

日本神経治療学会



# 標準的神経治療： 自律神経症候に対する治療

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会  
治療指針作成委員会



---

## 緒 言

日本神経治療学会の治療指針作成委員会編集による「標準的神経治療」シリーズの一つ「自律神経症候に対する治療」が完成した。

自律神経は全身の血圧を維持し、循環動態をコントロールするとともに、発汗機能により、全身の体温調節も行っている。また、消化管の運動を制御し、全身の代謝のホメオスタシスもつかさどっている。さらに、排尿システムをコントロールすると同時に、勃起などもコントロールし、生殖にもかかわっている。

このように、ヒトが生きていくためには、自律神経系が全身で順調に働くことが不可欠である。この自律神経系の障害により頻繁に認められる症候として、起立性低血圧、食事に伴ってみられる低血圧（食事性低血圧）、発汗障害、消化管の機能異常、排尿障害、勃起機能障害などが挙げられる。

標準的神経治療の中で今回取り組むことになった「自律神経症候に対する治療」は、神経内科医のみならず、多くの内科医にとっても日常診療上、非常に役に立つ内容になったと確信している。

本指針では、自律神経学会発刊の「自律神経機能検査」の主編集者である田村直俊先生に「起立性低血圧（体位性頻脈症候群も含めて）」について担当していただいた。また、食事に伴ってみられる低血圧について長く研究してこられた長谷川康博先生に「食事性低血圧」についてまとめていただいた。後天性全身性無汗症であるIPSF (idiopathic pure sudomotor failure) の概念を世界ではじめて報告した中里良彦先生には「発汗障害」の項をお願いした。消化器内科で長らく自律神経の研究に従事されてきた中村正彦先生には「消化管機能異常（便秘も含めて）」について、まとめていただいた。さらに排尿障害に関する研究で多くの業績のある榊原隆次先生に「排尿障害」を、また勃起機能障害について多くの研究業績のある泌尿器科の中島耕一先生に「勃起機能障害」を担当していただいた。すべての先生方は、その道、20-30年にわたり研究をされてきたエキスパートばかりで、日常診療で大変役に立つ指針になったと自負している。

最後に、小生の手際が悪く編集に時間がかかってしまったため、早く原稿をいただいた著者の方々に追記をお願いすることとなった。ご負担をお詫びするとともに感謝申し上げたい。

本指針「自律神経症候に対する治療」により、自律神経障害の診療に役立つ実践的な知識が整理され、多くの医師に有効に活用され、自律神経障害に悩まれているたくさんの患者さんのために役立つことを期待して序にかえたい。

2016年11月

荒木 信夫

## 執筆担当者一覧

- 緒言                      荒木 信夫（埼玉医科大学神経内科）
- I 起立性低血圧（体位性頻脈症候群も含めて）  
                                田村 直俊（埼玉医科大学短期大学・埼玉医科大学神経内科）
- II 食事性低血圧            長谷川康博（中部大学生命健康科学部作業療法学科）
- III 排尿障害                榑原 隆次（東邦大学医療センター佐倉病院神経内科）  
                                内山 智之（獨協医科大学排泄機能センター）  
                                山本 達也（千葉大学医学部神経内科）  
                                舘野 冬樹（東邦大学医療センター佐倉病院神経内科）  
                                岸 雅彦（同 上）  
                                露崎 洋平（同 上）
- IV 消化管機能異常（便秘も含めて）  
                                中村 正彦（北里大学薬学部臨床薬学研究センター病態解析学）  
                                土本 寛二（同 上）
- V 発汗障害                 中里 良彦（埼玉医科大学神経内科）
- VI 勃起機能障害（ED）  
                                中島 耕一（東邦大学泌尿器科学講座）

## 標準的神経治療：自律神経症候に対する治療

### 目次 緒言

#### I 起立性低血圧（体位性頻脈症候群も含めて）

はじめに

- 1 起立性低血圧（OH）の治療と evidence-based medicine（EBM）
- 2 起立性低血圧（OH）と臥位高血圧
- 3 起立性低血圧（OH）の非薬物療法
- 4 起立性低血圧（OH）の薬物療法
- 5 体位性頻脈症候群（PoTS）の治療方針

おわりに

後記

#### II 食事性低血圧

はじめに

- 1 食事性低血圧
  - 1) 食事性低血圧の定義・判定基準
  - 2) 食事性低血圧の臨床像
  - 3) 食事性低血圧の病態
- 2 食事性低血圧の治療
  - 1) 治療原則
  - 2) 非薬物療法
    - a) 血圧低下増強因子への対応
    - b) 食事療法
    - c) 飲水
    - d) 理学療法・運動
  - 3) 薬物治療
    - a) 交感神経機能刺激薬
    - b) 血漿増量作用薬
    - c) 消化管ホルモン分泌抑制薬
    - d) 糖吸収遅延作用薬
    - e) その他

おわりに

#### III 排尿障害

はじめに

- 1 過活動膀胱（OAB）～多発性脳梗塞など
- 2 残尿・尿閉～糖尿病性ニューロパチーなど

- 3 過活動膀胱（OAB）と残尿が同時にみられる場合～脊髄疾患、多系統萎縮症

おわりに

後記

#### IV 消化管機能異常（便秘も含めて）

はじめに

- 1 上腹部愁訴の種類
- 2 上腹部愁訴の原因
- 3 上部消化管症状の治療
- 4 下部消化管愁訴と疾患
- 5 下部消化管愁訴，特に便秘の治療

後記

#### V 発汗障害

はじめに

- 1 多汗症
  - 1) 手掌・足底・腋窩多汗症
    - a) 疫学
    - b) 症状・診断・重症度
    - c) 治療
  - 2) 頭部顔面多汗症
- 2 無汗症
  - 1) 特発性後天性全身性無汗症（AIGA）
    - a) 疫学
    - b) 病因・病態生理
  - 2) 診断・症状
  - 3) 治療

おわりに

後記

#### VI 勃起機能障害

はじめに

- 1 ED治療の第一選択肢
  - 2 陰茎海綿体注射（PGE1）の有効性
  - 3 陰圧式勃起補助具
  - 4 陰茎プロステーシス挿入術
- おわりに

## I 起立性低血圧（体位性頻脈症候群も含めて）

### はじめに

起立性低血圧 orthostatic hypotension (OH)・体位性頻脈症候群 postural tachycardia syndrome (PoTS)・神経調節性失神 neurally mediated syncope (NMS) は、起立によって立ちくらみ症状を生じる近縁の病態で、いずれも心・血管系の自律神経調節（広義の圧受容器反射）に何らかの機能異常があり、起立時に重力の作用による下半身の静脈系への血液貯留を代償することができない<sup>1,2)</sup>。発生機序の詳細は割愛するが、交感神経活動に注目すれば、OHでは活動低下、PoTSでは活動亢進、NMSでは発作前駆期の活動亢進と発作時の活動停止がみられる。本稿ではOHとPoTSの治療方針を概説する。

### 1. 起立性低血圧 (OH) の治療と evidence-based medicine (EBM)

2006年、欧州神経学会連合 European Federation of Neurological Societies (EFNS) のOH治療ガイドラインが公表された (Table 1)<sup>3)</sup>。本稿の記述のうち、とくに文献引用のない箇所は、このガイドラインとその公表以降に出版された英文の総説<sup>4-9)</sup>（および筆者の経験）に基づいている。欧州心臓学会による失神のガイドライン (2009)<sup>10)</sup>、日本循環器学会など関連6学会による失神のガイドライン (2007)<sup>11)</sup> の中にもOHについての記載がある。

しかしながら、OHの治療は本来、EBMや標準化にはなじまない問題である。その理由は以下の通りである。

①OHの原因疾患は多岐にわたる上、同一疾患によるOHでも症例ごとに病態生理が異なり、同一症例であっても経過と共に病態生理が変容する。それゆえ、OHの治療においては画一的な対応でなく、当該症例の病態生理（および患者の生活状況）に基づいたきめ細かいオーダーメイドの対応が必要である。

②OH治療の目的は血圧の数値の改善ではなく、quality of Life (QOL) の向上にあるので、たとえ起立時の血圧下降幅が大きくても、症状が軽微であれば治療の必要はない（治療すべきでない）。OHに関する全ての治験は血圧の数値を指標としているが、治療効果を血圧の数値で評価することに大きな意味はない。

③最も重要なことであるが、OHの薬物治療は多かれ少なかれ、臥位高血圧を惹起する（後述）ので、長期の投薬は脳血管障害や心筋障害の危険を増大し、間違いなく生命的予後を悪化させる。効果が大きい治療薬ほどその危険も大きい。極言すれば、OHの薬物治療とは「QOLと生命の引き替え」であり、長期的予後についての検討が十分集積されるまでは、治療法を標準化すべきでない。

### 2. 起立性低血圧 (OH) と臥位高血圧

OH患者は圧受容器反射が破綻しているので、もともと臥位高血圧を伴う症例が多い上、OHの薬物治療の目標は血圧の「底上げ」であるので、治療が奏効すれば、臥位高血圧が必発である。すなわち、OHを治療すれば臥位高血圧が増悪し、高血圧を治療すればOHが増悪するという重大なジレンマが存在する<sup>12,13)</sup>。

OHの診療においては、とくに夜間臥床時の血圧に留意し、可能な限り24時間自動血圧測定を実施する。日中は臥位にならないこと、夜間も頭部を15~25cm挙上して就寝することを指導する。もともと臥位高血圧を伴っている場合、なるべく作用時間の短いOH治療薬（例えばmidodrine）を選び、午後6時以降の服薬を避ける。一方、

降圧薬は朝でなく就寝前に服用させる。夜間の臥位高血圧が高度なときは、就寝時にnitroglycerineパッチを貼付し、起床時には必ず方法がある<sup>12,13)</sup>。

### 3. 起立性低血圧 (OH) の非薬物療法

OHの治療においては可能な限り、臥位高血圧を惹起する薬物療法を避けるべきで、QOLを改善するためのきめ細かな生活指導が最優先である (Table 1)。EFNSのガイドライン公表以降に、吸気時に唇をすばめる、鼻から吸気する、吸気時の流入量だけを選択的に抑制する装置を用いるなどの方法で呼吸ポンプを賦活し、過換気を抑制すると、OHが改善することが報告された<sup>23)</sup>。

### 4. 起立性低血圧 (OH) の薬物療法

Table 2に主要なOH治療薬を示す。これらのうち、etilefrine、dihydroergotamine（経口剤）、ameziniumの3薬は、ドイツなどでrandomized controlled studyがなされ「エビデンスレベルIIa」、日本でもOH治療薬として承認されているが、英語圏では未発売である。この3薬に加えて、EBMの概念が登場する前から汎用されていたfludrocortisone「エビデンスレベルIIa」（本邦では保険適応未承認；薬価が安いので、適応の申請が行われる見込みもない）とephedrine「エビデンスレベルIV」（保険適応未承認・覚醒剤取締法適応対象）も、新薬に比べるとEBMに基づく治験が少ない。いずれにしても、これほど多数のOH治療薬が試みられている事実は、逆にいえば、OHの薬物治療の困難さを意味するものである。

第1選択薬としては、2006年以降に執筆された英文の総説6編中4編<sup>4,6,7,9)</sup>（うち2編<sup>6,7)</sup> は同じ著者が執筆）がfludrocortisone、1編<sup>8)</sup> がmidodrine + pyridostigmine、1編<sup>5)</sup> がpyridostigmineを推奨している。ただし、いずれの総説も効果が不十分のときは、最初に用いた薬物の用量を増加するより、fludrocortisoneとmidodrineの併用を勧めており、現在のところ、fludrocortisone・midodrine・pyridostigmineの3薬が最も標準的なOH治療薬であるといえよう。

Fludrocortisone<sup>24-28)</sup>（保険適応未承認）は類aldosterone作用による循環血漿量の増加作用を有し、同時に血管壁 $\alpha_1$ 受容体の感受性を高める作用もある。半減期が7時間と作用時間が長いこと、低K血症を惹起するという重篤な副作用があることに注意が必要である。それゆえ、0.1g（1錠）、1×朝の少量処方とすること（英語圏では1.0g/日まで増量可能とされている）、定期的に血清K値の追跡を行うことが不可欠である。

Midodrine<sup>37-41)</sup> は血液脳関門を通過せず、作用時間も短い選択的 $\alpha_1$ 刺激薬で、非特異的な交感神経刺激薬（ephedrine, phenylpropanolamine, droxidopaなど）に比べて安全である。標準3薬の中で最も高いエビデンスレベルIを有し、しかも日本で唯一保険適応が認められているので、日本では本薬が第1選択薬とされる場合が多いと思われる。0.4g（2錠）、2×朝、午後（6時前）の処方開始し、最大0.8g/日まで増量可能である。

Pyridostigmine<sup>45,58-60)</sup>（保険適応未承認）は重症筋無力症に用いられるcholinesterase阻害薬で、交感神経節前線維の作用を賦活し、節後線維終末からのnoradrenaline放出を促進するとされる。臥位高血圧を惹起する危険は比較的小さいが、理論上、交感神経節後線維の機能が一部残存している軽症例にしか効果が期待できない（このことはyohimbine, amezinumなどにも該当する）。報告された成功例の多くはmidodrineなどとの併用例である<sup>59,60)</sup>。60mg（1錠）、2×朝、夕で開始し、90mg~180mg、分3を維持量とする。

**Table 1** 欧州神経学会連合のOH治療ガイドライン<sup>3)</sup> (一部補足して改変)**一般的な原則**

- 高温環境，熱い湯への入浴の回避
- 日中の長時間の臥床，とくに朝・起床時の急激な起立の回避
- 大量の食事，とくに炭水化物とアルコールの回避（食事性低血圧の予防）
- 運動訓練（水泳，エアロビクス，可能ならサイクリングやウォーキング）
- 臥位高血圧への対策（例えば，就寝時の降圧薬内服やnitroglycerine舌下錠<sup>12, 13)</sup>）

**非薬物治療**

- ゆっくりした起立（起立前にしばらく座位をとったり，ストレッチをしたりする，とくに朝の起床時）
- 重力に抵抗する身体動作（足組み，筋肉の緊張，しゃがみ込み，折り畳み式のイスの携帯など）<sup>14-17)</sup>  
：エビデンスレベルIIIb，推奨度C
- 弾性ストッキングや腹部緊縛<sup>18)</sup>：IIb，C
- 夜間睡眠時の頭部挙上（20-30cm）<sup>19)</sup>：IIb，C
- 適度の食塩（最低限，8g/日以上）・水分（2-2.5ℓ/日）の摂取：I，C
- 500mℓの飲水で即時の昇圧効果あり<sup>20-22)</sup>
- 心臓ペースメーカー植え込みは推奨されない

**薬物治療**

- fludrocortisone：エビデンスレベルIIa，推奨度C
- midodrine：I，A
- droxidopa：I，A
- octreotide：III，C
- ephedrine：IV
- yohimbine：III
- dihydroergotamine：III
- desmopressin：IV
- erythropoietin：貧血を伴う場合はIII
- indomethacin：III

上記3薬を組み合わせても十分な効果が得られないときは，当該症例の病態生理，すでに投与した薬物の効果や副作用を考慮した上で，作用機序の異なる他の薬物をさらに追加するか，一部の薬物と入れ替えて，根気強く有効な組み合わせを模索する．どのような薬物の組み合わせが最適であるかは，症例ごとに驚くほど異なる．近年，欧米ではnoradrenalineの前駆物質であるdroxidopaの有効性が強調されている「エビデンスレベルI」<sup>51-54)</sup>が，本薬はもともと日本で開発された薬物で，日本には欧米に先行する長い使用経験がある<sup>49, 50)</sup>．Droxidopaは昇圧効果が強く，難治の症例に対する「最後の切り札」になり得る（全く無効の症例もある）が，長期の投薬で脳血管障害や心筋障害を引き起こす危険が大きく，使用に踏み切るにあたっては，臥位高血圧に対する十分な注意とinformed consentが不可欠である．

**5. 体位性頻脈症候群（PoTS）の治療方針**

PoTSの研究を先導するMayo Clinicで行われているPoTSの治

療法<sup>67)</sup>を**Table 3**，各治療法のエビデンスレベル<sup>68)</sup>を**Table 4**に示す．

PoTS（≡NMSの準備状態）の病態生理はheterogeneousで，発生機序についてのコンセンサスも確立されていないので，現在のところ，PoTSの治療やNMSの予防は全て理論的裏付けのない経験的な方法である．おおまかにはOHに対する治療と同じであるといえるが，以下，筆者の独断でPoTSの治療（≡NMSの予防）とOHの治療の微妙な相違点を指摘しておく．①PoTSでは圧受容器反射が完全には破綻していないので，臥位高血圧に対する配慮はそれほど必要でない．②PoTSは交感神経機能亢進と起立性頻脈を示すので，理論上，β受容体も刺激する非特異的な交感神経刺激薬（例えばdroxidopaやamezinium）は使用すべきでない．③ティルト台・トレッドミル・ジョギングなどによる運動訓練<sup>69, 70)</sup>とβ遮断薬<sup>70, 71)</sup>は，OHに対してはそれほど推奨されていないが，PoTSに対しては第1選択といえるかもしれない．



Table 2 OHに用いられている主要な薬物

薬物	主な作用機序	備考
<b>循環血流量増加作用を有する薬物</b>		
fludrocortisone <sup>24-27)</sup>	類aldosterone作用による循環血漿量増加	
desmopressin <sup>28)</sup>	vasopressin作用による循環血漿量増加	夜間頻尿の改善で、排尿のため夜間に起立し転倒することを防止
erythropoietin <sup>29)</sup>	赤血球増加	貧血を伴った症例に有効（皮下注）
<b>血管収縮作用を有する薬物</b>		
etilefrine <sup>30, 31)</sup>	直接的・非選択的な $\alpha$ ・ $\beta$ 刺激作用	
dihydroergotamine <sup>31-35)</sup>	静脈選択性の $\alpha$ 刺激作用（静脈は $\alpha_2$ 受容体 $>\alpha_1$ 受容体）	
phenylephrine <sup>36)</sup>	選択的 $\alpha_1$ 刺激作用	
midodrine <sup>37-41)</sup>	選択的 $\alpha_1$ 刺激作用	
clonidine <sup>35, 42)</sup>	選択的 $\alpha_2$ 刺激作用（中枢性降圧薬）	重症例に有効，交感神経節後機能残存の軽症例では血圧下降の危険あり
yohimbine <sup>43-45)</sup>	選択的 $\alpha_2$ 遮断作用	交感神経節後機能残存の軽症例に有効
amezinium <sup>26, 46)</sup>	noradrenaline再吸収阻作用	交感神経節後機能残存の軽症例に有効
atmozetidine <sup>47, 48)</sup>	noradrenalineトランスポータ阻害作用	交感神経節後機能残存の軽症例に有効
droxidopa <sup>49-54)</sup>	noradrenalineの前駆物質	
effedrine <sup>36, 39, 55)</sup>	間接的交感神経刺激作用（noradrenaline放出促進）	
phenylpropanolamine <sup>44, 56, 57)</sup>	間接的交感神経刺激作用（noradrenaline放出促進）	
pyridostigmine <sup>45, 58-60)</sup>	抗cholinesterase作用（交感神経節前線維賦活）	交感神経節後機能残存の軽症例に有効
<b>血管拡張抑制作用を有する薬物</b>		
propranolol/pindolol <sup>61-63)</sup>	$\beta_2$ 遮断作用	
Indomethacin/ibuprofen <sup>44, 64)</sup>	prostaglandin遮断作用	
octreotide <sup>65, 66)</sup>	somatostatin同族体	食事性低血圧を伴った症例に有効（筋注）

Table 3 1993年から2003年までの間にMayo Clinic神経内科で行われたPoTSの治療<sup>67)</sup>（一部補足して改変）

治療法（n：調査した全患者数）	患者数（%）
循環血流量の増加（水分・食塩摂取）（n=147）	136（92.5）
$\beta$ 遮断薬（n=150）	116（76.7）
fludrocortisone（n=152）	60（39.5）
midodrine（n=152）	48（31.6）
選択的serotonin再吸収阻害薬（n=147）	76（51.7）
phenobarbital（n=119）	19（16.0）
acetazolamide（n=119）	5（4.2）
clonidine（n=119）	14（11.8）
pyridostigmine（n=150）	8（5.3）
ティルト・トレーニング（n=145）	103（71.0）
弾性ストッキング（n=150）	16（10.7）

#### おわりに

約30年前（1986），筆者は本誌に「起立性低血圧の病因と治療」と題する総説<sup>72)</sup>を執筆したが，本稿と読み比べて頂くと，30年間の

進歩は明白である．30年間で最も大きく変わった点は，臥位高血圧がOH治療の最大の問題点であり，薬物療法はできるだけ回避すべきであると認識されたことである．また，1990年代にOHの近縁病態であるPoTSの概念が登場している．PoTSの病態生理については未だコンセンサスが得られていないが，治療の観点だけからいえば，OHの「軽症型」とみなし得る．

