

小児期発症起立性調節障害患者における
起立試験中の脳血流変化の検討

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系小児科学分野専攻

川口忠恭

修了年 2021 年

指導教員 谷ヶ崎 博

小児期発症起立性調節障害患者における
起立試験中の脳血流変化の検討

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系小児科学分野専攻

川口忠恭

修了年 2021 年

指導教員 谷ヶ崎 博

目次

概要	・ ・ ・	1
緒言	・ ・ ・	5
対象と方法	・ ・ ・	14
結果	・ ・ ・	19
考察	・ ・ ・	25
まとめ	・ ・ ・	33
謝辞	・ ・ ・	34
表	・ ・ ・	35
図	・ ・ ・	43
引用文献	・ ・ ・	56
研究業績	・ ・ ・	61

1. 概要

・背景と目的

起立性調節障害（Orthostatic Dysregulation: OD）は起立に対する生体の代償的調節機構が破綻した結果生じる身体疾患であり、起立試験で診断、サブタイプ分類される。小児期発症 OD 患者の起立試験中の脳血流変化が健常者と異なること、また、OD のサブタイプである起立直後性低血圧（instantaneous orthostatic hypotension : INOH）や体位性頻脈症候群（postural tachycardia syndrome : POTS）の起立試験中の脳血流変化の特徴が報告されている。サブタイプのひとつである遷延性起立性低血圧（delayed orthostatic hypotension : Delayed OH）の起立試験中の脳血流変化、および、サブタイプ間の相違を検討した報告はない。本研究では 1) Delayed OH の起立試験中の脳血流変化、さらに、2) サブタイプ間の脳血流変化の相違について検討した。

・方法

研究 1) は 2014 年 10 月から 2018 年 4 月、研究 2) は 2017 年 4 月から 2019 年 3 月に日本大学医学部附属板橋病院小児科を受診し、OD と診断された患者を対象とし、脳血流評価を行った。起立試験では非観血的連続血圧測定を用い、同時に近赤外分光法（Near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いて起立試験中の両側前頭部の脳血流を測定した。NIRS で測定した oxy-Hb を脳血流の指標として用い、

患者ごとに起立前、起立後3点の計4点で各データ解析区間における左右の oxy-Hb の区間平均値を算出し検討した。

・結果

研究1) Delayed OH (n=23) では、oxy-Hb は起立前から起立1分後にかけて両側で有意に低下した (左右とも $p<0.01$)。左右で有意差はなかった ($p=0.27$)。

研究2) mild INOH では、oxy-Hb は起立25秒後に両側で有意に低下し (左右とも $p<0.01$)、左側が有意に低値だった ($p=0.04$)。起立3分後から8分後に両側で有意に増加した (左右とも $p<0.01$)。平均血圧は起立前の70mmHg台から起立25秒後に50mmHg台後半まで低下し、起立2分後に起立前と同程度まで改善した。

severe INOH では、oxy-Hb は左側で起立前から起立3分後に有意に低下した ($p=0.02$)。右側では起立前から起立3分後、8分後で有意に低下した (各々 $p=0.02, 0.048$)。平均血圧は起立前の70mmHg台から起立25秒後に60mmHg台に低下した。POTS では、oxy-Hb は両側で起立直後に有意に低下し (左右とも $p<0.01$)、3分後から8分後に有意に上昇した (左右とも $p<0.01$)。起立前と起立3分後、8分後では左側が有意に低値だった (各々 $p=0.03, 0.045$)。平均血圧は低下せず、心拍は起立前80/分から起立25秒後に100/分に上昇した。Delayed OH では、oxy-Hb に有意な変化や左右差を認めなかった。平均血圧は起立前80mmHg台から起立4分後に70mmHg台、起立10分後に60mmHg台と低下した。Hyper-

response type では、oxy-Hb は左側で起立 3 分後から 8 分後に有意に上昇した ($p<0.01$)。右側では起立前と起立 25 秒後、3 分後で有意に低下した (各々 $p=0.014, 0.04$)。平均血圧は起立前の 70mmHg 台から起立 1 分後に 90mmHg 台後半に、起立 8 分後に 110mmHg に上昇した。サブタイプ間で脳血流変化に有意差を認めなかった。

・考察

研究 1) Delayed OH (n=23) では脳血流の変化が血圧の変化よりも鋭敏であると考えられた。

研究 2) mild INOH では体循環の血圧回復後に脳血流が回復しており、脳血流低下には血圧低下と脳血流の自動調節能の破綻が関与している可能性が考えられた。severe INOH では脳血流は起立後に低下傾向にあり、脳血流低下には血圧低下と脳血流の自動調節能の破綻が関与している可能性が考えられた。POTS では脳血流低下に血圧低下は関与せず、脳血管の収縮による脳血流低下の可能性が考えられた。Delayed OH では血圧が低下する以前に脳血流は低下傾向にあり脳の自動調節能の破綻が示唆された。Hyper-response type では血圧の上昇にもかかわらず脳血流は低下、または低下する傾向にあり、脳血流の自動調節能が破綻している可能性が考えられた。OD 患者の起立試験中の脳血流変化はいずれのサブタイプでも起立後に低下または低下する傾向にあった。

・まとめ

小児期発症 OD 患者の起立試験中の脳血流変化はサブタイプによる特徴があるものの、起立後に低下、または低下する傾向にあり、脳血流の自動調節能が破綻している可能性が示唆された。

2. 緒言

2.1 起立性調節障害 (Orthostatic Dysregulation: OD)

OD は、1956 年に Brück が、本邦では 1958 年に大国が初めて報告した [1,2]。我が国において OD は、欧米で使用されている起立性低血圧 (Orthostatic Hypotension) や起立不耐症 (Orthostatic Intolerance) と同義として使用されている。OD はめまい、立ちくらみ、朝起き不良、頭痛、腹痛、乗り物酔いなど様々な症状を呈する疾患であり、起立に対する生体の代償的調節機構が何らかの原因で破綻した結果生じる身体疾患である [3]。OD 児では心理社会的ストレスが発症、増悪に関与し、自律神経中枢の機能異常に関連した症状 (睡眠障害、体温調節異常、精神症状) と末梢性自律神経機能異常による臓器症状 (心血管症状、消化器症状、皮膚汗腺症状など) が生じる [4]。OD の症状は、自律神経系の過活動や活動低下により引き起こされ、繰り返す眩暈、倦怠感、頭痛、腹痛、失神を含み多彩である [2,5]。これらの症状は、1 日の中で起床時から午前中に最も強く自覚し、午後からは改善することが多い。朝起き不良のため学校に遅刻し、欠席するようになりうる。また、重症例では長期のひきこもりに陥り社会復帰は非常に困難となり、その過程でうつを発症することもある [6]。

平成 22 年の我が国の全国調査によると問診項目による OD の陽性率は小学校 5・6 年生で男子 2.2%、女子 3.5%、中学生男子 16.9%、女子 25.6%、高校生男子

21.7%、女子 27.4%であり、中学生以降で頻度が高い [7] (図 1)。OD は小児科外来を受診する 10–15 歳の患者のうち 8.5%を占めるとされる [5]。OD の診断基準を満たす患者の中には、胸部 X 線検査において心胸郭比 (cardio thoracic ratio: CTR) が 0.40 未満の小心臓のものが少なからずおり、中には 0.35 程度のものもみられる [8]。OD の小心臓の出現率は本邦学童の小心臓出現率の 7.6 倍と報告されている [9]。このような症例では普段の心拍出量は正常であるが、運動時、興奮で相対的な不足を来とし脳貧血症状やその他の臓器に関係した症状を訴えると推測されている。この状態は *small heart syndrome* と呼ばれている [10]。

小児起立性調節障害診断・治療ガイドラインによる OD の診断アルゴリズムを図 2 に示す。OD の身体症状項目が 3 項目以上該当するか、または 2 項目であっても OD が強く疑われる場合には、アルゴリズムに沿って基礎疾患の鑑別を行う。基礎疾患が否定されれば起立試験で血圧や脈拍数の変動により診断する。起立試験によって、後述する OD サブタイプ分類も行う。起立試験には自ら起立する能動起立 (*active standing: AS*) と、傾斜台 (*tilt table*) に横たわり、水平位から垂直位に体位変換させることで他動的に立位にする受動起立 (*passive head-up tilt: HUT*) がある [11]。AS と HUT を比較したところ、AS の方が低血圧発作を引き起こしやすいこと、AS は傾斜台などの装置を必要とせず簡便に行えることなどから小児の OD の起立試験は AS でよいとされている [12]。起立試験では、

健常者は起立直後に一過性の血圧低下を生じるが、直ちに回復し、その後はやや高い血圧で安定する（図 3）。日本人の健常学童（9-18 歳）を対象とした臥位と比較した起立 3 分後の血圧、心拍の増加量を表 1 に示す [13]。血圧、心拍共に起立後 3 分後に臥位と比較し上昇した。またこの報告では血圧回復時間が 25 秒以上の場合は異常と考えられている。以下に現行のガイドラインに記述されている 4 つのサブタイプと近年提唱された Hyper-response type の基準を示す [4, 14]。

- ・起立直後性低血圧（instantaneous orthostatic hypotension : INOH）：起立直後に低下した血圧の回復が 25 秒以上と遷延する。血圧の回復が 7 分以内のものを軽症型（mild INOH）、7 分以上のものを重症型（severe INOH）とする。

- ・体位性頻脈症候群（postural tachycardia syndrome : POTS）：起立中に血圧低下を認めず、起立 3 分以降に著しい心拍増加を認めるサブタイプである。心拍数 115/分以上に増加する、または臥位時から心拍数が 35/分以上増加する。

- ・血管迷走神経性失神（vasovagal syncope : VVS）：起立中に収縮期と拡張期の血圧が突然低下し意識低下や意識消失発作を生じる。

- ・遷延性起立性低血圧（delayed orthostatic hypotension : Delayed OH）：起立直後の血圧、心拍は正常だが起立 3 分以降に収縮期血圧が臥位時の 15%以上または 20mmHg 以上低下する。

・ Hyper-response type : 田中らは、起立直後に収縮期血圧が 160mmHg 以上に上昇、または 50mmHg 以上増加するものを Hyper-response type と提唱した [14]。本研究ではこの田中らの基準に加え、藤田らの提唱する、起立試験途中から血圧が上昇するもの、起立直後から血圧が上昇し持続するものを含めた [15]。

一般的な OD の病態を図 4 に示す [16]。起立動作のような短時間に生じる血圧変動に対しては、主に 2 つの自律神経反射機構（低圧系と高圧系の圧受容体反射）が働く。低圧系受容体は心房、大静脈に存在し、静脈血液容量の変化を感知し起立時に容量血管（静脈系）を収縮させる。高圧系受容体は頸動脈洞、大動脈に存在し、動脈内圧の変化を感知し起立時には抵抗血管（動脈系）を収縮させる。起立時には約 500-700ml もの血液が胸腔内から下半身に急激に移動する。これを代償するために低圧系、高圧系受容体反射が素早く生じ、抵抗血管や容量血管の収縮、心拍上昇を来す。その結果、健常者では心拍出量は 20%低下するが血圧は一定に維持される [17,18]。低圧系受容体反射が破綻すると静脈還流量の低下から心拍出量の低下、頻脈を来す。高圧系受容体反射が破綻すると末梢血管抵抗が低下し血圧低下を来す。また、筋肉（特に下肢）が減少すると筋ポンプ作用が低下し、重力により腹部、下肢に血液が貯留し静脈還流量が減少する。血圧の低下や脳血管が収縮することで脳血流が低下すると推測されている [16]。起立試験で把握できるものは血圧と心拍数の変化のみで、脳血流は測定されていない

い。

- ・動脈系の異常が関与する病態

能動的な起立では一過性の腹圧上昇により静脈還流量増加、右房内圧上昇、低圧系反射により交感神経系が抑制されるため、血圧は急激に下降する。これに対して動脈系代償機構が働く。視床下部-延髄孤束核からのシグナルにより筋交感神経活動を増加させ、末梢神経からノルアドレナリンを放出し血圧を増加させる。心理・社会的ストレスは大脳皮質から孤束核に影響を与えると考えられている。INOHではこの一連の代償機構に障害があり、重症型では静脈系の障害も重なっていると考えられている [4]。

- ・静脈系の異常が関与する病態

起立により静脈血が過剰に下方移動した場合、静脈還流量の減少、心拍出量の減少が生じる。心房、大静脈の低圧系受容体反射により容量血管（静脈系）を収縮させる。この代償機構に障害が生じた場合、動脈系の収縮が十分であれば、血圧の低下を来さず、1回拍出量の減少を心拍数増多で代償するため頻脈のみを呈する。これがPOTSの病態と考えられている。ODにおいて起立時の下大静脈径の低下を認めること、起立時の心拍数増加は血漿ノルアドレナリン増加と比例することが報告されており、起立時の静脈還流量の低下と代償性のノルアドレナリン分泌による頻脈を支持する根拠となる [20,21]。心拍出量の低下を末梢血管

抵抗の上昇が補えないと Delayed OH に、また末梢血管抵抗の上昇が起立直後から乏しいものは INOH 重症型となると推定されている [4]。

OD の治療には、患者・保護者に対する疾病教育が優先されるが、次いで循環血漿量の増加を促す目的での水分・塩分摂取の励行、適度な運動、生活リズムの改善についての指導などを含む非薬物療法、サブタイプ分類に基づく薬物療法が行われる [4]。ガイドラインには POTS と INOH のみ推奨薬物治療が記載されており、いずれも塩酸ミドドリン（ $\alpha 1$ 受容体刺激薬）が第一選択である。塩酸ミドドリンを、7-9 歳は 1-2 錠/日、10-12 歳は 2-3 錠/日、13 歳以上は 3 錠/日内服する。

