

## 家族性睡眠時無呼吸を呈した一症例の polysomnography

瀬川小児神経学クリニック 白 柏 孝 曾 田 真理子  
野 村 芳 子 瀬 川 昌 也

**目的：**睡眠時無呼吸発作は、乳児期初期に好発することから、病態として睡眠機構や呼吸中枢の未熟性あるいは機能障害が予想されている。今回、我々は、家族性に睡眠時無呼吸を呈した同胞例を経験し、その一例にポリグラフ検査を施行し、興味ある結果を得たので報告する。

**症例：**K. T. 男児 (S. 56 3月22日生)

**初診時** 1歳8カ月、現在年齢4歳11カ月

**主訴：**精神運動発達遅延、多動、言語発達遅延、歩行不能

**家族歴：**患児は兄1人、弟1人あり、兄は泣き入りひきつけを頻発したが、1歳10カ月時、突然死し、弟9カ月も泣き入りひきつけ及び睡眠時無呼吸を有している。

**妊娠分娩歴：**特記すべきことなし。

**新生児期：**哺乳力減弱、啼泣力微弱

**既往歴：**首の坐り3カ月であったが、その後の発達は寝返りは7カ月、お坐り1歳6カ月、ハイハイ1歳7カ月と遅れた。1歳8カ月時につかまり立ちが何とか可であったが、自力で立ち上がることはできなかった。

**現病歴：**乳児期より睡眠時無呼吸発作頻発していたが、覚醒時は乳児期初期よりおとなしくて育てやすいという印象があった。また、視線合わず、人見知りもしなかった。1歳を過ぎて指差しをしなかった。

現症は全身的には1歳8カ月初診時、身長82.4cm体重11.0kg頭囲46cmと正常下限、皮ふは色白、日に焼けにくい。神経学的には眼球は小電燈を十分に追視、運動に制限なし、眼振認めず。瞳孔正円・同大、対光反射速。筋緊張は低下し、深部腱反射は正常、Babinski徴候なく、足クローヌスも陰性であったが、両側の足把握反射を認めた。運動では、自力で坐位がとれたが、立ちあがることはできなかった。支えて立たせると下肢は尖足位をとった。四つ這い姿勢をとることは可能であった。

1歳9カ月時の発達レベルは、運動機能、精神機能及び言語とも9カ月レベルであった。また、患児の睡眠・覚醒リズムは、後方移行の傾向を示す不規則なリズムを呈していた。

睡眠・覚醒リズム障害は日中の刺激を強化することにより1-2カ月で改善したが、睡眠中に無呼吸を頻発、血中乳酸値及びピルビン酸値の上昇を認めたため、Lelgh脳症を疑い、

2歳6カ月時より Vit B<sub>1</sub>の投与を開始した。

以後、睡眠時無呼吸は Vit B<sub>1</sub>により改善は認めなかった。4歳1カ月の現在でも、運動機能は1歳程度、精神、言語機能は9カ月から12カ月のレベルを越えていない。臨床神経学的検査では、這行は屈筋優位をとり、ようやく一步進む程度であるが、足把握反射の陽性度は減弱していた。

検査所見では、頭部CT スキャンでは、橋の萎縮が認められた。血中乳酸、ピルビン酸値は、治療前は異常高値を示していたが、Vit B<sub>1</sub>投与後は改善を示していた (Fig 1)。通常の脳波検査では、1歳8カ月時、2歳5カ月時とも、基礎波に徐波傾向が認められた。2歳5カ月の脳波では前頭部に棘波を認めた。しかし、4歳5カ月の検査では基礎律動の異常が前景にみられた (Fig 2)。

