

睡眠異常および中枢性呼吸障害の神経病理

東京大学医学部病理学教室

長嶋和郎

自閉症という疾患はそれ自体死に到る病ではなく、病理解剖にて病巣を検索する事は不可能に近い。一方大人の中枢神経系変性疾患で大脳基底核—小脳—脳幹を傷し死亡する症例がある。このような症例では、臨床的に睡眠異常とそれに関連した呼吸障害が頻繁に認められ、時にこの症状が直接死因に結びつく場合にも遭遇する。病理学的にはオリブ核橋小脳萎縮症 (Olivoponto-Cerebellar Atrophy, 以下OPCAと略す) と線条体黒質変性症 (Striato-Nigral Degeneration, 以下SNDと略す) との合併した病巣を示すことから一般に多系統変性症 (Multiple System Atrophy, 以下MSAと略す) と呼ばれている。この疾患の脳幹部を詳細に検索すると、青斑核および縫線核にも変性が見られる事が判明した¹⁾。即ち、この疾患では黒質線条体のドーパミン系ニューロンと青斑核のノルアドレナリン系ニューロンおよび縫線核のセロトニン系ニューロンとの三大アミン系ニューロンが傷されていると言える。最近、瀬川

(1982)²⁾のまとめた総説にて推測される如くこれらアミン系ニューロンの障害が極めて密接に自閉症の原因に関連していると考えられる。しかも自閉症児にて観察された如く本疾患に於ても睡眠時の異常が認められてきている。従って大人の変性疾患ではあるが、この疾患を臨床病理学的に詳細に検討する事は一方に於て原因不明の自閉症の病態解明に寄与する所極めて大なるものと考えられよう。過去に検討したMSA例4例に加え、最近生前詳細なポリグラフによる検索と生化学的にアミンの測定がなされた症例を剖検する機会が得られたので合計5例の病理所見を睡眠異常および中枢性呼吸障害の観点から紹介する。

材料と検索方法

MSA剖検材料の5例は全て都立府中病院および都立神経病院にて診断されたもので臨床所見は長嶋淑子博士によって取られたものである (表1)。

表—1 Summary of MSA Cases with Sleep Apnea

Case No.	Age/Sex	Clinical Duration	Clinical Diagnosis	Pathological Diagnosis
1.	66/M	6 yrs.	Parkinson syndrome	OPCA*& SND**
2.	51/M	5 yrs.	Shy-Drager syndrome	OPCA & SND
3.	66/F	6 yrs.	OPCA***	OPCA & SND
4.	60/F	11 yrs.	OPCA***	OPCA & SND
5.	51/F	4 yrs.	OPCA***	OPCA & SND

*OPCA: Olivoponto-Cerebellar Atrophy

**SND: Striato-Nigral Degeneration

***OPCA patients died unexpectedly during nocturnal sleep

表-2 Amines and their Metabolites in CSF and Serum

	5HI		Tryptophan		5HIAA		HVA	
	csf	serum	csf	serum	csf	serum	csf	serum
Case-5	2.11	51.79	0.037	0.28	1.28	10.31	1.84	4.45
Control (5 cases)	3.96	30.53	0.490	0.30	3.47	24.57	3.59	3.39

Numbers indicate $\mu\text{g}/\text{dl}$, except Tryptophan which shows mg/dl . High performance liquid chromatography examined by Dr.S.Hori (Department of Biochemistry, Tokyo Metropolitan Institute of Neurosciences).

