

3. 乳幼児突然死症候群の病態に関する研究

—病的症例の終夜ポリグラフ的研究—

瀬川小児神経学クリニック

瀬川 昌也、野村 芳子、小木曾正勝、井川千鶴子
米沢美保子、田中 茂樹、多田 博史、山下 勝幸

乳幼児突然死症候群の原因の一つに、脳幹呼吸中枢の異常が考えられ、睡眠機構に關与する神経系との関連性も指摘されている。我々は、病的症例の睡眠パラメーターを検索することが、中枢性呼吸障害の本態究明の一助になるとの考えから研究をすすめている。今年度は、フロッピー・インファントに属し、中枢性呼吸障害を来すことが知られている先天性緊張性筋ジストロフィー症と、同じく、フロッピー・インファントでありながら、睡眠中に呼吸障害を来さない、プラーダー・ウィーリー症候群に終夜睡眠ポリグラフィーを施行、それぞれの睡眠要素を対比検討し、興味ある結果を得たので発表する。

対象：先天性緊張性筋ジストロフィー症の4才6ヵ月女児1例、プラーダー・ウィーリー症候群の女児3例（1才5ヵ月、3才9ヵ月、6才4ヵ月）を対象とした。診断は主として臨床症状で行ったが、前者は、母親の臨床所見を参考にした。終夜ポリグラフは、日本光電13チャンネル、及び、21チャンネル脳波計で行い、脳波3チャンネル（一側中心領、頭頂部からの単極誘導及び双極誘導）、水平眼球運動、頤筋筋電図の他、左右胸鎖乳突筋或いは僧帽筋、腹直筋、上肢筋として上腕二頭筋と前腕伸筋、下肢筋として、大腿四頭筋と前股骨筋に表面電極を接着、筋活動電位を記録した。睡眠パラメーターとして、通常の睡眠段階比、睡眠構築（徐波睡眠の出現時間—徐波睡眠サーカジアン、REM-NREM サイクル、及びREM期の後半での延長、後半サイクルでの%REMSの増大—REM期サーカジアン）の他に、各骨格筋よりの活動電位の出現様式により相性運動(twitch)（一筋に局限、持続0.5秒以下の筋活動）と粗体動(gross movement)（腹直筋を含む複数筋の同時、或いは連続性を持った、全体として2秒以上持続する筋活動）に分け、各睡眠段階1時間当りの出現数、及びREM期の他パラメーターに対する同期性の正否を検した。また、REM期の急速眼球運動数に対する、REM期の頤筋のTM数（頤筋TM/急速眼球運動）を算出した。正常対照として4才、8才、10才の健康小児に同様の検索を行い、各パラメーターの正常範囲を決定した。

正常4才男子の睡眠段階比は、1期5.7%、2期42.0%、3期8.1%、4期15.3%、REM期28.8%であった。また、8才女児のそれは、それぞれ、6.4%、49.2%、7.8%、16.0%、20.0%、10才女児では、それぞれ、5.5%、47.9%、8.7%、27.8%であった。各体動の睡眠段階1時間に対する出現数は、1期及びREM期に多く、他の睡眠段階で低いというパ

ターンを示した(図1)。また、頤筋TM/急速眼球運動は、平均 0.4 ± 0.2 を示した。睡眠構築では、徐波睡眠期は前半に集中、REM期は周期性に出現、後半のサイクルになるに従い、持続時間が延長した。頤筋筋電図はREM期ではその緊張性放電を消失し、他の睡眠段階では程度の差はあるが持続性に出現した。但し、深睡眠期では消失することもあった。

BODY MOVEMENTS AGAINST SLEEP STAGES IN NORMAL CHILDREN

(Y. Iwakawa et al)

