

症 例 報 告

Hyperadrenergic POTS と診断したアトモキセチン内服中の ADHD 男児例

齋 藤 直 子 呉 宗 憲 加 藤 幸 子
鈴 木 慎 二 春 日 晃 子 柏 木 保 代
河 島 尚 志

東京医科大学小児科

【要旨】 近年、体位性頻脈症候群（Postural Tachycardia Syndrome : POTS）の研究が米国を中心に盛んに行われ、ノルアドレナリン値の高値を特徴とする Hyperadrenergic POTS を含むいくつかの病態が推測されている。また、Hyperadrenergic POTS の一部にノルアドレナリントランスポーター遺伝子異常が関与する事も報告されており遺伝子異常に基づく病態も考えられている。一方、注意欠陥・多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD）の治療に用いられるアトモキセチンは神経終末におけるノルアドレナリントランスポーターで再取り込みを阻害し作用を発揮する薬剤である。今回我々は ADHD にてアトモキセチン内服中に種々の起立不耐症状を来とし、起立試験にて高度な頻脈と収縮期血圧の上昇を認め、ノルアドレナリン値が 2,061 pg/ml と異常高値を認めたことより Hyperadrenergic POTS と診断した男児例を経験した。アトモキセチン服薬中止後から臨床症状とともに検査値も改善したことからアトモキセチンとの因果関係を疑った。

これまでアトモキセチン服薬中止前後のノルアドレナリン値および起立循環反応の変化をみた報告はなく、ADHD のより効果的で安全な治療を目指す上で本症例は検討課題を示すのに意義深いと考えたため報告する。

はじめに

体位性頻脈症候群（Postural Tachycardia Syndrome : POTS）は本邦の小児科領域において起立性調節障害（Orthostatic Dysregulation : OD）のサブタイプのひとつに位置づけられている¹⁾。田中らの報告では重症 OD の中で起立直後性低血圧（Instantaneous Orthostatic Hypotension : INOH）に次いで頻度が高く²⁾、他の OD と同様に起立負荷による静脈還流量の低下に対する心・肺・頸動脈洞の圧受容器および

機械受容器を介した自律神経系調節機構の異常が主病態と考えられている³⁾。POTS の起立循環反応の特徴としては著明な低血圧は伴わず異常な頻脈により起立不耐症状を呈する点であり、それに準じた診断基準が設けられている。Low らは受動的起立試験である Head-up-tilt にて、① 起立 10 分以内の心拍数上昇が 30 bpm 以上または心拍数が 120 bpm 以上、② 起立不耐症状がある、③ 明らかな起立性低血圧を伴わない、ことを成人 POTS の診断基準としている⁴⁾。一方、本邦の小児 POTS の診断基準では、

平成 29 年 1 月 6 日受付、平成 29 年 2 月 18 日受理

キーワード：起立性調節障害、体位性頻脈症候群、アトモキセチン、ノルアドレナリン、注意欠陥多動性障害
（別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院小児科 齋藤直子）

TEL : 03-3342-6111 FAX : 03-3954-8236

Table 1 Diagnostic criteria of postural orthostatic tachycardia syndrome

Diagnostic criteria of POTS
① Heart rate increment ≥ 30 bpm or to levels ≥ 120 bpm within 10 min of standing or HUT (Children : heart rate increment ≥ 35 bpm or to levels ≥ 115 bpm within 3 min of active standing)
② Presence of orthostatic intolerance symptoms
③ Absence of orthostatic hypotension

能動的起立により3分以降に心拍数上昇が35 bpm以上または心拍数115 bpm以上としており¹⁾、当院では本基準に従って診断している。(Table 1)