#### 後記

本稿脱稿後，OHに対してnoradrenaline再吸収阻害薬のatmozetidineの方がmidodrineより効果が大きいとする成績<sup>73)</sup>，PoTSに対して睡眠リズム調整薬のmelatoninが有効とする成績<sup>74)</sup>が報告された．欧米の心臓病学関係の学会（複数）によるPoTS（およびNMSなど）の診断と治療に関する合意声明（2015）<sup>75)</sup>が発表され，PoTSの治療については，持続的な運動訓練，midodrineまたは低用量のpropranololが最も高い推奨度を有すると明記された（共に推奨度B）．また，下記の比較的重要な総説<sup>76-79)</sup>が発表された．1つはOHに対する36治験のエビデンスレベルを初めて検証した総説で，EBMの観点からいえば，全てエビデンスが不十分であると結論している<sup>76)</sup>．1つは米国高血圧学会が推奨するOHの治療方針の紹介であり，OHの治療法は全てエビデンスが乏しいことを指摘した上で，まず非薬物療法から開始すること，薬物としては高血圧を伴わ



## 文 献

**Table 4** PoTSに対する各治療法のエビデンスレベル<sup>68)</sup> (一部補足して改変)

治療法	エビデンスレベル
<b>非薬物療法</b>	
水および塩分の補充	III
運動（ティルト・トレーニング）	Ib
弾性ストッキング	IV
<b>薬物療法</b>	
fludrocortisone	III
midodrine	IIB
$\beta$ 遮断薬	III
中枢性交感神経遮断薬（clonidineなど）	III
pyridostigmine	IIB
ivabradine（洞結節遮断薬）	III
octreotide	III
erythropoietin	III
desmopressin	IV
選択的serotonin再吸収阻害薬	IV
methylphenidate（amphetamine様中枢神経刺激薬）	IV

ない症例に対して fludrocortisone, 高血圧を伴う症例に対して midodrine を第1選択薬とすることを推奨している<sup>77)</sup>。もう2つは OH の非薬物療法を詳細に論じた総説である<sup>78, 79)</sup>。

## [註]

(一般名)	(商品名)
nitroglycerine	貼付剤：ニトロダームTTS, ミリステープなど 舌下錠：ニトログリセリン, ニトロベン
fludrocortisone	フロリネフ
midodrine	メトリジン
droxidopa	ドプス
octreotide	サンドスタチンLAR
ephedrine	塩酸エフェドリン, エフェドリン「ナガキ」
yohimbine	ガラナボーン
dihydroergotamine	ジヒデルゴット
desmopressin	デスモプレシン
erythropoietin	エスポー, エボジン
indomethacin	インテパンSP
etilefrine	エホチール
phenylephrine	ネオシネジン
clonidine	カタプレス
amezinium	リズミック
atmozetone	ストラテラ
phenylpropanolamine	単剤としては本邦未発売（市販の感冒薬に含有）
pyridostigmine	メスチノン
propranolol	インデラル
pindolol	カルビスケン
ibuprofen	ブルフェン
phenobarbital	フェノバル
acetazolamide	ダイアモックス
ivabradine	本邦未発売
methylphenidate	リタリン, コンサータ
melatonin	本邦未発売（類似薬 ramelteon：ロゼレム）

- 1) 田村直俊：起立性低血圧，体位性頻脈症候群，神経調節性失神の病態生理学的関係。自律神経 46：387-397, 2009
- 2) Thulesius O：Diagnosis of orthostatic hypotension. 自律神経 48：4-8, 2011
- 3) Lahrman H, Cortelli P, Hilz M et al：EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol 13：930-936, 2006
- 4) Gupta V, Lipsitz LA：Orthostatic hypotension in the elderly：diagnosis and treatment. Am J Med 120：841-847, 2007
- 5) Gupta D, Nair MD：Neurogenic orthostatic hypotension：chasing “the fall”. Postgrad Med J 84：6-14, 2008
- 6) Freeman R：Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 358：615-624, 2008
- 7) Freeman R：Current pharmacologic treatment for orthostatic hypotension. Clin Auton Res 18(Suppl 1)：14-18, 2008
- 8) Low PA, Singer W：Management of neurogenic orthostatic hypotension：an update. Lancet Neurol 7：451-458, 2008
- 9) Lanier JB, Mote MB, Clay EC：Evaluation and management of orthostatic hypotension. Am Fam Phys 84：527-536, 2011
- 10) The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology：Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J 30：2631-2671, 2009
- 11) 日本循環器学会学術委員会合同研究班：失神の診断・治療ガイドライン。Circ J 71 (Suppl 4)：1049-1101, 2007
- 12) Shannnon J, Jordan J, Costa F et al：The hypertension of autonomic failure and its treatment. Hypertension 30：1062-1067, 1997
- 13) Naschitz JE, Slobodin G, Elias N et al：The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension：a clinical dilemma. Postgrad Med J 82：246-253, 2006
- 14) Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM：Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. Clin Auton Res 3：57-65, 1993
- 15) Bouvette CM, McPhee BR, Opfer-Gehrking TL et al：Role of physical countermeasures in the management of orthostatic hypotension：efficacy and biofeedback augmentation. Mayo Clin Proc 71：847-853, 1996
- 16) Smit AAJ, Wieling W, Opfer-Gehrking TL et al：Patients’ choice of portable folding chairs to reduce symptoms of orthostatic hypotension. Clin Auton Res 9：341-344, 1999
- 17) Krediet CTP, Go-Schön IK, Kim YS et al：Management of initial orthostatic hypotension：lower body muscle tensing attenuates the transient arterial blood pressure decrease upon standing from squatting. Clin Sci 113：401-407, 2007
- 18) Podoleanu C, Maggi R, Brignole M et al：Lower limb and abdominal compression bondage prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons. A randomized single-blind controlled study. J Am Coll Cardiol 48：1425-1432, 2006
- 19) Fan CW, Walsh C, Cunningham CJ：The effect of sleeping with the head of the bed elevated six inches on elderly patients with orthostatic hypotension：an open randomized controlled trial. Age Ageing 40：187-192, 2011
- 20) Jordan J, Shannon JR, Black BK et al：The pressor response to water drinking in humans. A sympathetic reflex? Circula-

- tion 101 : 504–509, 2000
- 21) Young TM, Mathias CJ : The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure : multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 1737–1741, 2004
  - 22) Jordan J : Effect of water drinking on sympathetic nervous activity and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 7 : 17–20, 2005
  - 23) Melby DP, Lu F, Sakaguchi S et al : Increased impedance to inspiration ameliorates hemodynamic changes associated with movement to upright posture in orthostatic hypotension : A randomized blinded pilot study. *Heart Rhythm* 4 : 128–135, 2007
  - 24) Hickler RB, Thompson GR, Fox LM et al : Successful treatment of orthostatic hypotension with 9- $\alpha$ -fluorohydrocortisone. *N Engl J Med* 261 : 788–791, 1959
  - 25) Frick MH : 9- $\alpha$ -Fludrocortisone in the treatment of postural hypotension. *Acta Med Scand* 179 : 293–299, 1966
  - 26) Buckert C : Therapie hypotoner Kreislaufregulationsstörungen mit Ameszinium (Regulton) und Dihydroergotamin. *Fortschr Med* 99 : 1202–1206, 1981
  - 27) Davies B, Bannister R, Sever P et al : The pressor actions of noradrenaline, angiotensin II and saralassin in chronic autonomic failure treated with fludrocortisone. *Br J Clin Pharmacol* 8 : 253–260, 1979
  - 28) Axelrod FB, Goldberg JD, Rolnitzky L et al : Fludrocortisone in patients with familial dysautonomia. Assessing effect on clinical parameters and gene expression. *Clin Auton Res* 15 : 284–291, 2005
  - 29) Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF et al : The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J* 293 : 353–354, 1986
  - 30) Hoeldtke RD, Streeten DHP : Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 329 : 611–615, 1993
  - 31) Birke ER : Die sympathikotone orthostatische Dysregulation im Senium. Wirkung von Antihypotonika, ein Placebovergleich mit Etilefrin. *Med Klin* 72 : 1696–1702, 1977
  - 32) Kaden F, Mäurer W, Schömig W et al : Wirkung von Etilefrin und Dihydroergotamin auf die Sympathicusaktivität bei Orthostase. *Dtsch Med Wochenschr* 103 : 1513–1517, 1978
  - 33) Nordenfelt I, Mellander S : Central haemodynamic effects of dihydroergotamine in patients with orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 191 : 115–120, 1972
  - 34) Bevegård S, Castenfors J, Lindblad LE : Haemodynamic effects of dihydroergotamine in patients with postural hypotension. *Acta Med Scand* 196 : 473–477, 1974
  - 35) Victor RG, Talman WT : Comparative effects of clonidine and dihydroergotamine on venomotor tone and orthostatic tolerance in patients with severe hypoadrenergic orthostatic hypotension. *Am J Med* 112 : 361–368, 2002
  - 36) Davies B, Bannister R, Sever P : Pressor amines and monoamine-oxidase inhibitors for treatment of postural hypotension in autonomic failure. Limitations and hazards. *Lancet* 1 : 172–175, 1978
  - 37) Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L et al : Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral  $\alpha$ -adrenergic agonist (midodrine). *Neurology* 38 : 951–956
  - 38) Jankovic J, Gilden JLD, Heiner BC et al : Neurogenic orthostatic hypotension : a double blind, placebo controlled study with midodrine. *Am J Med* 95 : 38–48, 1993
  - 39) Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H : Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 99 : 604–610, 1995
  - 40) Low PA, Gilden JL, Freeman R et al : Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 277 : 1046–1051, 1997
  - 41) Wright RA, Kaufmann HC, Perera R et al : A double-blind, dose response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 51 : 120–124, 1998
  - 42) Robertson D, Goldberg MR, Hollister AS et al : Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. *Am J Med* 74 : 193–200, 1983
  - 43) Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I et al : Oral yohimbine in human autonomic failure. *Neurology* 37 : 215–220, 1987
  - 44) Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I et al : Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *Am J Med* 105 : 116–124, 1998
  - 45) Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A et al : Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 56 : 847–851, 2010
  - 46) Belz GG, Aust PE, Belz G : Doppelblindstudie über die hämodynamischen Wirkungen von Ameszinium Metilsulfat bei Patienten mit orthostatische Kreislaufregulationsstörung. *Z Kardiol* 70 : 706–712, 1981
  - 47) Shibao C, Raj SR, Gamboa A et al : Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension* 50 : 47–53, 2007
  - 48) Okamoto LE, Shibao C, Gamboa A et al : Synergic effect of norepinephrine transporter blockade and  $\alpha$ -2 antagonism on blood pressure in autonomic failure. *Hypertension* 59 : 650–656, 2012
  - 49) Suzuki T, Higa S, Sakoda S et al : Pharmacokinetic studies of oral L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine in normal subjects and patients with familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 23 : 463–468
  - 50) 祖父江逸郎, 千田康博, 平山恵造ほか : 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た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
  - 51) Mathias CJ, Senard JM, Braune S et al : L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; drovidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension : a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 11 : 235–242, 2001
  - 52) Kaufmann H, Saadia D, Voustantiounk A et al : Norepinephr-

- ine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. *Circulation* 108 : 724-728, 2003
- 53) Kaufmann H : L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) : a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension. The US experience. *Clin Auton Res* 18(Suppl 1) : 19-24, 2008
  - 54) Mathias CJ : L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension. The European experience. *Clin Auton Res* 18(Suppl 1) : 25-29, 2008
  - 55) Ghrist DG, Brown GE : Postural hypotension with syncope : its successful treatment with ephedrine. *Am J Med Sci* 176 : 336-349, 1928
  - 56) Biaggioni I, Onrot J, Stewart CK et al : The potent pressor effect of phenylpropanolamine in patients with autonomic impairment. *JAMA* 258 : 236-239, 1987
  - 57) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al : Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J med* 343 : 1826-1832, 2000
  - 58) Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR et al : Acetylcholinesterase inhibition : a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 1294-1298, 2003
  - 59) Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL et al : Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 63 : 513-518, 2006
  - 60) 陣上直人, 武山博文, 松本理器ほか : Pyridostigmineが起立性低血圧に奏効したLewy小体型認知症の1例. *自律神経* 49 : 33-38, 2012
  - 61) Chobanian AV, Volicer L, Liang CS et al : Use of propranolol in the treatment of idiopathic orthostatic hypotension. *Trans Assoc Am Phys* 90 : 324-334, 1977
  - 62) Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH : Pindolol acts as beta adrenoceptor agonist in orthostatic hypotension : therapeutic implication. *Br Med J* 182 : 929-931, 1981
  - 63) 田村直俊, 濱口勝彦 : 起立性低血圧に対する $\beta$ 遮断剤療法. *診断と治療* 77 : 2899-2902, 1989
  - 64) Kochar MS, Itskovitz HD : Treatment of idiopathic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome) with indomethacin. *Lancet* 1 : 1011-1014, 1978
  - 65) Hoeldtke RD, O'Dorisio TM, Boden G : Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995. *Lancet* 2 : 602-605, 1986
  - 66) Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME et al : Treatment of autonomic neuropathy, postural tachycardia and orthostatic syncope with octreotide LAR. *Clin Auton Res* 17 : 334-340, 2007
  - 67) Thieben MJ, Sandroni P, Sletton DM et al : Postural orthostatic tachycardia syndrome : the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 82 : 308-313, 2007
  - 68) Carew S, Connor MO, Cooke J et al : A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 11 : 18-25, 2009
  - 69) Winker R, Barth A, Bidmon D et al : Endurance exercise training in orthostatic intolerance. A randomized, controlled trial. *Hypertension* 45 : 391-398, 2005
  - 70) Fu Q, VanGundy TB, Shibata S et al : Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension* 58 : 167-175, 2011
  - 71) Raj SR, Black BK, Biaggioni I et al : Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome. Less is more. *Circulation* 120 : 725-734, 2009
  - 72) 田村直俊 : 起立性低血圧の病因と治療. *神内治療* 3 : 223-229, 1986
  - 73) Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC et al : Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 64 : 1235-1240, 2014
  - 74) Green EA, Black BK, Biaggioni I et al : Melatonin reduces tachycardia in postural tachycardia syndrome : a randomized, crossover trial. *Cardiovasc Ther* 32 : 105-112, 2014
  - 75) Sheldon RS, Grubb BP II, Olshansky B et al : 2015 heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 12 : e41-e63, 2015
  - 76) Logan IC, Witham MD : Efficacy of treatments for orthostatic hypotension : a systematic review. *Age Ageing* 41 : 587-594, 2012
  - 77) Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I : ASH position paper : Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens* 15 : 147-153, 2013
  - 78) Wieling W, van Dijk N, Thijs RD et al : Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance. *J Intern Med* 277 : 69-82, 2015
  - 79) Mills PB, Fung CK, Travlos A et al : Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension : a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 96 : 366-375, 2015

## II 食事性低血圧

### はじめに

食事性低血圧 postprandial hypotension (PPH) は食事後に血圧が異常に低下する現象である。PPHは、高度のものは主に自律神経障害が目立つ自律神経機能不全（症）autonomic failure (AF)などに認められるが、広く高血圧や糖尿病の頻度の高い疾患、さらには健常と思われる高齢者においても観察される。日常診療の中ではPPHの認識が必ずしも十分とは言えず、見過ごされている症例も少なくない。PPHの歴史は、起立性低血圧 orthostatic (postural) hypotension (OH) よりも新しい。食事摂取後の血圧の異常低下は高血圧患者において観察されていた<sup>1)</sup>が、PPHの臨床的意義の重要性が初めて指摘されたのは1977年で、parkinsonismの1例<sup>2)</sup>においてである。

PPHは、失神、転倒、骨折をきたすなど、日常生活を制限し、疾患予後に悪影響を及ぼす。PPHは無症状であってもその程度が高度となれば治療すべきである。治療法については、種々の非薬物療法、薬物治療が試みられてきた<sup>3~5)</sup>。しかし、現在、経験的治療法が中心で、EBMの観点からは高い有効性や安全性が立証された治療法は稀であり、今後検討されるべき課題が多い。ここでは、主にこれまでのPPHの治療に関する知見を紹介し、治療指針の作成を試みた。

### 1. 食事性低血圧

#### 1) 食事性低血圧の定義・判定基準

健常者では、食事後には心拍出量が有意に増加し、収縮期血圧は一過性に上昇する。拡張期血圧は低下してもその程度はわずかである。PPHは、食事後に血圧が異常に低下する病態と定義される。臨床症候が発現する場合は、主にめまい、失神など血圧低下に関連した諸症状である。

PPHの判定基準は、国際的合意が得られた基準はないが、食事後2時間以内において収縮期血圧で20mmHgないし30mmHgの低下、あるいは食前100mmHg以上で90mmHg以下に低下、が一般的である<sup>6)</sup>。拡張期血圧の低下は収縮期血圧に比べて軽度である。高齢者では食後は1時間前後で血圧低下が最大となりやすいが、AF患者では食事中既に血圧低下が急速に生じたり、PPHの程度も高度であったりする。

測定法は、通常、一定の栄養成分、カロリーを調整した検査食やブドウ糖（50gあるいは75g）水の経口摂取<sup>7)</sup>による方法で実施される。食後の血圧低下は朝食時に目立つことから早朝空腹時の試験が望ましく<sup>8)</sup>、姿勢条件は、座位や臥位での安静保持である。食前および食後2~3時間は観察し、この間10分毎での血圧、心拍数を自動血圧測定機などにより測定する。加えて、心拍出量、門脈血流、静脈コンプライアンスなど血行動態的な諸指標、他に心電図R-R変動、筋交感神経活動など電気生理学的指標、血中の糖、インスリン、カテコールアミン、消化管ペプチドなど諸液性因子を測定することで、PPHの病態をさらに詳しく解析、評価することができる<sup>7)</sup>。非拘束自由行動下での24（~48）時間携帯型自動血圧計を用いた測定法（ABPM）は、一日の食事毎でのPPHの有無や程度、再現性や評価も可能である。1回の血圧値の測定精度は高くはなく、OHの影響などを受けて純粋にPPHを示すとは言いがたい難点があるが、PPHのスクリーニングや治療の判定法としても簡便で有用である。各個人内でのPPHの再現性は高い<sup>9)</sup>ので検査は1回のみで十分である。

**Table 1** 食事性低血圧が認められる疾患・病態

神経疾患
自律神経不全
多系統萎縮症
Parkinson病
Lewy小体型認知症
純粋自律神経不全
Alzheimer病
前頭側頭型認知症
進行性核上性麻痺
脳血管障害
脊髄損傷
脊髄瘍
亜急性脊髄連合性変性症
末梢神経疾患
糖尿病性ニューロパチー
家族性アミロイドニューロパチー
その他疾患・病態
糖尿病
高血圧
慢性腎不全（血液透析）
高齢者
薬物
β遮断薬
利尿薬
その他降圧薬
抗精神薬

症状の発現有無に関しては、とくに規定はないが、血圧低下が判定基準を満たさないものの症状が出現する場合、また、食事後のOH、即ち食事性起立性低血圧 postprandial orthostatic hypotension (PPOH)の基準などをどう設定するかは未解決の問題である。

### 2) 食事性低血圧の臨床像

PPHがみられる疾患・病態をTable 1に示す。PPHを呈する疾患には神経疾患が多く、中枢性、末梢性の神経障害にかかわらず観察されている。中でも、高度のPPHを呈するのは多系統萎縮症などのAFが中心である。軽度のPPHは、自律神経障害が臨床的に明らかでない糖尿病や高血圧の患者、さらには高齢者において多い傾向がある。PPHの頻度は、施設入居高齢者で25~67%<sup>10)</sup>である。Parkinson病患者では83%<sup>11)</sup>、40~100%<sup>5)</sup>であり、便秘と同様にPPHの頻度は高い。PPHの諸疾患における正確な頻度は、判定基準や判定法が一定せず、不明であるが、OHの有病率よりも高い可能性がある<sup>5)</sup>。

PPHを誘発あるいは増強する危険因子には、脱水、発熱、高熱環境、長期臥床、運動不足、起立保持、食事時刻（とくに朝食）、高炭水化物食<sup>12)</sup>、大食、高温食、高血圧、神経疾患や糖尿病など疾患の合併、降圧薬や抗Parkinson病薬などの内服、高齢などがある<sup>3~5, 10)</sup>。レボドパは投与開始あるいは増量時に一過性に血圧を低下



させることがあるが、食後にめまい感を訴えたParkinson病例においてレボドパの内服がPPHとOHの両者を増強していることが確認されている<sup>13)</sup>。PPHにはOHや臥位高血圧を伴うことが多く<sup>14)</sup>、降圧薬が不適切に処方されていることがあり、注意が必要である。

PPHがみられてもほとんどは無症状であることが、PPHが見過されやすい要因の1つである。PPHに関連した臨床症候は、めまい、立ちくらみ、全身脱力、視症状、失神、吐き気、狭心痛、肩痛coat hunger pain、転倒など、血圧低下、脳血流低下に起因する症候が主である。臨床症候とPPHの程度との関連性についての知見はほぼ皆無であり、個人差があり、個別に観察評価すべきである<sup>3)</sup>。食事はOHを増強する。PPHとOHの併存例はとくにParkinson病<sup>15)</sup>や多系統萎縮症などのAF患者に多いが、どちらか一方しか見られない例もおおよそ数〜数十%存在する<sup>16,17)</sup>。Parkinson病では、PPHはOHに先行しやすいと考えられる。これらの事実は、PPHとOHの病態が完全に共通したものでなく異なった点のあること示している。PPHの病態には自律神経障害以外の消化管ペプチドホルモンなどの液性因子の関与も推測される。