2.2 脳血流の自動調節能

伸展性のない頭蓋骨に囲まれた空間では、脳、脳脊髄液、血液の体積の和はほぼ一定である。脳血流を一定に保つための調節機構が存在し、これは自動調節能と呼ばれる [22]。脳血流の自動調節能の生理学的機序は、筋原性、代謝性、神経性が提唱されている [23]。脳血流量=脳還流圧/脳血管抵抗、脳還流圧=平均血圧-頭蓋内圧とされ、血圧低下に対しては脳血管が拡張し脳血管抵抗を低下させ脳血流を保つ [23]。成人では平均血圧 60-160mmHg の範囲では脳血流は一定に保たれる。小児においては、6 か月から 2 歳の児を対象とした検討で、脳血流を一

定に保つ平均血圧の下限は $60\pm 9\text{mmHg}$ と報告されている [24]。健常小児における脳血流の自動調節能は一般的に年齢や性別の違いはないと考えられている [25]。OD 患者では健常者と比し起立試験中の脳血流の低下が報告され、自動調節能の破綻が示唆されている [26]。起立性低血圧の成人患者 6 人の検討では、脳 SPECT で起立時に前頭葉のみ還流量低下を認め、側頭葉、後頭葉は変化を認めなかった [27]。しかし、測定に時間を要する検査では、起立試験のように姿勢変化に伴うリアルタイムの脳血流の評価が困難である。

2.3 NIRS による脳血流評価

脳循環動態を測定する簡便な方法として近赤外分光法 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた測定が一般的に活用されている。NIRS は、LED 光源から近赤外光を照射し、生体内部を透過・散乱し減衰した光を検出することにより組織内の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、還元型ヘモグロビン (deoxy-Hb)、両者の総和の総ヘモグロビン (total-Hb) の変化を非侵襲的に計測する。oxy-Hb は①脳血流量、②血液中 Hb 濃度、③血液の酸素飽和度、④組織の酸素消費量、⑤動静脈血液比の 5 項目により規定される。起立試験のような短時間の姿勢変化では oxy-Hb の変化は①脳血流量の変化を反映すると考えられている [26]。また、oxy-Hb の変化は脳血流の変化と相関すると報告されている [28]。

2.4 小児期発症 OD 患者の脳血流評価

健常児 33 人を対象とした起立後の oxy-Hb の経過と回復に要した時間起立後を図 5 に示す [26]。起立により一過性に低下した oxy-Hb は速やかに回復し、回復に要した時間は多くが 25 秒以内だった。

NIRS の oxy-Hb を脳血流評価に用いた小児期発症 OD 患者の研究を示す。Kim らの OD 患者 16 例の検討では、健常児と比し起立直後に oxy-Hb が有意に低下し、Rapid recovery (起立時に一時的に低下した脳血流の回復) の頻度が低い [26]。Kamiyama らの報告では、POTS 患者 23 例で oxy-Hb が左側で有意に低下した [29]。Ishii らの報告では、INOH 患者 82 例では Rapid recovery の出現は右側で有意に多く、oxy-Hb は左側で有意に低下した [30]。起立直後に低下した oxy-Hb は起立後期において血圧回復にもかかわらず oxy-Hb の低下が持続しており、パラドキシカルな減少がみられる。このような強い脳循環調節異常は OD 患者における QOL 低下の原因になると考えられ、治療指標として役立つと考えられている [31]。OD の中でも頻度の高い POTS や INOH の脳血流変化の特徴は報告されているが、頻度の低い Delayed OH の脳血流変化に関する報告はない。また、サブタイプ間の脳血流変化の相違を検討した報告はない。

2.5 本研究の目的

小児期発症 OD 患者の起立試験中のサブタイプ毎の脳血流変化の特徴に関する報告は散見されるが、Delayed OH の脳血流変化は明らかになっていない。また、サブタイプ間の相違を検討した報告はない。本研究では、研究 1) Delayed OH の起立試験中の脳血流変化の検討、研究 2) サブタイプ間の脳血流変化の検討を行った。

3. 対象と方法

3.1 対象

研究 1) の後方視的検討に、2014 年 10 月から 2018 年 4 月、研究 2) の後方視的検討に、2017 年 4 月から 2019 年 3 月に日本大学医学部附属板橋病院小児科を受診し OD の診断基準を満たした患者を対象とした。OD の鑑別診断に関しては、OD 診断のアルゴリズムに則り、血液尿検査、心電図、胸部 X 線検査、心臓超音波、Holter 心電図等を行い、貧血、甲状腺機能異常症、心疾患などの基礎疾患がないものを対象とした。また、頭痛を伴う場合には、頭部 MRI など画像検査を施行し中枢神経疾患を否定した。起立試験時すでに心血管作動薬を内服している場合、検査 3 日前から休薬していない者は除外した。また起立後に、血圧低下の遷延と頻脈が併存する場合は血圧の異常を診断に用い INOH と診断する [4]。INOH と VVS などサブタイプが重複する例もあるが、このような重複例も除外した。本研究は、本人・保護者の文書での同意を得て実施され、当院の臨床研究倫理審査委員会で、研究 1) は平成 20 年 10 月 3 日、研究 2) は RK-200609-4、2020 年 6 月 26 日に承認された。研究 1) の対象は 23 人 (9–18 歳、中央値 14.0 歳)、研究 2) の対象は 128 人 (5–16 歳、中央値 13.0 歳) で、内訳は mild INOH 46 人 (9–16 歳、中央値 13.0 歳)、severe INOH 15 人 (9–16 歳、中央値 13.0 歳)、POTS 56 人 (5–16 歳、中央値 13.0 歳)、Delayed OH 6 人 (7–15 歳、中央値 13.0

歳)、Hyper-response type 5 人 (12–14 歳、中央値 13.0 歳) であった。

3.2 臨床情報の取得

起立試験は原則、午前 9 時または 10 時に開始した。心電図、1 心拍毎の血圧を測定できる非観血的連続血圧測定と共に NIRS で左右前頭部の oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb を連続的に測定した。非観血的連続血圧測定にはタスクフォースモニタ TFM-3040 (日本光電工業株式会社製) を用い、NIRS には携帯型近赤外線組織酸素モニタ装置 Pocket NIRS Duo (浜松ホトニクス製) を用いた。本研究で用いた Pocket NIRS Duo は測定開始時の各 Hb 濃度を 0 とし、その後の Hb 濃度変化を任意単位 (arbitrary unit: a.u.) として表示するものである。起立試験は安静臥位、能動起立、再安静臥位それぞれ 10 分間とした。

研究 1) では、安静臥位、起立 1 分後、血圧が低下した時点 (Delayed OH の基準である収縮期血圧が臥位時から 15%以上、または 20mmHg 以上の低下)、起立 9 分後の各時点から 1 分間 (それぞれ Term 1、2、3、4 とする) のデータを用いた。各 Term は以下のように設定した。

- Term1 (T1) : 安静臥位中の oxy-Hb の変動が少ない安定した区間を個々に選択した。
- Term2 (T2) : Delayed OH は起立 3 分以降に血圧が低下するサブタイプである。

血圧が低下していない起立 1 分後の点から 1 分間を設定した。

- ・ Term3 (T3) : 起立 3 分以降、血圧が低下した時点を個々に選択し、この時点から 1 分間とした。

- ・ Term4 (T4) : 起立 10 分間の中で、起立終了直前として起立 9 分後の時点から 1 分間を設定した。

起立試験中の血圧、心拍の経過、NIRS 画面を図 6 に示す [32]。

研究 2) では臥位 8 分後、起立 25 秒後、3 分後、8 分後の各時点から 1 分間 (それぞれ Section1、2、3、4 とする) のデータを用いた。各 Section の設定根拠、起立試験中の NIRS 画面を示す (図 7)。

- ・ Section1 (S1) : 臥位になり重力の影響が軽減したことで一時的に増加した脳血流が安定するために可能な限り能動起立に近い点を設定した。起立 9 分が経過した時点で、まもなく起立することを被験者に告げるが、この行為により患者が思考し oxy-Hb がわずかに変動する。この変動を除外するため臥位 8 分後から 1 分間を設定した。

- ・ Section2 (S2) : INOH は起立後に低下した血圧が 25 秒以内に改善しないサブタイプである。この INOH の基準を満たす起立 25 秒後の時点から 1 分間を設定した。

- ・ Section3 (S3) : POTS は起立 3 分以降に心拍増加を呈するサブタイプである。

この POTS の基準を満たしうる起立 3 分後の点から 1 分間を設定した。

・Section4 (S4) : 可能な限り起立終了に近い点を設定した。まもなく起立が終了することを起立 9 分が経過した時点で被験者に告げるが起立前と同様にこの行為で oxy-Hb が変動する可能性がある。この変動を除くため、患者に起立終了を告げる以前の起立 8 分後から 1 分間を設定した。

各サブタイプの血圧、心拍については、起立前、起立 25 秒後、1 分後、以降 1 分ごとに、各時点における計測値の被験者グループ平均値を用いた。

3.3 統計学的解析

本研究で使用した NIRS の機器では oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb の各データは 1 秒間に 60、1 分間に 3600 存在する。この 3600 のデータの平均値を個々に算出し oxy-Hb の値を脳血流の指標とした。

研究 1) では各時点の値の比較に Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。左側 T1 と左側 T2 の値を比較する場合、患者ごとに左側 T1 の値と左側 T2 の値を求め、この 2 群を Wilcoxon の符号付順位検定で検討した。左右それぞれ、連続する時点の評価のため T1 と T2、T2 と T3、T3 と T4、安静時と起立中盤、後半の評価のために T1 と T3、T1 と T4 でこの検討を行った。

また各時点の変化量の左右差の比較に Wilcoxon 検定を用いた。患者ごとに左右それぞれ T2 の値と T1 の値との差を求め、これを T1 から T2 の変化量とした

(左側 T1-T2、右側 T1-T2 とする)。左側 T1-T2 と右側 T1-T2 の変化量を検討するため左側 T1-T2 と右側 T1-T2 の 2 群で Wilcoxon 検定を行った。この検討をその他の時点 (T2-T3、T3-T4、T1-T3、T1-T4) においても行った。

研究 2) では研究 1) と同様に各時点の値の比較に Wilcoxon の符号付順位検定、各時点の変化量の左右差の比較に Wilcoxon 検定を用いた。サブタイプ間の検討として、S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S3-S4 の変化量を左側、右側ごとにサブタイプ間で Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した。いずれも $p < 0.05$ を有意水準とした。

4. 結果

1) Delayed OH の起立試験中の脳血流変化の検討

・各 Term 間の検討

oxy-Hb の推移を図 8 に示す。oxy-Hb は、左側では T1 (中央値 0.006) から T2 (中央値 -0.053)、T3 (中央値 -0.056)、T4 (中央値 -0.044) で有意に低下した (各々 $p < 0.01$)。T2 から T3、T3 から T4 では有意な変化を認めなかった (各々 $p = 0.39, 0.63$)。右側では T1 (中央値 -0.004) から T2 (中央値 -0.035)、T3 (中央値 -0.027)、T4 (中央値 -0.023) で有意に低下した (各々 $p < 0.01, = 0.02, 0.02$)。T2 から T3、T3 から T4 では有意な変化を認めなかった (各々 $p = 0.29, 0.81$)。

・Term 間の変化量の左右差の検討

患者ごとに左右の T1-T2、T2-T3、T3-T4、T1-T3、T1-T4 の oxy-Hb の値の差を算出し変化量とした (表 2)。左右差を検討したが、T1-T2、T2-T3、T3-T4、T1-T3、T1-T4 のいずれも有意差はなかった (各々 $p = 0.27, 0.83, 0.85, 0.26, 0.25$)。

2) 各サブタイプの起立試験中の脳血流変化の検討

2.1. mild INOH

・各 Section 間の検討

oxy-Hb、血圧、心拍の推移を図 9 に示す。oxy-Hb は、左側では S1 (中央値

0.031) から S2 (中央値 -0.027)、S3 (中央値 -0.026)、S4 (中央値 0.006) で有意に低下した (各々 $p < 0.01$, < 0.01 , $= 0.01$)。S3 から S4 で有意に増加した ($p < 0.01$)。S2 から S3 で有意な変化はなかった ($p = 0.67$)。右側では S1 (中央値 0.019) から S2 (中央値 -0.021)、S3 (中央値 -0.019) で有意に低下した (各々 $p < 0.01$)。S3 から S4 で有意に増加した ($p < 0.01$)。S1 から S4、S2 から S3 では有意な変化はなかった (各々 $p = 0.56$, 0.46)。平均血圧は起立前は 70mmHg 台であり、起立 25 秒後に 50mmHg 台後半まで低下した。起立 2 分後に平均血圧 70mmHg 台と起立前と同程度まで改善した。心拍は安静時の 70/分前半から起立 25 秒後に 90/分台後半に上昇し、以降同程度で推移した。

- Section 間の変化量の左右差の検討

患者ごとに左右の S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 の oxy-Hb の値の差を算出し変化量とした (表 3)。左右差を検討したところ、S1-S2 で左側 (中央値 -0.053) と右側 (中央値 -0.033) で有意差を認めた ($p = 0.04$)。S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 では有意差はなかった (各々 $p = 0.95$, 0.71 , 0.08 , 0.17)。

2.2. severe INOH

- 各 Section 間の検討

oxy-Hb、血圧、心拍の推移を図 10 に示す。oxy-Hb は、左側では S1 (中央値

0.020) から S3 (中央値 -0.029) で有意に低下した ($p=0.02$)。S1 から S2、S2 から S3、S3 から S4、S1 から S4 では有意な変化はなかった (各々 $p=0.15, 0.17, 0.30, 0.06$)。右側では S1 (中央値 0.019) から S3 (中央値 -0.002)、S4 (中央値 -0.002) で有意に低下した (各々 $p=0.03, 0.048$)。S1 から S2、S2 から S3、S3 から S4 では有意な変化はなかった (各々 $p=0.11, 0.098, 0.15$)。平均血圧は起立前 70mmHg 台から起立 25 秒後に 60mmHg 台に低下し、以降同程度で推移した。心拍は起立前 70/分台から起立 25 秒後に 100/分台に上昇し、以降同程度で推移した。