これらの剖検例の脳幹を、3~5mm幅で連続切片を作り、通常HE染色の他、Holzer染色、Klüver-Barrera染色(KBと略す)、Nissl染色およびGFAP免疫染色を行って観察した。又剖検例と同年代の非神経疾患で死亡した対照4例も同様の連続切片を作成し疾患群と対比した。ヒト脳幹縫線核がセロトニン作動性ニューロンであるか否かを確認するため、セロトニン抗血清を用いた免疫組織染色にて正常大人脳幹を染色した。MSA症例のうちCase 5については終夜に渡るポリグラフィ検査がなされ(都立療育センター、大川匡子博士)、かつ髄液と血清中のアミンの測定がなされた(都神経科学総合研究所生化学、堀真一郎博士)。

結果

1. 5例のMSA患者は男2人、女3人、死亡時平均年齢は58.8才で、平均6.5年の経過を取っていた(表1)。臨床診断はパーキンソン症候群1例、Shy-Drager症候群1例で、他はOPCAであった。OPCAの3例は、いずれも夜間睡眠中に突然死をしており、ポリグラフィによる検索ができた1例(Case 5)では全睡眠時間、とくにREM睡眠の著減とNon REM浅眠時の中枢性無呼吸が認められた。この1例で調べた血清および髄液中のアミンおよびその代謝物は髄液においてセロトニンとノルアドレナリンの低値が認められた(表2)。

2. 5例の神経病理所見はいずれもOPCAとSNDとを合併するMSAであり、青斑核は全例におい

て著明な変性を認めた。同部のメラニン含有細胞は減少し、メラニンを取り込んだグリア細胞により置き換えられていた(図1)。縫線核群では橋上部のNucleus centralis superiorでは神経細胞の軽度減少がみられるのみであったが、橋中部のNucleus raphe pontisでは神経細胞の減少が対照に比し顕著であった(図3a)。そして同部のHolzer染色では高度のグリオシスが認められた(図3b)。延髄ではNucleus raphe pallidusで神経細胞の減少とグリオシスが著明であった(図2)。この所見はほぼ5例に共通した病変であった。又延髄ではオリブ核とその伝導路以外に上述の縫線核、迷走神経背側核、延髄網様体、および孤束核等にもグリオシスが認められた(図4)。

3. セロトニン抗血清を用いた免疫染色でヒト脳幹部縫線核群に一致してセロトニン免疫反応産物が得られた⁴⁾。

考案

MSA 5例中3例で臨床的に認められた睡眠の異常の責任病巣としては黒質、青斑核および縫線核等の変性が対応すると考えられよう。ことに今回の検索で注目した青斑核および縫線核の変化は髄液の検査で得られたHVAの低値が青斑核の変性と対応し、5HTおよびその代謝物の低値が縫線核の変性と対応していると考えられよう。睡眠異常に関連して生じていると思われる中枢性無呼吸発作に関しては上記の諸核の変性、ことに縫線核の変性に関連した