PPHの臨床的意義について、高度なPPHは立ちくらみや失神を呈し、転倒、骨折を来し、さらには脳を含め諸臓器の機能障害をもたらす可能性がある。さらには基礎疾患の予後の悪化にも結びつく。PPHとOHが併存すれば、低血圧症状はいっそう出現しやすくなる。認知症では認知機能の増悪因子ともなりうる<sup>18,19)</sup>。食後の血圧低下は血行動態の一過性脳虚血発作（transient ischemic attacks：TIA）や脳梗塞の誘因となりうる<sup>20)</sup>ため、とくに脳血管の主幹動脈に狭窄や閉塞がある例では注意が必要である。高齢者では、転倒・骨折や心血管イベントの発現、高死亡率との関連が強く、寿命短縮の独立因子となる。

### 3) 食事性低血圧の病態

食物の栄養成分の中で、血圧低下が最も早く生じるのは、ブドウ糖、炭水化物である。水分のみでは血圧低下は生じない。同カロリー同浸透圧に調整した食物成分毎の血圧に及ぼす影響を調べた結果、血圧低下効果はブドウ糖が最大であり、次いで脂質、蛋白質の順であったことが明らかにされている<sup>3)</sup>。ブドウ糖による血圧低下の度合いが蛋白質に比較して大きいのは、心拍出量の増加が乏しく、一方門脈血流および下肢血流の増加が大きいことによると考えられる<sup>21)</sup>。PPHの血行動態学について、自律神経障害を呈する多系統萎縮症などの中枢性神経疾患と末梢性自律神経ニューロパチーとの比較検討では、前者は血圧低下が高度で遷延したが、これに対して後者では軽度で一過性であった<sup>22)</sup>。前者では副交感神経機能障害に加えて $\alpha$ 系と $\beta$ 系両者の交感神経機能障害が強く、一方後者では $\alpha$ 系交感神経機能を除いた自律神経機能が比較的保存されていることが、両者のPPHの程度や内容に違いがある理由と推定できる。

微小神経電図検査（法）microneurographyを用いた検討で、AF患者では健常者とは異なってブドウ糖の経口摂取後に交感神経活動が賦活化されず、交感神経障害がPPHの要因であることが確認された<sup>23)</sup>。高齢者においても同様にブドウ糖摂取後の交感神経活動の賦活化が減弱している結果が得られている<sup>24)</sup>。

インスリンの役割は明らかでない<sup>25)</sup>。ブドウ糖の静注では、経口摂取に比較して、血清インスリンの増加は高度であったにもかかわらず血圧低下は生じず、PPHにおけるインスリン単独の関与は否定的である<sup>26)</sup>。食後の血中ノルアドレナリンの増加は、健常者では有

意であるが、PPHを有するParkinson病や多系統萎縮症患者では欠如しているか軽度の増加に留まっている<sup>27)</sup>。これは交感神経遠心路機能の障害の反映と考えられる。

PPHに関与すると推測される主要な消化管ペプチドホルモンには、ニューロテンシン（NT）、血管作動性腸管ペプチド（VIP）、ソマトスタチン（SMS）、サブスタンス-P、ブラディキニン、グルカゴン様ペプチド-1,2（GLP-1,-2）などが挙げられる。NTは、強力な血管拡張作用、血圧低下作用を有し、ブドウ糖の経口摂取で分泌されやすい。PPHを有するAFやParkinson病では健常者よりも食後の分泌度が大きく<sup>28)</sup>、また、その血中濃度の増加度と血圧低下度との間に相関が認められている<sup>29)</sup>。一方、SMSは、ブドウ糖よりも蛋白質や脂質の経口摂取時に分泌されやすく、NTとは逆に昇圧作用を示す。この作用はインスリンや各種消化管ペプチドの分泌を抑制することにより発揮される。GLP-1は、インスリン分泌を促進し、胃排出時間を遅延し、昇圧作用があり、このペプチドの分泌低下とPPHの関連が推測される。VIP、サブスタンス-P、ブラディキニンには血管拡張作用があるが、PPHにおける役割は否定的である。食事に含まれる成分の違いにより分泌される消化管ペプチドの種類や量に差があることから、食事内容によっては血圧変動が異なることが推測される。

## 2. 食事性低血圧の治療

PPHの治療法には、食事療法、理学療法などの非薬物療法、および薬物治療がある<sup>3-5)</sup>。PPHの治療効果についてのこれまでの知見はAFなどの一部の疾患や高齢者にほぼ限られたもので、対象となった例数もそれほど多くはない。また、急性効果をみた結果がほとんどで、長期的な有効性や安全性を検討したものは稀である。非薬物療法、薬物治療にかかわらずEBMの観点からのRCTなどで有効性や安全性が確認された治療法は少なく、多くは経験的使用によるものであり、確立されていない<sup>3-5)</sup>。

### 1) 治療原則

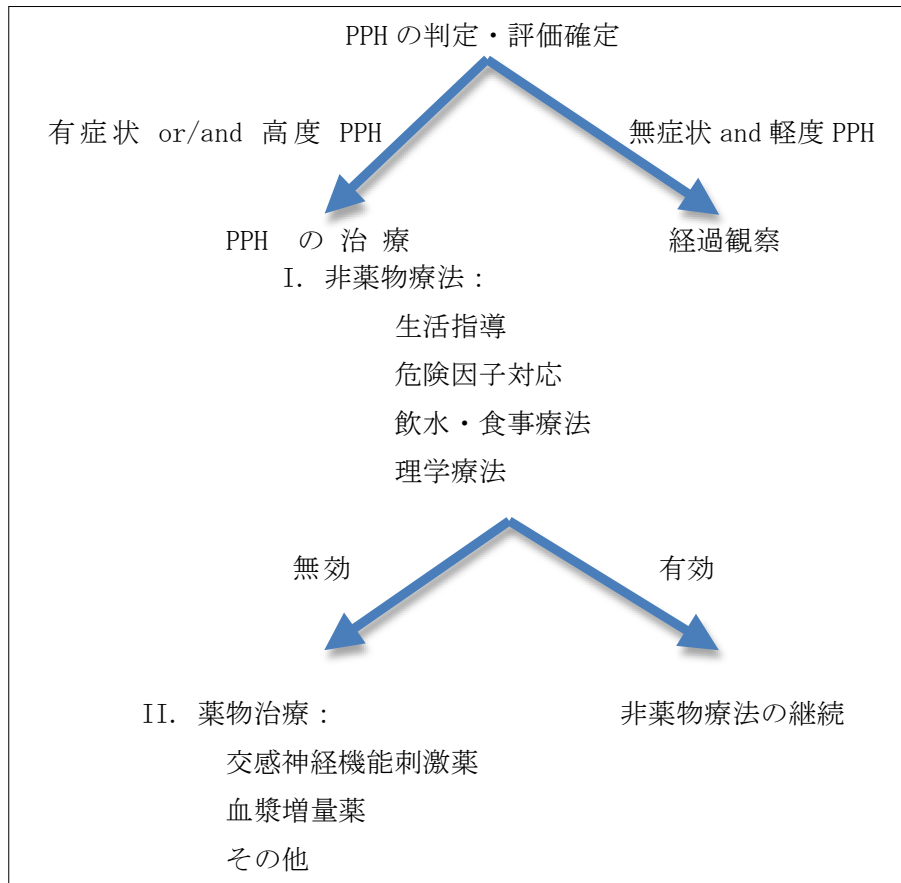
治療法では、PPHの病態に対応した特定の方法を選択することが理想的である。しかし、実際上はすべて個々の症例で原因や病態を明らかにすることは容易なことではなく、また種々の要因が複雑に絡んで存在することも少なくない。PPHの治療は、PPHの病態において神経原性OHと共通した要因があることから、OHの治療内容とかなり重なっているが、PPH特有のものも存在する。

治療の原則は、非薬物療法の導入を先決として、次に薬物治療を併用する（Table 2, Table 3）。両者の治療を効果的にするためには、個々の患者においてわかりやすい説明と生活上の注意など指導が大切である。治療法の選択では、治療の原則に則り、今回提案する治療の流れ（Fig. 1）に従うのが望ましい。

### 2) 非薬物療法

#### a) 血圧低下増強因子への対応

PPHの危険因子（脱水、発熱、高熱環境、長期臥床、運動不足、起立保持、高炭水化物食<sup>30)</sup>、飲酒、大食、貧血、高血圧、神経疾患、糖尿病など疾患の合併、血液透析、薬物（降圧薬、利尿薬<sup>31)</sup>）などの使用、高齢など）について、患者に説明し、それらへの具体的対処法について生活指導することが先決である。正しく実施されているか、時々確認する。脱水には水分のみでなくミネラルの補給も欠かせない。血液透析中の食事は避ける。PPHやOHのある患者では同時に臥位高血圧を合併することは少なくないで、夜間高血圧が高

**Fig. 1** 食事性低血圧の治療の流れ

食事性低血圧（PPH）の判定・評価で症状を伴うのであれば、直ぐに治療を開始する。無症状でも、PPHの程度が高度であれば治療するのが望ましい。まずは、I. 非薬物療法が選択され、それが無効であればII. 薬物治療を併用する。非薬物療法および薬物治療では、それぞれにおいて複数の治療法や薬物が組み合わせて使用可能である。

度であれば夜間は頭部を数十度高くして就寝する。

#### b) 食事療法

食事療法は、PPHの治療法としての独自性が高く、重要で基本となる<sup>4)</sup>。食物の消化吸収を遅延させる方法および胃壁の伸展を増す方法が追求される。ブドウ糖や炭水化物の摂取は日中は少なくし、夕食に多く配分する。大食、一気食いは避け、頻回に分割して摂取する<sup>32)</sup>。食事の温度は高すぎないようにする<sup>33)</sup>。冷食は胃排出時間を遅らせる作用がある<sup>34)</sup>。飲酒は臥位及び起立時の血圧を低下させる<sup>35)</sup>ので禁止し、昇圧効果が期待できるコーヒーや紅茶を摂るようにする。胃排出時間が短縮している病態や十二指腸に直接栄養液を注入すると血圧が低下しやすい<sup>36)</sup>ため、経管栄養液の注入速度を速すぎないように調節する。入浴直後や暑い部屋での食事摂取は避ける。発熱に対して早めに対処する。

グアガム guar gumはグア豆から抽出される水溶性の食物繊維の一種で、糖尿病、高コレステロール血症、便秘、高血圧、肥満の予防や改善を期待して用いられている。本邦ではサプリメントやお茶としても一般に市販されている。恐らく胃排出時間および消化管からの糖の吸収の遅延作用によりPPHに有効である。高齢者や糖尿病患者のPPHに9g<sup>37, 38)</sup>（無作為非盲検試験）あるいは4g<sup>39)</sup>（無作為単盲検試験）のグアガムが有効であった。副作用として下痢、鼓腸、腹痛などがある。

#### c) 飲水

食前の飲水350ml（非無作為非盲検試験）<sup>40)</sup>、480mL（無作為非盲検試験）<sup>41)</sup>による1時間以上にわたる昇圧効果<sup>42)</sup>がAF患者や高

齢者において確認されており、PPHの有望な治療法として注目される<sup>5)</sup>。胃血管反射 ‘gastrovascular reflex’ による交感神経機能の賦活化や潜在的脱水の改善効果などが推測されている<sup>42, 43)</sup>が、飲水による昇圧機序の詳細は不明である。本邦では常温の水道水が使用でき、費用のかからない簡便な治療法として期待されるが、長期的治療としての有効性や安全性についての知見はない。至適飲水量の設定、水中毒など副作用の問題など、検討課題は少なくない。

#### d) 理学療法・運動

両下肢全体への弾性包帯・靴下の装着は有効である<sup>44)</sup>。腹帯の併用でいっそう効果が高まる。OH合併例では是非使用すべきである。施設入所中のPPHを有した高齢者では食後10分間の歩行中に有意な血圧上昇が認められている<sup>45)</sup>が、歩行中止後血圧はすぐに低下しPPHは持続する。一方、AFなどの患者においては、臥位での運動によるPPH改善効果は認められない（無作為非盲検試験）<sup>46)</sup>。AF患者においては運動時/後低血圧が稀ではないことから、食後の運動が妥当であるか否かは未解決問題といえる。少なくとも食後安静起立の保持は避けるべきである。リハビリテーション実施時刻とも絡んで重要と思われるが、症例毎で注意深い観察を基に判断する必要がある。

#### 3) 薬物治療

PPHに対して有効とする薬物が報告されているが、RCTにより確認されたものは少ない。多くはOHに使用されている薬物でもあるが、一部、octreotideなどPPH独自と考えられる治療薬が知られる。実際には、作用の異なる薬物を複数組み合わせ使用することが薦



**Table 2** 食事性低血圧の非薬物療法

避けること
高炭水化物含有食事
大食
短時間での食事（一気食い）
経管栄養液の急速注入
高温食
高温環境下での食事
飲酒
脱水状態
立ち食い
食後の息こらえ（排尿，排便時）
食後の立位での排尿
食後の起立保持，歩行
食直後の入浴
推奨されること
飲水（1回数百ml，とくに食前）
ミネラルの摂取
食物繊維を多く摂る
低温食
食事の少量頻回摂取
食事に時間をかける
数杯のコーヒー，紅茶，緑茶
両下肢への弾性包帯・靴下の装着
食事中・後の体位の工夫（脚交叉，足踏み，横臥）

められる。ほとんどの薬物は低血圧やPPHの保健適応が認められているものではない点に留意すべきである。

#### a) 交感神経機能刺激薬

##### ① Dihydroergotamine

Dihydroergotamineは $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬で、おもに末梢の静脈系に作用し内臓血管への影響は少ない。カフェインとの併用で高齢者のPPHに軽度有効である（無作為プラセボ対照交叉単盲検試験）<sup>47)</sup>が、多系統萎縮症などのAF患者では無効<sup>48)</sup>であった。

##### ② Midodrine

$\alpha 1$ 受容体選択的刺激性のmidodrineと $\beta 1$ 受容体選択的刺激性のdenopamineとの併用は、前者の単独使用よりも、AF患者のPPHに高い有効性を示す（オープン試験）<sup>49)</sup>。食後の血管抵抗の増加、心拍数、心拍出量の増加が有意となり、即ち $\alpha$ 系と $\beta$ 系の交感神経機能が賦活化される結果、PPHが抑制される。この治療法は、somatostatinやoctreotideとは異なり、門脈血流の低下およびインスリンや消化管ペプチドの分泌抑制を来さず、食後の内臓の生理学的状態を保つ点で、自然で理にかなっている。 $\alpha$ 系と $\beta$ 系の両者の交感神経機能が障害されている場合には理想的治療法と言える。通常量での使用では、副作用は少ない。

##### ③ Amezinium

Ameziniumはノルアドレナリンの不活性化を抑制して交感神経機能を高める間接型交感神経作用薬である。単独使用やdihydroergot-

amineとの併用<sup>50)</sup>で用いられる。多数例での検討が必要である。

#### ④ Droxidopa (L-DOPS)

Droxidopa (L-DOPS)は、ノルアドレナリンの前駆アミノ酸で、本邦で開発され販売に至り、Parkinson病やOHの治療薬として汎用されている。本薬はAF患者でのPPHに対してもかさ上げの効果が主体であるが有効である（オープン試験）<sup>51)</sup>。PPHへの有効性と安全性が、DL-DOPSではあるが、二重盲検試験（無作為プラセボ対照交叉試験）の結果<sup>52)</sup>によって裏付けされた。閉塞隅角緑内障、妊婦には禁忌である。副作用には、食思不振など消化器症状、胸焼け、頭痛などがある。本薬は第一選択薬となりうる。

#### b) 血漿増量作用薬

##### ① Vasopressin

Arginine-vasopressin (AVP)は、点滴静注療法（0.3単位/分）でAF患者の高度のPPHをほぼ完全に抑制できる（オープン試験）<sup>23)</sup>。抗利尿作用の他に、腹部内臓の細動脈の収縮作用（門脈血流の減少）を介して効果が発揮されと考えられる。PPHの程度に応じて注入量が調節でき、効果がほぼ確実に期待できる治療法となる。静注療法であり、毎日使用しづらいのが難点である。1回1～2単位の点鼻投与法もある。本邦では、下垂体性尿崩症、食道静脈瘤出血に効能が認められている。冠動脈硬化、心不全、慢性腎炎には投与禁忌である。Lysine-vasopressin (LVP)の点鼻もAVPとほぼ同様にPPHに高い効果が得られる<sup>53)</sup>。Desmopressinは、血管の直接的収縮作用は弱く、臥位高血圧は出現しにくいのが利点とされる。

##### ② Fludrocortisone

Fludrocortisoneは硬質コルチコイドであり、血漿増量作用が主であるが、ノルアドレナリンの末梢血管に対する収縮反応を増強させる作用もある。 $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬との併用によって昇圧効果が高まり、とくに欧米ではOHの第一選択薬に位置づけられている。PPHの治療薬としても、第一選択薬として推奨される<sup>54)</sup>。本邦では副腎機能不全に適応がある。内服薬で使用しやすい。

漸増が基本であり、重度高血圧、心不全、水中毒、電解質異常などの出現に注意すべきである。定期的血圧測定、血液検査などが必須である。

#### c) 消化管ホルモン分泌抑制薬

Somatostatinの長時間作用型注射薬octreotideのPPHへの有効性は高い。最初、自律神経ニューロパチー患者において有効性が報告された<sup>55)</sup>。AF患者<sup>48)</sup>、高齢高血圧患者（無作為プラセボ対照交叉単盲検試験）<sup>56)</sup>においても有効である。これらの薬剤はおもにインスリンや消化管ペプチドの分泌を強力に抑制して内臓の血管抵抗を上げて血流を減少させる<sup>57)</sup>ことで昇圧効果を発揮する。Octreotide acetateは、本邦では先端巨大症や消化管ホルモン産生腫瘍を適応症として使用されている。皮下注射であることが使用しづらく、吐き気・嘔吐、下痢、腹痛、めまい、高血糖、QT延長、徐脈などの副作用がある。

#### d) 糖吸収遅延作用薬

$\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬であるacarboseやvogliboseは糖の腸管での吸収を遅延し、恐らくインスリンや消化管ホルモンの分泌を低下させ、内臓血流を減少させることでPPHへの有効性<sup>58, 59)</sup>を発揮すると考えられる。高齢者において、二重盲検無作為交叉試験法で、acarbose 100mgが蔗糖水の経口摂取<sup>60)</sup>および十二指腸への注入<sup>61)</sup>後の血圧低下に対して軽減効果が認められている（無作為交叉二重

**Table 3** 食事性低血圧の治療として使用される薬物

薬物	主な作用機序	用量・用法	推奨度
<b>I. 交感神経機能刺激薬</b>			
dihydroergotamine*	$\alpha$ アドレナリン受容体刺激	3～9mg/日，分3，経口	B
midodrine*	$\alpha 1$ 受容体選択的の刺激	2～8mg/日，分2，経口	B
denopamine	$\beta 1$ 受容体選択的の刺激	10mg/回（midodrine と併用）	B
amezinium*	間接型交感神経賦活作用	20mg/日，分2，経口	C1
droxydopamine (L-DOPS)*	ノルアドレナリン前駆物質	300～900mg/日，分3，経口	A
<b>II. 血漿増量作用薬</b>			
vasopressin	抗利尿ホルモン，血管収縮		
arginine-vasopressin (AVP)		0.3単位/分/回，点滴静注	B
lysine-vasopress (LVP)		5～10単位/回，点鼻	C1
desmopressin (DDAVP)		5～20 $\mu$ g/回，点鼻，静注	C1
fludrocortisone	硬質コルチコイド	0.1～0.3mg/日 分1，経口	C1
<b>III. 消化管ホルモン分泌抑制薬</b>			
octreotide（ソマトスタチン誘導体）	消化管ホルモン分泌抑制	10～50 $\mu$ g/回，2～3回/日，皮下注（食前） (0.4～0.8 $\mu$ g/Kg)	B
<b>IV. 糖吸収遅延作用薬</b>			
acarbose	$\alpha$ グルコシダーゼ阻害	150～300mg/日，分3，経口（食直前）	A
voglibose	$\alpha$ グルコシダーゼ阻害	600～900 $\mu$ g/日，分3，経口（食直前）	B
<b>V. その他</b>			
カフェイン	アデノシン受容体拮抗	50～250mg/回，経口	A
indomethacin	プロスタグランジンE2合成阻害	50～75mg/回，経口	C1
protirelin（TRH誘導体）	交感神経緊張	0.5～2mg/日，皮下注，筋注，静注	C1
vildagliptin	ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害	100mg/日，分2，経口	C1

用法・用量は，これまでの知見および本邦での各保険適応疾患における使用法を基に設定した。食後よりも食前の使用で有効性が得られやすい。適宜増減して使用するが，原則漸増し，とくに適応外使用では注意が必要である。推奨度はAgency of Health Care Policy and Research（AHCPR）に基づいて評価された日本神経治療学会提示の基準に依った。