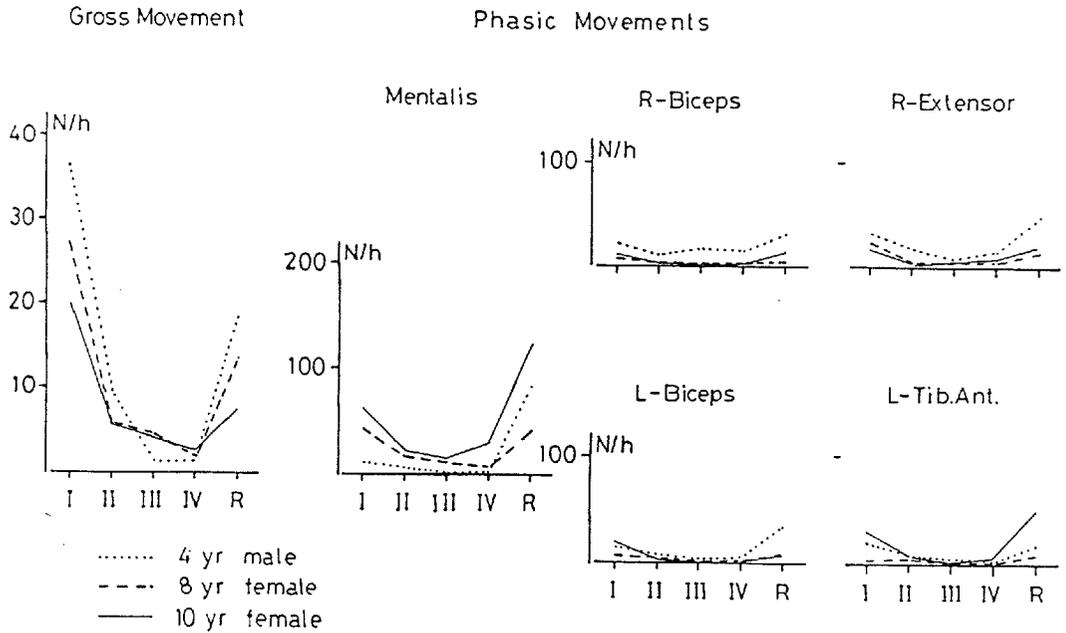


図1

結果：先天性緊張性筋ジストロフィー症の終夜睡眠ポリグラフは以下に記す所見を示した。①睡眠段階比は、1期6%、2期33%、3期11%、4期22%、REM期28%と、同年代正常児に比し、2期分少なく、徐波睡眠期が多かったが、概略正常範囲にあると言える。②睡眠構築では、徐波睡眠、特に4期が睡眠後半のサイクルに出現、徐波睡眠のサーカジアンに異常が認められた。しかし、REM期はその周期性出現、及び後半のサイクルでの持続時間の延長等REM期のサーカジアンは保たれ、徐波睡眠と解離が認められた。(図2)③REM期要素と体動要素の同期性は前半の睡眠サイクルで失われていたが、後半のサイクルでは正常に近い同期性を示した。一方頤筋の緊張性筋放電は全睡眠経過で低下、消失しており、REM期の指標とはなり得なかった。④体動要素は、③粗体動は1、2期で増加したがREM期では減少、⑥相性体動は、全体に低下しているが、特にREM期の体動数が減少していた。⑤REM期の頤筋の相動性運動の急速眼球運動に対する比は、0.06と正常に比して極めて低値を示していた。(図3)

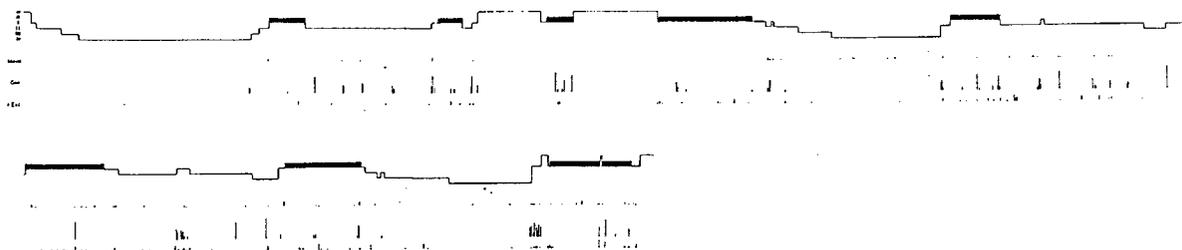


図2 先天性緊張性筋ジストロフィー症の睡眠グイアグラム
REM期の相性要素の同期性の検討—頤筋、上肢伸筋の相動性
体動と、粗体動—及び、深睡眠—REM期サーカジムの検討

