

病態研究班の研究成果

瀬 川 昌 也

病態研究班は、乳児突然死症候群の原因を脳幹神経核に求め、臨床例を対象に、睡眠ポリグラフ検査、脳幹機能検査を行い、脳幹の障害部位の検索を行った。また、基礎医学的に脳幹の呼吸中枢の解明を試みた。

臨床例の検討-終夜ポリグラフ的検索

袴田班員は、一児に無呼吸を頻発する一卵性双胎を検索し、無呼吸頻発例で、相動性運動 (PM) の増加、動睡眠 (AS) 時の急速眼球運動 (REMs) に対する PM の比: PM/REMs の増加、及び REMs の群発に同期出現する PM の比率 (%PM in REMs buist) の増加及び静睡眠 (QS) 時の頤筋の緊張性筋放電の消失を認めた。同様の所見は、睡眠時無呼吸を呈する新生児にも認められた。また、これ等の症例では、頤筋筋放電を欠く QS 時に認めた無呼吸が病的無呼吸であった。一方 near miss SIDS 児では NREM 期で下顎筋放電の低下に伴い持続の長い無呼吸が認められたが、体動は粗体動 (GM) 及び攣縮 (TM=PM) とも減少、特に REM 期 GM の減少が注目された。また、Ondine's Curse の 1 例はこれ等と異なる所見を示した。

協力研究者の鈴木 (瀬川) は Joubert 症候群の睡眠ポリグラフを検討、無呼吸は主として REM 期に認められることを示した。本例でも頤筋筋放電は REM 期以外でも低下していたが、REM 期の要素のうち、TM、REMs が著明な減少、脳波、心拍、呼吸は通常の特徴を示していた。田中協力班員 (瀬川) 成人脳幹病変に睡眠時無呼吸を合併した症例を経験、その無呼吸が全て睡眠段階 I と II 期にみられたこと、またそれがノルアドレナリンの前駆物質である L-DOPS により軽快したことを報告した。白柏、瀬川は、家族性に睡眠時無呼吸を有する 3 兄弟例を報告 (1 例は SIDS にて死亡)、その一例の睡眠ポリグラフ検査から、頤筋筋放電の NREM 期での消失、GM 数の減少及び REM 期 GM が著減するパターンの異常、TM 数の上昇と、II 期の TM が増大するパターンの異常、ment TMREM/REMs の減少、%TMin REMs burst の上昇を認めた。協力研究者の根本と萩原は、Rett 症候群に同様の異常とともに、胸廓と腹筋の位相が同期する奇異呼吸が同期的に出現することを認めている。

これ等、睡眠時無呼吸を示す症例に共通する異常は、REM 期の要素、特に相性要素の REM 期外への漏出である。これは、未熟児には通常認められる現象であるが、無呼吸を示す症例の REM 期の要素は、未熟児を除くと、REM 機構の未熟性に由来するものとは考

えにくく REM 期要素の NREM への流出を block する機構、即ち、青斑核-縫線核系に何等かのしかし特異的な異常があることが示唆される。また、GM、TM が乳児期の症例では低値であるが、幼児期例では GM では REM 期のその減少、TM は全体に上昇していた。これは、早期のドーパミン系の障害とそれに起因する後シナプス過敏症で説明される現象である。

奥平協力班員（鳥居）は質量分析計を用いヒト睡眠時の呼気分析を行った。その結果睡眠中は hypoventilation となるが、NREM 期では代謝率の低下、REM 期では肺胞換気効率の低下ならびにガス交換の低下が存在することが示唆された。袴田班員は Ondine's Curse 例で人工換気後、NREM 期で体動の増加をみたが、REM 期では認められなかったことを示し、REM 期では低換気或いは低酸素状態がおきにくいためと説明している。これ等は、REM 期と NREM 期で中枢性呼吸調節機構が異なることを示しており、REM 期の無呼吸、NREM 期の無呼吸が本質的に相異なるものである可能性を示唆している。