4歳5カ月時に<sup>1)</sup>島等、<sup>2)</sup>瀬川の方法により終夜脳波を行った。5秒以上の無呼吸はREM期、次いでI期、II期に多く、III、IV期では少なかった (Fig 3)。また、睡眠段階比では、REM期率が30%を越え、GMの睡眠段階別出現率は、I期に最大であるがREM期では最低に近い右さがりのパターンを示し、四肢のTMは、軽度のパターンの変化とともに著明な数の増大を示した。また、REM期の急速眼球運動数に対する、頤筋TMの比 (ment TM REM/REMs) は正常下限を下回っていた (Fig 4)。その他、頤筋筋電図のREM期外での消失や、TMのパターンでII期のTMの増大にみるように、REM期相性要素のREM期外への流出が認められた。

## 考 察

睡眠時無呼吸の発現機序は未だ完全には解明されていない。睡眠ポリグラフ法 (PSG) を用いての研究も諸家により行なわれているが意見の一致をみていない。一方、我々は未熟児、新生児、及び病的症例の睡眠ポリグラフ的研究から、無呼吸を呈する症例では、頤筋筋緊張の消失がREM期ばかりでなく、NREM期にも認められること及び、REM期 (AS)<sup>3)4)5)</sup>の急速眼球運動群発出現時に、それと同期して筋の攣縮-TM-が認められること、及びNREM期 (QS)<sup>4)5)</sup>に短い相性運動の頻度が増大することを指摘した。また本研究班の研究から、<sup>4)5)</sup>袴田等は未熟児及び新生児期の睡眠時無呼吸では、NREM期に出現する無呼吸が病的無呼吸であることを示した。

本例の睡眠ポリグラフ検査の結果では、頤筋筋緊張の低下、及び急速眼球運動のREM期外への漏出が認められ、また、5秒以上の無呼吸は、REM期に最も高頻度に認められたが、NREM期、特にI、II期に多く認められた。本例ではさらに、睡眠中のGM及びTMの睡眠段階別出現率に異常を認め、また、TMの数の増加、睡眠段階率ではREM期の増加が認められた。この中、II期のTMの増加は、REM期のTMのII期への漏出とも解される。

これら所見のうち、頤筋緊張の NREM 期での消失、Ⅱ期での TM の増加、及び、% TM in REMs burst の出現は、無呼吸を有する未熟児、新生児のポリグラフ所見と類似しており、本例の脳幹機能の未熟性が病態として考えられる。しかし、REM 期率の増大、GM 数は少ないが pattern に異常がみられ、TM の数は増大しているという所見は、未熟児、新生児には認められず病態として他の要因を考える必要を示唆している。

REM 期要素が REM 期のみに出現することは、背側縫線核及び青斑核による制御機構によるとされている。<sup>6)7)</sup> 本例の睡眠ポリグラフの異常所見は、縫線核あるいは青斑核に異常の存在することを示唆している。一方、正常に比して REM 期での GM 出現率が低下する GM パターンの異常と、TM の数の著明な増大は、ドーパミン系神経系の後シナプス過敏症の存在を示唆する所見とされている。<sup>2)8)</sup> また、これに REM 期率の増加を伴うと、病態はドーパミン系が早期に障害された結果生じた後シナプス過敏症と考えられる。<sup>9)</sup> ment TM REM/REMs は、ドーパミン・ニューロンの活性を表わすと考えられるが、<sup>2)</sup>これが低値であることは、ドーパミン系が一次的には活性を低下させていたことが示唆される。REM 期の筋緊張低下は、青斑核 peri  $\alpha$  に発する下降性のコリン作働性ニューロンが被蓋部 giant cellular field を介し、<sup>7)10)</sup> 脊髄前角細胞に過分極を起こるためとされている。また、急速眼球運動群発時には、これに加えて Ia ニューロンからの入力が入力時に抑制されるため、筋緊張低下はさらに促進される。従って、この時期にみる攣縮は、これら高度の筋緊張の抑制機構に打ち勝つ強力な促通効果が必要である。TM を制御するドーパミン系神経系の過剰活動も予想されるが、% TM in REMs burst は臨床例の検索からは、<sup>11)</sup> 寡動型パーキンソン病で最も高値であり、ノルアドレナリン系神経系の障害が関与している可能性が強い。