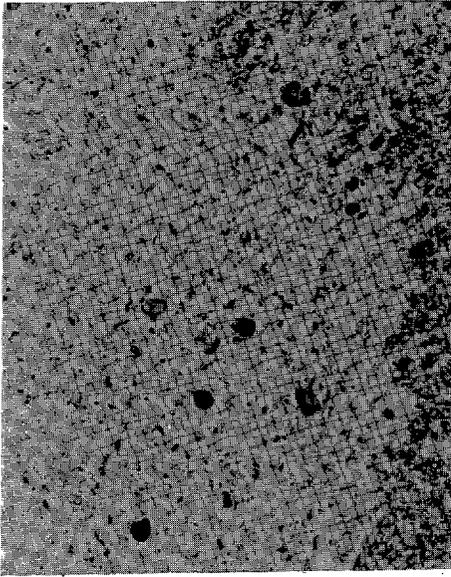


図-1

青斑核神経細胞の減少 (Case 5)。KB×100。

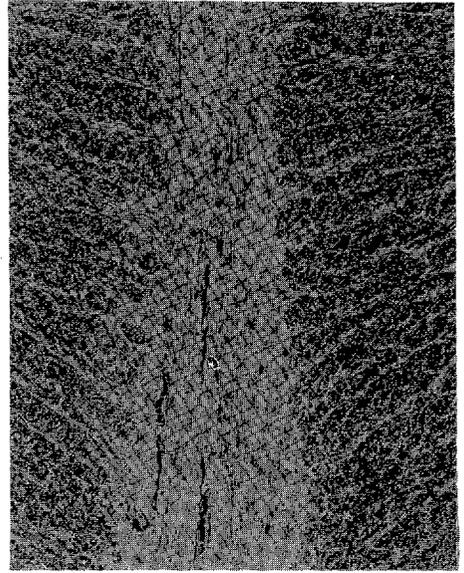


図-2

延髄縫線核の神経細胞の消失 (Case 5)。KB×20

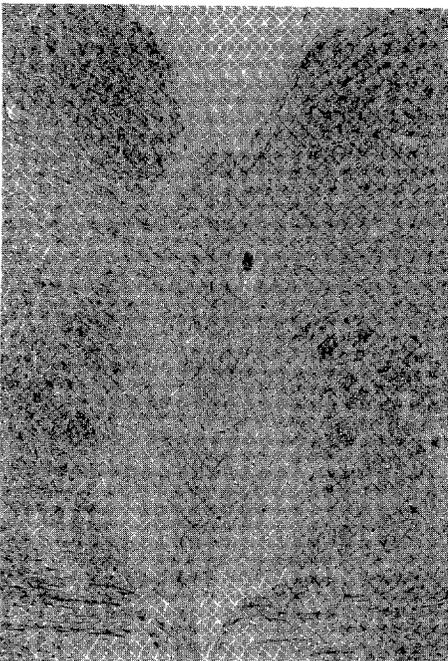


図-3 a

橋縫線核の神経細胞の減少 (Case 5)。KB×10

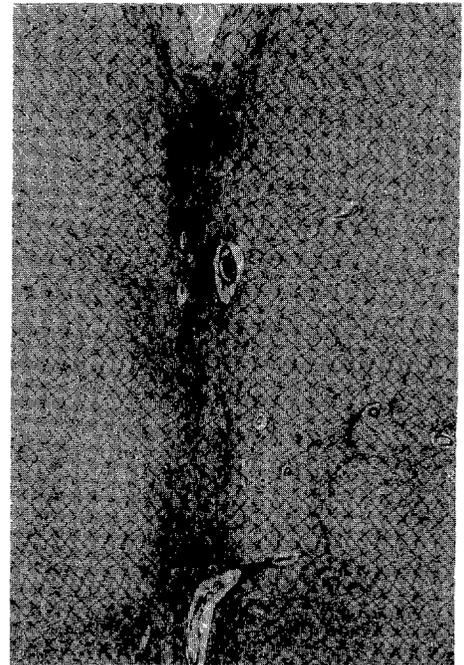


図-3 b

橋縫線核のグリオース (Case 5)。Holzer×10

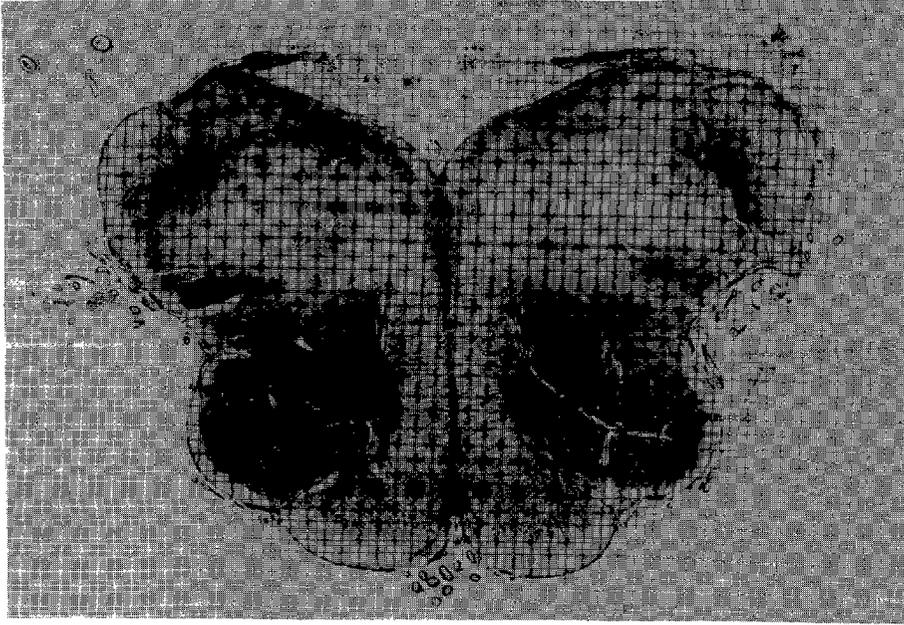


図-4

延髄におけるグリオシスの分布 (Case 5)。Holzer×5

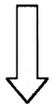
延髄呼吸中枢の障害が示唆される。しかし現在ではヒト脳幹における睡眠中枢や呼吸中枢の解剖学的局在が未だ不明であり、さらに多数の症例に基いた臨床病理学的検討が必要と考えられた。

結 語

多系統変性症にはOPCAとSNDの変性に加え青斑核と縫線核にも変性が認められた。これらの変性は睡眠異常とそれに関連して生ずる中枢性無呼吸発作に深い関係がある事が推測された。

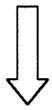
文 献

1. 長嶋淑子、他：Multiple System Atrophyに見られる Sleep Apnea Syndrome と脳幹病変。とくに青斑核および縫線核群の神経病理。自律神経20: 27-33, 1983
2. 瀬川昌也：自閉症への小児神経学的アプローチ、睡眠障害の病態生理からの考察、発達障害研究4: 184-197, 1982
3. 高橋健一、他：セロトニン免疫組織化学染色の病理への応用。カルチノイド腫瘍を中心に。病理臨床1: 1347-1351, 1983