\*本態性低血圧，起立性低血圧などに保険適応がある。

盲検試験）。施設入所中の高齢者においてはacarbose50mgはABPM法で評価したPPHの63%に有効であった（非無作為交叉単盲検試験）<sup>62)</sup>。疾患では，PPHを有する純粋自律神経不全（PAF）で，acarbose100mg内服は，プラセボに比較して，食後の血圧は有意に高かった（無作為交叉二重盲検試験）<sup>63)</sup>。多系統萎縮症のPPHに対しても，acarboseの有効性が認められている（非無作為交叉単盲検試験）<sup>64)</sup>。Acarbose投与後，内臓血流増加作用があるGLP-2の分泌抑制傾向がみられ，内臓血流増加の抑制がPPHの一因と推測される<sup>64)</sup>。一方，vogliboseについては，Parkinson病や多系統萎縮症の患者に於いて，voglibose200 $\mu$ gの内服によりブドウ糖の経口摂取後の血圧低下抑制作用が血中ニューロテンシンの分泌抑制と共に認められている（オープン単試験）<sup>59)</sup>。 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は，食後の高血糖抑

制を目的に2型糖尿病に用いられており，下痢や鼓腸など消化器症状の副作用がある。解決すべき点はあるが，現在のところPPHの治療薬としては最良のものとされる<sup>5)</sup>。

#### e) その他

##### ① カフェイン

Caffeineはアデノシン受容体拮抗薬であり，高齢者<sup>65)</sup>（無作為交叉二重盲検試験）やAF患者（無作為コントロール交叉試験）<sup>66)</sup>のPPHに対して軽度ないし中等度の効果が認められている。作用機序としては，交感神経機能賦活作用やアデノシン受容体に拮抗した内臓血管の拡張抑制などが推定されている。PPHに有効なcaffeineの必要量は50～250mgであり，この量は，日常飲用しているコーヒーや紅茶（無作為コントロール平行試験，無作為交叉二重盲検試験），

緑茶<sup>68)</sup> (無作為コントロール交叉試験)<sup>65, 67)</sup> では少なくとも数杯に当たると。高齢者においては二重盲検法によりその効果が否定された報告もあり、有効性の評価が一定していない。しかし、簡便かつ安価で使いやすく、日常先ずは試みられるべきものとして推奨できる。副作用には胃腸症状が多く、不眠、精神症状の出現や増悪には注意が必要である。

## ② Indomethacin

IndomethacinはPPHに対する効果が認められた最初の薬物である<sup>69)</sup>。本剤はプロスタグランジンE2合成阻害作用があり、PPHへの有効性はおもに血管拡張の抑制効果によると考えられる。胃腸障害などの副作用のために長期的には使用しづらいが、低血圧が増悪しやすい感染症や発熱時に短期的に使用するには好都合である。消化性潰瘍、重度高血圧、アスピリン喘息、重篤な肝、腎障害、妊婦には投与禁忌である。

## ③ Protirelin

Protirelin tartrate (TRH誘導体) は、本邦で小脳性運動失調症に使用されている。本薬は、交感神経緊張作用も知られ、OHに有効であり、PPHにおいても昇圧効果が期待できる<sup>70)</sup>。多数例での検討が必要である。

## ④ 降圧薬

食前の血圧が高いほどPPHが高度となりやすいため、高齢高血圧患者のPPHの治療として降圧薬投与の試みがある (無作為交叉二重盲検試験)<sup>71)</sup>。食後血圧降下の減弱効果はそれほど高いものではなく、高度の高血圧患者に限って慎重な投与が望まれる。

## ⑤ Dipeptidyl peptidase-4阻害薬

Dipeptidyl peptidase-4阻害薬のvildagliptinは2型糖尿病に使用されるが、100mg/日 (分2) の内服1週間後、糖尿病のない高齢高血圧例において、PPHの減弱効果が認められている<sup>72)</sup>。本薬は、GLP-1の分解を阻害してその血中濃度を増加させるが、GLP-1の血管収縮作用や胃排出時間の延長作用によりPPHが改善すると考えられる。他のdipeptidyl peptidase-4阻害薬による効果も期待できるが、多数例での検討が必要である。

## おわりに

PPHの治療には非薬物療法および薬物治療が知られるが、EBMの観点での高い有効性を示す治療法は少なく、また長期的な効果や安全性についての検討はほぼ皆無な現状である。PPHの治療は、非薬物療法を先行し、その後薬物治療を併用することが原則であり、日頃の生活指導が大切である。可能な限りPPHの病態に応じた治療法が試みられるべきである。非薬物療法では飲水が、薬物治療では糖吸収抑制薬の使用が現実的であり、先ず推奨できる<sup>5)</sup>。ここに提示する治療指針を基本的参考にして、患者毎に最適な治療が施されることが望まれる。

## 文 献

- Gladstone SA : Cardiac output and related functions under basal and postprandial conditions. A clinical study. Arch Intern Med 55 : 533-546, 1935
- Seyer-Hansen K : Postprandial hypotension. Br Med J 2 : 1262, 1977
- Mathias CJ, Jones K : Postprandial hypotension in autonomic disorders. In, Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, fifth edition, edited by Mathias CJ and Bannister R, Oxford University Press, 2013, pp354-370
- 長谷川康博 : 神経疾患における食事性低血圧—病態・治療—. 自律神経 43 : 117-122, 2006
- Trahair LG, Horowitz M, Jones KL : Postprandial hypotension : a systematic review. J Am Med Direct Assoc 15 : 394-409, 2014
- Jansen RW, Lipsitz LA : Postprandial hypotension : epidemiology, pathophysiology and clinical management. Ann Intern Med 122 : 286-295, 1995
- 長谷川康博 : ブドウ糖負荷試験 自律神経機能検査第4版, 日本自律神経学会編, 文光堂, 東京, 2007, pp144-148
- Vloet LC, Smits R, Jansen RW : The effect of meals at different mealtimes on blood pressure and symptoms in geriatric patients with postprandial hypotension. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 58 : 1031-1035, 2003
- Puisieux F, Court D, Baheu E et al : Intraindividual reproducibility of postprandial hypotension. Gerontology 48 : 315-320, 2002
- Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB : Postprandial hypotension. Am J Med 123 : 281.e1-281.e6, 2010
- 長谷川康博 : パーキンソン病 食事性低血圧—新たな血圧異常の臨床— 高橋 昭監修, 長谷川康博, 古池保雄編, 南山堂, 東京, 2004, pp150-161
- Vloet LC, Mehagnoul-Schipper DJ, Hoefnagels WH et al : The influence of low-, normal-, and high-carbohydrate meals on blood pressure in elderly patients with postprandial hypotension. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56 : M744-M748, 2001
- 長谷川康博, 高城 晋 : Levodopa内服により食事性低血圧・起立性低血圧の増強を伴いめまいが誘発されたParkinson病の1例. 神経内科 56 : 59-62, 2002
- Ejaz AA, Haley WE, Wasiluk A et al : Characteristics of 100 consecutive patients presenting with orthostatic hypotension. Mayo Clin Proc 79 : 890-894, 2004
- Umehara T, Toyoda C, Oka H : Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease : a comparison with orthostatic hypotension. Parkinsonism Relat Disord 20 : 573-577, 2014
- 長谷川康博, 古池保雄, 白水重尚ほか : 原発性自律神経不全症における食事性低血圧—起立性低血圧との関連性—. 自律神経 29 : 428-434, 1992
- Miceli G, Martignoni E, Cavallini A et al : Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Neurology 37 : 386-393, 1987
- Idiaquez J, Rios L, Sandoval E : Postprandial hypotension in Alzheimer's disease. Clin Auton Res 7 : 119-120, 1997
- 長谷川康博, 高城 晋, 吉田真理ほか : 「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症」と起立性低血圧—1剖検症例の呈示と前頭側頭型痴呆症例における自律神経障害についての考察—. 自律神経 38 : 160-164, 2001
- Kamata T, Yokota T, Furukawa T et al : Cerebral ischemic attack caused by postprandial hypotension. Stroke 25 : 511-513, 1994
- 家田俊明, 平山正昭, 古池保雄ほか : 自律神経機能不全症における食事性低血圧発現の病態 (5) —蛋白質負荷とブドウ糖負荷が血流動態に及ぼす影響—. 自律神経 30 : 535-540, 1993



- 22) Hirayama M, Watanabe H, Koike Y et al : Postprandial hypotension : hemodynamic difference between multiple system atrophy and peripheral autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 43 : 1-6, 1993
- 23) Hakusui S, Sugiyama Y, Iwase S et al : Postprandial hypotension : microneurographic analysis and treatment with vasopressin. *Neurology* 41 : 712-715, 1991
- 24) Fagius J, Ellerfelt K, Lithell H et al : Increase in muscle nerve sympathetic activity after glucose intake is blunted in the elderly. *Clin Auton Res* 6 : 195-203, 1996
- 25) Mathias CJ, da Costa DF, Fosbraey P et al : Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 295 : 161-163, 1987
- 26) 長谷川康博, 平山正昭, 白水重尚ほか : 食事性低血圧の発現機序—経口ぶどう糖負荷と静脈内ぶどう糖負荷との比較検討. *自律神経* 30 : 470-474, 1993
- 27) 長谷川康博 : 食事性低血圧におけるカテコールアミンの反応性. *Prog Med* 14 : 3056-3063, 1994
- 28) 長谷川康博, 松岡幸彦, 白水重尚ほか : 食事性低血圧における腸管ペプチドの役割. *自律神経* 31 : 448-454, 1994
- 29) 平山正昭, 家田俊明, 古池保雄ほか : 自律神経機能不全症における食事性低血圧発現の病態 (6) —食事内容による消化管ペプチドの比較検討—. *自律神経* 31 : 47-51, 1994
- 30) Jansen RW, Peeters TL, Van Lier HJ et al : The effect of oral glucose, protein, fat and water loading on blood pressure and the gastrointestinal peptides VIP and somatostatin in hypertensive elderly subjects. *Eur J Clin Invest* 20 : 192-198, 1990
- 31) van Kraaij DJ, Jansen RW, Bouwels LH et al : Furosemide withdrawal improves postprandial hypotension in elderly patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 159 : 1599-1605, 1999
- 32) Puvi-Rajasingham S, Mathias CJ : Effect of meal size on postprandial blood pressure and on postural hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res* 6 : 111-114, 1996
- 33) Kuipers HMM, Jansen RWM, Peeters TL et al : The influence of food temperature on postprandial blood pressure reduction and its relation to substance-P in healthy elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 39 : 181-184, 1991
- 34) Sun WM, Houghton LA, Read NW et al : Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man. *Gut* 29 : 302-305, 1988
- 35) Chaundhuri KR, Maule S, Thomaides D et al : Alcohol ingestion lowers supine blood pressure, causes splanchnic vasodilatation and worsens postural hypotension in primary autonomic failure. *J Neurol* 241 : 145-152, 1994
- 36) O'Donovan D, Feinle C, Tonkin A et al : Postprandial hypotension in response to duodenal glucose delivery in healthy older subjects. *J Physiol(Lond)* 540 : 673-679, 2002
- 37) Jones KL, MacIntosh C, Su YC et al : Guar gum reduces postprandial hypotension in older people. *J Am Geriatr Soc* 49 : 162-167, 2001
- 38) Russo A, Stevens JE, Wilson T et al : Guar attenuates fall in postprandial blood pressure and slows gastric emptying of oral glucose in type2 diabetics. *Dig Dis Sci* 48 : 1221-1229, 2003
- 39) O'Donovan D, Feinle-Bisset C, Chong C et al : Intraduodenal guar attenuates the fall in blood pressure induced by glucose in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 940-946, 2005
- 40) Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I et al : Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 254 : 735-740, 2007
- 41) Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I et al : Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 112 : 355-360, 2002
- 42) Jordan J, Shannon JR, Black BK et al : The pressor response to water drinking in humans, A sympathetic reflex? *Circulation* 101 : 504-509, 2000
- 43) Cariga P, Mathias CJ : Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 101 : 313-319, 2001
- 44) 長谷川康博 : 神経疾患と自律神経—主に脊髄小脳変性症の起立性低血圧と食事性低血圧—. *リハ医学* 33 : 385-387, 1996
- 45) Oberman AS, Harada RK, Gagnon MM et al : Effects of postprandial walking exercise on meal-related hypotension in frail elderly patients. *Am J Cardiol* 84 : 1130-1132, 1999
- 46) Puvi-Rajasingham S, Smith GDP, Akinola A et al : Hypotensive and regional haemodynamic effects of exercise, fasted and after food, in human sympathetic denervation. *Clin Sci (Lond)* 94 : 49-55, 1998
- 47) Hoeldtke RD, Cavanaugh ST, Hughes JD et al : Treatment of orthostatic hypotension with dihydroergotamine and caffeine. *Ann Intern Med* 105 : 168-173, 1986
- 48) Hoeldtke RD, Davis KM, Joseph J et al : Hemodynamic effects of octreotide in patients with autonomic neuropathy. *Circulation* 84 : 168-176, 1991
- 49) Hirayama M, Watanabe H, Koike Y et al : Treatment of postprandial hypotension with selective  $\alpha_1$  and  $\beta_1$  adrenergic agonist. *J Auton Nerv Syst* 45 : 149-154, 1993
- 50) 安達典子, 近藤 昭, 林 恭一 : Amezinium metilsulfate と dihydroergotamine mesylate の併用が有効であった食後性低血圧の1例. *日老医誌* 36 : 499-502, 1999
- 51) Hasegawa Y, Takahashi A, Koike Y et al : The effect of chronic oral droxidopa on postprandial hypotension in Shy-Drager syndrome. In *New Trend in Autonomic Nervous System Research*, ed by Yoshikawa M, et al. Elsevier Science Publishers BV, 1991, pp249-253.
- 52) Freeman R, Young J, Landsberg L et al : The treatment of postprandial hypotension in autonomic failure with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine. *Neurology* 47 : 1414-1420, 1996
- 53) Hakusui S, Takahashi A, Mano T et al : Administration of vasopressin preparation therapy for postprandial hypotension as nasal drops. *Adv Clin Neurosci* 2 : 233-239, 1992
- 54) Hoeldtke RD : Postprandial hypotension. edited by Low PA, In, *Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management*, Little Brown, 1993, pp701-711
- 55) Hoeldtke RD, O'Dorisio TM, Boden G : Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995. *Lancet* 2 : 602-605, 1986
- 56) Jansen RW, Peeters TL, Lenders JW et al : Somatostatin an-

- alog octreotide (SMS201-995) prevents the decrease in blood pressure after oral glucose loading in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 68 : 752-756, 1989
- 57) Raimbach SJ, Cortelli P, Kooner JS et al : Prevention of glucose-induced hypotension by the somatostatin analogue (SMS201-995) in chronic autonomic failure : haemodynamic and hormonal changes. *Clin Sci (Lond)* 77 : 623-628, 1989
  - 58) Sasaki H, Goda K, Nagata K et al : Acarbose improved severe postprandial hypotension in a patient with diabetes mellitus. *J Diabet Compl* 15 : 158-161, 2001
  - 59) Maruta T, Komai K, Takamori M et al : Voglibose inhibits postprandial hypotension in neurological disorders and elderly people. *Neurology* 66 : 1432-1434, 2006
  - 60) Gentilcore D, Bryant B, Wishart JM et al : Acarbose attenuates the hypotensive response to sucrose and slows gastric emptying in the elderly. *Am J Med* 118 : 1289.e5-1289.e-11, 2005
  - 61) Gentilcore D, Vanis L, Wishart JM et al : The  $\alpha$ ( $\alpha$ )-glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66 : 917-924, 2011
  - 62) Jian ZJ, Zhou BY : Efficacy and safety of acarbose in the treatment of elderly patients with postprandial hypotension. *Chi Med J* 121 : 2054-2059, 2008
  - 63) Shibao C, Gamboa A, Diedrich A et al : Acarbose, an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 50 : 54-61, 2007
  - 64) Fukushima T, Asahina M, Fujinuma Y et al : Role of intestinal peptides and the autonomic nervous system in postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 260 : 475-483, 2013
  - 65) Heseltine D, Dakkak M, Woodhouse K et al : The effect of caffeine on postprandial hypotension in the elderly. *J Am Geriatr soc* 39 : 160-164, 1991
  - 66) Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I et al : Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension. *N Engl J Med* 313 : 549-554, 1985
  - 67) Rakic V, Beilin LJ, Burke V : Effect of coffee and tea drinking on postprandial hypotension in older men and women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23 : 559-563, 1996
  - 68) Son JT, Lee E : Effects of green tea ingestion on postprandial drops in blood pressure in older adults. *J Gerontol Nurs* 38 : 30-38, 2012
  - 69) Robertson D, Wade D, Robertson RM : Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states. *Am J Cardiol* 48 : 1048-1052, 1981
  - 70) 網野章由, 長坂高村, 新藤和雅ほか : Postprandial hypotensionにTRHが有効であった多系統萎縮症 (Shy-Drager症候群) の3例. *自律神経* 31 : 124-129, 1994
  - 71) Connelly CM, Waksmonski C, Gagnon MM et al : Effects of isosorbide dinitrate and nicardipine hydrochloride on postprandial blood pressure in elderly patients with stable angina pectoris or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 75 : 291-293, 1995
  - 72) Yonenaga A, Ota H, Honda M et al : Marked improvement of elderly postprandial hypotension by ipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Geriatr Gerontol Int* 13 : 227-229, 2013

### III 排尿障害

#### はじめに

排尿障害 (urinary dysfunction) は、自律神経症候の中で非常に頻度が高いものである。このうち過活動膀胱 (overactive bladder : OAB, 尿意切迫・頻尿・尿失禁) は生活の質を悪化させ、残尿 (post-void residual)・尿閉 (retention) は尿路感染症、腎後性腎不全をきたし予後を悪化させる懸念もある。本稿では、排尿障害の治療について、高齢者の白質型多発脳梗塞、生活習慣病を起因とする糖尿病性ニューロパチーの2疾患を例示しながら述べる。

#### 1. 過活動膀胱 (OAB) ～多発性脳梗塞など

脳血管障害の原因の多くは、動脈の粥状硬化 (アテローム硬化) であり、その危険因子としては、インスリン抵抗性をベースとした肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症に加えて、喫煙、飲酒などが良く知られている。脳卒中中の約半数に排尿障害、とくにOABがみられることが知られている<sup>1)</sup>。一方、高齢者の大脳白質変化 (white matter disease : WMD) が、近年、脳ドックの普及等により広く注目されている。脳MRI画像でグレード4/9以上、体積>1.5mL以上のWMDは、55歳以上一般人口の約10% (7.6-24%) に認められる。WMDは高齢者に多く、脳卒中と同様に、動脈硬化の危険因子 (喫煙、高血圧、脂質異常症、メタボリック症候群、頸動脈プラーク、CAVI (脈波による血管硬化度)、アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型などを有するものに多い。病理では、虚血に伴う脱髄が認められる。WMDの症状として、(脳) 血管性 Parkinson 症候群 (vascular parkinsonism)、血管性認知症 (vascular dementia) と共に、近年、脳血管性失禁 (vascular incontinence) をきたすことが知られるようになってきた。WMDは高齢者に非常に多いことから、高齢者OABの原因として脳血管性失禁が注目される<sup>2)</sup>。

WMDでの排尿症状の頻度として、夜間頻尿は75%と非常に高頻度であり、MRIでの4段階法に従うと、夜間頻尿はgrade 1で60% ; grade 2で58% ; grade 3で93% ; grade 4で91%と、gradeが上がるほど増加する。同様に、切迫性尿失禁は40%にみられ、grade 1で33% ; grade 2で25% ; grade 3で57% ; grade 4で45%と、gradeが上がるほど増加する。これらのOABの頻度は、歩行障害、認知症よりも高頻度であった。すなわち、WMDでOABが初発症状になる場合があると思われ、注意が必要と考えられる<sup>2)</sup>。これらの患者にウロダイナミクス (urodynamics : 尿流動態検査、尿道カテーテルを通してゆっくり注水し、蓄尿排尿を再現するもの) を行くと、排尿筋過活動 (detrusor overactivity : DO, 患者の意志と無関係に膀胱が勝手に収縮してしまうもの) がみられ、正常では500ml程の膀胱容量が100-200mlに減少している。

WMDでOABをきたすのはなぜであろうか？ 排尿には脳の様々な部位が関与していると考えられるが、脳卒中中の症例から考えると特に、前頭葉が深く関わっていると考えられる。WMDは、MRI上の病変は広汎であるが、病理学的には前頭葉で高度に認められ<sup>3)</sup>、脳血流も前頭葉で高度に低下している<sup>4)</sup>。前頭葉については、古くから排尿との関連性が指摘されており、AndrewとNathanらは1964年に、前頭葉内側面で帯状回を含む部位の血管障害、腫瘍で排尿障害をきたすと報告した<sup>5)</sup>。近年の機能的脳画像による検討でも、前頭葉・帯状回での賦活が報告されている<sup>6)</sup>。前頭葉病変でOABを呈することが多いことから、総じて、前頭葉は排尿反射に抑制的に作用