近年米国を中心にPOTSの研究が進み、不確実ながらもPOTSの中に複数の病態が混在していると考えられるようになって来ている。循環血漿量の減少に伴う静脈還流量・心拍出量の減少と活動量低下によるCardiac atrophyに伴う代償性頻脈が病態の中心であるHypovolemic & Deconditioned POTS、発汗異常の合併やアセチルコリンレセプター抗体の検出、筋交感神経活動低下、起立時の下腿動脈収縮不全などを伴う神経疾患としてのNeuropathic POTS、起立後ノルアドレナリンの著明な上昇(≥ 600 pg/ml)と収縮期血圧の上昇(≥ 10 mmHg)を特徴とするHyperadrenergic POTSなどがある⁵⁾が、Hyperadrenergic POTSの一部にはノルアドレナリントランスポーターの遺伝子配列に異常を認めたとする報告もあり、遺伝子異常に基づく病態も考えられている⁶⁾。

一方、注意欠陥・多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD)治療薬であるアトモキセチンは神経終末におけるノルアドレナリントランスポーターを阻害し、シナプス間隙でのノルアドレナリン濃度を高めることで神経伝達を改善させる非中枢神経刺激薬である。添付文書には当薬剤がCYP2D6により代謝されるため、その活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)での使用は血中濃度を上昇させ、副作用の発現頻度があがる可能性があることと、使用時の心拍数増加や動悸について注意する旨が記載されている。しかしながら実際に起立不耐を呈するほどの頻脈を来す頻度や、その発症リスク因子は明らかではなく、臨床の現場では当薬剤とHyperadrenergic POTSを結びつける認識は希薄である。

今回我々は過去にADHDと診断されアトモキセチンを継続内服中に運動時の胸痛を中心とする不定愁訴が増悪した男児に対し起立試験を施行した。そ

の結果、ノルアドレナリンの異常高値を伴うPOTSを認め、他疾患を否定したのちにHyperadrenergic POTSとの診断に至った。服薬中止後より臨床症状の軽快と起立試験結果の改善、その際のノルアドレナリン値も正常化したことからアトモキセチンとの因果関係を疑った1例を経験したため報告する。

症 例

14歳男児(中学2年)

主訴：運動時の胸痛・浮動感・眩暈・顔面蒼白

出生歴：在胎39週、出生体重3,618 g

発達歴：5歳時に広汎性発達障害・不注意優勢型ADHDと診断され他院にてフォローされている(当院初診時、アトモキセチン60 mg/日を内服中であった)。

既往歴：4歳時に扁桃摘出、10歳時と13歳時に意識消失発作があり他院にて頭部MRIと脳波検査を施行されたが異常は認めなかったとのこと。

家族歴：父親がてんかん・パニック障害、母親がバセドウ病・気管支喘息

現病歴：当院初診の1年程前から立ち上がった際の強い立ちくらみ感と運動時の胸痛・浮動感・目眩を自覚していた。

徐々に起床困難感も出現し学校を遅刻しがちとなったことから、前医より精査目的にて紹介受診となった。

入院時現症：身長168.5 cm (-0.1 SD)、体重65.1 kg (+0.5 SD)、体温36.6°C、血圧100/58 mmHg、脈拍数118 bpm。意識は清明、神経学的所見に異常なし、眼瞼結膜の貧血なし、甲状腺腫大なし、心音呼吸音異常なし、腹部は平坦・軟、肝脾腫なし、四肢浮腫なし、皮膚は湿潤であった。

入院時検査：血液検査ではIgG 484 mg/dlと総量の低下、IgE 846 IU/mlと高値を認めた以外には甲状腺ホルモンを含め明らかな異常は認めなかった(Table 2)。胸部レントゲンでは心胸郭比が40%と

Table 2 Routine admission laboratory testing

WBC	8,000	/ μ l	IgG	484.0	mg/dl
RBC	539	$\times 10^4$ / μ l	IgA	76.0	mg/dl
Hb	13.1	g/dl	IgM	45.0	mg/dl
Plt	220	$\times 10^3$ / μ l	IgE	846.5	IU/ml \uparrow
AST	21	U/l	TSH	4.42	μ IU/ml
ALT	9	U/l	FT3	3.29	pg/ml
LDH	165	U/l	FT4	1.23	ng/dl
TP	5.9	g/dl	ANA	< 40	
Alb	3.7	g/dl			
T-Bil	0.36	mg/dl	PT-pt	12.7	sec
BUN	15.1	mg/dl	PT-cont	12.6	sec
Cre	0.57	mg/dl	PT-INR	1.03	
CPK	85	IU/l	APTT-pt	31.8	sec
Na	141	mEq/l	APTT-cont	29.4	sec
K	4.1	mEq/l	FDP	1.7	μ g/ml
Cl	107	mEq/l	D-dimer	0.21	μ g/ml
CRP	< 0.3	mg/dl			