- ・ Section 間の変化量の左右差の検討

患者ごとに左右の S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 の oxy-Hb の値の差を算出し変化量とした (表 4)。左右差を検討したが、S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 のいずれも有意差はなかった (各々 $p=0.71, 0.884, 0.44, 0.65, 0.68$)。

2.3. POTS

- ・ 各 Section 間の検討

oxy-Hb、血圧、心拍の推移を図 11 に示す。oxy-Hb は、左側では S1 (中央値 0.038) から S2 (中央値 -0.015)、S3 (中央値 -0.019)、S4 (中央値 -0.002) で有意に低下した (各々 $p<0.01$)。S3 から S4 で有意に上昇した ($p<0.01$)。S2 から

S3 では有意な変化はなかった ($p=0.44$)。右側では S1 (中央値 0.028) から S2 (中央値 -0.005)、S3 (中央値 -0.007) で有意に低下した (各々 $p<0.01$)。S3 から S4 (中央値 0.020) では有意に上昇した ($p<0.01$)。S2 から S3 では有意な変化はなかった ($p=0.51$)。平均血圧は起立前 70mmHg 台前半から起立後に徐々に上昇し、起立 2 分後以降は 80mmHg 程度で推移した。心拍は起立前 80/分から起立 25 秒後に 100/分に上昇し、以降同程度で推移した。

・ Section 間の変化量の左右差の検討

患者ごとに左右の S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 の oxy-Hb の値の差を算出し変化量とした (表 5)。左右差を検討したところ、S1-S3 の左側 (中央値 -0.059) と右側 (中央値 -0.028)、S1-S4 の左側 (中央値 -0.037) と右側 (中央値 -0.016) で有意差を認めた (各々 $p=0.03, 0.045$)。S1-S2、S2-S3、S3-S4 では有意差はなかった (各々 $p=0.07, 0.24, 0.85$)。

2.4. Delayed OH

・ 各 Section 間の検討

oxy-Hb、血圧、心拍の推移を図 12 に示す。oxy-Hb は、右側では S1 から S2、S2 から S3、S3 から S4、S1 から S3、S1 から S4 のすべてで有意な変化はなかった (各々 $p=0.44, 0.32, 0.61, 0.80, 0.19$)。左側でも S1 から S2、S2 から S3、S3 か

ら S4、S1 から S3、S1 から S4 のすべてで有意な変化はなかった（各々 $p=0.16, 0.31, 0.57, 0.24, 0.26$ ）。平均血圧は起立前 80mmHg 台から起立 4 分後に 70mmHg 台に低下し、起立 10 分後に 60mmHg 台に低下した。心拍は起立前 80/分程度から起立 25 秒後に 100/分に上昇し、起立 1 分後以降は 90/分程度で推移した。

- ・ Section 間の変化量の左右差の検討

患者ごとに左右の S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 の oxy-Hb の値の差を算出し変化量とした（表 6）。左右差を検討したが、S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 のいずれも有意差はなかった（各々 $p=0.75, 0.52, 0.75, 0.94, 0.94$ ）。

2.5. Hyper-response type

- ・ 各 Section 間の検討

oxy-Hb、血圧、心拍の推移を図 13 に示す。oxy-Hb は、左側では S3（中央値 -0.045）から S4（中央値 -0.028）で有意に増加した（ $p<0.01$ ）。S1 から S2、S2 から S3、S1 から S3、S1 から S4 では有意な変化はなかった（各々 $p=0.06, 0.16, 0.46, 0.12$ ）。右側では S1（中央値 -0.001）から S2（中央値 -0.029）、S3（中央値 -0.017）で有意に低下した（各々 $p=0.014, 0.04$ ）。S3 から S4（中央値 -0.003）で有意に上昇した（ $p=0.015$ ）。S1 から S4、S2 から S3 では有意な変化はなかった（各々 $p=0.52, 0.17$ ）。平均血圧は起立前 70mmHg 台から起立 1 分後に 90mmHg

台後半に、起立 8 分後に 110mmHg に上昇した。心拍は起立前 70/分台から起立 25 秒後に 90/分台に上昇し、以降同程度で推移した。

・ Section 間の変化量の左右差の検討

患者ごとに左右の S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 の oxy-Hb の値の差を算出し変化量とした (表 7)。左右差を検討したが、S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 のいずれも有意差はなかった (各々 $p=0.75, 0.46, 0.60, 0.92, 0.92$)。

2.6. Section 間の変化量のサブタイプ間の検討

S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 の oxy-Hb の変化量をサブタイプ間で検討した (表 8)。左側では S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 で有意差はなかった。(各々 $p= 0.67, 0.16, 0.18, 0.57, 0.45$)。右側でも S1-S2、S2-S3、S3-S4、S1-S3、S1-S4 で有意差はなかった (各々 $p=0.91, 0.23, 0.64, 0.94, 0.76$)

5. 考察

5.1. Delayed OH の脳血流変化

Delayed OH では両側で起立 1 分後に低下し、その後は変化しなかった。Delayed OH は起立 3 分後以降に血圧が低下するサブタイプであるが、脳血流は起立 1 分後の時点で低下しており Delayed-OH 患者では脳血流の変化が血圧の変化よりも鋭敏であると考えられた。

左右大脳半球と自律神経機構（血圧、心拍の変動）に関する報告を示す。てんかん患者 5 名を対象に、側頭葉切除術を行う前に術中に島皮質の電気刺激を行ったところ、左島皮質の刺激は心拍数と血圧を低下させ、右島皮質の刺激は心拍数と血圧を上昇させた [33]。てんかん患者 25 名を対象に、アモバルビタールを左右の頸動脈内に投与し片側半球不活化後の心拍数を調べたところ、左半球不活化後の心拍数は増加し、右半球不活化後は減少した。[34]。これらの報告は、左大脳半球は副交感神経作用を、右大脳半球は交感神経作用を優位に調節している可能性を示唆している [35]。また Kamiyama らの報告では POTS の起立試験中の oxy-Hb は左側で右側に比較し有意に低下を認めた [29]。Ishii らは INOH 患者の Rapid recovery の出現は右側で有意に多く、oxy-Hb は左側で有意に低下したと報告している [30]。いずれの報告も左側と比し右側の脳血流が相対的に維持されており、右大脳半球が交感神経を優位に調節している可能性が示唆さ

れる。

本研究の Delayed OH では起立後に低下した両側の oxy-Hb はいずれも起立試験中に改善しなかった。Delayed OH は起立後の心拍出量の低下を末梢血管抵抗の上昇が補えず血圧が下がるサブタイプである [4]。体循環の血圧が低下する以前に脳血流の低下を認めており、脳血流の自動調節能の破綻が生じている可能性が推測された。

5.2. 各サブタイプの起立試験中の oxy-Hb の推移

Kim らは OD 患者 16 例 (INOH 9 例、POTS 3 例、VVS 3 例、Delayed OH 1 例) の検討では、健常児と比し起立直後に oxy-Hb が有意に低下し、Rapid recovery の頻度が低く、起立後 7 分でも低値で推移したと報告している [22]。田中らは OD の体循環と脳循環の関連について、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動態が生じている、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、の 3 つのパターンがあり、INOH と Delayed OH は①、POTS と hyper-response type は②に当てはまる可能性があると報告している [19]。

サブタイプ毎に、oxy-Hb の経時的変化の検討と、Section 間の変化量の左右差の検討の結果、血圧、心拍の経過を踏まえ考察した。

・ mild INOH

INOH は起立後の動脈系の代償機構の破綻により血圧回復が遷延するサブタイプである [4]。田中らの INOH 患者の起立試験中の脳血流変化の検討では、血圧が改善した以降も oxy-Hb の低下が遷延していた [31]。本研究の mild INOH では体循環の血圧が回復した起立 3 分後でも脳血流は低下したままであり、起立 8 分後で脳血流が改善した。体循環の血圧回復から脳血流の回復までには時間を要した。血圧低下のみが脳血流低下に関与しているとするると起立 3 分後の脳血流は改善しているはずだが、起立 3 分後の脳血流は改善せず、mild INOH の脳血流低下には、血圧低下と脳血流の自動調節能の破綻が関与している可能性が考えられた。また脳血流の改善が右で有意であったことについて、交感神経系を優位に調節し得る右脳の脳血流を維持し、血圧を上昇させる代償作用が生じたと考えられた。

・ severe INOH

起立後に両側の脳血流は徐々に低下し、起立 3 分後では安静時と比べ両側で有意に低下した。平均血圧は起立前の 70mmHg 台から、起立後に 60mmHg 台に低下し起立試験中に回復せず severe INOH の脳血流低下には、起立後の血圧低下と脳血流の自動調節能の破綻の両方が関与している可能性が考えられた。また右側の脳血流が改善しないことで交感神経系が亢進せず、その結果として血圧

低下が遷延した可能性が考えられた。

・ POTS

POTS は起立により静脈血が過剰に下方移動し、静脈還流量の減少、心拍出量の減少を心拍数増多で代償するため頻脈のみを呈するサブタイプであり、起立3分後以降に心拍増加を呈する [4]。本研究では、起立 25 秒後で両側の脳血流が低下し、起立前に 70mmHg 程度だった平均血圧は起立後 25 秒の時点で臥位と同程度であり、以降 80mmHg 台で経過した。POTS では脳血流低下に血圧の低下は関与せず、脳血管の収縮により脳血流が低下したという病態が推測された。

Kamiyama らは、POTS 患者の起立試験中の脳血流変化について、左側で有意に低下し、右側の脳血流が保たれることで交感神経系が亢進し頻脈を呈している可能性を提唱している [29]。自験例でも起立 3 分後で脳血流は右優位となっており、相対的に交感神経亢進状態であった可能性が考えられた。

・ Delayed OH

起立後に脳血流は低下しなかったが低下傾向にあり、これは体循環の血圧低下より早期に生じた。研究 1) の Delayed OH (n=23) では安静時から起立 1 分後に両側 oxy-Hb が有意に低下し、両側とも改善しなかった。安静時を、研究 1) では oxy-Hb の変動の少ない点を個々に選択し、本検討では一律に安静臥位 8 分後から 1 分間に設定した。研究 1) のように oxy-Hb 変動の少ない点を個々に選

採する利点は、oxy-Hb の変動が少なく安定した値を測定できることであり、欠点は安静臥位になったことで一時的に増加した脳血流がまだ十分に低下していない状態を測定している可能性があることである。一方、安静時を一律に安静臥位 8 分後から 1 分間に設定する利点は、安静臥位になることで一時的に増加した oxy-Hb の値が十分に低下している状態を観察できることで、欠点は oxy-Hb が変動している可能性があることである。NIRS で測定されるのは oxy-Hb の濃度変化で、脳血流そのものではないが、脳血流を反映するとされている [28]。研究 1) の安静時と本検討の安静区間では、本検討の方が oxy-Hb が低値であった可能性があり、そのため起立で低下した oxy-Hb との検討で結果が異なった可能性が考えられた。安静時を研究 1) のように変動の少ない点を個々に選択する場合と、本検討のように一律に臥位 8 分後から 1 分間を選択する場合は結果が異なることがわかった。研究 1) と本検討の安静時の設定方法はいずれも利点、欠点が考えられる。安静時の選択の規定はなく、どのような安静区間を設定するのが適切か検討を要する。

- Hyper-response type

Hyper-response type では起立前に 70mmHg 台だった平均血圧は起立後に 100-110mmHg 程度で推移した。起立後の血圧の上昇にもかかわらず脳血流は低下、または低下する傾向にあり、脳血流の自動調節能が破綻している可能性が考え

られた。

5.3. 各 Section 間における変化量のサブタイプ間の検討

各 Section 間における変化量をサブタイプ間で検討したが有意差を認めなかった。OD 患者の起立試験中の脳血流変化はいずれのサブタイプでも起立後に低下または低下する傾向にあった。しかし、このような経過をとる中でも前述のようにサブタイプによる特徴を認めていた。

本研究は、研究 1) ではこれまで明らかにされていなかった起立性調節障害のサブタイプである Delayed OH の起立試験中の脳血流変化を検討した。体循環の血圧が保たれている起立 3 分未満ですでに脳血流は低下しており、脳血流の低下が血圧の低下に先行することを明らかにした。

研究 2) ではいずれのサブタイプも起立試験中の脳血流は低下、または低下する傾向にあった。小児期発症 OD 患者では脳血流の自動調節能の破綻が生じている可能性が考えられた。mild INOH や POTS で脳血流の左右差を認めた。右前頭皮質、特に前頭前野は、主に否定的な感情の状態に活性化されることが知られている [35]。OD 患者では心理・社会的ストレスが発症、増悪に関与している。mild INOH や POTS で脳血流の左右差が生じた原因として、対象患者が日常的にストレスに晒され右前頭前野の脳血管が拡張、血流が増加しており、左側と比較

し右側では脳血管が収縮しにくい状態である可能性も考えられた。

脳梗塞後遺症に用いられる脳循環代謝改善薬のイブジラストは PDE を阻害し cAMP および cGMP の濃度を増加させることにより血管拡張作用や血小板凝集抑制作用などを示し、その結果脳循環障害を改善すると考えられている [36]。小児期発症 OD では、既存の治療で改善に乏しい場合、いずれのサブタイプでもイブジラストで脳血管を拡張させ脳血流を増加させることで症状が改善する可能性が考えられる。イブジラストは体循環の血圧を低下させうるので、Delayed OH や INOH など血圧低下が主に関与するサブタイプでは、既存治療で体循環の血圧が保たれていることが前提になる。既存治療で改善を認めない OD では、体循環の血圧が保たれている例ではイブジラストで脳血管を拡張させ脳血流を増加させることで症状改善に役立つ可能性が考えられた。