していると考えられている<sup>6)</sup>。正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus : NPH) においても、MRI上の脳室拡大は広汎であるが、シャント手術前の排尿障害は前頭葉の血流低下と関連し、さらに、シャント手術後の排尿障害の改善は、前頭葉の血流回復と関連している<sup>7)</sup>。Parkinson病ではOABが70%にみられる。Parkinson病においても、脳機能画像において蓄尿時 (DO時) の前頭葉賦活が低下している<sup>8)</sup>。これは黒質病変に伴うD1基底核-前頭葉系 (排尿反射に抑制的に働く) の低下によるものと考えられ<sup>9)</sup>、深部脳刺激により、前頭葉賦活と共に膀胱容量が増大する<sup>8)</sup>。Levodopaの全身投与による膀胱変化については、視床下部脊髄ドパミン系の関与も想定され、改善と増悪の両者が報告され、結論が出ていない<sup>9)</sup>。小脳-前頭葉系も排尿反射を調節していると考えられ、その病変で軽度のOABがみられる。

OABに対して、膀胱 (ムスカリンM3 typeアセチルコリン : Ach, 受容体が豊富) の異常収縮を抑制し、膀胱からの求心性入力を低下させる末梢性抗コリン薬 : propiverine, tolterodine, solifenacin, imidafenacinなどを投与する<sup>10, 11)</sup> **【エビデンスレベル1】**。抗コリン薬の副作用として便秘 (消化管M2,3受容体が関与)、口渇 (唾液腺M3受容体が関与) があり、膀胱抑制が強いと残尿を来すこともある。抗コリン薬が、万一、血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) を通過して中枢M1受容体等に結合した場合、認知機能を悪化させる懸念がある<sup>12)</sup>。抗コリン薬の中でoxybutyninは脂溶性が高く、BBBを通過しやすいため、認知症患者には薦められない<sup>12, 13)</sup>。一方、imidafenacinなどの新しいOAB治療薬は、比較的BBBを通過しにくいと考えられる<sup>13)</sup>。本邦ではまだ使用できないが、M3受容体を選択的なdarifenacinは、中枢に移行しても、認知機能に影響しにくいと考えられる。1人の患者に、認知症とOABがある場合は、どう対処したら良いだろうか？ 最近の報告によれば、認知症とOABがある26名に対して、donepezil 5mg/日に、末梢性抗コリン薬であるpropiverine 20mg/日を追加したところ、mini-mental state examination (MMSE)、Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAScog) の増悪を伴わず、OABが改善した<sup>14)</sup>。動物実験による検討でも、2剤の薬理学的相互作用は少ないとされている。最近発売された、アドレナリン $\beta$ 3受容体 (膀胱弛緩作用があり、残尿もきたしにくいとされる) に選択的なmirabegronも、認知機能に影響しにくいと考えられる<sup>15)</sup>。

OAB治療の第一選択である末梢性抗コリン薬が、副作用のため使用できない、または効果が充分でない場合、様々な治療の試みがなされている<sup>16)</sup> (以下、本邦で認可されていない薬剤も含まれる)。末梢性薬物の中でphosphodiesterase (PDE) 5 inhibitorは、cGMPを介して一酸化窒素NOを増加させ、平滑筋を弛緩させる作用がある。勃起機能障害 (erectile dysfunction : ED) 治療薬として開発された sildenafil, tadalafil, vardenafilが、最近、OABも改善することが報告された<sup>17)</sup>。ただし、PDE 5 inhibitorは、起立性低血圧を増悪させる可能性があるため注意が必要である。

中枢性薬物の中で、抗うつ薬の副作用として排尿困難・尿閉が以前から知られている。縫線核セロトニン系は、5-HT1A受容体を介して下行性に排尿反射を抑制しており<sup>18, 19)</sup>、serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) であるmilnacipranは、抗コリン薬が禁忌である重症筋無力症その他の神経疾患のOABに対して有用であった<sup>20)</sup>。慢性疼痛に使用されているtramadol/acetaminophen合



剤は、mu-type opioidとSNRIの性質を併せ持つ薬剤である。morphineなどのopioid製剤の副作用として、排尿困難・尿閉が以前から知られている。中脳水道灰白質opioid系は、mu-type, delta1 typeを介して下行性に排尿反射を抑制していると考えられており<sup>21)</sup>、tramadolは神経障害に伴うOAB患者に有用と報告されている<sup>22)</sup>。抗てんかん薬のgabapentinは、欧米では神経因性疼痛、不安、睡眠障害などに対しても使われている。Gabapentinは、前シナプスでカルシウムの流入を抑制し、神経伝達物質の遊離を抑え、また、脳内GABA量を増加させ、GABA神経機能を維持・増強させる。Gabapentinは、神経障害に伴うOAB患者に有用と報告されている<sup>23)</sup>。Pregabalinは、gabapentinと同様、中枢神経内でカルシウムの流入を抑制し、神経伝達物質の遊離を抑える薬物である。Pregabalinは、欧米では抗てんかん薬として広く用いられているが、本邦では末梢性神経障害性疼痛に対して用いられる。Pregabalinも、OAB患者に有用と報告されている<sup>24)</sup>。

経口薬物抵抗性のOAB患者に対して、残尿を同時に有している場合（脊髓疾患による排尿障害など）、抗コリン薬の自己導尿カテーテルからの膀胱内注入が有効な場合がある<sup>25)</sup>。難治性OAB患者に対して、自己導尿施行中の場合、膀胱拡大術が有効である<sup>26, 27)</sup>。さらに、欧米ではpulse generator（ペースメーカー）埋め込み型S3根刺激治療（neuromodulation）が認可され、難治性OAB患者に対して行われている<sup>28)</sup>。

A型ボツリヌス毒素は、SNAP-25（SNARE蛋白の一つで、コリン作動性運動神経終末でのアセチルコリンの開口分泌に関与）を選択的に阻害し、骨格筋を麻痺させる神経毒である。A型ボツリヌス毒素は、顔面痙攣、痙攣斜頸、痙攣に対して用いられている。欧米では、多汗症に対して用いられ、Parkinson病の流涎に対しても耳下腺内注射が試みられている。これは、分泌腺を支配するコリン作動性交感神経終末に対する効果である。同様に、コリン作動性副交感神経終末に対して、A型ボツリヌス毒素の膀胱平滑筋内注射が行われ、神経障害に伴うOAB患者に有効である<sup>29)</sup>。その他、下腹部の干涉低周波、下半身皮膚の電気刺激、鍼灸、会陰部の磁気刺激が行われ、OAB患者にある程度有効とされる<sup>30)</sup>。

## 2. 残尿・尿閉～糖尿病性ニューロパチーなど

国民成人の約10%が糖尿病を有しているといわれ、厳格な血糖コントロールを行っても、糖尿病性ニューロパチーの進行を止めることは困難ともいわれる。糖尿病性ニューロパチーの成因として、代謝障害（アルドース環化酵素によるポリオール経路の亢進など）と微小血管障害（基底膜の肥厚、内皮の膨化など）が良く知られている。糖尿病性ニューロパチーでは、大径線維が障害されると、四肢の腱反射消失、遠位部主体の筋力低下、歩行時ふらつき（深部感覚障害による）がみられ、A $\delta$ ・C線維などの細径線維が障害されると、表在感覚低下・しびれ、排尿障害を含めた自律神経障害をきたす。

糖尿病における排尿障害の頻度は報告によってかなり差があり、2-83%と報告されている。無自覚の糖尿病患者でも、検査上の異常が43-87%にみつかったとの報告もある。その理由の一つとして、末梢性疾患では、中枢性疾患と異なり、求心線維が同時に障害されるため、患者の自覚症状になりにくいことが考えられる。その場合、残尿があっても患者に余り自覚されず、高度な場合、尿閉状態になっても痛みが全くなく、高齢女性で下腹部の腫瘍として受診することもある。排尿症状として、尿勢の低下/排尿時間の延長（71%）

が多いが、OAB（48-55%）もしばしば同時にみられる<sup>31)</sup>。これらの患者にウロダイナミクスを行うと、排尿筋低活動（detrusor under-activity, 排尿企图時に膀胱が十分に収縮しないもの）が48%にみられ、30ml以上の残尿が57%にみられた（平均残尿量102.9ml）。残尿は糖尿病の罹病期間に伴って増加する傾向がある。さらに、蓄尿期の膀胱知覚低下が32%にみられた<sup>31)</sup>。

糖尿病で排尿筋低活動、膀胱知覚低下をきたすのはなぜであろうか？ 排尿筋低活動、膀胱知覚低下はそれぞれ、膀胱を支配する運動神経（骨盤神経）および感覚神経（骨盤・陰部・下腹神経など）の障害を示唆する。病理学的に、糖尿病患者では膀胱壁内神経（細径線維）の軸索膨化・変性がみられ<sup>32)</sup>、膀胱壁のコリン性線維が減少している<sup>33)</sup>。糖尿病性膀胱障害は、四肢の痛覚低下（細径有髄A $\delta$ ・無髄C線維）、運動・感覚神経伝導速度低下・低振幅（大径有髄神経）<sup>34)</sup>、交感神経性皮膚発汗反応低下（細径有髄A $\delta$ ・無髄C線維）と相関する<sup>35)</sup>。一方、膀胱知覚低下が、過伸展膀胱損傷を引き起こし、2次的に膀胱運動線維が障害された可能性もある。ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットでは、著明な多尿と頻尿が良く知られており、これらのラットでは膀胱の神経線維、平滑筋、上皮に形態的・機能的変化が生じる。その機序として、ブドウ糖・ポリオール代謝の変化、膀胱過伸展、血管障害による虚血、酸化ストレス、膀胱求心線維-後根神経節における神経成長因子の軸索輸送の障害が指摘されている<sup>36)</sup>。最近の研究では、末梢神経障害の一部で、括約筋弛緩不全も伴うことが明らかになってきた<sup>37)</sup>。

膀胱知覚が低下している場合、過伸展を防ぐため、膀胱内に400-500ml以上溜めないように定時排尿を指導する。膀胱知覚低下は、一旦出現してしまうと、一般に回復は難しい。Imidapril HClは降圧薬であり、アンギオテンシン転換酵素/キニナーゼII阻害作用を有する。このため、末梢/中枢でのサブスタンスPを増加させ、気道感覚の亢進による咳がみられる場合がある。これを利用して、高齢者の誤嚥を治療する試みが報告されている。最近、imidapril HClが膀胱知覚低下を改善させることが報告された<sup>38)</sup>。

100ml以上の残尿に対して、まず清潔間欠導尿（clean, intermittent catheterization, CIC）を指導する[エビデンスレベルII]<sup>39)</sup>。CICは残尿100mlに対して1日1回、200mlに対して1日2回行うよう指導する。夜間多尿があり頻回のCICが困難な時は、ナイトバルーン（間欠式バルーンカテーテル）を併用すると良い。神経疾患に伴う残尿に対しては、なるべくウロダイナミクスを施行し、排出障害の機序を明らかにすることが望ましい。ウロダイナミクスが施行できない時、尿道抵抗を減少させる $\alpha$ 交感神経遮断薬を開始する。薬剤として、urapidil（受容体非選択的）、naftopidil, tamsulosin（尿道選択的）などがある[エビデンスレベルII]<sup>40)</sup>。起立性低血圧のある患者に、受容体非選択的薬剤を投与すると、尿道の $\alpha$ 1A/D受容体と末梢血管の $\alpha$ 1B受容体を同時に遮断してしまい、起立性低血圧を増悪させるので、注意が必要である。逆に、起立性低血圧に対する（受容体非選択的）交感神経刺激薬は、尿道の $\alpha$ 1A/D受容体と末梢血管の $\alpha$ 1B受容体を同時に刺激するため、尿閉をきたす可能性がある<sup>41)</sup>。

排尿筋低活動に対して、コリン作動性薬物であるbethanechol HCl, distigmine, pyridostigmineなどをもちいる[エビデンスレベルIV]<sup>42-44)</sup>。distigmineは末梢性抗コリンエステラーゼ薬であり、重症筋無力症の治療薬でもある。コリン作動性ニューロンは、 $\alpha$ 運動ニューロンとして、仙髄オムフ核を含めた脊髄前角、脳幹部運動諸核に広く分

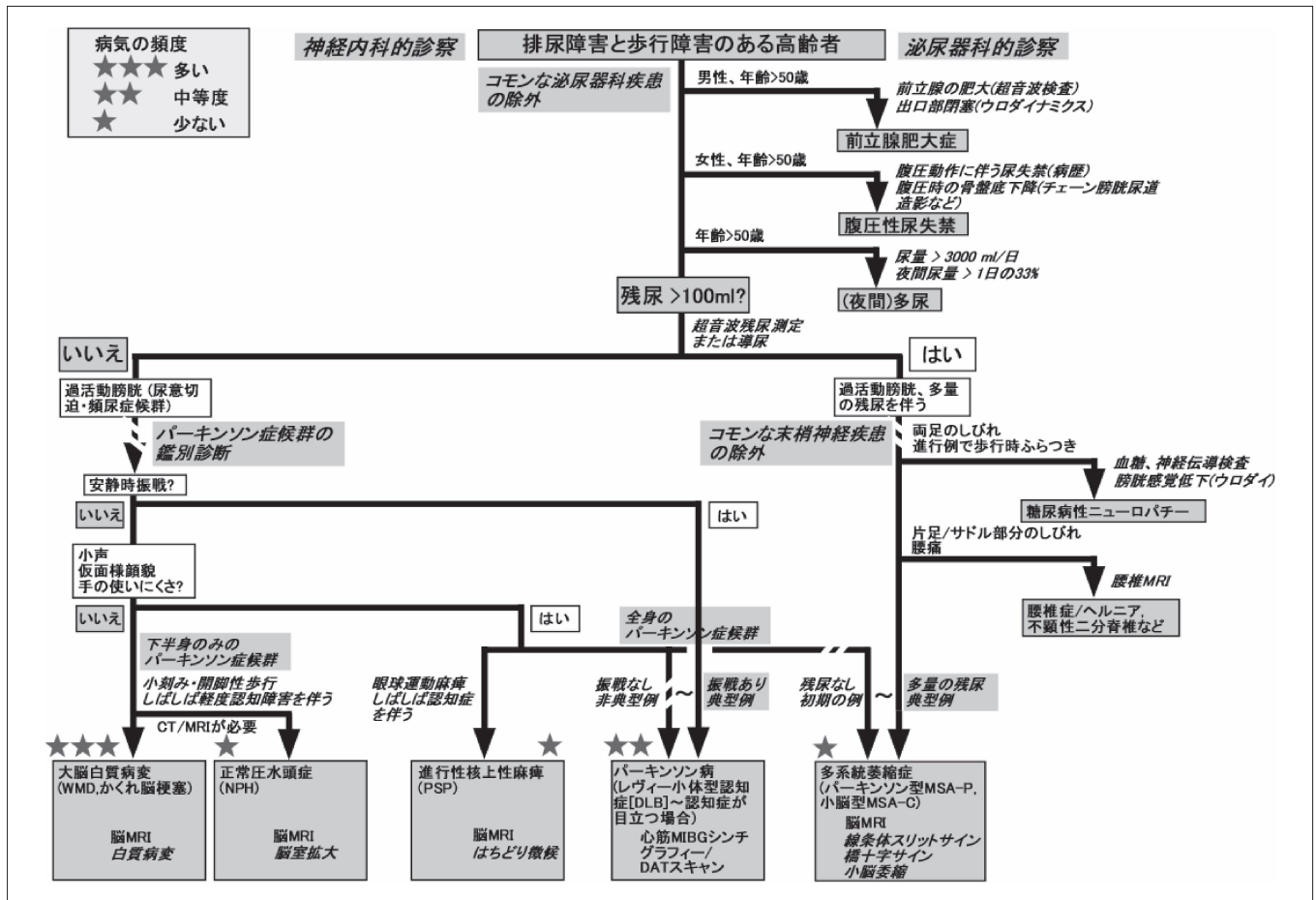


Fig. 1 (説明は次頁へ)

布しており、その受容体はニコチン性受容体である。副交感神経の節後線維もコリン作動性であり、その受容体はムスカリン性受容体である。ウブレチドは、神経平滑筋接合部でのアセチルコリン濃度を高めることにより、排尿筋低活動を改善させる。一方、脊髄中間外側核に分布する自律神経節前ニューロンもコリン作動性であり、胸腰髄では交感神経節内のアドレナリン作動性ニューロンに結合している(受容体は主にニコチン性)。急性自律神経ニューロパチーは、神経性ニコチン性アセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患であり、尿閉と起立性低血圧を同時にきたす。pyridostigmineは、自律神経節前ニューロンを刺激することにより、尿閉と起立性低血圧を同時に改善する場合がある<sup>44)</sup>。排尿筋低活動に対して、欧米ではpulse generator埋め込み型S3根刺激治療(neuromodulation)が行われ、有効と報告されている<sup>28)</sup>。

### 3. 過活動膀胱(OAB)と残尿が同時にみられる場合～脊髄疾患、多系統萎縮症など

脊髄疾患、多系統萎縮症などでは、OABと残尿が同時にみられる。ウロダイナミクスでは、蓄尿期の排尿筋過活動と、排出期の膀胱麻痺(排尿筋低活動)がしばしば同時にみられる(detrusor hyperactivity with impaired contraction: DHIC)<sup>45)</sup>。多系統萎縮症での排尿障害の病態については、既報告を参照されたい<sup>46, 47)</sup>。DHICと同様の病態は、多発性脳梗塞と腰椎症/糖尿病性ニューロパチーの

組み合わせや、多発性脳梗塞のOABに対して抗コリン薬を使用中に効きすぎてしまった時などにもみられる。脊髄疾患、多系統萎縮症では、さらに排尿筋括約筋協調不全(括約筋が弛緩しないもの、detrusor-sphincter dyssynergia: DSD)を伴う場合もある。これらの場合、残尿の治療をまず行い、CICを指導しながら抗コリン薬を追加投与すると良い<sup>39, 46, 47)</sup>。

#### おわりに

排尿障害の治療は、エビデンスレベルの高い大規模研究がまだ少なく、今後の研究が期待される。このうち、OABに対して抗コリン薬、残尿・尿閉に対してCIC、 $\alpha$ 交感神経遮断薬、コリン作動薬を組み合わせながら投与することが勧められる。排尿障害の治療を積極的に行い、患者の生活の質を向上させることが望まれる。

#### 後記

本稿脱稿後、Parkinson病/Parkinson症候群の排尿障害についての国際ガイドライン<sup>48)</sup>が出版された。その中では①2016年時の文献レビュー、②Parkinson病の診断がついている患者の排尿障害の診療フローチャート、③歩行障害(Parkinson症候群)と排尿障害を同時に有する患者をどのように診療すると良いかのフローチャートが示されている。このうち③のフローチャートをFig. 1に掲載するので参照されたい。

**Fig. 1** 排尿障害と歩行障害がある高齢者の診療フローチャート

神経疾患の鑑別診断は、歩行障害を扱う神経内科医が行うことが多い。一方、下部尿路機能障害と歩行障害の両方がある患者さんが、泌尿器科外来を最初に受診することは少なくないと思われる。その際、泌尿器科医も、ある程度の神経疾患の鑑別法を知っておくと良いと思われる。泌尿器科医と神経内科医が協力して患者さんの診療にあたることで、患者さんの生活の質（quality of life, QOL）を高めることにつながると思われる。

高齢者の歩行障害/転倒（Parkinson症候群、左右差のない緩徐・小刻み歩行）はしばしば下部尿路症状（lower urinary tract symptom, LUTS）、特にOABを伴う。その理由は十分に明らかでないが、同じ脳の病変（前頭前野、大脳基底核など）が、同時に歩行障害とOABをきたすことが知られるようになってきた。

下部尿路機能障害と歩行障害がある高齢者では、まずコモンな泌尿器科疾患の有無を診断し対処する。これらの中で、50歳以上の男性患者の場合、前立腺肥大の有無を、超音波前立腺計測（正常＜20ml、30ml位から典型的な排尿困難・頻尿症状を呈する）、膀胱鏡、前立腺特異抗原などを行って確認する。出口部閉塞は、ウロダイナミクスでの閉塞パターンで確認できる。同様に、50歳以上の女性患者では、腹圧性尿失禁の有無を問診する（咳、笑う、急に立ち上がるなどの腹圧動作で尿失禁がみられる）。腹圧時膀胱尿道造影（腹圧時の骨盤底の下降と膀胱尿道角の開大）、腹圧負荷ウロダイナミクスで確認できる。排尿日誌（排尿量と症状を24時間で記載するもの）を行うと、多尿（一日尿量が3000ml以上）、夜間多尿（夜間尿量が一日の33%以上）が確認できる。

次に（または上記の前に）、残尿測定を超音波（携帯型超音波残尿測定器～ブラダーマネージャーBVI6100など）またはカテーテルで行う。コモンな泌尿器科疾患がないにもかかわらず、多量（100ml以上）の残尿がある場合は、末梢性の神経因性膀胱が考えられる。これらの中で、コモンな末梢神経疾患として、糖尿病性ニューロパチー（末梢神経炎）と、腰椎症がある。糖尿病性ニューロパチーの典型例では、左右差のない両足先のしびれがみられ、血糖、神経伝導検査、ウロダイナミクスでの膀胱知覚低下により確認できる。腰椎症は、一側下肢後面から尻（サドル領域）にかけてのしびれがみられ、腰椎MRIで確認できる。脊髄疾患（多発性硬化症など）では、しびれ・歩行障害がなく、残尿のみをきたすことは稀である。

