圧受容器脱負荷となり、交感神経性刺激が増大することになる[9, 10]。Furlanらは、このような患者に *micro neurography* を用いて、平均交感神経活性と共に心拍変動を調査し、安静時と起立に対する節後交感神経反応によってノルアドレナリン緊張が総合的に増強されることを明らかにした（代償性心臓交感神経系過剰活性；*compensatory cardiac sympathetic over-activity*）[25]。これら患者の多くは長時間起立すると下肢が青みがかかった色に変色する[2, 9]。

第2の患者群は、 β 受容体過敏性患者群（ *β -receptor supersensitivity*）である[24]。別の表現として過剰アドレナリン作動性起立性不耐性（*hyperadrenergic orthostatic intolerance*）という名称を使用する研究者もいる。多くの患者は、起立時に心悸亢進と頻拍に加え、極度の振戦と不安を訴え、仰臥位時に低用量のイソプロテレノール注入に対し過剰反応を示す（1 μg /分のイソプロテレノール注入に対して心拍数が30拍/分以上増加するのも稀ではない）。この過敏性が一次性なのか、あるいは二次性の *denervation supersensitivity* によるものなのかは明らかではない。ほとんどの患者は、過剰な交感神経活性化を示しており、この過剰な交感神経活性化は圧反射機序では弱めることはできない。Jacobらの行った最近の研究で、このような患者は起立時にノル

エピネフリンクリアランスが低下するばかりでなく、チラミンのノルエピネフリン放出効果に抵抗性を示すことが報告されている [26]。アドレナリン作動性アゴニストに対する著明な感受性増大とこのような所見から、POTS 患者の中には交感神経性心血管調節が障害を受けている患者がいることが示唆される。このような患者は部分的自律神経障害型 POTS と多くの共通する特徴を持つ一方で、振戦、片頭痛様頭痛、冷感、下肢発汗を訴えることが多く、これらを鎮静する試験が行われているところである。

「Secondary POTS」という名称は、末梢自律神経障害があるにもかかわらず、心臓性調節が保存されている場合に使用され、糖尿病、アミロイドーシス、シェーグレン症候群あるいはループス等に起因する自律神経障害がある [24]。時には、pure autonomic failure あるいは multiple systems atrophy のようにより高度な障害を示す患者もいる [27]。

評価および治療

まずは、詳細な病歴調査と神経学的検査を含む理学的検査が必要である。また、貧血、脱水あるいは慢性消耗性疾患のような起立性不耐性の原因と考えられている疾患に対する評価を行う。原因あるいは増悪因子と思われる薬剤（血管拡張剤、三環系抗うつ剤、MAO 阻害剤あるいはアルコール）を患者が服用しているかどうかの確認も重要である。心拍数と血圧は仰臥位時、座位、起立時において測定する必要がある。心臓に原因が考えられる時には、器質的心疾患について評価を行わなければならない。体位には無関係に突然発症する洞性頻拍が存在すれば、洞結節リエントリー性頻拍の可能性が示唆され、電気生理学的検査が必要である。

Head-up tilt 試験は、体位変化に対する標準的な反応測定法として有用である [1]。患

者を tilt table の上に乗せ、仰臥位時の血圧と心拍数を測定した後、立位（70°頭部を上げた角度）に傾斜させ、1-2分間隔で血圧と心拍数を測定する。受動立位にしてから10分以内に心拍数が30拍/分以上増加するか、心拍数が120拍/分以上になることを、POTS の診断基準とする。必要があれば、1 µg/分のイソプロテレノール静注に対する心拍数の反応も測定する。心拍数が30拍/分以上増加すれば、異常と考える。POTS 患者は長く直立姿勢にすると、低血圧と失神を伴う神経調節性失神をきたす可能性がある。

一つの治療法が等しく成功するわけではないので、患者の治療には試行錯誤が必要である。治療の第一段階は、可能性のある原因をすべて取り除くことである。糖尿病、極端な体重減少、慢性消耗性疾患あるいは長期の運動不足などや、服用している薬剤が原因として関係しているかどうかを明らかにしなければならない（患者によっては不正な薬剤の使用が関係していることも考えなければならない）[28]。患者とその家族にこの病気の性質について説明し、極度の脱水、過剰なアルコール摂取などの増悪因子を避けるよう教育することは極めて重要な治療の一つである。患者には塩分の摂取を増やしたり、頭部を少し高くした状態で眠るよう勧める（ベッドの後部支柱の下に赤レンガを置くと簡単に高くすることができる）。軽度のエアロビクス運動も有効で、20分間のエアロビクス運動を少なくとも週3回行うことを最終目標とする。患者の中にはこれよりもはるかに低レベルの運動を非常にゆっくりと行わなければならない患者もいるが、このような患者には水中運動が耐容性に優れていると思われる。下肢を鍛える抵抗性トレーニングは、骨格筋ポンプの作用を増大させ、静脈還流を増大させるため、特に有用である。弾性ストッキングも静脈貯留を低下させるので、患者によっては非常に