BODY MOVEMENTS against SLEEP STAGES in CONGENITAL MYOTONIC DYSTROPHY

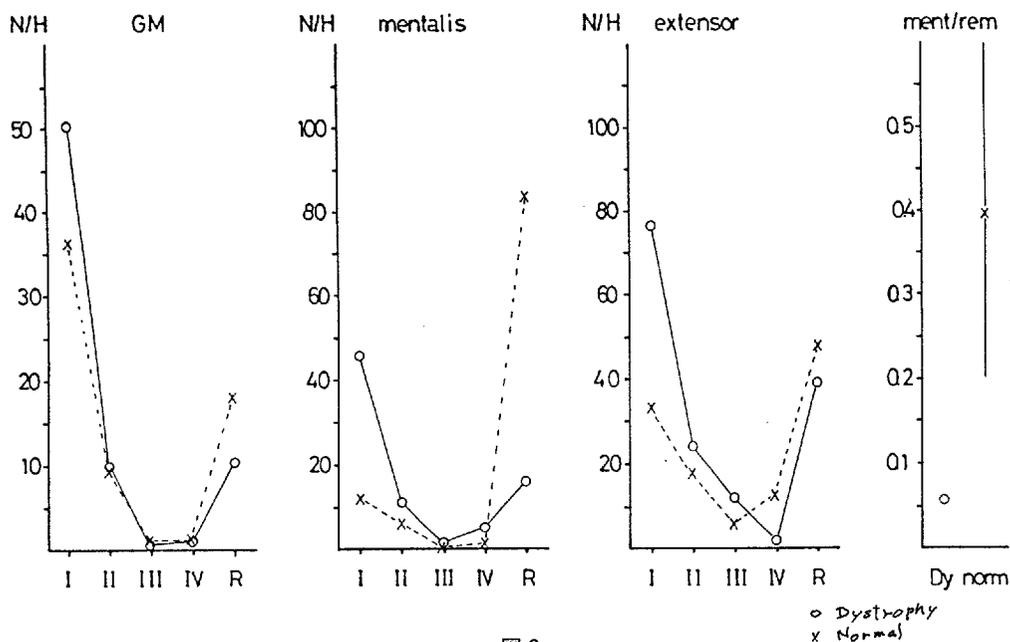


図3

プラーダー・ウィーリー症候群3例では、①睡眠段階比は、1才5ヵ月例で、1期5.7%、2期42.6%、3期15.5%、4期10.0%、REM期26.2%、3才9ヵ月例では、各々7.0%、50.3%、4.3%、19.7%、18.7%、また、6才4ヵ月例では、8.8%、57.5%、5.7%、15.2%、12.8%と、年長になる程、徐波睡眠及びREM期の比率が正常より下まわる傾向を認めた他は、ほぼ正常範囲であった。②睡眠構築は3例ともよく保たれていた。③REM期の体動要素とその他の要素の同期性は、粗体動で異常を示した。これは年少例にみられ、REM期の粗体動の減少を示したが、年長児では正常化していた。(図4)。頤筋の緊張性