これらが否定された場合、多系統萎縮症（multiple system atrophy-parkinsonian type, MSA-P, Parkinson型）の可能性もある。Parkinson病（Parkinson disease: PD）とMSA-Pの歩行障害は区別が難しいことが少なくない。しかし、PDと異なり、MSA-Pでは頸部前屈、足のジストニア、錐体路徴候、下部尿路以外の自律神経症候（起立性低血圧、睡眠時無呼吸など）がしばしばみられ、脳MRIでの被殻のスリットサイン、橋のクロスサイン、小脳萎縮により確認できる。MSAの頻度は少ない（★）。

多量の残尿がない場合、LUTSの主体はOABと考えられ、OABを伴うParkinson症候群の鑑別を行う。これらの中で、安静時振戦はPDで特徴的にみられる。認知症を伴う場合、Lewy小体型認知症が病名となる。便秘、大人の寝言（レム睡眠行動異常）をしばしば伴い、嗅覚低下が一部の患者にみられる。脳DAT（dopamine transporter scan）SPECT（感度・特異度85%程度）、心筋MIBG（metaiodobenzylguanidine）シンチグラフィー（感度・特異度90%程度）で確認できる。PDの頻度は中等度である（★★）。

振戦がない場合、上半身の動きの乏しさ（小声/仮面様顔貌/手の使いにくさ）があるとMSAその他の変性疾患の可能性が高い。MSAは、初期（発症から2年以内）には残尿がみられず、その後多量の残尿・尿閉に至ることが多い。変性疾患の1つである進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）は、核上性眼球運動障害（呼んでも視線が合わないなど）、認知症をしばしば伴う。MRIでの中脳萎縮（ハチドリサイン、皇帝ペンギンサイン）により確認できる。PSPの頻度は少ない（★）。

上半身の動きの乏しさがなく、非変性性の下半身のParkinson症候群が考えられ、開脚をしばしば伴う。代表的な疾患は白質型多発性脳梗塞（white matter disease, WMD、かくれ脳梗塞ともいわれる）である。WMDの3徴として、（脳）血管性Parkinson症候群、（脳）血管性認知症、（脳）血管性尿失禁があり、尿失禁の前にOABの時期が通常みられる。進行すると、感情失禁、誤嚥性肺炎もみられる。MRIでの白質病変により確認できる。WMDの頻度は多い（★★★）。WMDと鑑別を要する疾患として正常圧水頭症（normal pressure hydrocephalus, NPH）がある。ベッドサイドでの3徴はWMDと区別が難しく、MRI前額断での脳室拡大、穹窿部圧排、シルビウス裂開大により確認できる。NPHの頻度は少なく（★）、WMDの1/10程度とされる。しかし、シャント手術で改善することから、見落とさないようにする必要がある。さらに稀な疾患、フローチャートに当てはまらない症例もあるが、まずこれらに留意すると良いと思われる。

## 文 献

- 1) Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K et al : Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke : analysis of the lesion site by CT and MRI. J Neurol Sci 137 : 47-56, 1996
- 2) Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ et al : "Vascular incontinence" : incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. Neurology International : in press, 2012
- 3) Hentschel F, Damian M, Krumm B et al : White matter lesions - age-adjusted values for cognitively healthy and demented subjects. Acta Neurol Scand 115 : 174-180, 2007
- 4) Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y et al : Cerebral blood flow patterns in Binswanger's disease : a SPECT study using three-dimensional stereotactic surface projections. J Neurol Sci 220 : 79-84, 2004
- 5) Andrew J, Nathan PW : Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. Brain 87 : 233-262, 1964
- 6) Fowler CJ, Griffiths DJ : A decade of functional brain imaging applied to bladder control. Neurourol Urodyn 29 : 49-55, 2010
- 7) Sakakibara R, Kanda T, Sekido T et al : Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurourol Urodyn 27 : 507-510, 2008
- 8) Herzog J, Weiss PH, Assmus A et al : Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. Brain 129 : 3366-3375, 2006
- 9) Sakakibara R, Tateno F, Kishi M et al : Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. Neurobiol Dis 46 : 565-571, 2012
- 10) Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z et al : anticholinergic



- drugs for adult neurogenic detrusor overactivity : a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 62 : 816-830, 2012
- 11) Marinkovic SP, Rovner ES, Moldwin RM et al : The management of overactive bladder syndrome. *BMJ* 344 : e2365, 2012
  - 12) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T et al : Dementia and lower urinary dysfunction : with a reference to anticholinergic use in elderly population. *Int J Urol* 15 : 778-788, 2008
  - 13) Chancellor M, Boone T : Anticholinergics for overactive bladder therapy : central nervous system effects. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18 : 167-174, 2012
  - 14) Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T et al : How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central AChE inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. *J Am Geri Soc* 57 : 1515-1517, 2009
  - 15) Traynor K : Mirabegron approved for overactive bladder. *Am J Health Syst Pharm* 69 : 1270, 2012
  - 16) Andersson KE : Pharmacotherapy of the overactive bladder. *Discov Med* 8 : 118-124, 2009
  - 17) Kanai A, Zabbarova I, Oefelein M et al : Mechanisms of action of botulinum neurotoxins,  $\beta_3$ -adrenergic receptor agonists, and PDE5 inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladders : ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 31 : 300-308, 2012
  - 18) de Groat WC : Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 59(Supplement 5A) : 30-36, 2002
  - 19) Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K et al : Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats. *Neuroscience* 142 : 1273-1280, 2006
  - 20) Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T et al : Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases : a urodynamic assessment. *Urol Int* 81 : 335-339, 2008
  - 21) Nagasaka Y, Yokoyama O, Komatsu K et al : Effects of opioid subtypes on detrusor overactivity in rats with cerebral infarction. *Int J Urol* 14 : 226-231, 2007
  - 22) Safarinejad MR, Hosseini SY : Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity : a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Clin Pharmacol* 61 : 456-463, 2006
  - 23) Carbone A, Palleschi G, Conte A et al : Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol* 29 : 206-214, 2006
  - 24) Marencak J, Cossons NH, Darekar A et al : Investigation of the clinical efficacy and safety of pregabalin alone or combined with tolterodine in female subjects with idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 30 : 75-82, 2011
  - 25) Guerra LA, Moher D, Sampson M et al : Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder : a systematic review. *J Urol* 180 : 1091-1097, 2008
  - 26) Khastgir J, Hamid R, Arya M et al : Surgical and patient reported outcomes of 'clam' augmentation ileocystoplasty in spinal cord injured patients. *Eur Urol* 43 : 263-269, 2003
  - 27) Gurung PM, Attar KH, Abdul-Rahman A et al : Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury : a minimum of 10 years of follow-up. *BJU Int* 109 : 1236-1242, 2012
  - 28) Lay AH, Das AK : The role of neuromodulation in patients with neurogenic overactive bladder. *Curr Urol Rep* 13 : 343-347, 2012
  - 29) Sussman D, Patel V, Del Popolo G et al : Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 32(3) : 242-249, 2012
  - 30) Choe JH, Choo MS, Lee KS : Symptom change in women with overactive bladder after extracorporeal magnetic stimulation : a prospective trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 18 : 875-880, 2007
  - 31) Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T et al : Overactive bladder in diabetes : a peripheral or central mechanism? *Neurourol Urodyn* 26 : 807-813, 2007
  - 32) Mastri AR : Neuropathology of diabetic neuropathic bladder. *Ann Intern Med* 92 : 316-318, 1980
  - 33) Van Poppel H, Steddens R, Van Damme B et al : Diabetic cystopathy : neuropathological examination of urinary bladder biopsies. *Eur Urol* 15 : 128-131, 1998
  - 34) Mitsui T, Kakizaki H, Kobayashi S et al : Vesicourethral function in diabetic patients: association of abnormal nerve conduction velocity with vesicourethral dysfunction. *Neurourol Urodynam* 18 : 639-645, 1999
  - 35) Soyulu A, Akinci A, Yilmaz R et al : Sympathetic skin responses in type1 diabetic children: relationship to urodynamic findings. *Neurourol Urodynam* 25 : 243-248, 2006
  - 36) Yoshimura N, Chancellor MB, Anderson KE et al : Recent advances in understanding the biology of associated bladder complications and novel therapy. *BJU International* 95 : 733-738, 2005
  - 37) Takahashi O, Sakakibara R, Tsunoyama K et al : Do sacral/peripheral lesions contribute to detrusor-sphincter dyssynergia? *LUTS* 4 : 126-129, 2012
  - 38) Sakakibara R, Yamaguchi C, Yamamoto T et al : Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, can reverse loss of bladder sensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 : 1100-1101, 2006
  - 39) Fowler CJ, Panicker JN, Drake M et al : A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 85(1008) : 552-559, 2009
  - 40) Takeda M, Homma Y, Araki I et al : Predictive factors for the effect of the  $\alpha_1$ -D/A adrenoceptor antagonist naftopidil on subjective and objective criteria in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 108 : 100-107, 2011
  - 41) Sakakibara R, Uchiyama T, Asahina M et al : Amezinium metilsulfate, a sympathomimetic agent, may increase the risk of urinary retention in multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 13 : 51-53, 2003
  - 42) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T et al : Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in pa-

- tients with underactive detrusor. *Int J Urol* 11 : 88-96, 2004
- 43) Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP et al : Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int* 99 : 749-752, 2007
- 44) Yamamoto T, Sakakibara R, Yamanaka Y et al : Pyridostigmine in autonomic failure : can we treat postural hypotension and bladder dysfunction with one drug? *Clin Auton Res* 16 : 296-298, 2006
- 45) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T et al : Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *Neurourol Urodynam* 25 : 356-360, 2006
- 46) Ito T, Sakakibara R, Yasuda K et al : Incomplete emptying and urinary retention in multiple system atrophy : when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 21 : 816-823, 2006
- 47) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T et al : Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res* 19 : 20-31, 2009
- 48) The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society : A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn* 35 : 551-563, 2016

## IV 消化管機能異常（便秘も含めて）

### はじめに

自律神経症候としての消化管機能異常は、消化管運動障害に伴う症候がほぼ相当すると考えられる。代表的なものは、嚥下障害、逆流症状、消化不良（dyspepsia）、下痢、便秘などであるが、腹痛、食欲不振なども消化管の機能的異常に由来する場合も多く、広い意味では自律神経症候に含まれる。

上部消化管では、潰瘍や腫瘍などの器質的粘膜病変がないもの、生化学的および内分泌学的異常がないものについては、古くは胃下垂、胃アトニー、胃痙攣などに分類され、最近まで慢性胃炎に伴う上腹部愁訴、不定愁訴の範疇に入れられていたが、1988年のRome委員会の提言に従い機能的dyspepsia（functional dyspepsia : FDあるいはnon-ulcer dyspepsia : NUD）として取り扱われることが多くなった。また、下部消化管の慢性の下痢、便秘症状は、感染症や炎症性超疾患などを除けば、過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome : IBS）の範疇にはいるものが多い。Rome委員会は、この両者をまとめて、消化器症状を呈しながらその病態を説明しうる明らかな所見を同定できないものを、機能的消化管障害（functional gastrointestinal disorders : FGIDs）として取り扱うことを提唱し、諸外国ではそのように分類される場合も多くなっている。

しかし、いうまでもないが、症状が強いあるいは継続する際には、胃、十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患、癌などのより重篤な器質的疾患の除外診断が必要となる。また、治療開始後も新たな器質的疾患が現れることを念頭においてある程度の間隔での検査をおこなうべきである。

### 1. 上腹部愁訴の種類

心窩部痛（胃痛）、胃もたれが代表的な症状であるが、心窩部膨満感、食欲不振、嘔気、悪心、嘔吐、胸やけ、吞酸（げっぷ）なども広く用いられる。1998年にアメリカ消化器病学会が前述のFD、あるいはNUDを潰瘍症状型、消化管運動不全型、逆流症状型、非特異方の4型に分類したが<sup>1)</sup>、その後逆流症状型は食道症状であり、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease : GERD）として別に取り扱われている。最近のRome IIIの提言では心窩部痛症候群（epigastric pain syndrome : EPS）と食後愁訴症候群（post-prandial distress syndrome : PDS）に集約されている。FDは、消化器科の外来患者の半数近くを占めることも明らかとなっており、自律神経症候を呈する症例を見た際には忘れてはならない疾患概念ではある。

本邦では、保険病名で慢性胃炎が特定疾患として取り扱われていることもあり、慢性胃炎が診断名として広くつかわれているのは致し方ない面もあろう。しかし、長期予後の面からは胃癌の発症率が大きく異なることから、後述するピロリ菌（*Helicobacter pylori* : Hp）が関与する可能性が高い組織学的胃炎とFDを区別することが重要と考えられる。

### 2. 上腹部愁訴の原因

この原因としては、消化管自体の問題、すなわち胃排出遅延を中心とする消化管運動不全、胃底部進展不全、進展刺激に対する内蔵知覚過敏などの自律神経に関係した機序が想定され、さらに発育歴における環境要因、社会心理要因などが中枢神経を介して関与することも指摘されている。特に消化管運動不全に関しては、nitric

Table 1

分類	薬品名	商品名	特徴
ドパミンD2受容体遮断薬	metoclopramide	プリンペラン, テルプラン	胃, 十二指腸, 回腸の運動性, 透過性亢進, 中枢性作用あり
	domperidone	ナウゼリン	抗ドパミンD1作用もあるがD2の方が強い, 中枢性作用なし
ドパミンD2受容体遮断+抵AChE薬	itopride HCl	ガナトン	ドパミンD2受容体遮断作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により, アセチルコリンの作用を促進する
抗コリン薬	mepenzolate bromide	トランコロン	消化管の攣縮緩解, 下部消化管に選択性あり
セロトニン5-HT <sub>4</sub> 受容体作動薬	mosapride citrate hydrate	ガスモチン	消化管神経叢の5-HT <sub>4</sub> 受容体刺激によりアセチルコリンを遊離
オピオイド受容体作動薬	trimebutine maleate	セレキノン	消化管神経叢のオピオイド $\kappa$ 受容体刺激, $\mu$ 受容体拮抗

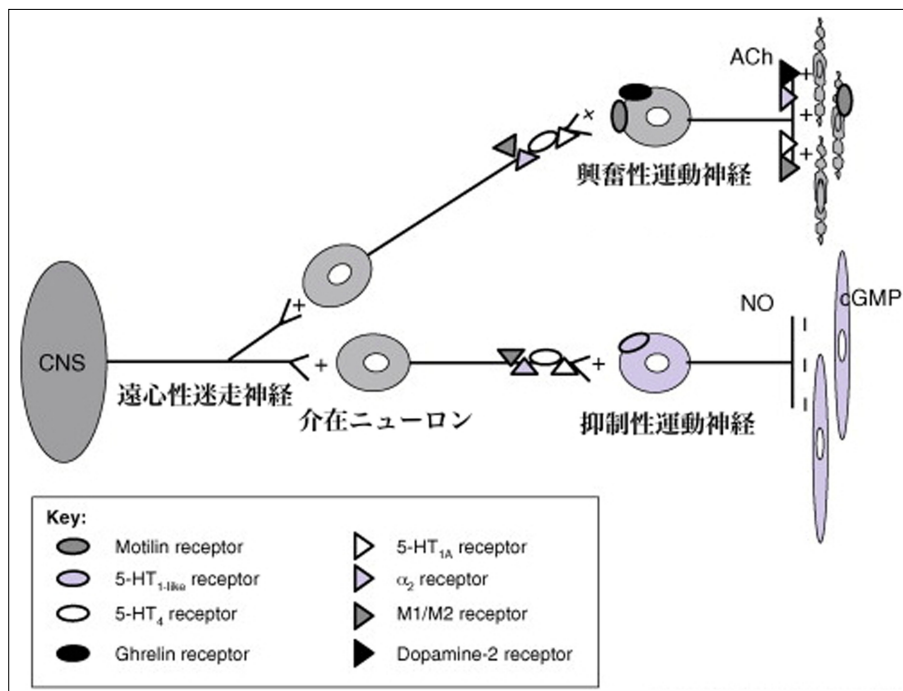


Fig. 1

oxideの産生低下, 排出障害などが関与することが想定されており, 創薬も行われている。

さらに, 酸逆流症状を呈する場合は, 消化管運動障害, 特に胃排出能の低下が病態形成には関与するケースが多いが, 治療を考えるとその背景にある酸分泌を抑制することを考える必要がある。また, GERDによると考えられる酸逆流症状に関しても, 内視鏡検査ではmucosal breakなどの異常を認めない場合も多く, non-erosive reflux disease (NERD) という概念も提唱されており, 形態学的診断と自律神経症候などの自覚症状が必ずしも対応しない点も念頭に置いておく必要がある。

ピロリ菌感染の自律神経症候あるいはFDとの関連については関係する, 関係しないの両方の意見があり, まだ一致した見解がない。臨床的には, 後述する酸分泌抑制薬や消化管運動改善薬を投与しても効かない場合には, ピロリ菌のガイドラインに沿った除菌を行うことも一部で行われている。

### 3. 上部消化管症状の治療

胸やけ, 呑酸などの酸症状については, 以前は, こういった胃酸

などの食道への逆流に由来する症状は, 慢性胃炎に由来するとされていたが, 最近は逆流性食道炎 (GERD) によるものも多いと考えられている。また, 内視鏡検査では食道胃接合部に変化を認めないNERDが多いことも明らかとなっており, その成因としては胃酸分泌が多いということよりも, 消化管運動障害が関係すると考えられている<sup>2)</sup>。

各種消化管運動改善薬をTable 1, その作用点をFig. 1に示す。治療の観点からすると, その切れ味あるいはエビデンスレベルは, 強力な酸分泌抑制薬がより強いと考えられ, proton pump inhibitor, H<sub>2</sub>受容体拮抗薬が用いられることも多いのが現状であろう。また, 明らかなストレスの関与や不安症状が強い場合は, 抗不安薬も用いられる。

### 4. 下部消化管愁訴と疾患

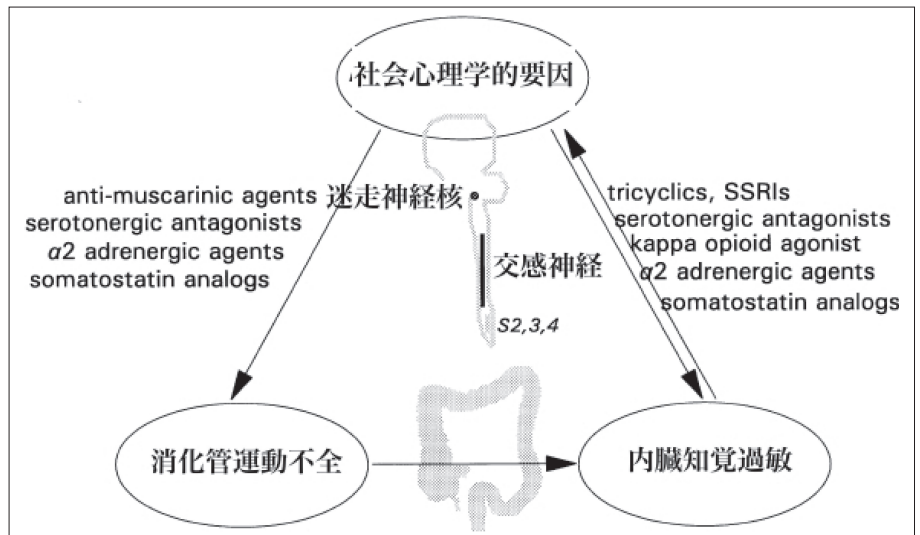
下部消化管自律神経症候を引き起こす場合, 過敏性腸症候群に該当する場合も多く, その類縁した状態である場合もある。過敏性腸症候群の最近のRome IIIの診断基準では, 過去3ヶ月間, 月に3日以上にわたって腹痛や腹部不快感が繰り返えし, 排便の頻度, 形状



Table 2

分類		薬物名	特徴
下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム 硫酸マグネシウム	腸内に水分吸引し緩下作用
	膨張性下剤	carmellose Na	腸管内の水分で膨潤
	浸潤性下剤	dioctyl sodium sulfosuccinate	硬便に水分を浸潤させる 宿便対策
	クロライドチャンネル活性化剤	lubiprostone (アミテューザ)	小腸粘膜のCIC-2クロライドチャンネルを活性化 便の水分含有量が増加
	大腸刺激性下剤	phenovaline sennoside	腸粘膜を刺激し蠕動運動活性化
浣腸剤		グリセリン 薬用石鹸	結腸、直腸粘膜を刺激
消化管運動促進剤		metoclopramide mosapride	消化管運動活性化
過敏性超症候群治療薬		mepenzolate bromide	下部消化管鎮痙作用
		pipethanate HCl	抗コリン作用で運動抑制
		polycarbophil calcium	便の水分バランスを調整

Fig. 2



の変化を伴うこととなっている。実際の診断にあたっては、器質的疾患の除外診断が必要なのは前述の通りであり、血便、体重減少、家族歴、炎症マーカー上昇などの警告症状 (alarm symptom) には注意を要するのは、上部消化管と同様である。

より軽度な状態であっても、高齢者などでは排便のコントロールに難渋する場合が多い。この多くは、機能的便秘であり、生活習慣などの関与も強いと考えられ、その場合は規則正しい生活、植物性繊維など食生活の改善、体調がゆるせば運動なども薬物治療とともに重要となる。