有用である。この時、ストッキングをできるだけ高く上げ、くるぶしの圧力を少なくとも 30 mm/Hg にしなければならない。

薬物療法に関しては、ある患者に有効だからといって別の患者にも有効であるとは限らないため、患者ごとに薬物療法を調整しなければならない。有用性が認められている薬剤の一つにフルドロコルチゾン (fludrocortisone) がある。同薬の一般的な用量は 0.2 mg/日である。フルドロコルチゾンの有効性は適切な塩分摂取に依存するということは重要なことである。フルドロコルチゾンと共に塩分表を渡すと役立つことがしばしばある。この薬剤は低カリウム血症を誘発することがあるので、定期的に血清カリウムレベルをチェックしなければならない。α-1 受容体刺激剤であるミドドリン (midodrine) は強力な血管収縮剤であり、1 日 3 回まで、2.5–20 mg を経口投与すると通常、症状が緩和する。ミドドリンは「必要時」投与も可能である。時間が経過すると同薬に対して tachyphylaxis をきたすため、再感作させるために「休薬療法」を必要とする患者がいることに我々は気づいた。過アドレナリン作動型 POTS 患者群は β アドレナリン作動性遮断薬によって改善することがある (部分的自律神経障害型ではしばしば増悪する)。POTS 患者では疲労が大きな問題であるため、我々は血液脳関門を通過しにくい β 遮断薬を使うようにしている。中枢性交感神経遮断薬は特定の患者には有用であるが、患者によっては過度の感受性を示す患者がいるため、ごく少量から投与開始しなければならない。クロニジンは交感神経節後線維が関与した患者の血圧と心拍数を安定化させることができる [29]。このような患者では、血管 α-2 受容体 (静脈系全体に多数存在する) が過敏となっており、血管に対する中枢神経系の影響が低下するために、クロニジンは血管収縮効果を示す。利便性お

よび安定性の観点から、我々はしばしばクロニジンパッチを使用している。メチルドーパを用いて成功したと報告している研究者もいる。過アドレナリン作動型 POTS に有用だと報告されている中枢作用性薬剤としてフェノバルビタールがあるが、依存症の問題があるので慎重に使用しなければならない [30]。自律神経障害患者の中には中枢でのセロトニン産生と調節が障害を受けている患者がいることが示唆されているが [31]、このような患者には選択的セロトニン再吸収阻害剤は有用ではある。我々はベンラファキシン (venlafaxine) が最も有効であることを明らかにした。治療に抵抗性を示す患者には、組み換え型エリスロポイエチンが有用かもしれない [18, 19]。これは赤血球量を増加させることによって血管内容量を増加させるだけでなく、直接的な血管収縮効果も持つと思われるが、静注もしくは皮下注しなければならない、非常に高価であることが欠点である。高用量の単独療法よりも低用量薬の併用療法の方が有効性が高いことがしばしばあり、様々な治療法を組み合わせることが必要である。残念ながら、どのような治療形態にも反応や耐容性を示さない患者もいる。治療法の詳細については他論文を参照されたい [30, 32]。

結 論

POTS は、体位性頻拍、心悸亢進、疲労、運動不耐性等を特徴とする起立性不耐性であるが、診断・治療は可能である。本疾患の重要な点は、健康な若年者に実質的な障害を誘発するため、影響を受ける患者数が多いことである。受動的立位により、患者の心拍数は最初の 10 分以内に 30 拍/分以上あるいは 120 拍/分以上の増加になり、症状が出現する。患者の中にはイソプロテレノールに過剰反応を示す者もいる。自律神経バランスを直接修正する治療法によってしばしば症状を緩和するこ

とができる。本症候群およびサブタイプの理解を深め、患者を正常な生活に戻す治療法を提供するためには一層の努力が必要である。これらの研究の進展により、起立性不耐性を

伴う自律神経障害やその他の自律神経障害についても洞察を深めることができるであろう [33]。

Idiopathic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) : Emerging Concepts for the Clinician (in Japanese)

Blair P. GRUBB

*Cardiac Electrophysiology and Pacemaker Laboratory,
The Medical College of Ohio. Toledo, Ohio 43614-5809, U.S.A.*

Translated into Japanese by T NAGATOMO and H ABE

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract: Stimulated by the widespread use of head-up tilt testing, transient episodes of neurocardiogenically mediated hypotension and bradycardia have become a well recognized cause of recurrent syncope and near syncope (generally referred to as neurally mediated syncope). On the other hand, a large subgroup of patients was identified, who appeared to have a less severe hypotension and orthostatic intolerance that is characterized by postural tachycardia, exercise intolerance, disabling fatigue, lightheadedness and dizziness. This form of disability has been recognized as postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). While the etiology of POTS is still unclear, a mild form of idiopathic peripheral autonomic neuropathy (partial dysautonomia) or beta-receptor hypersensitivity has been suggested for the pathophysiology of this disorder. A detailed history and physical examination that includes a careful neurologic examination are essential for diagnosis. Head-up tilt testing is often useful as a standardized measure of response to postural change. This review summarizes the history, current knowledge of clinical features, diagnosis and therapeutic strategies.

Key words: orthostatic intolerance, autonomic dysfunction, syncope .

J UOEH 22 (3) : 239-245 (2000)