5.4. 本研究の限界

本研究の限界として、小児期発症 OD 患者の起立試験中の脳血流変化が健常者と異なることを前提にしており、健常コントロールが存在しないことがあげられる。今後、健常コントロールとの比較を含めた検討を要する。

Hyper-response type と同様に近年提唱された脳血流低下型は起立試験中に血圧、心拍数は異常をみとめないが oxy-Hb が $4\mu\text{mol/L}$ 以上低下するものとされている

[14]。当施設で使用している Pocket NIRS Duo は測定開始時の Hb 濃度をゼロとし、測定開始後の Hb 濃度変化を任意単位 (a.u.) で表示しているため脳血流低下型の診断ができない。今後 oxy-Hb を定量化した機器を用いて脳血流低下型を含めた検討を要する。また、本研究は NIRS の測定プローブを左右前頭部のみに装着しており、必ずしも大脳半球全体の脳血流を反映していない。

研究 1) Delayed OH (n=23) と研究 2) Delayed OH (n=6) で結果が異なった理由として、安静時の設定方法以外に研究 2) の症例数が少ないため統計学的パワーにかける可能性が考えられた。同様に、研究 2) のサブタイプ間の比較でも Delayed OH (n=6) や Hyper-response type (n=5) の症例数が少なかったことで統計学的有意差が生じなかった可能性が考えられた。

6. まとめ

小児期発症 OD 患者における起立試験中の脳血流変化を検討した。Delayed OH では脳血流の変化が血圧の変化よりも鋭敏であった。小児期発症 OD 患者の起立試験中の脳血流変化はサブタイプによる特徴があるものの、いずれも起立後に低下、または低下する傾向にあり、脳血流の自動調節能が破綻している可能性が示唆された。

【謝辞】

本研究の機会を与えてくださり、終始親身なご指導、ご鞭撻を賜りました、
日本大学医学部小児科学系小児科学分野 谷ヶ崎博准教授に謹んで感謝の意を
表します。また本研究の遂行にあたり、親身なご指導、貴重な御助言を賜りま
した日本大学医学部小児科学系小児科学分野 森岡一朗教授に心より感謝申し
上げます。

本研究の臨床情報の取得にあたりご協力いただきました日本大学医学部小児
科学系小児科学分野の先生方皆様に深く感謝申し上げます。

【表】

表 1. 健常学童における起立後の血圧回復時間と、臥位と比較した起立 3 分後の血圧、心拍の増加量

年齢(歳)	血圧回復時間(秒)	収縮期血圧(%)	平均血圧(%)	心拍(%)
7-9	14.3±4.2	1.7±7.6	6.3±9.4	14±10
10-12	14.5±4.0	5.8±8.3	10.8±7.9	24±10
13-15	17.8±3.0	5.9±9.7	10.7±5.3	25±13
16-18	17.4±3.7	2.5±12.4	11.9±6.5	21±13

(文献 13 より引用)

表 2. Delayed OH における各 Term 間の変化量の左右差

	左側	右側	p
T1-T2	-0.048 (-0.162 - 0.079)	-0.031 (-0.149 - 0.118)	0.27
T2-T3	0.004 (-0.080 - 0.060)	0.004 (-0.020 - 0.058)	0.83
T3-T4	0.000 (-0.095 - 0.028)	-0.002 (-0.036 - 0.036)	0.85
T1-T3	-0.044 (-0.172 - 0.092)	-0.021 (-0.145 - 0.128)	0.26
T1-T4	-0.040 (-0.267 - 0.092)	-0.020 (-0.164 - 0.112)	0.25

上段:中央値、下段:(最小値 - 最大値)

Wilcoxon 検定による p 値を示す。

表 3. 各 Section 間の変化量の左右差の検討 (mild INOH)

	左側	右側	p
S1-S2	-0.053 (-0.249 - 0.115)	-0.033 (-0.123 - 0.115)	0.04
S2-S3	0.004 (-0.095 - 0.047)	0.001 (-0.061 - 0.061)	0.95
S3-S4	0.021 (-0.035 - 0.083)	0.019 (-0.063 - 0.116)	0.71
S1-S3	-0.053 (-0.245 - 0.145)	-0.029 (-0.120 - 0.138)	0.08
S1-S4	-0.020 (-0.255 - 0.185)	-0.005 (-0.133 - 0.157)	0.17

上段: 中央値、下段: (最小値 - 最大値)

Wilcoxon 検定による p 値を示す。

表 4. 各 Section 間の変化量の左右差の検討 (severe INOH)

	左側	右側	p
S1-S2	-0.038 (-0.321 - 0.148)	-0.031 (-0.157 - 0.163)	0.71
S2-S3	-0.012 (-0.096 - 0.049)	-0.006 (-0.045 - 0.032)	0.88
S3-S4	-0.002 (-0.017 - 0.039)	0.003 (-0.048 - 0.061)	0.44
S1-S3	-0.033 (-0.272 - 0.082)	-0.021 (-0.161 - 0.119)	0.64
S1-S4	-0.044 (-0.289 - 0.119)	-0.019 (-0.168 - 0.678)	0.68

上段:中央値、下段:(最小値 - 最大値)

Wilcoxon 検定による p 値を示す。

表 5. 各 Section 間の変化量の左右差の検討 (POTS)

	左側	右側	p
S1-S2	-0.053 (-0.358 - 0.126)	-0.036 (-0.188 - 0.117)	0.07
S2-S3	-0.001 (-0.068 - 0.093)	0.006 (-0.072 - 0.063)	0.24
S3-S4	0.019 (-0.036 - 0.116)	0.020 (-0.043 - 0.098)	0.85
S1-S3	-0.059 (-0.373 - 0.075)	-0.028 (-0.198 - 0.064)	0.03
S1-S4	-0.037 (-0.381 - 0.155)	-0.016 (-0.215 - 0.125)	0.045

上段:中央値、下段:(最小値 - 最大値)

Wilcoxon 検定による p 値を示す。

表 6. 各 Section 間の変化量の左右差の検討 (Delayed OH)

	左側	右側	p
S1-S2	-0.023 (-0.117 - 0.098)	-0.018 (-0.102 - 0.010)	0.75
S2-S3	0.012 (-0.083 - 0.038)	0.018 (-0.015 - 0.024)	0.52
S3-S4	0.015 (-0.012 - 0.072)	0.004 (-0.014 - 0.057)	0.75
S1-S3	-0.011 (-0.143 - 0.046)	-0.015 (-0.107 - 0.034)	0.94
S1-S4	0.004 (-0.096 - 0.043)	-0.020 (-0.079 - 0.060)	0.94

上段:中央値、下段:(最小値 - 最大値)

Wilcoxon 検定による p 値を示す。

表 7. 各 Section 間の変化量の左右差の検討 (Hyper-response type)

	左側	右側	p
S1-S2	-0.062 (-0.115 - -0.006)	-0.027 (-0.068 - -0.019)	0.75
S2-S3	0.022 (-0.013 - 0.060)	0.016 (-0.004 - 0.037)	0.46
S3-S4	0.017 (0.012 - 0.025)	0.012 (0.009 - 0.031)	0.60
S1-S3	-0.024 (-0.104 - 0.016)	-0.030 (-0.053 - -0.002)	0.92
S1-S4	-0.007 (-0.085 - 0.040)	-0.018 (-0.044 - 0.029)	0.92

上段:中央値、下段:(最小値 - 最大値)

Wilcoxon 検定による p 値を示す。

表 8. 各 Section 間における変化量のサブタイプ間の検討

		mild INOH	severe INOH	POTS	Delayed OH	Hyper-response type	p
左側	S1-S2	-0.053	-0.038	-0.053	-0.023	-0.062	0.67
		(-0.249 - 0.115)	(-0.321 - 0.148)	(-0.358 - 0.126)	(-0.117 - 0.098)	(-0.115 - -0.006)	
	S2-S3	0.004	-0.012	-0.001	0.012	0.022	0.16
		(-0.095 - 0.047)	(-0.096 - 0.049)	(-0.068 - 0.093)	(-0.083 - 0.038)	(-0.013 - 0.060)	
	S3-S4	0.021	-0.002	0.019	0.015	0.017	0.18
		(-0.035 - 0.083)	(-0.017 - 0.039)	(-0.036 - 0.116)	(-0.012 - 0.072)	(0.012 - 0.025)	
	S1-S3	-0.053	-0.033	-0.059	-0.011	-0.024	0.57
		(-0.245 - 0.145)	(-0.272 - 0.082)	(-0.373 - 0.075)	(-0.143 - 0.046)	(-0.104 - 0.016)	
	S1-S4	-0.02	-0.044	-0.037	0.004	-0.007	0.45
		(-0.255 - 0.185)	(-0.289 - 0.119)	(-0.381 - 0.155)	(-0.096 - 0.043)	(-0.085 - 0.040)	
右側	S1-S2	-0.033	-0.031	-0.036	-0.018	-0.027	0.91
		(-0.123 - 0.115)	(-0.157 - 0.163)	(-0.188 - 0.117)	(-0.102 - 0.010)	(-0.068 - -0.019)	
	S2-S3	0.001	-0.006	0.006	0.018	0.016	0.23
		(-0.061 - 0.061)	(-0.045 - 0.032)	(-0.072 - 0.063)	(-0.015 - 0.024)	(-0.004 - 0.037)	
	S3-S4	0.019	0.003	0.02	0.004	0.012	0.64
		(-0.063 - 0.116)	(-0.048 - 0.061)	(-0.043 - 0.098)	(-0.014 - 0.057)	(0.009 - 0.031)	
	S1-S3	-0.029	-0.021	-0.028	-0.015	-0.03	0.94
		(-0.120 - 0.138)	(-0.161 - 0.119)	(-0.198 - 0.064)	(-0.107 - 0.034)	(-0.053 - -0.002)	
	S1-S4	-0.005	-0.019	-0.016	-0.02	-0.018	0.76
		(-0.133 - 0.157)	(-0.168 - 0.678)	(-0.215 - 0.125)	(-0.079 - 0.060)	(-0.044 - 0.029)	

上段:中央値、下段:(最小値 - 最大値)

Kruskal-Wallis 検定による p 値を示す。

【図】

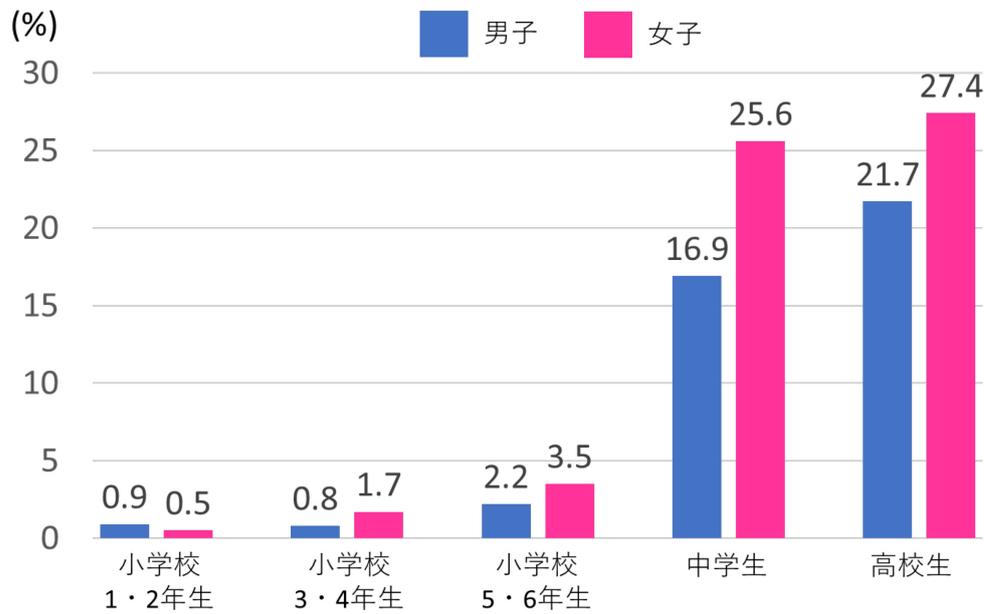


図 1. 我が国の小児の問診項目による OD の陽性率

(文献 7 を元に作成)