##### 5. 下部消化管愁訴、特に便秘の治療

過敏性腸症候群の治療は、便性状のコントロール、大腸運動以上の調整、内臓知覚過敏の是正およびストレスのコントロールを目標とする。

Table 2 に便秘型の IBS にも使われる薬剤を列挙した。下痢型の IBS に対しては、loperamide や 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 ramosetron HCl が用いられる。うつ病が関与する際には抗うつ薬も用いられる

が、その際には種類によっては便秘の増悪に注意する必要がある<sup>3)</sup>。

成因に関しては、上部消化管と同様に消化管運動不全、進展刺激に対する内臓知覚過敏、社会心理的要因などが中枢神経を介して関与することも指摘されており (Fig. 2)<sup>4)</sup>、さまざまな機序の薬剤が開発中であり、今後、治療方針に大きな影響を与えようと考えられる。

##### 後記

本稿でふれた ramosetron (イリボー) の投与に関して、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会から 2015 年 4 月より一部変更承認されたので、その点について追記したい。

この薬は、下痢型の過敏性腸症候群に対して用いられるが、当初の治験では男性のみ用量依存的な効果が見出され、女性では有害事象の発現率が高く、効果にも一定の傾向が認められなかったため、男性のみ認可されていた。その後、女性においては投与量を少なくすることにより効果が確認され、有害事象も減少したため認可となった。その機序には女性では月経期に血中セロトニン濃度が上昇することなどが関与すると考えられている。

そのため、男性と女性で投与量が異なる薬であり、男性は、5 $\mu$ gを1日1回経口投与。1日最高投与量は10 $\mu$ gまで、女性では、2.5 $\mu$ gを1日1回経口投与、1日最高投与量は5 $\mu$ gまでとなっている点には留意する必要がある。

## 文 献

- 1) Talley NJ, Silverstein MD, Agr us L et al : AGA technical review : evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 114 : 582-595, 1998
- 2) 本郷道夫, 佐竹 学 : NUD定義の変遷. 臨消内科 18 : 397-402, 2003
- 3) Camilleri M, Choi MG : Review article : irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 11 : 3-15, 1997
- 4) Tack J : Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. Current Opinion in Pharmacology 8 : 690-696, 2008

## V 発汗障害

### はじめに

手掌や腋窩の多汗が原因で機能上、美容上の問題で悩む人は多いが、多汗のみで機能的障害をきたすこと少ないことから、これまで美容外科の領域以外では多汗症は疾病として認識されてこなかった。しかし、発汗過多で日常生活に支障をきたすこともしばしばあり、適切な治療が必要である。一方、多汗症に比べ無汗症の頻度は少なく、その病態が一般内科医はもとより神経内科医にもよく知られているとはいえない。近年、原発性局所多汗症<sup>1)</sup>、特発性後天性全身性無汗症<sup>2)</sup>の診療ガイドラインが作成され、治療のアルゴリズムが示された。本稿ではこのガイドラインを中心に紹介し、発汗障害の標準的治療について述べる。

### 1. 多汗症

多汗症は発汗過多の分布によって全身性多汗症と局所性多汗症に分類される。全身性多汗症は感染症（結核など）、内分泌疾患（甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫）、薬剤性など二次性に生じることが多く、原発性全身性多汗症はまれである。一方、局所性多汗症の多くは未だ原因疾患が明らかになっていない一次性局所多汗症（原発性局所多汗症）で、手掌、足底、腋窩、頭部・顔面に生じることが多い。二次性局所多汗症は、耳下腺手術後に食事によって顔面発汗が生じるFrey症候群などが知られているがその頻度はまれである。

本稿では、多汗症のうち頻度の高い原発性局所多汗症の標準的治療について述べる。発汗過多の治療について、米国の自律神経学の標準的教科書では、発汗過多の部位、誘引によって分類し標準的治療を提示している（Table 1）<sup>3)</sup>。本邦では2010年、日本皮膚科学会誌に原発性局所多汗症診療ガイドラインが発表された<sup>1)</sup>。この中で適切な治療により多汗症患者の苦痛を軽減するとともに勤勉・勤労意欲を高めることを目的とした基本的な標準的治療を定めている。このアルゴリズムで挙げられている標準的治療法について解説する。

### 1) 手掌・足底・腋窩多汗症

#### a) 疫学

手掌多汗症の罹患率はイスラエルで0.6~1%、アメリカ合衆国で2.8%、中国で4.36%との報告がある。本邦では2009年度厚生労働省難治疾患克服研究の特発性局所多汗症研究班の全国調査で5.3%と報告されており、本邦での頻度は比較的高い<sup>1)</sup>。

#### b) 症状・診断・重症度

手掌・足底は精神的発汗が生じる部位である。発汗は覚醒時にのみ認められ、睡眠中は発汗が停止する。掌蹠（手掌・足底）多汗症は、幼小児期ないし思春期ころに発症し、両側の手掌、足底に精神的緊張により多量の発汗を認める病的状態である。一方、腋窩は精神性発汗と温熱性発汗が生じる部位である。腋窩多汗症は左右対称性に多汗を認め、掌蹠多汗症を伴っていることがある。

診断基準としてHornbergerら<sup>4)</sup>は局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま6カ月以上認められ、以下の6症状のうち2項目以上あてはまる場合を多汗症としている。

- ① 最初に症状がでるのが25歳以下であること
- ② 対称性に発汗がみられること
- ③ 睡眠中は発汗が止まっていること
- ④ 1週間に1回以上多汗のエピソードがあること
- ⑤ 家族歴がみられること

Table 1 発汗過多に対する治療<sup>3)</sup>

発汗過多の部位	発汗過多のタイプ	治療薬・治療内容	製剤・手技	治療の実際（投与方法・投与量など）
頭頸部	味覚性	Glycopyrrolate	0.5-2% クリーム 1, 2mg 錠	1日1〜2回局所塗布 1mgから開始，必要に応じて2mgまで増量（2〜4回/日）
		Clonidine	0.1mg 錠；0.1-0.3mg/日	0.6〜1.2mg/日（分2〜3回）まで増量
頭頸部	味覚性， 局所発作性	Topiramate	25mg 錠	50mg/日（分2回）から開始，50mg/週づつ増量し100〜200mg/日（分2回）
腋窩・掌蹠・ 頭頸部		Aluminum chloride	20%塩化アルミニウム （無水エチルアルコール溶液） 12%塩化アルミニウム （炭酸ナトリウム水溶液）	十分な効果が得られるまで毎晩局所に塗布し，その後，1回/週まで漸減
掌蹠・腋窩		Iontophoresis unit	15-30mAの電流， 0.1% glycopyrrolate溶液	局所に各々30分，1〜2回/日，または各々20分，2, 3日ごとに，または10分，3-5回/週，グリコピロレート溶液は効果を増強する。
掌蹠・腋窩	味覚性	Botulium toxin A (BT-A)	0.1% BT-Aを0.9% 生理食塩水で希釈	腋窩：BT-Aを12-20回皮内注射（計75-100単位），手掌：各20回皮内注射，足底：各24-36回皮内注射．4-8か月有効．再注射は効果あり．
腋窩		局所切開	真皮の汗腺の脂肪吸引と搔爬	Minor法で発汗領域を決定し，小切開し搔爬カニューレで吸引．効果は永続的で発汗の40-70%減少で有効とする．
手掌・腋窩 （他の治療に抵抗する重症例）		交感神経遮断術	様々な手法による T2, T3 and/or T4の交感神経節と その連絡路遮断	T2と星状神経節の交感神経節切除で代償性発汗は最小限 選択的T3交感神経節切除では代償性発汗は少ない 腋窩多汗症に対するT2-4の交感神経切除は体幹の代償性発汗と味覚性発汗の発生頻度が増加する．

## ⑥ それらによって日常生活に支障をきたすこと

原発性局所多汗症の重症度は，Struttonら<sup>5)</sup>により hyperhidrosis disease severity scale (HDSS) が提唱されている．HDSSは自覚症状により，以下の4つに分類されている．

- ① 発汗は全く気にならず，日常生活に全く支障がない
- ② 発汗は我慢できるが，日常生活に時々支障がある
- ③ 発汗はほとんど我慢できず，日常生活に頻繁に支障がある
- ④ 発汗は我慢できず，日常生活に支障がある．

このうち，③，④を重症としている．

## c) 治療

原発性局所多汗症診療ガイドラインでは，手掌（Fig. 1），足底（Fig. 2），腋窩（Fig. 3）の3部位に分けてそれぞれのアルゴリズムが示されている．これによれば，全ての部位に対して塩化アルミニウム液の単純外用/密封（occlusive dressing technique：ODT）療法が第一選択である．さらに，手掌，足底についてはイオントフォレーシスも第1選択とされている．全ての部位で第2選択治療はA型ボツリヌス毒素（BT-A）の局所療法である．内視鏡的胸部交感神経遮断術（endoscopic electrocautery of thoracic ganglia：ETS）は手掌多汗症のみ条件付で推奨される．内服治療は主体的治療にはならないが併用療法として推奨される．以下に各治療法の内容を述べる．

## ①塩化アルミニウム液の単純外用/ODT療法

原発性局所性多汗症の全ての部位に第一選択とすることが推奨されている（手掌，腋窩：推奨度B，足底：推奨度C1）．表皮内汗管が閉塞するという病態で発汗の減少がおこる．汗の分泌細胞自体には

障害を与えないが，長年の使用では廃用性に汗腺が萎縮するとされている．10-50%の塩化アルミニウム（本邦では塩化アルミニウム六水和物を主成分とすることが多く，院内製剤として調整される．）を，就寝時に多汗部位へ外用することが勧められる．症状に応じて，水基剤やエタノール基剤の濃度を調整し，ODT療法（ガーゼや綿手袋に含ませてラップやゴム手袋で覆う）が適応となることがある<sup>6)</sup>．外用の副作用としては，搔痒や灼熱感などの接触性皮膚炎などがあるが，休止やステロイド外用対応が可能である．本邦では保険診療の適応薬はなく，院内製剤として処方されている．

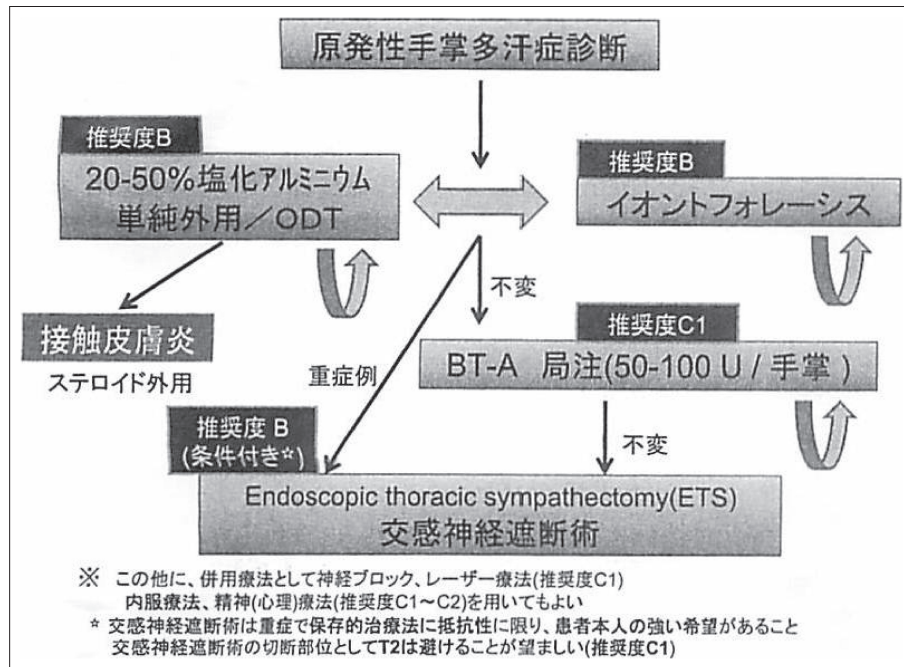
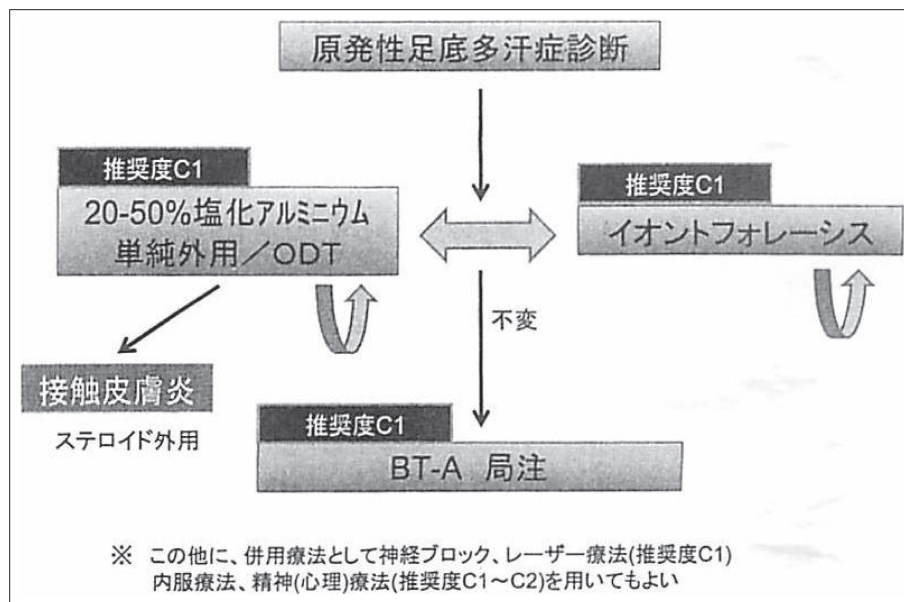
## ②水道水イオントフォレーシス

掌蹠多汗症に特に有効で塩化アルミニウム液の外用と並んで第一選択である（手掌：推奨度B，足底：推奨度C1）．機器内に手・足を浸して10-15mAの電流を約20分間通電する．2-3か月中止後に再発することが多い．通電する電流量と溶媒pH低下に比例して汗孔数が減少することが解析されており，水素イオン汗孔部を障害して狭窄させると考えられている．ピリピリする不快感，小水疱出現などの合併症はあるが，比較的問題にならない<sup>7)</sup>．外来診療の医療機器として，保険請求が可能．家庭用の機器と併せて，ガイドラインに購入方法なども紹介されている<sup>1)</sup>．

## ③A型ボツリヌス毒素（BT-A）の局注療法

コリン作動性神経の接合部に作用し，アセチルコリンの放出を抑制することで発汗を抑制する．手掌，足底，腋窩で第二選択の治療法である（腋窩：推奨度B〜C1，手掌・足底：推奨度C1）．本邦では，BT-Aはボトックス®（Allergan Inc.）とデイスポート®（Ipsen）



Fig. 1 原発性手掌多汗症の診療アルゴリズム<sup>1)</sup>Fig. 2 原発性足底多汗症の診療アルゴリズム<sup>1)</sup>

が使用されている。施術時の疼痛には局所麻酔薬の外用を併用するか、冷却で対応する<sup>8)</sup>。合併症としての筋力低下は手掌・腋窩とも一過性で経過観察のみで軽快するといわれている。重症度に応じて投与単位数を調整するが、片手・片足にはボトックス® 50-100単位、ディスポート® 100-200単位、腋窩にはボトックス® 50単位、ディスポート® 100-200単位を目安とされている。2012年11月に重症腋窩多汗症に対して保険診療の適応となった。

#### ④ 交感神経遮断術

内視鏡的胸部交感神経遮断術が、近年保険診療として認められた。手術での交感神経遮断は確実であるが、全身麻酔下で内視鏡を胸郭内に挿入する必要がある。合併症にHorner症状（縮瞳、眼瞼下垂、

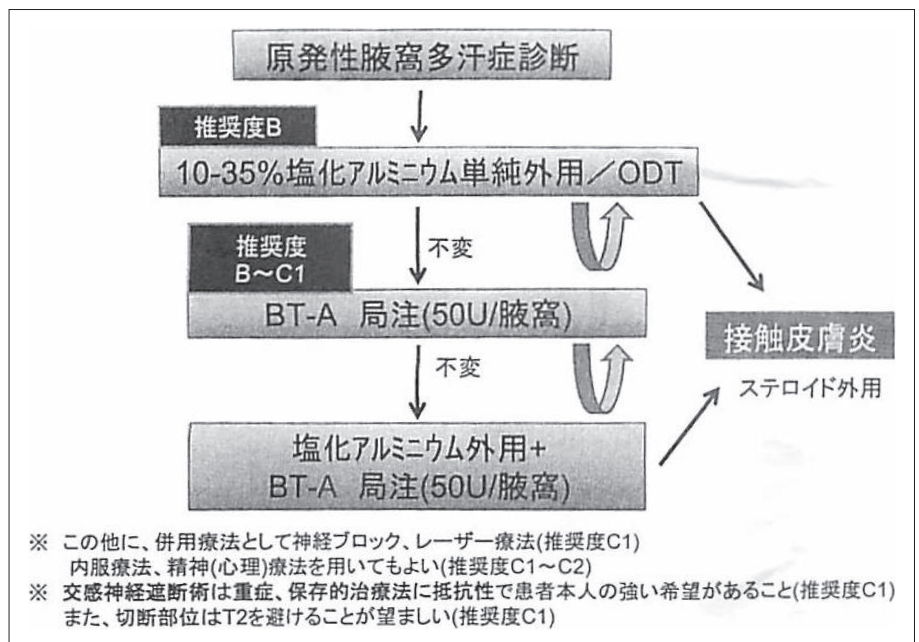
発汗低下）、神経損傷、血胸、代償性発汗（施術反対側の多汗）などを起こす可能性があるため、前述の治療に難渋、かつ十分な説明のもと患者本人の強い希望があるという条件付きで、手掌多汗症のみに推奨されている（手掌：**推奨度B**）。交感神経の遮断法についても熱凝固、部分切除、全切除のほか、切除しないクリップ法がある<sup>9)</sup>。遮断部位としては、T4がT2・3と比して治療効果が同等で、代償性多汗の合併が少ないとされている。

#### ⑤ 内服治療<sup>10)</sup>

主体的治療法にはならないが、侵襲が低い治療法であり、推奨度C1～C2で勧められる。

副交感神経遮断薬は口渇、調整麻痺性視力障害（緑内障）、便秘な

**Fig. 3** 原発性腋窩多汗症の診療アルゴリズム<sup>1)</sup>



どの副作用に注意し、propantheline bromide 60mg/分2 (推奨度C1), oxybutynin [推奨度C1]などを使用。情動での発汗量増加を抑制する目的に、ベンゾジアゼピン系のtofisopam150mg/分3 (推奨度C1), SSRIの中で抗コリン作用を持つparoxetine、三環系抗うつ薬のamitriptyline、抗てんかん薬のclonazepamなどは併用療法として試みる価値がある[推奨度C1~C2]。

各治療法には利点と欠点があるので、多汗症の部位、重症度を考慮しガイドラインに従って治療法を選択する必要がある。

## 2) 頭部顔面多汗症

頭部、顔面に温熱性あるいは精神性に生じる発汗にも多汗が生じることが知られている。中高年の男性に生じることが多い。原発性局所多汗症の1タイプと位置づけられている。前述の米国の教科書では、clonidine (中枢性交感神経抑制薬)、topiramateなどの内服治療が推奨されている (Table 1)。本邦では厚生労働省班会議のガイドライン作成委員会が頭部顔面多汗症についての診療ガイドラインが検討中である。

## 2. 無汗症

無汗症は無汗の部位が全身性か局所性かによって対応が異なる。全身性の場合には暑熱時や運動時に容易にうつ熱になるため、熱中症の予防目的に治療を検討する。全身性無汗は多系統萎縮症やParkinson病の進行期に生じるが、完全無汗となることはまれで無汗に対する積極的治療は行われていない。基礎疾患が明らかでない、全身性無汗症は特発性後天性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis : AIGA) と診断されている。一方、局所性無汗症では無汗自体は直接の治療適応となることは少ない。無汗と反対側の代償性発汗過多を訴えることがあり、この場合は美容上、生活上の問題で治療が考慮される。本稿ではAIGAの標準的治療について述べる。

### 1) 特発性後天性全身性無汗症 (AIGA)

本症では全身無汗のため、体温調整ができずに暑熱時には容易にうつ熱となる。熱中症を予防するために日常生活が制限されること

も多い。2013年、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立班の監修、「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会の編集により診療ガイドラインが発表された<sup>2)</sup>。

### a) 疫学

AIGAは2006年の集計<sup>11)</sup>では、93例 (男性84例、女性9例) の報告があり、3例 (韓国人、イスラエル人、インド人) を除いて全て日本人である。発症年齢は平均 $27 \pm 12$ 歳。まれな疾患と考えられていたが、前述の研究班の行った疫学調査では過去5年間で145例 (男性126例、女性19例) が集積され、本症は決してまれではないことが示された。発症年齢は1歳から69歳 (好発年齢は10歳代~30歳代、平均30.3歳) で、若年男性が多かった。

