

成人脳幹病変に認められた

Sleep apnea syndrome

順天堂大学脳神経内科 田中茂樹
瀬川小児神経クリニック 瀬川昌也

緒言

睡眠時無呼吸発作症候群（以下sleep apneaと略）は乳児期においてしばしばみられ、意識や呼吸中枢の未熟性或いは機能障害として論じられている。一方、これらの中樞が完成したと考えられる成人においても、同様のsleep apneaがおこり、その病態により、中枢型、閉塞型およびこれらの混合型の三型に分けられ、その解析には終夜脳波（PSG）が不可欠である。しかし、その病因及び病態生理は不明であり、治療についても、末梢気道閉塞型については気管切開、耳鼻科的形成手術等が有効であることが知られており、薬物療法としては、三環系抗うつ剤、アミノフィリン、黄体ホルモン等の有効性を示唆する報告があるが、その機序は不明であり、未だ明確な指針がないのが現状である。我々は広義的な一過性脳虚血発作（TIA）後、睡眠時中枢性の無呼吸発作を頻回に起すようになった一症例についてVinpocetin及びL-DOPSの投与を行い良好な結果を得た。これらの経験を通してSleep apneaの病態生理について考察を行う。

症例

61才男性、前病歴および家族歴、35才Appendectomy、hepatitis（HB \ominus ）、煙草20～60本/日、アルコール2～3回/週、弟2人に高血圧あり

主訴および現病歴 昭和58年転職後イライラした日が続き、10月8日夜半飲酒後帰宅、喫煙中に机の上に倒れ、近医に救急入院、直ちに意識回復、手足の麻痺なくCT、Angiographyにて特記すべき所見なくTIAと診断された。その後約1ヶ月後頃より、妻が睡眠中にうなり声を発し苦しそうな息づかいをするのに気付き、これが呼吸停止発作であることを認めた。ゆり起こすと覚醒し、呼吸が再開し、時に奇声を発したりする。翌朝には記憶は

ない。昭和59年5月頃より、上記発作が頻回となってきたため順天堂大学脳神経内科受診、入院した。なお昼間の眠気はなく、昼夜の逆転も認められない。又情緒的な異常は伴わないという。

主要症状 身長159.4cm、体重62kg (+17%) B.P.120/68、Pulse60/min、胸腹部に所見認めず、Pretibial edema (-)、眼底、H₁S₁。

神経学的に特記すべき所見は認められない。

検査所見 RBC 519×10⁴、Hb15.2、Ht49% WBC9500、Plt20×10⁴、TG269 (リポ分画でVLDLが高値、WHO高脂血症Ⅳ型) 呼吸機能%VC118、FEV_{1.0}%75、FVC3900ml、血液ガスPH7.41、PCO₂35、PO₂71、HCl₃⁻22 (覚醒時)、スパイログラム：正常、ECG：正常 ECG24hr heartcorder正常、甲状腺機能T₃1.4 (0.8—1.8)、Free T₄ 1.57 (0.85—2.15)、TBG26 (11—27)、プロゲステロン0.2ng/ml以下、耳鼻科的検査、上気道に器質的变化なし、喉頭高圧撮影異常認めず、神経耳科的 (ABR、ENG等) に異常認めず、脳波：境界領域、髄液：細胞数4/3、蛋白37mg/dl (カテコラミン後述)

CT：脳波部に特に所見なし (Fig 1)

血管撮影：軽度動脈硬化性所見を認める (Fig 2)

知能検査 (WAIS) : verbal118、performance109、総合評価114、Bright normal Rorschach：特記すべき所見なし

CO₂負荷テスト：CO₂に対する呼吸中枢の感度性テストを行った。

Sleep apneaのCriteriaはGaillemineaultらの定義によった。

治療およびsleep apneaに解析 sleep apneaを観察するために呼吸曲線、呼吸数、心拍数、心電図の連日のmonitoringをL—DOPS投与前と投与中において終夜脳波 (PSG) を行った。PSGの際には呼吸のモニターを末梢気道と胸部の2個所で行い、またA—lineを用いて、各ステージの血液ガス分圧をも調べた。Apneaの程度及び出現頻度のparameterとして、周期性呼吸指数 (正常10%以下) と30秒以上のApneaの数を記録し比較検討した。本例においては、TIAの既往、軽度肥満、高脂血症Ⅳ型、眼底及び血管撮影にて軽度の動脈硬化が存在することより、脳循環動態の異常が示唆され、Vinpocetin15mg/日を投与した。又同時に血小板凝集能をシリーズで検索し薬効を確認した。一方、呼吸中枢に働きかける可能性のある薬剤としてNE (ノルエピネフリン) 前駆物質であるL—DOPS600mg/日を末梢脱炭酸阻害剤 (カルビドopa) 60mg/日と併用し、Sleep apneaに対する改善度を観察した。(Fig 3)