Table 3 Screening check list for orthostatic dysregulation

○	1	Susceptibility to vertigo and dizziness on standing
○	2	Tendency to faint in standing position, which in severe cases leads to falling
×	3	Nausea on taking a hot bath, or on encountering unpleasant experiences
○	4	Palpitations and/or dyspnea after mild exercise
○	5	Difficulty in getting out of bed, and not feeling well in morning
○	6	Pallor
×	7	Anorexia
×	8	Occasional umbilical colic (severe abdominal pain)
○	9	Fatigability
×	10	Frequent headache
×	11	Motion sickness

小心臓であったが、心臓超音波検査では壁運動良好であり弁膜症・心筋症などの異常所見は認めなかった。脳波検査では明らかな異常を認めず、12誘導心電図、ホルター心電図、マスター負荷心電図全てで平均脈拍数 80~100 bpm と年齢に比しやや速かったが、胸痛の原因となり得るような異常所見は認めず、起立性調節障害の症状は 11 項目中 6 項目が当てはまると回答 (Table 3) した。

初回起立試験：日本小児心身医学会起立性調節障害ガイドラインに準じて Active standing による新起立試験を入院第 2 病日早朝空腹時に施行した。安静仰臥位での平均脈拍数は 97 bpm と年齢に比してやや速く、起立後には 150~160 bpm まで上昇し強い嘔気・眩暈を自覚、顔色不良となった。収縮期血圧は起立直後に一旦低下したものの、その後はむし

ろ上昇傾向となり起立 10 分後には 120 mmHg を超え、安静仰臥位時と比して 10 mmHg 程度上昇した (Fig. 1)。あらかじめ前腕正中皮静脈に確保した静脈路から得た起立 1 分後・5 分後・10 分後の血液検体による血中カテコラミン測定では、ノルアドレナリン値は著明に上昇し、10 分値では 2,061 pg/ml と異常高値を認めた (Table 4)。

経過：ノルアドレナリン異常高値の鑑別のため 123I-MIBG (6・12 h Planar/SPECT) シンチグラフィーを施行したが、いずれの相においても両側副腎に一致する異常集積は認めず褐色細胞腫は否定的であった。また、アトモキセチンの代謝に関わる CYP2D6 の遺伝子型は Wild type であった。他に臨床症状を説明できる疾患がなく、かつ起立試験で起立不耐症状を伴う異常頻脈、収縮期血圧の 10 mmHg 以上の

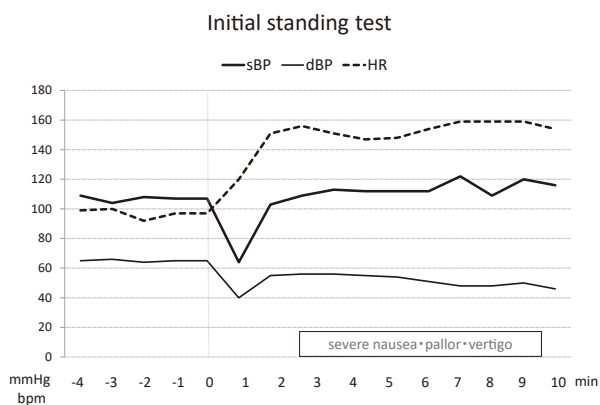


Fig. 1 Cardiovascular responses to initial active standing examination (test was conducted with patient in fasting state on second morning of hospital stay)