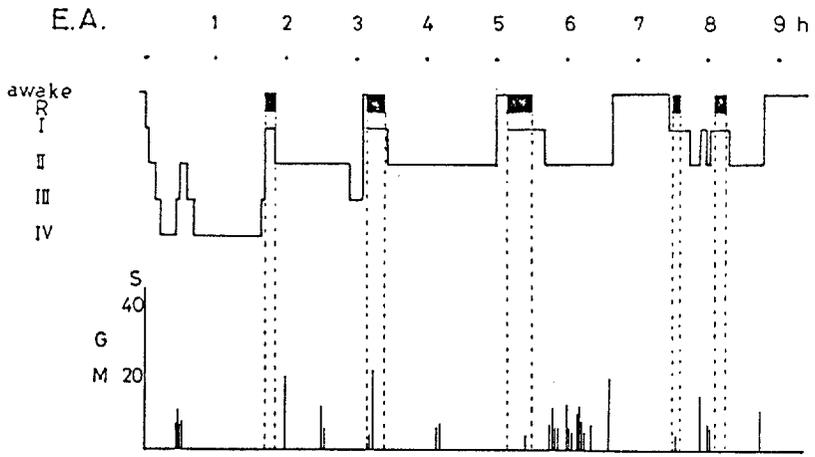
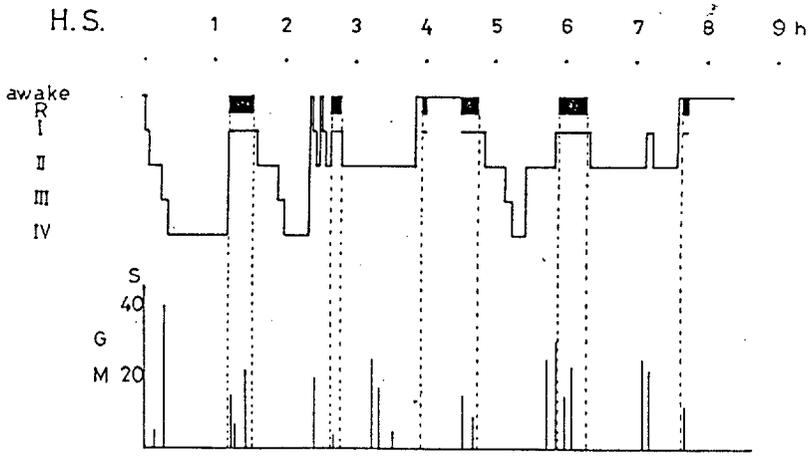
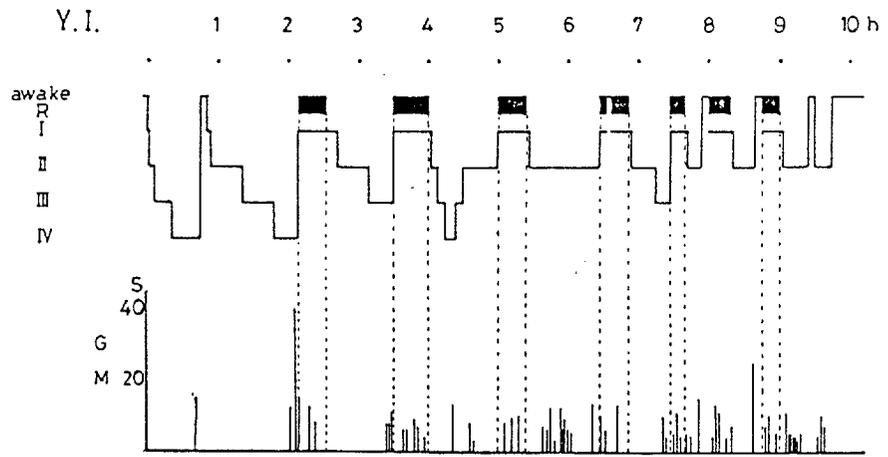


図4 Prader-Willi 症候群の睡眠ダイアグラム—粗体動とREM期の同期性の検討—及び、睡眠構築の検討

筋放電は、REM 期で消失、NREM 期では種々の程度に出現、正常の動態を示した。④各筋の相動性体動は、1才5ヵ月例、3才9ヵ月例で記録できた。パターンとしては、頤筋、下肢筋が正常に近く、胸鎖乳突筋、上股筋、腹直筋では異常パターンを示した。全体的にみると、頤筋、頸筋、下肢筋では数の増加、上股筋、腹直筋ではその減少が認められた。(表1)。⑤頤筋相動性運動/急速眼球運動比は、全例高値或いは正常上限を示した。

表1 Prader-Willi 症候群の相性要素の出現傾向

症例 Y. I.