結 果

①PSGにてsleep apnea時に、末梢気道と胸郭がほぼ同時に停止した。又耳鼻科的検査に

でも何ら異常を認めなかった。以上より一般的にいわれる中枢型sleep apneaと診断した。

②CO₂感受性テストは正常であり、またPSG中の血液ガス分析にも特に著変を認めなかった。

③sleep apneaはsleep stage I II期に集中しており(80%)、Cheyne—Stokes型の周期性呼吸が約36秒の周期をもって出現した。(Table I) (Fig 4)

④未治療時の周期性呼吸指数は、平均53.8% (正常10%以下)であり、Vinpocetin投与中は、平均32%、L—DOPS投与中は31.6%と減じた。また、30秒以上の無呼吸の回数は、未治療時平均5.5回(しかも3分以上のApnea数回あり) Vinpocetin投与時平均1, 2回、L—DOPS投与時平均1.3回、と減じapneaの出現率及び程度共に改善を認めた。L—DOPS投与時PSGでは(3分以上のApneaなし)

⑤血小板凝集能はVinpocetin投与前は、60%及び57%、投与中38%、投与中止後55%でありL—DOPS投与中は血小板凝集能が下降していないのに、sleep apneaの改善をみたことが注目される。

⑥L—DOPSの投与による髄液カテコラミン代謝産物の比較、投与前5-HIAA15.1ng/ml HVA23.6ng/ml、MHPG ng/ml 投与中5-HIAA15.9ng/ml、HVA28.1ng/ml、MHPG8.2ng/mlの値を得た。

考 察

中枢型sleep apneaの発現機序仮説として主なものにA神経原説(Plum、宮川、片山ら)とB循環障害説(Gaytonら)があげられる。

Aは、脳幹(中脳網様体)、後部視床下部に発振中枢が存在し、この障害のため、発症中枢が興奮性を増し、Cheyne—stokes型の周期性現象が生ずるとするものである。また前脳には脳幹の発振中枢に対する緊張抑制機構が存在し、前脳障害あるいは睡眠による解放現象で周期性現象が生ずるといふ。

Bは肺脳循環時間延長のため呼吸中枢とchemoreceptorの間のnegative feedbackにズレが生じて周期性現象が生ずるとしている。

我々の経験した症例は、脳幹部に因を発すると思われる一過性の意識障害(TIA)後sleep apneaが出現するようになり、脳血管撮影で脳底動脈の動脈硬化所見を得たことより脳循環障害がこの病態に関与していると推察できる。また、片山らによるsleep apneaの平均周期は中枢型で短かくしかも脳幹部障害では45.3秒(平均)と報告している。本例においては、平均周期は約36秒とほぼ、この脳幹型の平均周期と一致する。

以上より脳循環障害(虚血)に因を発した、脳幹部機能障害が呼吸中枢に生じsleep apneaが惹起されたと考えられた。

一方Vinpocetinは、成人の脳血管障害患者の脳血流増加作用、血液流動性、微小循環改善作用(赤血球変形能増強作用)、血小板凝集能作用が知られており、事実本例におい

でも、投与により血小板凝集能は低下し、この時期にsleep apneaは改善を認めている。このことは、脳の循環動態を改善したことにより、呼吸中枢機能障害をmodulateしたと考えることができる。又、L-DOPSはDCI作用により中枢内でNEとして働くことが推察され、この時には、血小板凝集能が低下していないことより、専ら循環動態とは異なる作用機序で呼吸中枢に働きかけたと考えられる。つまりsleep apneaに対してneurotransmitterによるmodificationの介入の予地があることを示唆している。

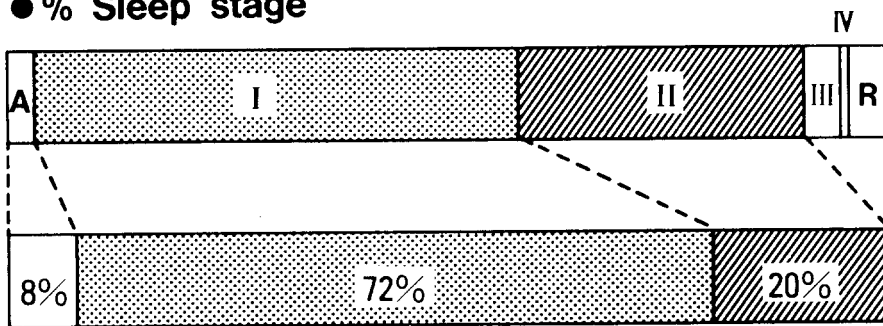
成人例のsleep apneaはその大半が症候性的のものであり一度完成された中枢が何らかの侵襲により機能障害を起すものである。よって病態を解明することにより、神経機構の可現性或いはmodulationへの課題を内臓しているといえる。本例においてはsleep apneaが正常Control程までには改善しなかったものの、循環動態という観点とneurotransmitterという異なった観点での治療にアプローチをし改善をみたことより今後この方面での病態解明を更に進める必要があると考えられる。