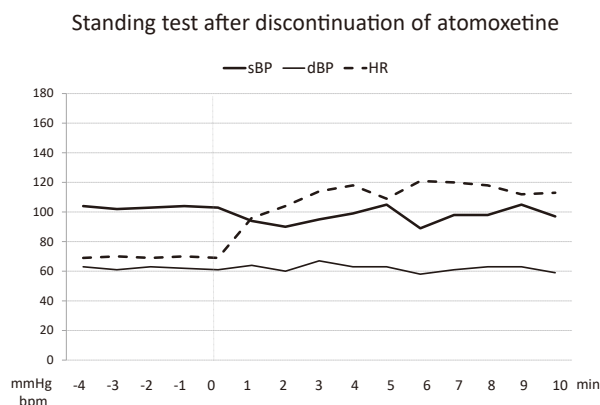


Fig. 2 Cardiovascular responses to active standing examination after 6-month discontinuation of atomoxetine (test was conducted with patient in fasting state on second morning of hospital stay)

上昇を認め、ノルアドレナリン値が 600 pg/ml 以上の異常高値を認めたことより Hyperadrenergic POTS と診断した。児の ADHD 症状が比較的落ち着いていたことから因果関係は不明ながらも当疾患の誘因となり得る可能性を考慮しアトモキセチンのノルアドレナリントランスポーター阻害作用について保護者と本人に説明、前医の了承のもと一旦服薬休止を選択したところ、外来での安静座位脈拍数は 110 bpm から 70 bpm 程度まで改善し、日常生活における胸痛・浮動感・眩暈症状も軽快した。

治療後起立試験：アトモキセチン中止 6 ヶ月後に再度入院し、第 2 病日早朝空腹時に起立試験を施行した。安静仰臥位での平均脈拍数は 69 bpm、起立後徐々に脈拍数は増加し最終的には 120-130 bpm となり POTS の診断基準を満たした (Fig. 2) が治療前と比して顕著に脈拍数の改善傾向を認めた。また血中ノルアドレナリン値も起立 10 分後で 441 pg/ml と正常範囲にまで改善した (Table 4)。

考 察

今回我々はアトモキセチン服薬中止前後でノルアドレナリン値の改善とともに起立循環反応の変化と自覚症状の改善を確認することができた。このことから、アトモキセチンの服薬により血中ノルアドレ

ナリンが異常高値となり、その β 作用により頻脈を来たし起立不耐症状に至ったと推測できる。Low らは Hyperadrenergic POTS はノルアドレナリン値が 600 pg/ml 以上と定義しているが、その多くは 1,000 ~ 2,000 pg/ml を超えると報告している⁷⁾。本症例も 2,000 pg/ml を超えるノルアドレナリンの上昇に伴い異常な頻脈を来たし、収縮期血圧が 10 mmHg 上昇、他にこの病態を説明できる疾患がないことから Hyperadrenergic POTS と診断して問題ないと考えられる。また服薬を中止したのちから起立不耐症状を含む臨床症状が軽快し、ノルアドレナリン値と起立試験の結果にも反映されたことからその因果関係が疑われる。ただしノルアドレナリンが高値となり始めたタイミングやノルアドレナリン値に影響を与えるような遺伝子多型の有無について不明であることが限界として含まれており、また倫理的観点からアトモキセチンの再投与による再現性の確認もできていない事からその因果関係の証明には至っていない。

Green らは起立後血圧・心拍および自覚症状を Primary endpoint とした成人 POTS 患者 27 名 (アトモキセチン服薬群 VS プラセボ群) のランダム化比較試験により、アトモキセチンが POTS を増悪させる可能性があるとして報告しており⁸⁾、本症例の経過に

Table 4 Blood concentration of noradrenaline during active standing test

	Before	1 min	5 min	10 min
Initial	461	1,066	1,524	2,061
After treatment	131	214	383	441