N/h	GM	Ment	l-SCM	γ-SCM	Bic
1	2/ 32.3×60= 3.7	34/ 32.3×60= 63.2	69/ 32.3×60=128.1	5/ 32.3×60= 9.3	4/ 32.3×60= 9.4
2	26/239.7×60= 6.5	232/239.7×60= 58.1	204/239.7×60= 51.1	65/239.7×60= 16.3	10/239.7×60= 2.5
3	5/ 87 ×60= 3.4	222/ 87 ×60=153.1	190/ 87 ×60=131.0	45/ 87 ×60= 31.0	4/ 87 ×60= 2.8
4	6/ 56 ×60= 6.4	227/ 56 ×60=243.2	180/ 56 ×60=192.9	69/ 56 ×60= 73.9	2/ 56 ×60= 2.1
REM	23/147.3×60= 9.4	349/147.3×60=142.2	207/147.3×60= 84.3	83/147.3×60= 33.8	83/147.3×60= 33.8
N/h	Ext	Abd	Ouad	Til ia	
1	1/ 32.3×60= 1.8	1/ 32.3×60= 1.8	25/ 32.3×60= 46.4	44/ 32.3×60= 81.7	
2	9/239.7×60= 2.3	20/239.7×60= 5.1	147/239.7×60= 36.8	172/239.7×60= 43.1	
3	4/ 87 ×60= 2.8	6/ 87 ×60= 4.1	32/ 87 ×60= 22.1	47/ 87 ×60= 32.4	
4	0/ 56 ×60= 0	0/ 56 ×60= 0	14/ 56 ×60= 15.0	28/ 56 ×60= 3.0	
REM	1/147.3×60= 0.4	3/147.3×60= 1.2	198/147.3×60= 80.7	424/147.3×60=172.7	

症例 K. S.

N/h	GM	Ment	l-SCM	Bic	Ext
1	2/ 28.2×60= 4.2	8/ 28.2×60= 16.7	3/ 28.2×60= 6.3	47/ 28.2×60= 98.3	15/ 28.2×60= 31.4
2	6/207.3×60= 1.7	71/207.3×60= 20.5	13/207.3×60= 3.8	73/207.3×60= 21.1	14/207.3×60= 4.1
3	1/ 17.7×60= 3.4	4/ 17.7×60= 13.6	1/ 17.7×60= 3.4	3/ 17.7×60= 10.2	1/ 17.7×60= 3.4
4	0/ 81.3×60= 0	16/ 81.3×60= 11.8	10/ 81.3×60= 7.4	32/ 81.3×60= 23.6	6/ 81.3×60= 4.4
REM	11/ 77 ×60= 8.6	354/ 77 ×60=275.8	112/ 77 ×60= 87.3	276/ 77 ×60=215.1	89/ 77 ×60= 69.4
N/h	Abd	Ouad	Tibia		
1	0/ 28.2×60= 0	49/ 28.2×60=102.4	80/ 28.2×60=167.2		
2	2/207.3×60= 0.6	78/207.3×60= 22.9	164/207.3×60= 49.5		
3	0/ 17.7×60= 0	11/ 17.7×60= 38.2	15/ 17.7×60= 50.8		
4	0/ 81.3×60= 0	17/ 81.3×60= 12.5	40/ 81.3×60= 29.5		
REM	0/ 77 ×60= 0	62/ 77 ×60= 48.3	140/ 77 ×60=109.1		

考案：睡眠を構成する諸要素は、それぞれ固有の神経系により支配、調整をうけていると考えられている。即ち、睡眠段階比、睡眠構築は、主に深睡眠、REM期、NREM期の交互出現は、縫線核群と青斑核群、また、睡眠構築にみるサーカジアン要素には、これ等神経核群に加え、time cueの役割をなす視交叉上核、視床下部等の関与が予想されている。一方、体動要素は、前庭神経核、小脳、視床等の関与が指摘されているが、最近の我々の錐体外路系疾患の検索から、粗体動は、脳基底核—視床—大脳皮質のサーキットが関与、粗動性体動の制御はより下位の神経系、中脳—脳幹レベルが行い、特にREM期に出現する相動性運動の数のコントロールには、ドパミン系神経系が関与していることが明らかとなった。また、REM期の急速眼球運動に対する頤筋相動性運動の比（頤筋相動性運動数／急速眼球運動数）は、中枢のドパミンとアセチルコリンの比を反映し、ドパミン—アセチルコリン鎖（dopa-acetylcholine link）が正常に作動しているときは、この比の増加は、アセチルコリンに対し、ドパミン系の比率の増加、又比の減少は逆のバランスを示すことが明らかにされた。また、従来の我々の検索から、睡眠段階比は第一夜効果の影響をうけるが、睡眠構築、及び体動要素、特に後者は、第一夜効果の影響を受けない安定したパラメーターであることが明らかにされている。