4. 長嶋淑子、他：Multiple System Atrophy の脳幹病変に関するセロトニン免疫染色法による検索。第24回日本神経病理学会。名古屋、1983, P 60



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



自閉症という疾患はそれ自体死に到る病ではなく、病理解剖にて病巣を検索する事は不可能に近い。一方大人の中枢神経系変性疾患で大脳基底核-小脳-脳幹を傷し死亡する症例がある。このような症例では、臨床的に睡眠異常とそれに関連した呼吸障害が頻繁に認められ、時にこの症状が直接死因に結びつく場合にも遭遇する。病理学的にはオリブ核橋小脳萎縮症(Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy, 以下 OPOA と略す)と線条体黒質変性症(Stnato-Nigral Degeneration, 以下 SND と略す)との合併した病巣を示すことから一般に多系統変性症(Multiple System Atrophy, 以下 MSA と略す)と呼ばれている。この疾患の脳幹部を詳細に検索すると、青斑核および縫線核にも変性が見られる事が判明した。即ち、この疾患では黒質線条体のドーパミン系ニューロンと青斑核のノルアドレナリン系ニューロンおよび縫線核のセロトニン系ニューロンとの三大アミン系ニューロンが傷されていると言える。最近、瀬川(1982)のまとめた総説にて推測される如くこれらアミン系ニューロンの障害が極めて密接に自閉症の原因に関連していると考えられる。しかも自閉症児にて観察された如く本疾患に於ても睡眠時の異常が認められてきている。従って大人の変性疾患ではあるが、この疾患を臨床病理学的に詳細に検討する事は一方に於て原因不明の自閉症の病態解明に寄与する所極めて大なるものと考えられよう。過去に検討した MSA 例 4 例に加え、最近生前詳細なポリグラフィーによる検索と生化学的にアミンの測定がなされた症例を剖検する機会が得られたので合計 5 例の病理所見を睡眠異常および中枢性呼吸障害の観点から紹介する。