OD は小学生ではまれだが中学生以降で増加する。

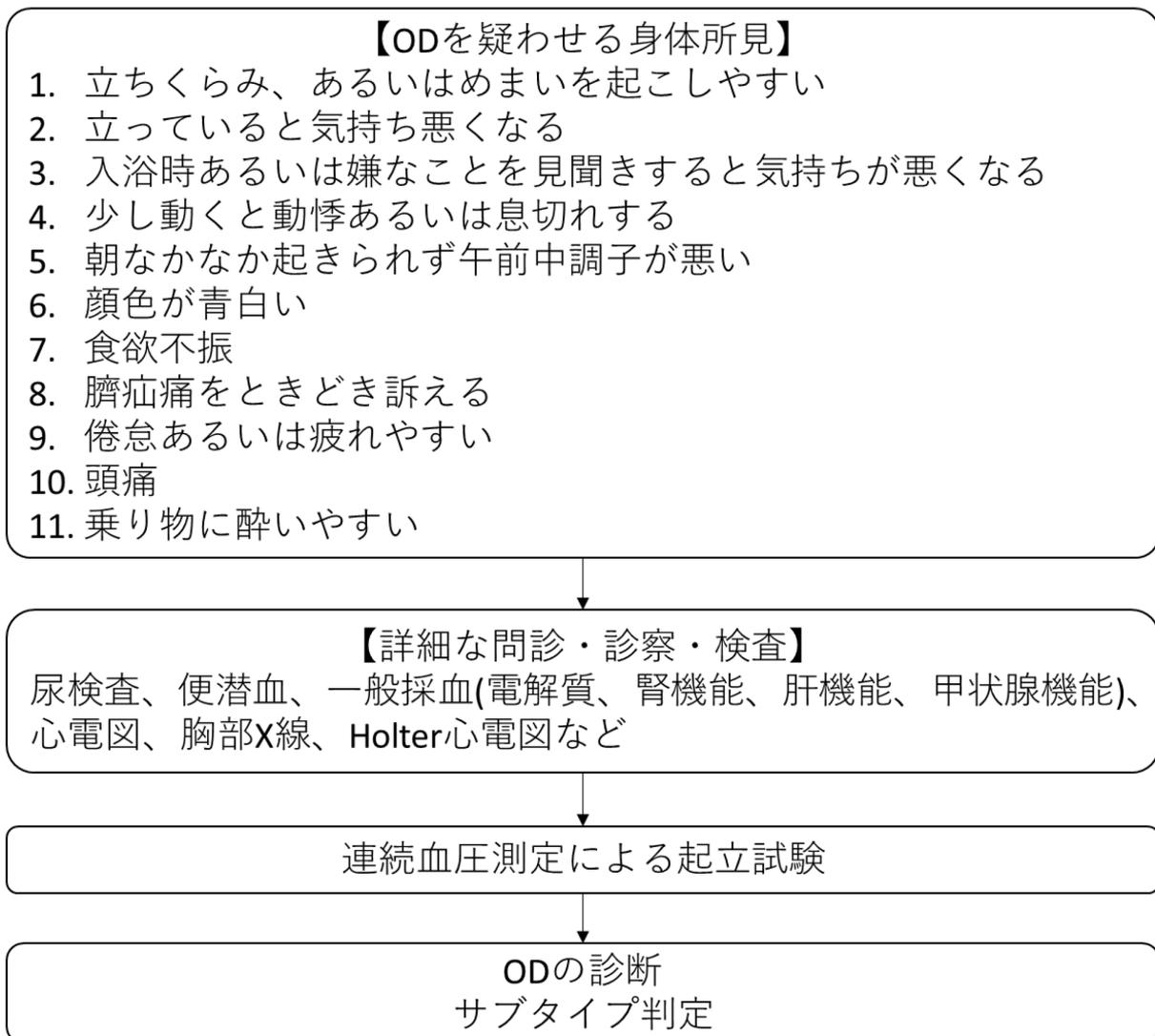


図 2. OD 診断のアルゴリズム

(文献 4 を元に作成)

小児起立性調節障害診断・治療ガイドラインによる OD の診断のアルゴリズムを示す。OD の身体症状項目が 3 項目以上あてはまる、または 2 項目であっても OD を強く疑う場合は、詳細な問診や診察を行い、基礎疾患(貧血や甲状腺機能異常、摂食障害、不整脈)を鑑別する。基礎疾患を認めない場合は、起立試験を施行し OD の有無を判断する。起立試験中の血圧や脈拍数の変動によりサブタイプ判定も同時に施行する。

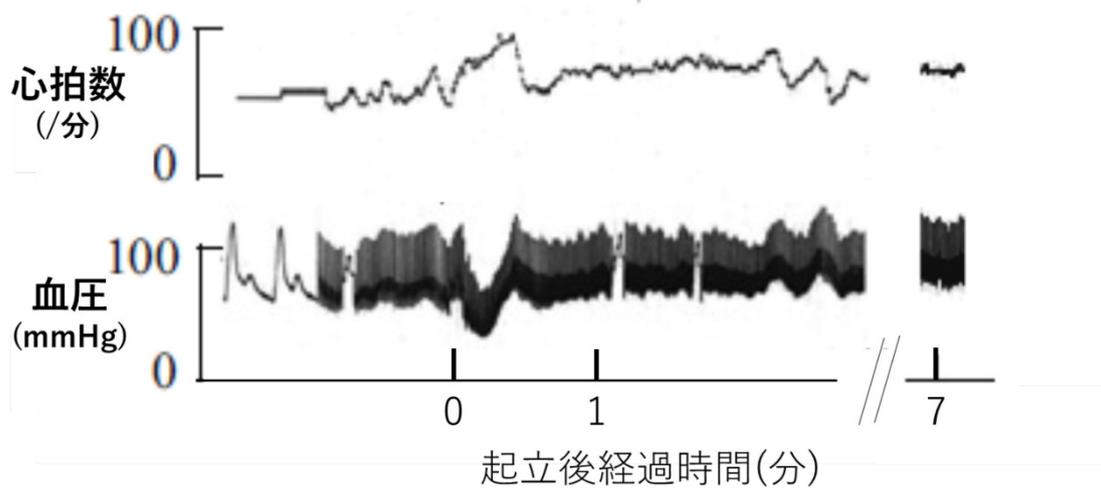


図 3. 健常児の起立後の血圧、心拍数の推移

(文献 4 から引用)

起立直後に一過性の血圧低下、頻脈を生じるが、直ちに回復する。

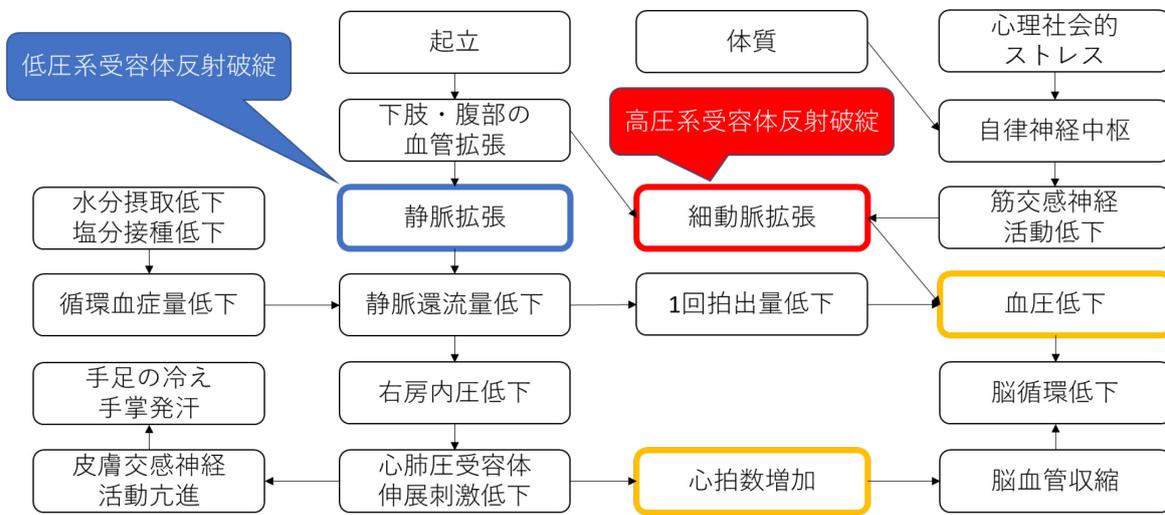


図 4. 起立時の循環動態と OD の発症機序

(文献 16 を元に作成)

OD の発症機序を示す。起立動作のような短時間に生じる血圧変動に対しては、主に 2 つの自律神経反射機構(低圧系と高圧系の圧受容体反射)が働く。低圧系受容体は心房、大静脈に存在し、静脈血液容量の変化を感知し起立時に容量血管(静脈系)を収縮させる。この機構が破綻すると静脈還流量の低下から心拍出量の低下、頻脈を来す。高圧系受容体は頸動脈洞、大動脈に存在し、動脈内圧の変化を感知し起立時には抵抗血管(動脈系)を収縮させる。この機構が破綻すると末梢血管抵抗が低下し血圧低下を来す。また、筋肉(特に下肢)が減少すると筋ポンプ作用が低下し、重力により腹部、下肢に血液が貯留し静脈還流量が減少する。起立試験で把握できるものは血圧と心拍数の変化のみで、脳血流は測定されていない。

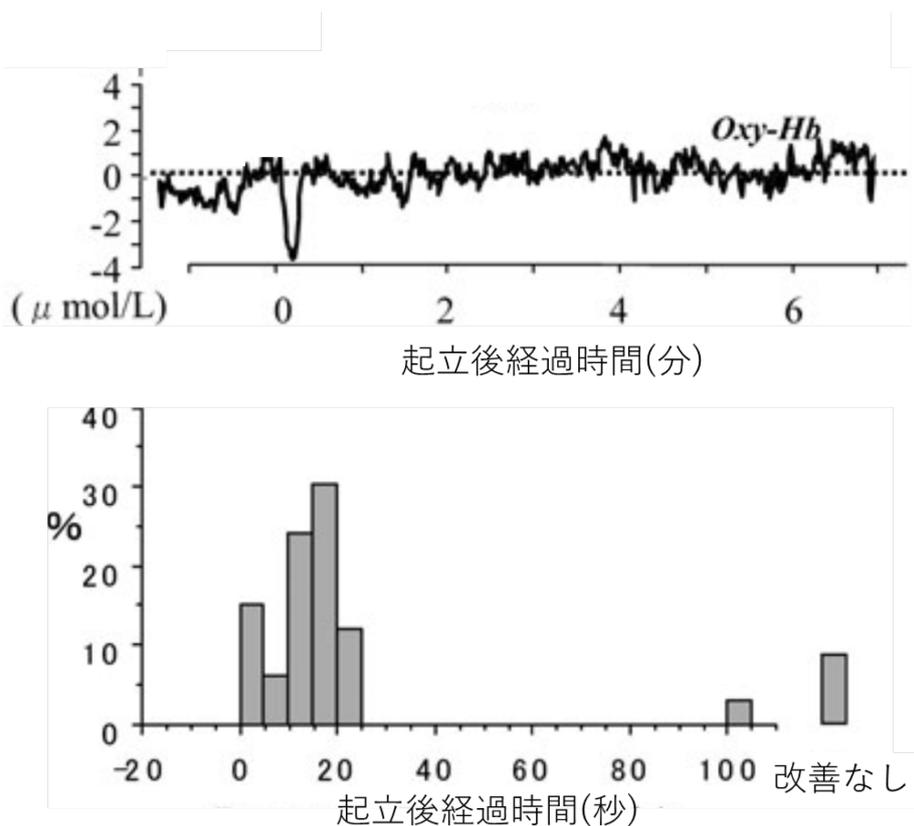
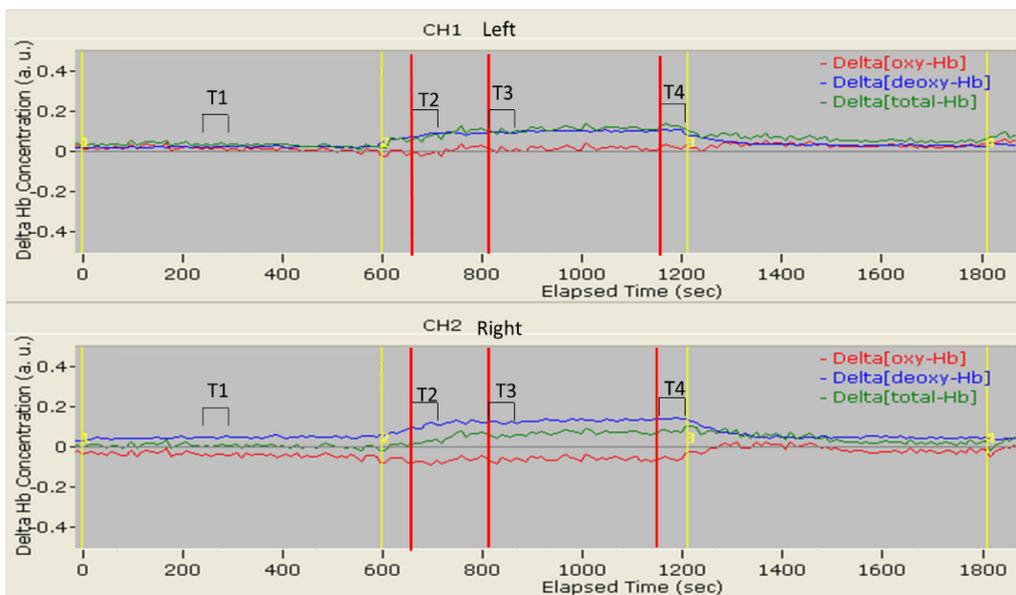
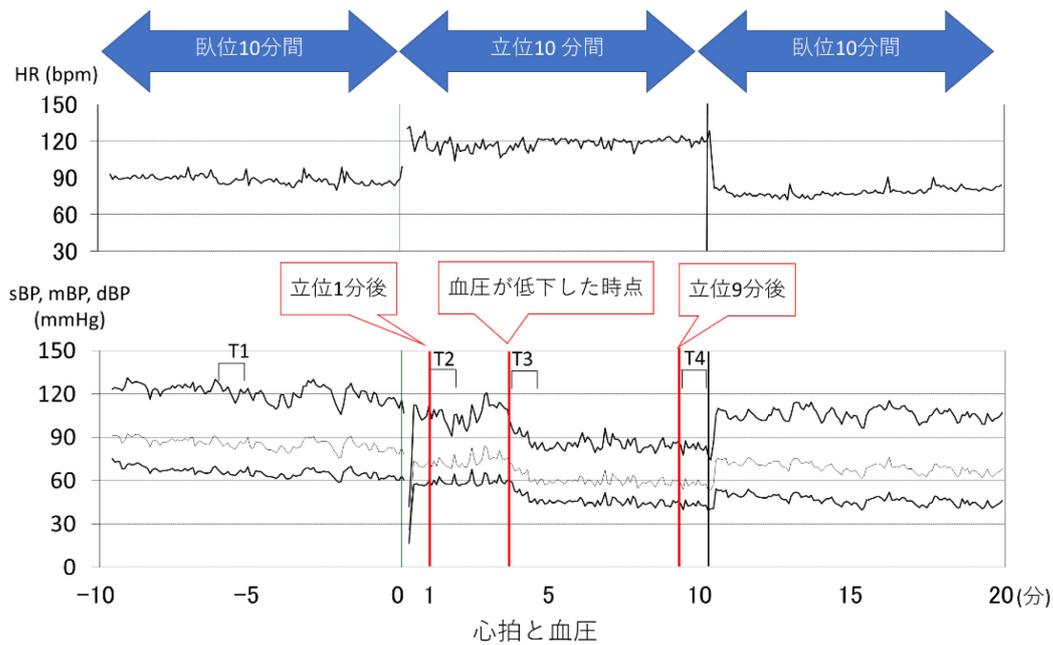