今回の検索で得た結果を、上記の知見を参考に検討すると、先天性緊張性筋ジストロフィー症では、睡眠構築の異常、特に深睡眠系の異常がありREM期は正常という解離現象があったこと、及び、体動要素では、REMのその減少、特に頤筋で減少が目立ち、従って、頤筋相動性体動／急速眼球運動比の著しい低下が目立つ。従って、縫線核群—青斑核群の機能障害に加え、脳幹或いは視床より下位の神経レベルでのドパミン系の機能低下が示唆される。又、頤筋緊張性筋放電が常に減少、消失していることは青斑核尾側部の障害を予想させる。

一方、プラーダー・ウィーリー症候群では主として体動のパターンの障害が目立ち、頸筋、軀幹筋、上肢、下肢の間に解離を認めた。また、REM期の体動は全体に増大、頤筋粗動性体動／急速眼球運動比の増加傾向は、ドパミン系神経系の活性元進、或いはドパミン／アセチルコリン比の増加を示唆し、さらに粗動体のパターンの変化は、視床レベル又はそれより上位の神経系の関与が予想される。

この両者の差を比較、前者に無呼吸発作のあることを考えると、縫線核—青斑核の関与するリズム形成—サーカジアン形成機構の障害、或いは、中枢でのドパミン／アセチルコリン比の減少が、無呼吸発作に何等かの関与をしている可能性が予想される。後者の重要性は、今回は論じなかったが、先天性緊張性筋ジストロフィー症で、5秒以上の無呼吸が頻発していたが、頤筋の相性要素の増大した後半のREM期に、その頻度が低下したことから推察できる。

睡眠構築の異常、特に徐波睡眠とREM期のサーカジアン形成の異常と無呼吸との関係

に関し、最近の山本、大矢等の Klein-Levin 症候群で得た知見は興味深い。Klein-Levin 症候群は、発作性の過眠に過食、行動異常を伴う疾患で、視床下部に病変の主坐があると予想されている疾患である。山本、大矢等は、12才の男子例の、間歇期、及び、睡眠発作時に終夜睡眠ポリグラフィーを施行、ともに、深睡眠と REM 期のサーカジアン解離からなる睡眠構築障害を認めた。この中、間歇期では、REM 期の異常、睡眠発作時には、深睡眠の異常が認められた。ここで問題となることは、Klein-Levin 症候群に於いても、発作時に無呼吸を来すことである。今回の我々の所見と合せ、睡眠要素のサーカジアン障害、特に深睡眠系のサーカジアン障害と無呼吸が関連することが予想される。

我々は前年度、未熟児にみる無呼吸が、サーカジアン傾向を示す群で、より早期に消失することを示した。今回の検索で得た結果と合わせ考えると、睡眠諸要素の中、サーカジアンを示す要素の障害、特に要素間の解離が無呼吸発作と関係する可能性が示唆された。

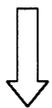
今後は、この点に関し、さらに検索をすすめる予定である。

結語：フロッピー・インファントの中、無呼吸発作を併発することで知られている先天性緊張性筋ジストロフィー症と、無呼吸発作を伴わないブラーダー・ウィーリー症候群に終夜睡眠ポリグラフィーを施行、その相異点より、無呼吸に関与する神経系の病態の究明を試みた。その結果、睡眠要素の中、サーカジアンを示す現象、即ち睡眠構築の障害と、REM 期相性要素、特に顔筋相性及び緊張性運動を支配する神経系の異常が、無呼吸と関連する可能性が示唆された。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



乳幼児突然死症候群の原因の一つに、脳幹呼吸中枢の異常が考えられ、睡眠機構に關与する神経系との關連性も指摘されている。我々は、病的症例の睡眠パラメーターを検索することが、中枢性呼吸障害の本態究明の一助になるとの考えから研究をすすめている。今年度は、フロッピー・インファントに屬し、中枢性呼吸障害を来することが知られている先天性緊張性筋ジストロフィー症と、同じく、フロッピー・インファントでありながら、睡眠中に呼吸障害を来さない、プラーダー・ウィーリー症候群に終夜睡眠ポリグラフィーを施行、それぞれの睡眠要素を対比検討し、興味ある結果を得たので発表する。