### b) 病因・病態生理

AIGAはその病巣部位から、①発汗神経障害 (sudomotor neuropathy)、②特発性純粋発汗不全 (idiopathic pure sudomotor failure : IPSF)、③特発性汗腺不全 (sweat gland failure) の3つの病態が推定されている<sup>12)</sup>。このうち、IPSFの頻度が最も高い。IPSFでは発汗系交感神経末端から放出されるアセチルコリンに対し、汗腺のコリン受容体が反応しないために無汗になっていると考えられる。

### 2) 診断・症状

AIGAは後天性無汗症のうち、神経疾患、内分泌・代謝疾患を基礎に生じる後天性無汗症、薬剤性無汗症などの続発性無汗症を除く、「後天的に明確な原因なく発汗量が低下し、発汗以外の自律神経異常および神経学的異常を伴わない疾患」と定義され、表に示すAIGAの診断基準が提示された (Table 2)。AIGAの症状は運動や暑熱環境下でうつ熱を起し、全身のほてり感、体温上昇、脱力感、疲労感、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、動悸などがみられ熱中症に至ることもある。IPSFの特徴は、温熱性発汗は障害されるが手掌・足底の精神性発汗は保たれること<sup>13)</sup>、運動や暑熱環境下で誘発される全身皮膚のビリビリする痛み、発疹 (コリン性蕁麻疹) がしばしば認められることである。

**Table 2** AIGAの診断基準<sup>2)</sup>

- A：明らかな原因なく後天性に全身の無汗/減汗（発汗低下）を生じる。ただし、発汗以外の自律神経症候および神経学的症候を認めない。
- B1：発汗試験で全身の広範にわたる温熱性発汗の低下・消失がみられる。
- 2：発汗低下によると思われる症状の既往がある。  
（運動や暑熱環境での全身のはてり感、体温上昇、脱力感、顔面紅潮、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、動悸など）。

## 参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹（コリン性蕁麻疹）がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎はAIGAに合併することがあるので除外項目には含めない。

A+B1またはA+B2をもってAIGAと診断する。

**Table 3** AIGAの重症度分類<sup>2)</sup>

## 重症度レベル分類

- レベル1：生活や仕事に支障がない。
- レベル2：熱中症は起こさないが、暑熱環境や運動を避ける必要性や、皮膚の痛みのために生活や仕事に時々支障がでる。
- レベル3：熱中症は起こさないが、暑熱環境や運動を避ける必要性や、皮膚の痛みのために生活や仕事に頻繁に支障がでる。
- レベル4：体温上昇のために、めまい・たちくらみ・筋肉痛・筋肉の硬直・気分不快・意識障害・痙攣などの熱中症の症状がみられるため暑熱環境や運動を避ける必要性がある。

**3) 治療**

AIGAでは副腎皮質ステロイド薬の全身投与が推奨される（推奨度C1）。ステロイドの有効性を検討した無作為比較試験の報告はないが、多数の症例報告の知見からは推奨される治療である。発症から治療開始までの期間が長い場合には治療反応性が不良であり、治療は発症早期に行うことが勧められる<sup>2)</sup>。ただし、自然寛解（夏に寛解、冬に増悪することが多い）することがあり、重症度レベル分類（Table 3）でレベル1では疾病教育・生活指導を行う。重症度レベル分類でレベル2～4では治療を考慮する（治療法アルゴリズム）。とくに熱中症をおこす危険が高い場合（レベル4）には早期からステロイド治療を検討すべきである。ステロイド治療の内容は、①ステロイドパルス療法単独（methylprednisolone 500～1000mg/日）の3日間点滴静注を1～2クール行う。②ステロイドパルス療法後に後療法としてステロイド内服を追加（パルス療法後に30～60mg/日のprednisolone内服）。③ステロイド内服治療単独（30～60mg/日のprednisolone内服で開始し漸減）が行われている。ステロイドパルス療法はしばしば治療開始直後～数日に寛解するなど、かなり早い時期から改善がみられるため、短期間での改善を期待する場合に適している。とくに、重症例ではステロイドパルス療法が勧められる。

**おわりに**

発汗異常は生命を脅かすほど重症となることはまれであるため、日常診療では軽視されがちである。しかし、患者は発汗異常によりquality of life（QOL）が損なわれ、治療を希望していることが多い。原発性局所多汗症は医療機関を受診していない潜在性の患者も多く、患者への啓蒙が必要である。一方、AIGAは未だ医療者にも十分に認知されていないため、多くの患者は適切な治療を受けられていない。早期治療で改善する可能性があり、神経内科医は疾患に

対する正しい知識を持つ必要がある<sup>13,14)</sup>。

**後記**

本稿を脱稿後に原発性局所多汗症、特発性後天性全身性無汗症のガイドラインが改訂された。以下の論文を参考にされたい。また、特発性後天性全身性無汗症は2015年7月に厚生労働省の指定難病（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4391>）に指定されたことを付記する。

1. 日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症ガイドライン 2015改訂版。日皮会誌 125：1379-1400, 2015
2. 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン作成委員会：特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版。自律神経 52：352-359, 2015

**【註】**

（一般名）	（商品名）
propantheline bromide	プロ・パンサイン
oxybutynin	ボラキス
tofisopam	グランダキシン
paroxetine	パキシル
amitriptyline	トリプタノール
clonazepam	ランドセン、リボトリール
clonidine	カタプレス
mexiletine	メキシチール
topiramate	トピナ
methylprednisolone	メドロール

**文 献**

- 1) 田中智子，横関博雄，片山一郎ほか：日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン。日皮会誌 120：1607-1625, 2010
- 2) 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン作成委員会：特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン。自律神経 50：67-74,



2013

- 3) Fealey RD, Atkinson JLD, Cheshire WP Jr : Hyperhidrosis and Anhidrosis. Clinical Autonomic Disorders, 3rd ed (ed Low PA, Benarroch EE), 2008, p560-578, 2008
- 4) Hornberger J, Grimes K, Naumann M et al : Recognition, diagnosis and treatment of primary focal hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 51 : 274-286, 2004
- 5) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA et al : US prevalence of hyperhidrosis and impact on Individuals with axillary hyperhidrosis : results from a national survey. J Am Acad Dermatol 51 : 241-248, 2004
- 6) 藤本〔田中〕 智子, 横関博雄 : 皮膚疾患治療のポイント 掌跖多汗症に塩化アルミニウムのODT (密封療法) が効く. 臨皮 65 : 104-109, 2011
- 7) 嵯峨堅次 : 掌跖多汗症 水道水イオントフォレーシス治療. 皮膚臨床 52 : 1548-1551, 2010
- 8) 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎ほか : 掌跖多汗症 ボツリヌス毒素注射. 皮膚臨床 52 : 1552-1555, 2010
- 9) 安部洋一郎 : 掌跖多汗症 胸腔鏡下交感神経切除術. 皮膚臨床 52 : 1556-1559, 2010
- 10) 中里良彦 : 掌跖多汗症の治療 : 神経内科的アプローチ. 発汗学 15 : 19-22, 2008
- 11) 中里良彦 : 特発性無汗症. Annual Review 神経 : 309-317, 2006
- 12) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A et al : Idiopathic pure sudomotor failure : anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. Neurology 63 : 1476-1480, 2004
- 13) 中里良彦 : 無汗症と多汗症. 自律神経 48 : 187-191, 2011
- 14) 二宮充喜子 : 発汗障害の治療. 神経治療 30 : 22-28, 2013

## VI 勃起機能障害

### はじめに

勃起機能障害 (erectile dysfunction : ED) の診療・治療については日本性機能学会が編集した「ED診療ガイドライン」が存在している。2008年1月に第1版が、2012年5月には第2版が刊行された。このガイドラインは性機能障害を専門としない泌尿器科医も含めた一般医家を対象としており、疫学から診断・治療に至る一連の流れがまとめて理解できる一冊である。世界にあってはEuropean Association of Urology, American Urological Association, British Society for Sexual MedicineなどもEDの診療に関したガイドラインを発行しversion upを行っている。欧米と本邦では認可されている薬剤・医療器具の違いもあり必ずしも同様な治療方針が示されているわけではないが、本稿においては「ガイドライン」とは日本性機能学会編集の第2版ED診療ガイドラインを指すものとして、これに則して解説していきたいと思う。

### 1. ED治療の第一選択剤

ED治療の第一選択剤はphosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5阻害薬) である推奨度A。

現在本邦では3種類のPDE5阻害薬が使用可能である。Sildenafilが25mgと50mg, vardenafil, tadalafilが5mg, 10mg, 20mgである。血管内皮細胞や非アドレナジック非コリナージック神経末端から供給されたnitric oxide (NO) は平滑筋細胞に取り込まれるとsoluble guanylyl cyclase (可溶性GC) を活性化してGTPをcGMPに変換して平滑筋の弛緩をもたらす。PDE5阻害薬はcGMPの分解を阻害することで目的とする効果を発揮している。

これら3剤に関しては国内外で十分な有効性・安全性の報告がなされている。1999年のパイアグラ発売当初は心血管系の評価など使用前検査がかなり慎重に行われたが現在はほとんど実施されていない。むしろ血管内皮機能への賦活作用などが報告され<sup>1~4)</sup> 心血管系への利点が明らかになってきており、ED治療目的以外にも内服を推奨する向きもあるほどである。ただし硝酸剤/NO供与薬との併用禁忌は変わらないので問診上の留意点である。

使用方法であるが最初から高用量とするかは必ずしも一定のコンセンサスがあるわけではないが、3剤に関する国内臨床試験の結果 (いずれも用量依存性に効果発現が認められ、合併症の増加が認められなかった) や治療脱落例の検討<sup>5)</sup> から、我々は特に問題のない患者に対してsildenafilは50mg, vardenafilとtadalafilは20mgの高用量を開始量として用いている。先述したとおり硝酸剤との併用の確認は絶対的に必要であるが、それ以外に各社のインタビューフォームを参照すると、高度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス<30ml/m) や肝機能障害 (child-pugh class B), 65歳以上においては留意が必要である (Table 1)。糖尿病患者でのPDE5阻害薬の有効率は56%<sup>6)</sup> と報告されており決して高くない。しかし血糖コントロール良好な患者はより治療効果が高いことも報告されている<sup>7)</sup>。糖尿病患者においては血糖コントロールを是正したうえでのPDE5阻害薬投与が重要である。糖尿病のみならず、EDのリスクファクターとしてガイドラインにおいては13項目 (Table 2) を挙げているが、この中で治癒可能な疾患や対応可能なリスクファクターについてはそれぞれの対応が推奨されている。

効果無効例については、まず服薬状況の確認が大切である。

**Table 1** PDE5阻害薬使用上の主な留意点（各社インタビューフォームより抜粋）

条件および併用薬	シルデナフィル	バルデナフィル	タダラフィル
CYP3A4阻害剤	25mgから開始	5mgが最大量	10mgが最大量
抗HIV薬/抗真菌薬	25mgから開始	禁忌	10mgが最大量
65歳以上	25mgから開始	5mgから開始	制限なし
腎機能障害（Ccr<30mL/m）	25mgから開始	透析患者は禁忌	5mgが最大量
肝機能障害（Child-Pugh:B）	25mgから開始	5mgから開始	10mgが最大量
$\alpha$ 遮断薬	25mgから開始	5mgから開始	制限なし
硝酸剤	禁忌	禁忌	禁忌
不整脈薬	塩酸アミオダロン禁忌	QT延長症候群 クラスIA, III抗不整脈薬 塩酸アミオダロン禁忌	なし

Sildenafilとvardeafilにおいては高脂肪食摂取後では吸収が抑制され効果減弱するし、内服タイミングの間違ひによっては必要な時に効果が発現しない事態に陥る。また3剤に共通していることだが、PDE5阻害薬を催淫薬と勘違いして内服しただけで性的刺激をしていないケースも散見される。PDE5阻害薬は血流を改善するだけであり性的刺激あるいは性的興奮がないと勃起には至らない。このような不適切な服用が、初期治療失敗の原因の8割以上を占めており、再教育することで約半数は救済されることが報告されている<sup>8,9)</sup>。また偽造薬の使用についても留意が必要である。インターネットなどを介しての購入には十分注意が必要である<sup>10)</sup>。またテストステロンが低下している可能性もあるのでこれをチェックする。テストステロンの分泌は日内変動があるので午前中の採血を心がける。国際的には総テストステロン値の測定が推奨されているが、本邦では「加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」で遊離テストステロン値測定を推奨している。テストステロンの低値が認められればホルモン補充療法を検討する。補充療法そのものは本稿の主題から外れるので詳述はしない。成書をご参照いただきたい。

このように他のPDE5阻害薬への変更を試みたり再教育でも効果が認められなければ、cAMPを介する作用機序をとるプロスタグランジンE<sub>1</sub>（prostaglandin E<sub>1</sub>: PGE1）の陰茎海綿体注射を検討する。

#### 一新規PDE5阻害薬とジェネリック薬品—

本邦では3剤のPDE5阻害薬のみが使用可能であるが、世界的には新規のPDE5阻害薬の開発も進んでおりさらには上梓に至っている製品も存在している。PDEは現在のところ11種ファミリーに分類されている。そのうちPDE6との交差反応により副作用として色覚異常が出現することはよく知られたところであるが、より選択性を高め、半減期（Thalf）や最高血中濃度到達時間（Tmax）を短縮することで必要な時に、十分な効果を発揮すれども副作用の軽減を図るというコンセプトで新規薬剤の開発が今なお進んでいる。その中でavanafilが目玉されている。REVIVEと命名されたPhaseIIIの結果を受けて<sup>11)</sup> 2014年にFDAが承認している。このPDE5阻害薬はTmaxが35分と短く速やかな効果が期待されている。今後の本邦への導入が見込まれている薬剤である。

一方で血管内皮機能の改善の効果などanti-agingの観点からPDE5阻害薬の使用を試みる考え方もあり、作用時間を延長するよ

うな薬剤開発のコンセプトも見直されている機運も存在する。

またsildenafilの特許が世界各国で切れつつある。韓国では2012年5月、タイでは2012年9月に特許が切れており、早速多種多様なジェネリック製品が登場し始めている。本邦においても2014年4月にsildenafilの特許が切れ複数のジェネリック製剤が登場した。また錠剤しか本邦には存在していなかったが、2016年8月にsildenafilの口腔内崩壊フィルムが登場し使用に際しての利便性の向上も図られている。

#### 2. 陰茎海綿体注射（PGE1）の有効性

##### 陰茎海綿体注射（PGE1）の有効性は高い【推奨度B】

PGE1の陰茎海綿体注射は有効性が高く、これで勃起が誘発されれば血管系は正常に作動していると診断できる（ファーマコテスト）。注意すべき副作用は持続勃起症でありこれには専門医による速やかな対応が求められる。

2011年2月に注射用プロスタンディン® 20が「勃起障害の診断」の効能・効果を取得してEDの診断薬として保険診療が可能となった。しかし治療薬としての認可は未だ取得に至らず、自主臨床研究として施行されているのが実情である。使用方法はPGE1を5–40μgの範囲で生理食塩水1–2mlに溶解して陰茎海綿体に直接注射する。PDE5阻害薬無効例に対するテストでは70.6–77%が有効な反応を示している<sup>12,13)</sup>。PDE5阻害薬やPGE1といった薬物治療に反応しなければ陰圧式勃起補助具（vacuum constriction device: VCD）か陰茎プロステーシス移植手術を選択することになる。

#### 3. 陰圧式勃起補助具

陰圧式勃起補助具（VCD）は性交に可能な勃起状態を90%で達成可能であるが、満足度や長期の継続率は高くない。副作用は軽度のものが多い【推奨度B】。

VCDは安全で、すべての原因によるEDに高い効果がある<sup>14)</sup>。しかし、VCDは装着に手間がかかり、リングや陰茎の阻血による疼痛があるため脱落者も多い。以前はいわゆる雑貨として何等の規制もなく販売されていたが1998年以降は厚生労働省による「医療用具として製造（輸入）承認および許可」が必要になった。依然成人雑誌の広告等には各種のVCDが宣伝・販売されてはいるがこれらを医療用として用いることは問題である。現在認可を受けているVCDはVCD式カンキ（快生薬研製：http://kaiseiyakken.jp）のみである。購入に際して処方箋は不要であるが自費購入となる。上記インター

Table 2 EDのリスクファクターと推奨される対応

リスクファクター	推奨される対応	推奨度
加齢		
喫煙	禁煙を促す	B
高血圧	専門医に紹介し適切な治療を受けさせる	C1
糖尿病	専門医に紹介し適切な治療を受けさせる	C1
高脂血症（注）		
肥満と運動不足	生活習慣病の改善指導や運動の指導	B
うつ病	専門医に紹介し適切な治療を受けさせる	C1
下部尿路症状/前立腺肥大	$\alpha$ 遮断薬による治療を考慮するか、泌尿器科専門医を紹介する	C1
慢性腎臓病	専門医に紹介し適切な治療を受けさせる	C1
睡眠時無呼吸症	専門医に紹介し適切な治療を受けさせる	C1
神経疾患		
不妊症		
薬剤	主治医に連絡を取り、原疾患の治療に差支えない範囲で、原因薬剤の減量・変更・中止を図る	C1

注：本邦ではリスクファクターとは言い難い

ネットへのアクセスで購入可能である。

#### 4. 陰茎プロステシス挿入術

陰茎プロステシス挿入術は侵襲的かつ不可逆的な治療であり、非侵襲的かつ可逆的なほかの治療が失敗に終わった器質的ED患者にのみ実施されるべきである[推奨度B]。

陰茎プロステシスは2007年8月末まではノンインフレータブル型のAMS600マレアブル™とDuraII™、インフレータブル型のAMS700CXM™が承認されていたが、いずれも表面に抗菌薬をコートしたタイプにモデルチェンジされたために承認がはずれ、現在のところ医師の個人輸入などによる以外事実上入手不可能な状況となっている。インフレータブルタイプはthree-piece typeが主流で腹部にリザーバを留置して、陰嚢にポンプそして陰茎海绵体に1対のシリンダーを挿入する。インフレータブルタイプは必要な時に陰茎を増大させより自然な勃起状態とやわらかい非勃起状態を再現できるため、患者・パートナーともに満足度が高いが、構造が複雑なため故障や感染が起きうる欠点がある<sup>15)</sup>。

#### おわりに

現在本邦において実施可能なEDの3段階の治療戦略、1. PDE5阻害薬 2. PGE1陰茎海绵体注射あるいはVCD 3. 陰茎プロステシス挿入術を概説した。

薬物治療については新規のPDE5阻害薬やジェネリック薬品の登場あるいは剤形を変え利便性の改善した先発品の登場など、一般医家の先生方にとっても選択肢が広がるものと思われる。2段階以降の治療法は泌尿器科医でも性機能を専門医扱っている医師に相談する必要がある。

#### [註]

（一般名）	（商品名）
sildenafil	バイアグラ
vardeafil	レビトラ
tadarafil	シアリス

#### 文 献

- 1) Mazo E, Gamidov S, Iremashvili V : The effect of vardenafil on endothelial function of brachial and cavernous arteries. Int J Impot Res 18 : 464-469, 2006
- 2) Rosano GM, Aversa A, Vitale C et al : Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. Eur Urol 47 : 214-220, 2005
- 3) Forresta C, Lana A, Cabrelle A et al : PDE-5 inhibitor, Vardenafil, increases circulating progenitor cells in humans. Int J Impot Res 17 : 377-380, 2005
- 4) Forresta C, Caretta N, Lana A et al : Relationship between vascular damage degrees and endothelial progenitor cells in patients with erectile dysfunction : effect of vardenafil administration and PDE5 expression in the bone marrow. Eur Urol 51 : 1411-1417, 2007
- 5) Sato Y, Tanda H, Kato S et al : How long do patients with erectile dysfunction continue to use sildenafil citrate? Drop-out rate from treatment course as outcome in real life. Int J Urol 14 : 339-342, 2007
- 6) Vickers MA, Satynarayana R : Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction inpatients with diabetes mellitus. Int J Impot Res 14 : 466-471, 2002
- 7) Fonceca V, Seftel A, Denne J et al : Impact of diabetes mellitus on the survey of erectile dysfunction and response to treatment : analysis of data from tadalafil clinical trials. Diabetologia 47 : 1914-1923, 2004
- 8) Jiann BP, Yu CC, Su CC et al : Rechallenge prior sildenafil nonresponders. Int J Impot Res 16 : 64-68, 2004
- 9) Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A et al : Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil : a real life study. Eur Urol 50 : 126-133, 2006
- 10) 佐々木春明, 永尾光一, 石井延久ほか : インターネットを介した偽造ED医薬品4社合同調査. 日性会誌 25 : 19-28, 2010

- 11) Goldstein I, McCullough SR, Jones LA et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 9 : 1122-1133, 2012
- 12) 佐々木春明, 七条武志, 椎木和彦ほか : われわれの施設における PGE1 ICI テストの現状. *日性会誌* 18 : 225-229, 2003
- 13) 小谷俊一, 伊藤裕一 : 脊髄損傷患者に対する PGE1 ICI テストと自己注射 (当科での経験). *日性会誌* 18 : 253-260, 2003
- 14) Levine LA, Dimitriou RJ : Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin Noeth Am* 28 : 335-341, 2001
- 15) Natali A, Olinas R, Fisch M : Penile implantation in Europe : successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med* 5 : 1503-1512, 2008