図 5. 健常児の起立後の oxy-Hb の経過（上段）と回復に要した時間（下段）

（文献 26 から引用）

起立により一過性に低下した oxy-Hb は速やかに回復し、回復に要した時間は多くが 25 秒以内だった。



NIRS画面

図 6. Delayed OH 患者（14 歳女子）の血压、心拍の経過と NIRS 画面

（文献 32 から引用）

- ・ Term1 (T1) : 安静臥位中の oxy-Hb の変動が少ない安定した区間を個々に選択した。
- ・ Term2 (T2) : 起立 1 分後の点から 1 分間。
- ・ Term3 (T3) : 起立 3 分以降、血压が低下した時点を個々に選択し、この時点から 1 分間とした。
- ・ Term4 (T4) : 起立 9 分後の時点から 1 分間を設定した。

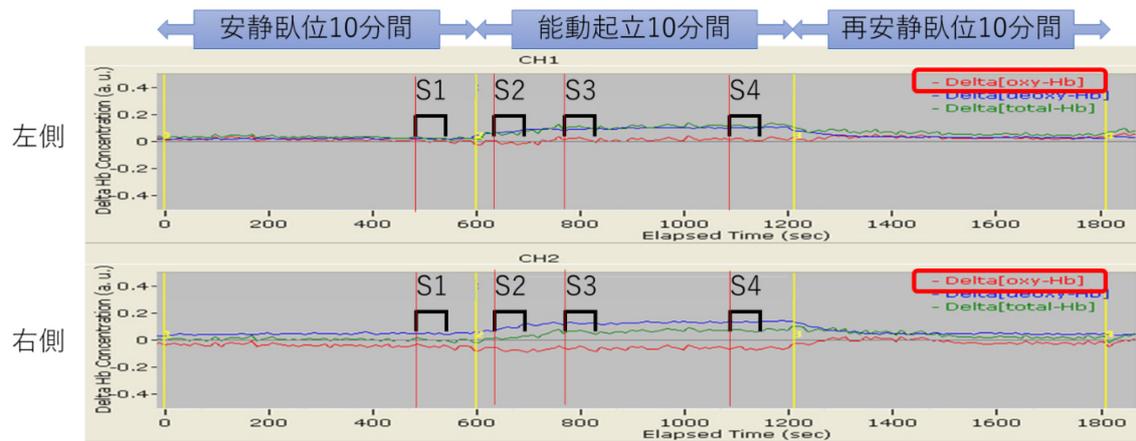


図 7. 起立試験中の NIRS 画面

各区間は以下の時点から 1 分間。

- Section1 (S1) : 安静臥位 8 分後
- Section2 (S2) : 能動起立 25 秒後
- Section3 (S3) : 能動起立 3 分後
- Section4 (S4) : 能動起立 8 分後

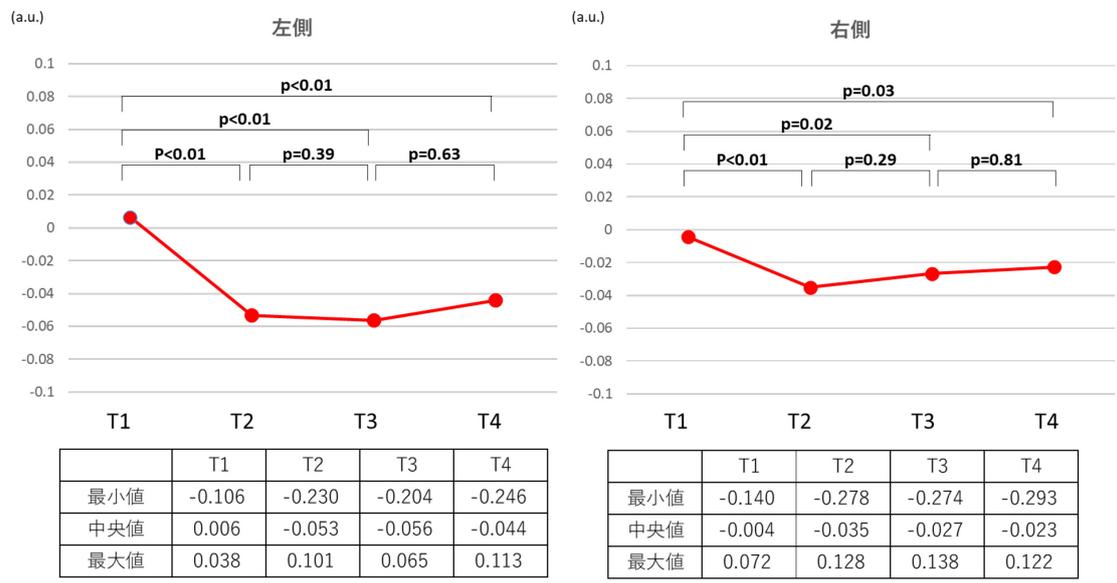


図 8. Delayed OH(n=23)の oxy-Hb の推移
 各 Term の oxy-Hb の中央値を赤線で示す。
 Wilcoxon の符号付順位検定の p 値を示す。

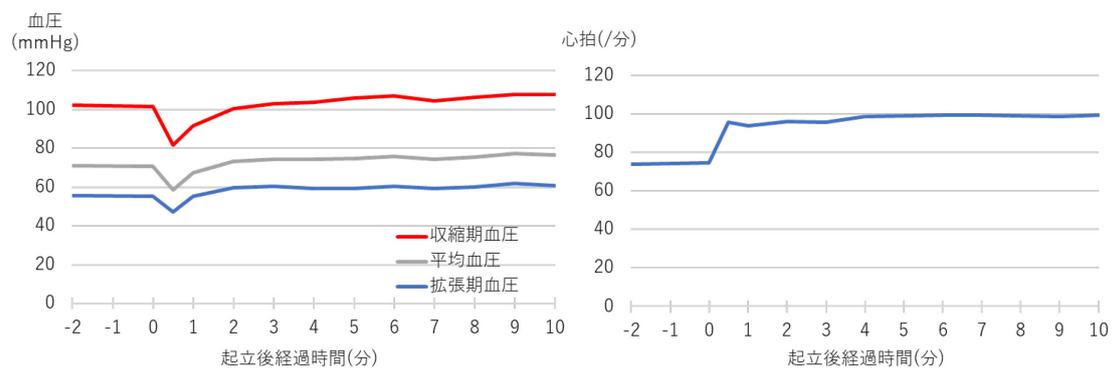
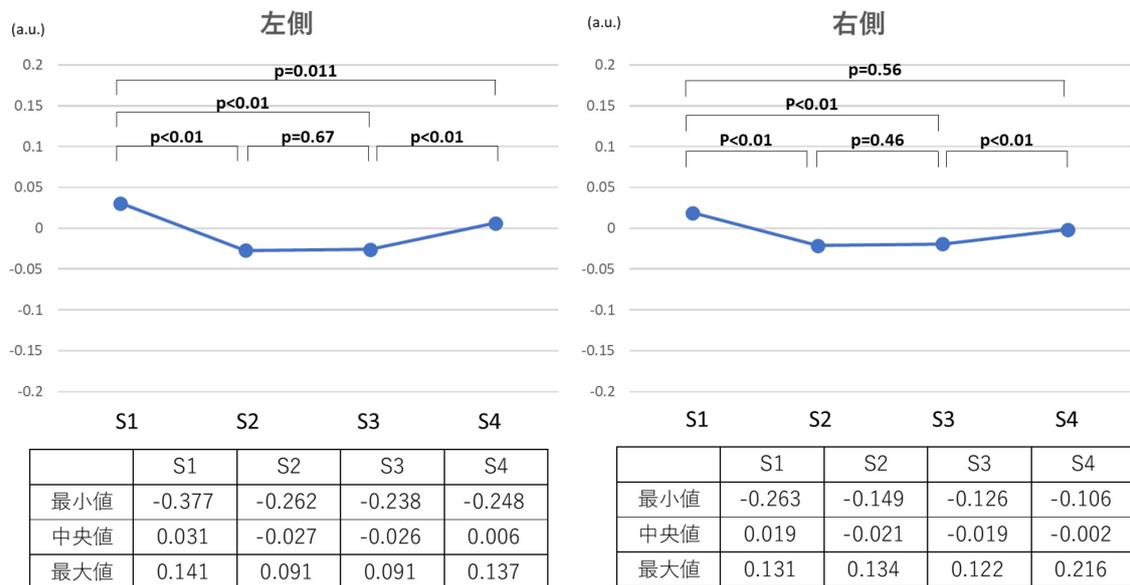


図 9. mild INOH の oxy-Hb (上段) と血圧、心拍 (下段) の推移
 各 Section の oxy-Hb の中央値を青線で示す。
 Wilcoxon の符号付順位検定の p 値を示す。

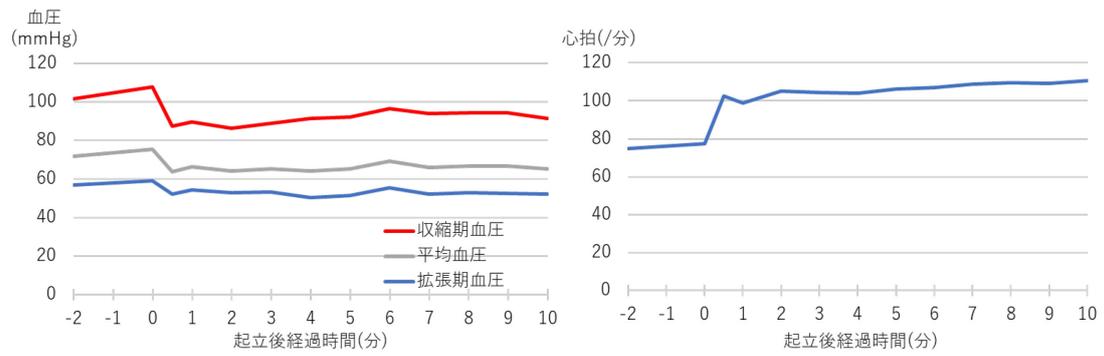
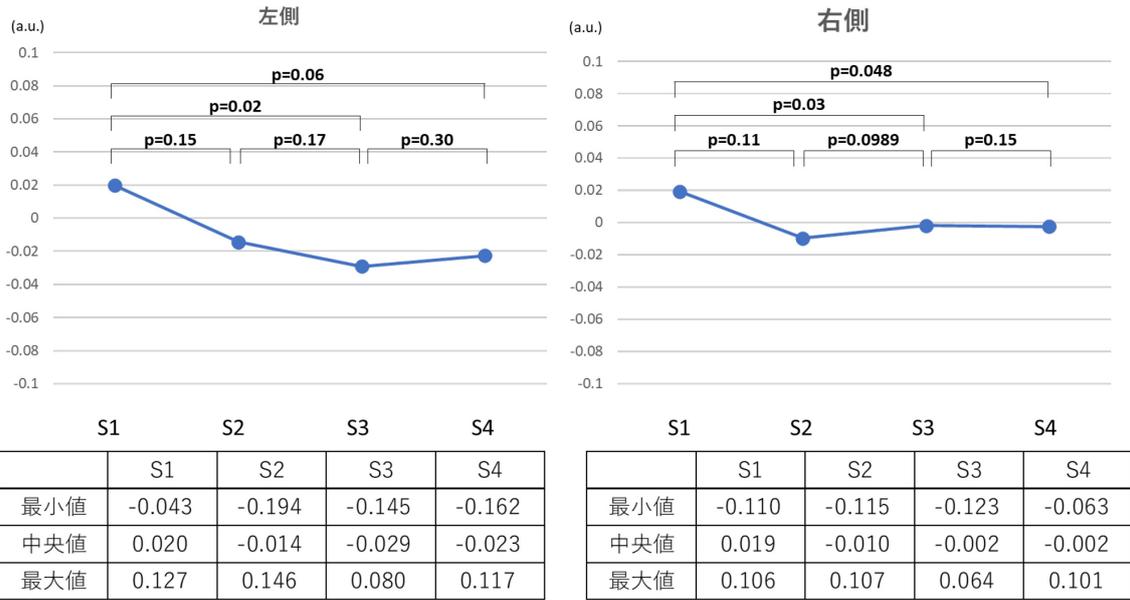
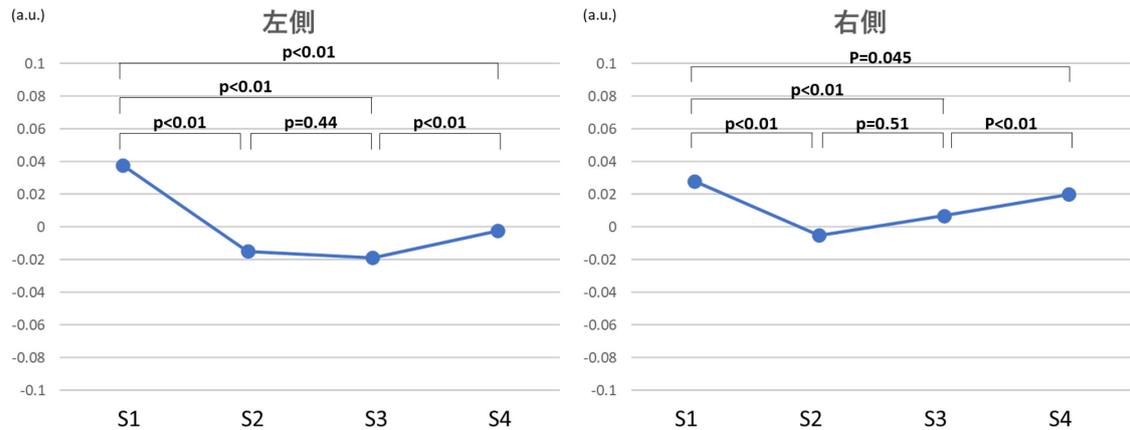