参考文献

1. Guilleminault, C., et al : Clinical overview of the sleep apnea syndromes, Proc Foundation Series, vol 11 Sleep Apnea Syndromes , Alan R Liss , New York , 1978 P. 1
2. 片山宗一、横山誠之 Sleep Apneaの病態生理, 神経進歩 25巻5号、1981 10月 P1148~1163
3. Kingman P, Strohl et al : Progesterone Administration and progressive sleep apneas, JAMA , March , 27 , 1981 , vol 245 NO12 P1230 - 1232
4. Jack A Loeppky et al : Abnormal Cerebrovascular Responses to CO₂ in sleep apnea patients, Sleep. 7 (2) 97-107 1984 Raven Press New York
5. Mendelsen, Gill Wyatt : Human sleep and its disorders 1977. Plenum Press NY Chapter 2 P21 - 42
6. W. P. Koella : Neurotransmitter and sleep psychopharmacology of sleep, Raven Press N.Y. 1981 PP19-52

《Sleep Stage と Apnea との関係》

● % Sleep stage



● Apnea 出現率

Tadle I

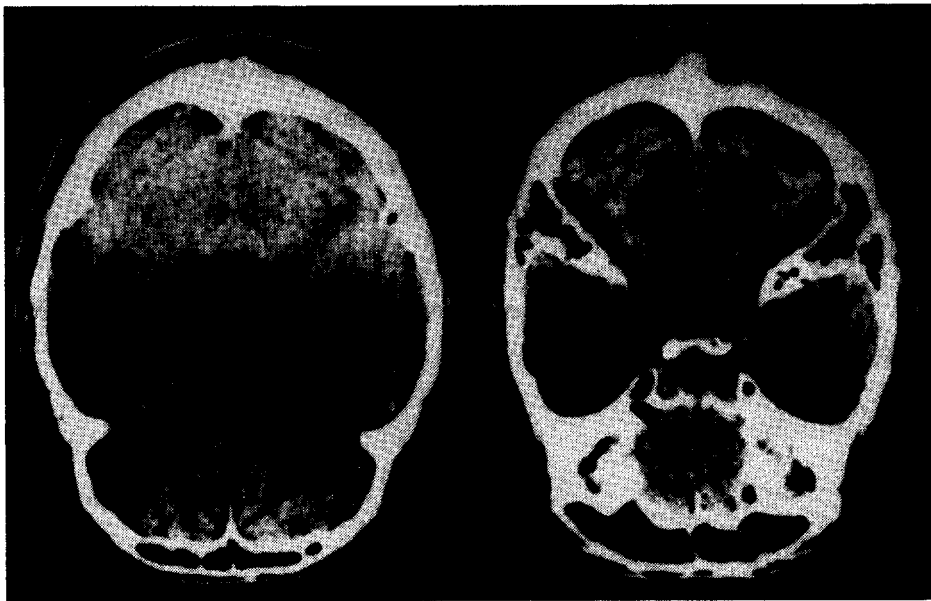


Fig 1

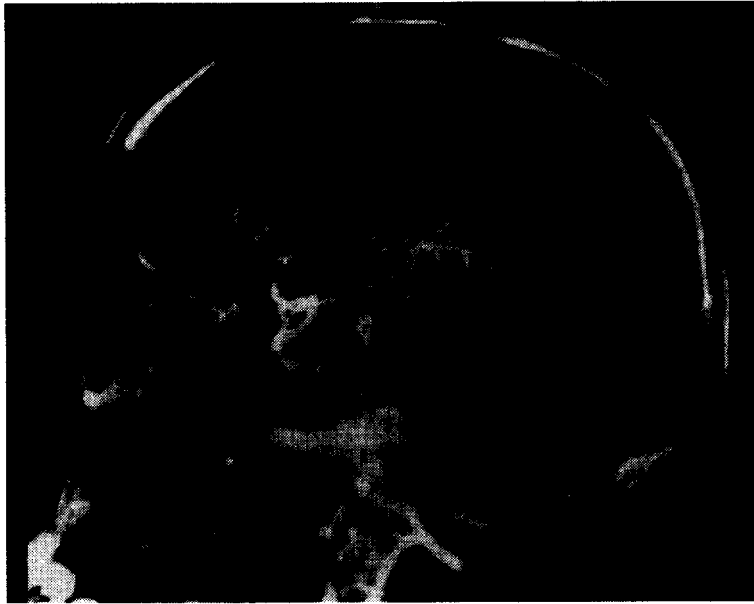


Fig 2

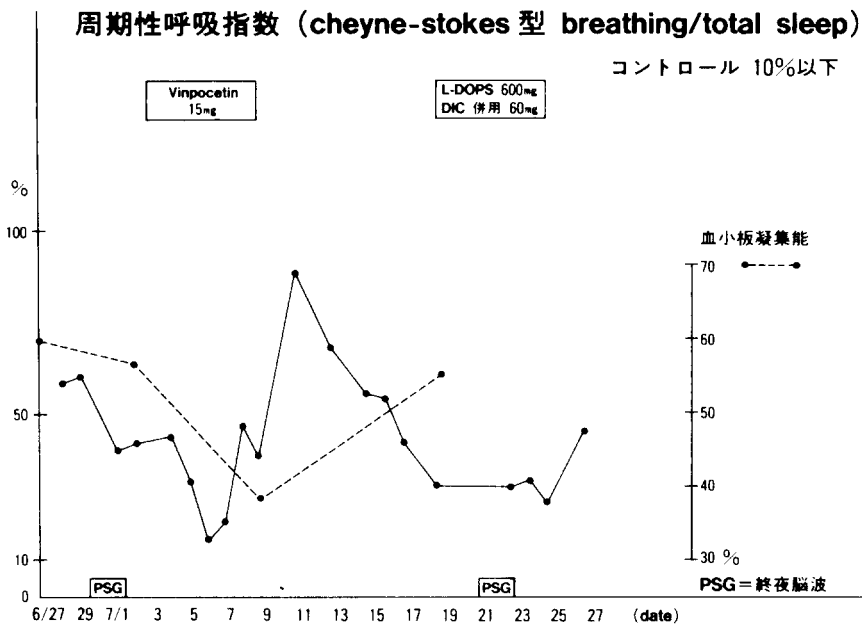


Fig 3

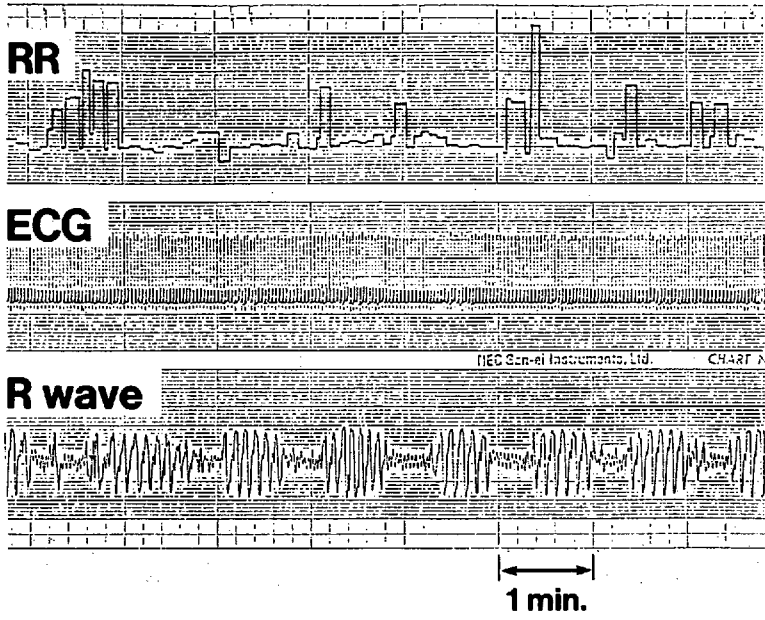
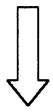


Fig 4



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



緒言

睡眠時無呼吸発作症候群(以下 sleep apnea と略)は乳児期においてしばしばみられ、意識や呼吸中枢の未熟性或いは機能障害として論じられている。一方、これらの中枢が完成したと考えられる成人においても、同様の sleep apnea がおこり、その病態により、中枢型、閉塞型およびこれらの混合型の三型に分けられ、その解析には終夜脳波(PSG)が不可欠である。しかし、その病因及び病態生理は不明であり、治療についても、末梢気道閉塞型については気管切開、耳鼻科的形成手術等が有効であることが知られており、薬物療法としては、三環系抗うつ剤、アミノフィリン、黄体ホルモン等の有効性を示唆する報告があるが、その機序は不明であり、未だ明確な指針がないのが現状である。我々は広義的な一過性脳虚血発作(TIA)後、睡眠時中枢性の無呼吸発作を頻回に起すようになった一症例について Vinpocetin 及び L-DOPS の投与を行い良好な結果を得た。これらの経験を通して Sleep apnea の病態生理について考察を行う。