矛盾しない。

また、ShannonらはSLC6A2（ノルアドレナリントランスポーター）遺伝子のLoss of functionが、Hyperadrenergic POTSの原因となり得る事を報告しており⁶⁾、LambertらはPOTS患者のノルアドレナリントランスポーター発現が低下していることを皮膚静脈を用いて証明している⁹⁾。当院にて患児本人と保護者から書面で同意を得て行ったエクソーム解析においてもSLC6A2の変異を認めた。しかしその変異は既報のものとは異なるため、本症例の表現型への影響は慎重に評価する必要がある。アトモキセチンの世界的な使用状況に対して、これまでHyperadrenergic POTSを来したとする報告が無いことは、本症例の経過が特異的なものである可能性を示す。例えばノルアドレナリンに関わる遺伝子多型など体質的基盤を有するものがアトモキセチンに対して過剰反応を引き起こすのであれば、より安全で効果的なADHD治療のためにもリスク因子を明らかとしていく必要がある。また、アトモキセチンによる治療効果が得られない、あるいは薬が合わないとされているADHD患者の中に、Hyperadrenergic POTSが見逃されている可能性も考えられるため、今後は服用者の血中ノルアドレナリン値の横断的調査も含めさらなる検討が望まれる。

結 語

アトモキセチン服薬中止前後のノルアドレナリン値と起立試験結果、および起立不耐を含む臨床症状の改善から、アトモキセチンとHyperadrenergic POTSの因果関係を疑う症例を経験した。より安全で効果的なADHD治療のために、因果関係と発症リスク因子についてさらなる検討が望まれた。

なお、本論文発表内容に関連して利益相反はない。

文 献

- 1) 田中英高：小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン。日本小児心身医学会。小児心身医学会ガイドライン集。第2版。1-54、南江堂(東京)、2009
- 2) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiura S, Masutani S, Ishizaki Y, Matsushima R, Shiokawa H, Shiota M, Ishitani N, Kajiura M, Honda K : Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* **51** : 169-179, 2009
- 3) 松島礼子：体位性頻脈症候群。治療 **92** : 2517-2522, 2009
- 4) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, Suarez GA, Rummans TA : Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* : 19-25, 1995
- 5) Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK : Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* **20** : 352-358, 2009
- 6) Shannon JR, Flatter NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D : Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* **342** : 541-549, 2000
- 7) Zhang Q, Li J, Hao H, Jin H, Du J : Clinical features of hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in children. *Pediatr Int* **56** : 813-816, 2014
- 8) Green EA, Raj V, Shibao CA, Biaggioni I, Black BK, Dupont WD, Robertson D, Raj SR : Effects of norepinephrine reuptake inhibition on postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* **2** : e000395, 2013
- 9) Lambert E, Eikelis N, Esler M, Dawood T, Schlaich M, Bayles R, Socratous F, Agrotis A, Jennings G, Lambert G, Vaddadi G : Altered sympathetic nervous reactivity and norepinephrine transporter expression in patients with postural tachycardia syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **1** : 103-109, 2008 Jun 1

A case of ADHD diagnosed as hyperadrenergic POTS treated with atomoxetine

Naoko SAITO, Soken GO, Kouko KATO, Shinji SUZUKI, Akiko KASUGA,
Yasuyo KASHIWAGI, Hisashi KAWASHIMA

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

Abstract

Recently, studies on postural tachycardia syndrome (POTS) have been actively promoted, particularly in the USA, and several pathogeneses, including hyperadrenergic POTS characterized by elevated noradrenaline levels, have been speculated. An abnormal noradrenaline transporter gene has also been reported to play a role in the pathogenesis of hyperadrenergic POTS, and pathological conditions based on genetic abnormality are suspected. Atomoxetine, which is used in the treatment of ADHD, inhibits the reuptake of noradrenaline transporter in nerve endings. The present report describes the case of a 14-year-old boy who showed various intolerance symptoms when standing up during oral administration of atomoxetine for ADHD. The eventual diagnosis was hyperadrenergic POTS based on tachycardia and elevated systolic blood pressure. His noradrenaline level was abnormally high, at 2,061 pg/ml, during the standing examination. His clinical symptoms and noradrenaline level improved with discontinuation of atomoxetine, leading to a suspected causal relationship with the drug. To our knowledge, there have been no other reports to date on changes in noradrenaline levels in the circulation and standing up reactions before and after discontinuation of atomoxetine. We believe that this report, therefore, has significant implications with regard to the need for more effective and safe treatments for ADHD.

〈Key words〉: Orthostatic dysregulation, Postural Tachycardia Syndrome, Atomoxetine, Noradrenaline, ADHD