図 10. severe INOH の oxy-Hb (上段) と血圧、心拍 (下段) の推移

各 Section の oxy-Hb の中央値を青線で示す。

Wilcoxon の符号付順位検定の p 値を示す



	S1	S2	S3	S4
最小値	-0.156	-0.305	-0.357	-0.337
中央値	0.038	-0.015	-0.019	-0.002
最大値	0.179	0.134	0.178	0.213

	S1	S2	S3	S4
最小値	-0.107	-0.267	-0.290	-0.266
中央値	0.028	-0.005	0.007	0.020
最大値	0.180	0.129	0.182	0.224

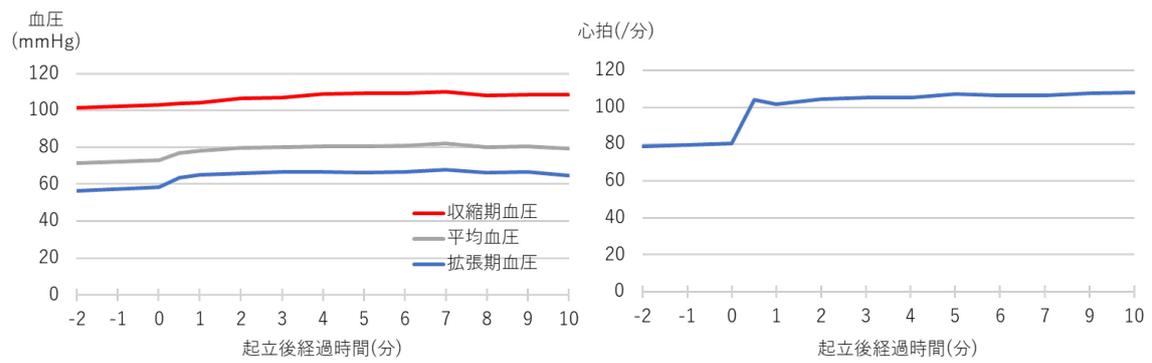
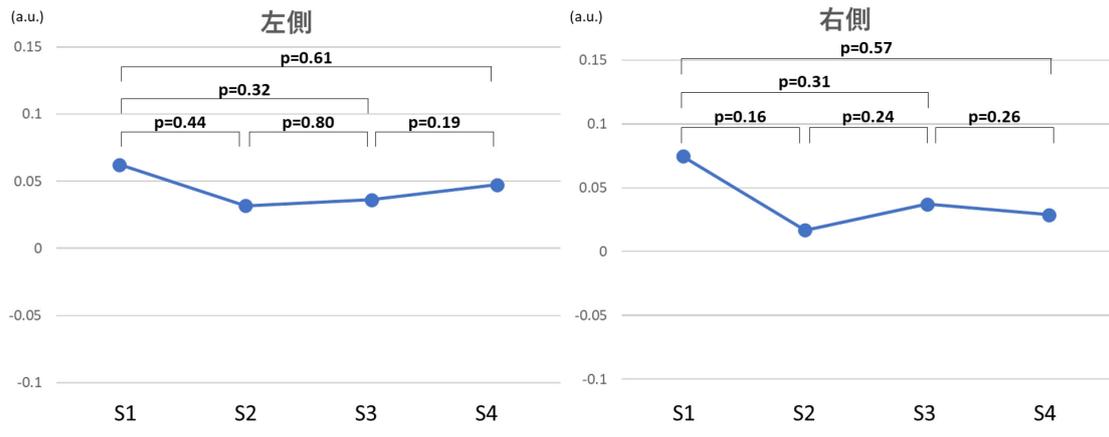


図 11. POTS の oxy-Hb (上段) と血圧、心拍 (下段) の推移

各 Section の oxy-Hb の中央値を青線で示す。

Wilcoxon の符号付順位検定の p 値を示す



	S1	S2	S3	S4
最小値	0.005	-0.048	-0.073	-0.042
中央値	0.062	0.032	0.036	0.047
最大値	0.111	0.105	0.099	0.116

	S1	S2	S3	S4
最小値	-0.003	-0.019	-0.029	0.006
中央値	0.075	0.017	0.037	0.029
最大値	0.095	0.105	0.121	0.155

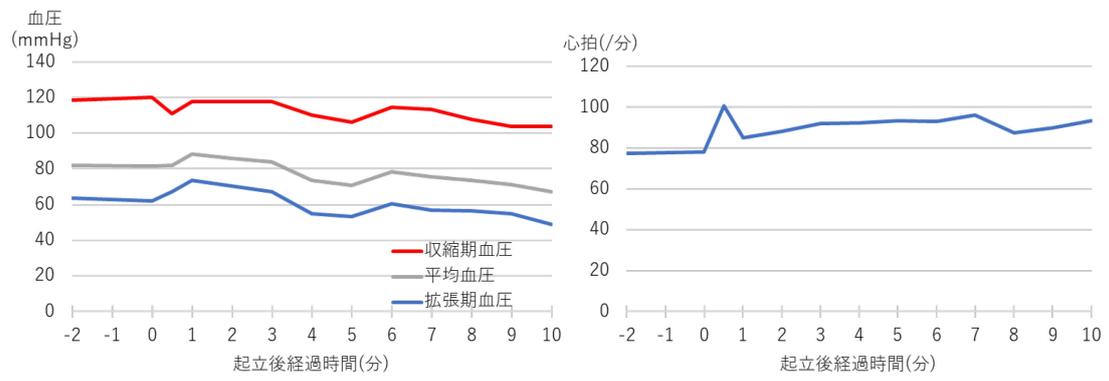


図 12. Delayed OH の oxy-Hb (上段) と血圧、心拍 (下段) の推移
 各 Section の oxy-Hb の中央値を青線で示す。
 Wilcoxon の符号付順位検定の p 値を示す

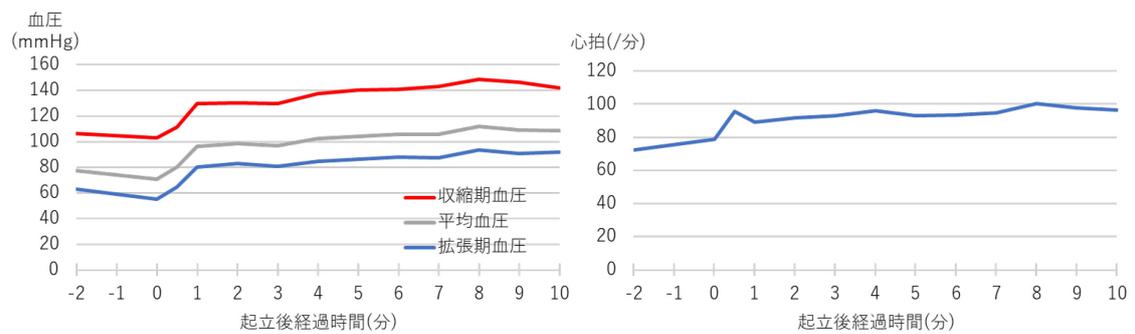
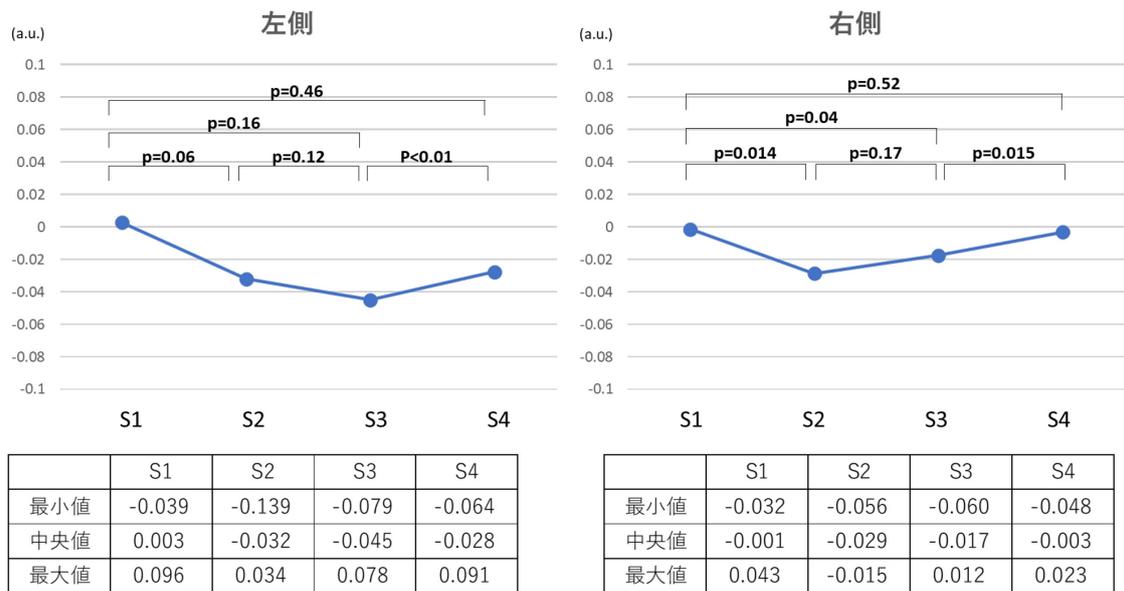


図 13 Hyper-response type の oxy-Hb (上段) と血圧、心拍 (下段) の推移
 各 Section の oxy-Hb の中央値を青線で示す。
 Wilcoxon の符号付順位検定の p 値を示す

引用文献

- 1) Bruck K, Oltmann D. Diagnosis and therapy of orthostatic regulatory dysfunction in children; examination of the preparation carnigen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1957; 105: 7-12.
- 2) Okuni M. Orthostatic dysregulation in childhood with special reference to the standing electrocardiogram. *Jpn Circ J.* 1963; 27: 200-204.
- 3) 数間紀夫. 小児科領域における起立性調節障害について. *神経治療.* 2015; 32: 351-356.
- 4) 日本小児心身医学会（編）. 小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン. 小児心身医学会ガイドライン集（改定第2版）—日常診療に活かす5つのガイドライン. 南江堂, 東京, 2015: 25-85.
- 5) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* 2009; 51: 169-179.
- 6) 起立性調節障害ワーキンググループ. 専門医向け 小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン. *児心身誌.* 2012; 21: 191-214.
- 7) 日本学校保健会. 児童生徒の健康状態サーベイランス報告書. 日本学校保健会 2012.
- 8) 藤田之彦. 不登校を伴う起立性調節障害 —小心臓と POTS の解析—. *子の心*

- とからだ. 2016; 24: 399-403.
- 9) 阿部忠良, 大国真彦. 起立性調節障害(OD)と small heart との関係について. 自律神経. 1976; 13: 131-137.
- 10) Master, A.M. Neurocirculatory asthenia due to small heart. Med. Clin, North Am. 1944; 28: 577-588.
- 11) 田中英高, 松島礼子. 起立性調節障害. 起立性低血圧の基礎と臨床. 新興医学出版社, 東京. 2006; 150-174.
- 12) Matsushima R, Tanaka H, Tamai H. Comparison of the active standing test and head-up-tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. Cli. Auton. Res. 2004; 14: 376-384.
- 13) Yamaguchi H, Tanaka H, Adachi K, et al. Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to active standing in Japanese children. Acta Paediatr. 1996; 85: 577-583.
- 14) 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.
- 15) 藤田之彦. 起立性調節障害を振り返る. 小児保健研究. 2020; 79: 197-203.
- 16) Tanaka H. Vertigo in children; with special reference to orthostatic dysregulation. Equilibrium Res. 2012; 71: 53-60.
- 17) Bevegard BS, Holmgren A, Jonsson B. The effect of body position on the circulation

- at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiol Scand.* 1960; 49: 279-298.
- 18) Blomqvist CG. Orthostatic hypotension. *Cardiology.* JB Lippincott Co. 1991; 1129-1143.
- 19) 田中英高. 起立直後性低血圧 — 小児期に特徴的な起立性低血圧 —. *自律神経.* 2004; 41: 51-57.
- 20) 木野 稔, 小島崇嗣, 小林陽之助. 起立性調節障害における血中カテコラミン・エンドセリン動態と下大静脈径. *自律神経.* 1996; 33: 306-311.
- 21) 内山 聖, 起立性調節障害小児における血症カテコラミン濃度の動態. *日児誌* 1987; 91: 1327-1332.
- 22) Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological Reviews.* 1959; 39:183-238.
- 23) Sergio F, Angelo S, Kristen T, et al. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics.* 2016; 3: 031411.
- 24) Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. The lower limit of cerebral autoregulation in children during sevoflurane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 307-312.
- 25) Udomphorn Y, Armstead WM, Vavilala MS. Cerebral blood flow and autoregulation

- after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Neurol*. 2008; 38: 225-234.
- 26) Kim Y, Tanaka H, Takaya R, et al. Quantitative study on cerebral blood volume determined by a near-infrared spectroscopy during postural change in children. *Acta Paediatrica*. 2009; 98: 466-471.
- 27) Hayashida K, Nishioeda Y, Hirose Y, et al. Maladaptation of vascular response in frontal area of patients with orthostatic hypotension. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1-4.
- 28) Hoshi Y. Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*. 2003; 40: 511–520.
- 29) Kamiyama Y, Fujita Y, Fuchigami T, et al. Asymmetrical changes in cerebral blood oxygenation induced by an active standing test in children with postural tachycardia syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 812: 271-278.
- 30) Ishii W, Fujita Y, Kawaguchi T, et al. Cerebral autoregulation during active standing test in juvenile patients with instantaneous orthostatic hypotension. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1232: 77-83.
- 31) Tanaka H, Matsushima R, Tamai H, et al. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J. Pediatr*. 2002; 140: 412-417.
- 32) Kawaguchi T, Fujita Y, Ishii W, et al. Cerebral blood oxygenation changes in juvenile

- patients with delayed orthostatic hypotension during an active standing test. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1232: 85-90.
- 33) Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin J.P, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992; 42: 1727–1732.
- 34) Zamrini EY, Meador KJ, D W Loring, et al. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology.* 1990; 40: 1408-1411.
- 35) Tanida M, Sakatani K, Takano R, et al. Relation between asymmetry of prefrontal cortex activities and the autonomic nervous system during a mental arithmetic task: near infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters.* 2009; 369: 69-74.
- 36) 篠原 幸人, 楠 正, 中島 光好. 脳梗塞後遺症としての"めまい"に対する ibudilast の有用性に関する研究 run-in period 法を用いた placebo 対照二重盲検比較試験. *神経治療学:* 2002; 19, 177-187.