協力班員の多田（鳥居）は、正常乳児に昼間ポリソムノグラフを行い、昼間睡眠のみでも、睡眠の各段階が得られ、呼吸異常の発見が可能であることを示した。

臨床例の検討-脳幹機能の検索

大田原班員は、photo-evoked eyelid microvibratin (MV) 法を用い、乳児から成人までの脳幹機能の発達を検索した。この際、3歳未満の小児では、加算法を用いず、単発光刺激でも検出可能なことを実証した。その結果 MV の潜時は、生後3カ月および2歳周辺で急激に短縮し、それぞれが脳幹発達の上の critical period であることが示された。4歳以後は徐々に短縮し、10-13歳では成人の値に達した。これは、MV が脳幹機能の発達をみる手段となることを示すとともに、3カ月近傍にみる急激な短縮はそれが SIDS 好発年齢とも一致することから注目に値する。

上眼窩神経刺激による眼輪筋反射は脳幹部機能に関する非侵襲的検査法であり、その反射経路に呼吸中枢の存在する橋、延髄が含まれると考えられている。大田原班員は、睡眠時無呼吸を頻発する症例2例を含む重症心身障害児17例の眼輪筋反射を検索し、非無呼吸例15例中3例、無呼吸2例は全例に異常所見を認めた。また、非無呼吸例で眼輪筋反射に異常を認めた例に比し、他の脳幹反応に異常を認める率が高かった。無呼吸例にみる眼輪筋反射の異常は、 R_1 潜時の遅延が1例、 R_2 、 R_2' の潜時遅延が1例であった。前者は橋被蓋部を含む障害の存在が推測され、後者は ABR の異常、MV 異常を伴うことから橋、延髄の三叉神経脊髄路核周辺を含む障害が推測された。これ等は眼輪筋反射が睡眠時無呼吸、SIDS 危険児の摘発に応用し得る可能性を示唆している。

基礎医学的研究-呼吸中枢の解明

延髄腹側呼吸群吻側に一群の抑制性の呼息性ニューロンが存在し、脳幹や脊髄の吸息性ニューロンを抑制している。この領域は Böttinger 複合体と呼ばれ呼吸リズム生成の中心

である。江連班員は Bötzinger 複合体に解析を加え以下の事実を見出した。

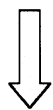
Bötzinger 複合体の呼息性ニューロンは常に上喉頭神経の運動ニューロンとほぼ同じ領域に存在、上喉頭神経運動ニューロンはほぼ retrofacial nucleus に一致して存在し、呼息性ニューロンは、その腹内側に位置する。上喉頭神経運動ニューロンは吸気性の働きをしていることが示された。

BOT 呼息性ニューロンは吸息相の開始時に急激な過分極性の変化を示すが、同相では、上喉頭神経ニューロンは脱分極を示した。上喉頭神経求心路を刺激すると、前者には、IPSP が、後者には EPSP が生じた。

BOT 領域にはまた呼息性のリズムを持った運動ニューロンと、それぞれ漸減少或いは持続性にバースト状に発火する二種類の吸息性ニューロンが存在することが証明された。二種類の吸息性ニューロンは、ともに BOT 領域に分枝しシナプスをつくっているが、漸減性バーストを示す吸息性ニューロンは、BOT 呼息性ニューロンを抑制する抑制性ニューロンであることが示された。

これ等、呼吸中枢となるリズム発生回路は主呼吸筋及び補助呼吸筋に出力している他に、上位中枢及び末梢上気道、肺より求心性入力を受けている。睡眠時無呼吸を含む呼吸異常も、この機構を十分に熟知した上で検討する必要がある、これが、病態の解明と治療及び予防法の開発につながると云える。

以上より、睡眠時無呼吸は、脳幹にその病変を求められること、それも、青斑核を含む特定の神経系の関与することが示された。今後、これ等神経核と、呼吸中枢が如何に関連するか、臨床生理学的に、及び基礎医学的に検索をすすめる必要がある。



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



病態研究班は、乳児突然死症候群の原因を脳幹神経核に求め、臨床例を対象に、睡眠ポリグラフ検査、脳幹機能検査を行い、脳幹の障害部位の検索を行った。また、基礎医学的に脳幹の呼吸中枢の解明を試みた。

以上より、睡眠時無呼吸は、脳幹にその病変を求められること、それも、青斑核を含む特定の神経系の関与することが示された。今後、これ等神経核と、呼吸中枢が如何に関連するか、臨床生理学的に、及び基礎医学的に検索をすすめる必要がある。