研究業績

川口 忠恭

I 発表 ①一般発表 32 (共 32)

②特別発表 なし

II 論文 ①原著論文 2 (共 2)

②症例報告 1 (共 1)

③総説 2 (共 2)

III 著書 なし

以上

I 発表

①一般発表

1. 木村 かほり, 渕上 達夫, 春日 悠岐, 川口 忠恭, 窪田 園子, 桃木 恵美子, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 藤田 之彦, 高橋 昌里: 極端な偏食から、治療を要するビタミン欠乏症をきたした自閉スペクトラム症の 2 男児例, 第 35 回 日本小児心身医学会学術集会, 金沢, 2017 年 9 月
2. 桃木 恵美子, 渕上 達夫, 春日 悠岐, 川口 忠恭, 木村 かほり, 窪田 園子, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 藤田 之彦, 高橋 昌里: 歩行障害を主訴に受診し、身体表現性障害と診断した入院症例 9 例の検討, 第 35 回 日本小児心身医学会学術集会, 金沢, 2017 年 9 月
3. 桃木 恵美子, 藤田 之彦, 春日 悠岐, 川口 忠恭, 木村 かほり, 河村 由生, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 渕上 達夫, 高橋 昌里: 錯乱型片頭痛に対し、バルプロ酸予防内服を開始した 1 女児例, 第 66 回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 2017 年 3 月
4. 川口 忠恭, 春日 悠岐, 木村 かほり, 窪田 園子, 桃木 恵美子, 河村 由生, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 渕上 達夫, 藤田 之彦, 高橋 昌里, 金子 仁彦, 高橋 利幸: 抗 MOG 抗体陽性急性散在性脳脊髄炎の 1 例, 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月

5. 木村 かほり, 春日 悠岐, 川口 忠恭, 窪田 園子, 桃木 恵美子, 河村 由生, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 藤田 之彦, 渕上 達夫, 稲毛 康司, 高橋 昌里: 中枢神経限局性血管炎が原因と考えられた小児脳梗塞の 2 例, 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月
6. Yuki Kasuga, Yuki Kawamura, Tadayasu Kawaguchi, Kahori Kimura, Emiko Momoki, Wakako Ishii, Ayumi Fukuda, Tatsuo Fuchigami, Yukihiko Fujita, Shori Takahashi, Kimihiko Kaneko, Toshiyuki Takahashi. Antibody detection and short term outcome of pediatric optic neuritis, 14th Asian and Oceania Congress of Child Neurology, Fukuoka, Japan, 2017. 6
7. 川口 忠恭, 春日 悠岐, 木村 かほり, 桃木 恵美子, 河村 由生, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 渕上 達夫, 藤田 之彦, 高橋 昌里: 抗 MOG 抗体陽性視神経炎の精査中に発見した中心管遺残の 1 例, 第 53 回日本小児放射線学会学術集会, 横浜, 2017 年 6 月
8. 春日 悠岐, 河村 由生, 川口 忠恭, 木村 かほり, 桃木 恵美子, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 渕上 達夫, 藤田 之彦, 高橋 昌里: 小児視神経炎における自己抗体と短期予後の検討, 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 2017 年 10 月
9. 桃木 恵美子, 渕上 達夫, 春日 悠岐, 川口 忠恭, 木村 かほり, 窪田 園子,

石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 藤田 之彦, 高橋 昌里: マイコプラズマ脊髄炎と診断した男児例, 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 2017 年 10 月

10. 三浦 航, 桃木 恵美子, 春日 悠岐, 川口 忠恭, 不破 一将, 木村 かほり, 河村 由生, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 淵上 達夫, 藤田 之彦, 牛島 廣治, 高橋 昌里: ヒトパレコウイルス関連脳炎と診断した 1 乳児例, 第 633 回日本小児科学会東京都地方会談話会, 東京, 2017 年 1 月

11. 川口忠恭, 稲毛康司, 江口絢子, 有路将平, 三澤正弘. 免疫グロブリン大量静注療法で軽快した抗 Mi-2 抗体陽性若年性皮膚筋炎の 1 女児例. 第 15 回東京小児感染免疫懇話会, 東京, 2018 年 2 月

12. 神保 詩乃, 飯田 亜希子, 川口 忠恭, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 阿部 百合子, 石井 和嘉子, 中村 隆広, 福田 あゆみ, 吉野 弥生, 神山 浩, 鮎澤 衛, 藤田 之彦, 高橋 昌里: 座位負荷心エコー検査による起立性調節障害の循環応答の特徴, 第 121 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018 年 4 月

13. 川口 忠恭, 中ノ森 綾, 永田 有雅里, 春日 悠岐, 木村 かほり, 窪田 園子, 桃木 恵美子, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 藤田 之彦, 淵上 達夫, 高橋 昌里, 金子 仁彦, 高橋 利幸視神経炎で発症し、経過中に脊髄炎で再燃した抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎の一例, 第 121 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018

年 4 月

14. 徳永 航, 川口 忠恭, 飯田 亜希子, 春日 悠岐, 木村 かほり, 窪田 園子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 桃木 恵美子, 中村 隆広, 石井 和嘉子, 福田 あゆみ, 渕上 達夫, 藤田 之彦, 高橋 昌里: 溶連菌感染後反応性関節炎との鑑別を要した川崎病の 1 例, 第 121 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018 年 4 月
15. Wakako Ishii, Yukihiro Fujita, Tadayasu Kawaguchi, Kaori Kimura, Ayumi Fukuda, Tatsuo Fuchigami, Ichiro Morioka: Cerebral Autoregulation during Active Standing Test in Patients with Instantaneous Orthostatic Hypotension, The 46th annual meeting international society on oxygen transport to tissue, Seoul, Korea, 2018.7
16. Tadayasu Kawaguchi, Yukihiro Fujita, Wakako Ishii, Kaori Kimura, Ayumi Fukuda, Tatsuo Fuchigami, Ichiro Morioka: Changes of Cerebral Blood Oxygenation in Patients with Delayed Orthostatic Hypotension During Active Standing Test, The 46th annual meeting international society on oxygen transport to tissue, Seoul, Korea, 2018.7
17. 木村 かほり, 渕上 達夫, 川口 忠恭, 窪田 園子, 桃木 恵美子, 石井 和嘉子, 藤田 之彦, 森岡 一朗: 偏食によるヨウ素欠乏症から甲状腺機能低下症を来した自閉スペクトラム症の 1 例, 第 36 回 日本小児心身医学会学術集会, 大宮, 2018 年 9 月

18. 川口忠恭, 藤田之彦, 木村かほり, 窪田園子, 桃木恵美子, 瀧上達夫, 森岡一郎: 慢性疼痛・疼痛恐怖を有する SLE 女子例に対する ASD を踏まえた他職種連携医療の試み. 第 36 回日本小児心身医学会学術集会, 大宮, 2018 年 9 月
19. 窪田園子, 川口忠恭, 木村かほり, 桃木恵美子, 瀧上達夫, 藤田之彦, 森岡一郎, 高橋桃子: 発達特性に配慮した対応で改善した機能性嚥下障害の 1 例. 第 36 回日本小児心身医学会学術集会, 大宮, 2018 年 9 月
20. 石井大裕, 桃木恵美子, 大島正成, 藤澤惇平, 川口忠恭, 木村かほり, 窪田園子, 石井和嘉子, 福田あゆみ, 能勢統一郎, 瀧上達夫, 藤田之彦, 森岡一郎: 非ワクチン血清型の肺炎球菌と非莢膜型インフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎の乳児例. 第 648 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2018 年 9 月
21. 川口忠恭, 藤田之彦, 木村かほり, 窪田園子, 桃木恵美子, 石井和嘉子, 福田あゆみ, 瀧上達夫, 森岡一郎: 免疫グロブリン療法が奏功した慢性炎症性脱髄性多発神経炎の 1 男子例. 第 69 回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 2018 年 10 月
22. 川口忠恭, 稲毛康司: 多彩な症状を呈した SLE の 1 男子例. 第 16 回東京小児感染免疫懇話会, 東京, 2019 年 2 月
23. 川口忠恭, 稲毛康司: 初発時に大臀筋膿瘍を合併した SLE 男子の 1 例. 第 63

回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2019 年 4 月

24. 桃木恵美子, 藤田之彦, 春日悠岐, 川口忠恭, 窪田園子, 木村かおり, 石井和嘉子, 福田あゆみ, 淵上達夫, 森岡一朗: てんかん患者におけるバルプロ酸内服に伴う血清遊離カルニチン値低下の臨床予測因子. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月

25. Emiko Momoki, Ichiro Morioka, Yukihiro Fujita, Yuki Kasuga, Tadayasu Kawaguchi, Sonoko Kubota, Kaori Kimura, Wakako Ishii, Ayumi Fukuda, Tatsuo Fuchigami: Clinical Factors Associated with Decreases in Serum Free Carnitine Levels in Patients with Childhood-Onset Epilepsy Who Can Ingest Orally Without Tube. Pediatric Academic Societies Meeting 2019, Baltimore, USA, 2019.4

26. 一和多信孝, 桃木恵美子, 松田健剛, 石井一裕, 権 高恩, 川口忠恭, 窪田園子, 石井和嘉子, 福田あゆみ, 淵上達夫, 藤田之彦, 森岡一朗, 高木正稔, 金兼 弘和: Bacterial translocation による敗血症性脳症が疑われた女児例. 第 654 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2019 年 5 月

27. 寺田啓輝, 石井和嘉子, 原康一朗, 西村光司, 春日悠岐, 川口忠恭, 桃木恵美子, 福田あゆみ, 藤田之彦, 淵上達夫, 森岡一朗: 大脳白質病変を伴った抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎の 1 女子例. 第 55 回日本小児放射線学会学術集会, 神戸, 2019 年 6 月

28. 堀江未音, 石井和嘉子, 川口忠恭, 桃木恵美子, 淵上達夫, 森岡一朗: 母親に摂食障害既往のある神経性やせ症の1例. 第37回日本小児心身医学会学術集会, 広島, 2019年9月
29. 石井和嘉子, 藤田之彦, 川口忠恭, 桃木恵美子, 淵上達夫, 森岡一朗: 当科における神経性やせ症患者の起立試験の検討. 第37回日本小児心身医学会学術集会, 広島, 2019年9月
30. 川口忠恭, 稲毛康司: メトトレキサートの副作用が疑われた小児リウマチ性疾患の3例. 第29回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 北海道, 2019年10月
31. 川口忠恭, 稲毛康司: 全身性エリテマトーデスの臨床像を呈したA20ハプロ不全症の1男子例. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, online, 2020年8月
32. 川口忠恭, 石井和嘉子, 藤田之彦, 森岡一朗: 小児期発症起立性調節障害患者における起立試験中の脳血流変化のサブタイプ間の検討. 第38回日本小児心身医学会学術集会, online, 2020年9月

②特別発表

なし

II 論文

①原著論文

1. Wakako Ishii, Yukihiro Fujita, Tadayasu Kawaguchi, Kaori Kimura, Ayumi Fukuda, Tatsuo Fuchigami, Ichiro Morioka: Cerebral autoregulation during active standing test in juvenile patients with instantaneous orthostatic hypotension. *Advances in experimental medicine and biology*, 2020; 1232: 77-83.
2. Tadayasu Kawaguchi, Yukihiro Fujita, Wakako Ishii, Kaori Kimura, Ayumi Fukuda, Tatsuo Fuchigami, Ichiro Morioka: Cerebral blood oxygenation changes in juvenile patients with delayed orthostatic hypotension during an active standing test. *Advances in experimental medicine and biology*, 2020; 1232: 85-90.

②症例報告

1. 川口忠恭, 謝花幸祐, 岡本奈美, 稲毛康司: 大量免疫グロブリン静注療法が有効であったステロイド薬抵抗性抗 Mi-2 抗体陽性若年性皮膚筋炎の 2 症例. *小児リウマチ*, 11: 30-35, 2020.

③総説

1. 川口忠恭, 石井和嘉子, 藤田之彦: 感染症シリーズ 小児科領域における最近のワクチン事情. *日大医学雑誌*, 76: 163-167, 2017.
2. 川口忠恭, 藤田之彦: 脳血管障害, 外傷, 腫瘍 脳血管障害. *小児内科*, 50 :

610-614, 2018.