以上より、本例の睡眠ポリグラムから、縫線核・青斑核系の障害と、早期のドーパミン系神経系の障害が示唆される。本例は、臨床的に、睡眠・覚醒リズムの発達の遅れ、自閉傾向、筋緊張低下と四つ這い困難が特徴とされるが、これらの病態に中心線上に配列される神経系、特に縫線核-青斑核が関与している可能性が高く、<sup>12)</sup> 睡眠ポリグラムの所見と相容れる。

ここで注目すべきことは、Rett 症候群の睡眠ポリグラフが本例の特徴を有していることである。<sup>13)</sup> Rett 症候群の本態は不明であるが、青斑核を含むカテコラミン系の障害が早期に出現することが示唆され、<sup>14)</sup> また、奇異呼吸も臨床的特徴の一つに挙げられている。<sup>15)</sup> これは、現在までの知見からは、化学受容器の異常、あるいは乳酸・ピルビン酸代謝障害に起因するものではないとされている。<sup>15)</sup> 今回の班会議での根本、荻原等の報告は、<sup>16)</sup> それが腹式呼吸、胸廓呼吸の位相のずれによるものであることを示した。これは青斑核を含む早期のカテコラミン系の障害が睡眠時の異常呼吸の病態と関連する可能性を示唆している。

さて、本例の兄及び弟が同様の疾患を有することが予想される。兄は泣き入り時に無呼

吸発作あり、GOT、GPTが上昇、運動、知能の遅れもあり、1歳10カ月家で突然死した。弟は現在4歳、本例より軽いが、質的に同様の精神、運動の発達の遅れあり、昼間の泣き入り発作及び夜間の無呼吸が認められる。血液検査では乳酸が異常高値を示したが、Vit B<sub>1</sub>投与後軽快している。以上より家族性のLeigh脳症、あるいは家族性の高乳酸・高ピルビン酸血症が疑われる。注目すべきは、弟には、脳CT上、本例と同様の橋萎縮をみることである。高乳酸・高ピルビン酸血症を呈する症例が必ずしも無呼吸発作をおこさず、また、そのような症例ではCT上橋の萎縮を認めないことは、睡眠時無呼吸が脳幹・中脳の特異系の障害に起因することを示唆している。

## 結 語

家族性に睡眠時無呼吸を呈した症例に睡眠ポリグラフ検査を施行、縫線核・青斑核系及びドーパミン系神経系の早期の障害を示唆する所見を得た。また、類似疾患との比較から脳幹・中脳の特異系の障害が睡眠時無呼吸と関連する可能性を指摘した。

## 文 献

- 1) 島 史雄、今井寿正、瀬川昌也：不随意運動疾患の睡眠中の体動、臨床脳波、16：229-235、1974
- 2) 瀬川昌也、睡眠中の体動-その神経学的意義-、神経内科、22：317-325、1985
- 3) 瀬川昌也、井川千鶴子、小木曾正勝、野村芳子：睡眠の発達と無呼吸、小児内科、15：535-540、1983
- 4) 袴田 享、早川文雄、上田佐智恵、中島崇博、宮地幸紀、久野邦義：新生児の無呼吸-polysomnographical examination-、昭和59年度「乳幼児突然死 (SIDS)」に関する研究、研究報告書、pp 62-66
- 5) 袴田 享、三浦清郎、宮嶋雄二、早川文雄、中島崇博、久野邦義、石川秀樹：無呼吸と睡眠中の体動について-脳幹機能検査としての polysomnographical examination-、本報告書
- 6) Hobson, J. A., McCarley, R. W., Wyzinski, S. W. : Sleep cycle oscillation : reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 189 : 55-58, 1975
- 7) Sakai, K. : Central Mechanism of paradoxical Sleep. in 'Sleep Mechanisms' eds. by A. Borbély and J. L. Valatx. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, pp 3-18, 1984
- 8) Tanaka, S., Segawa, M., Nomura, Y., et al. : Epileptic seizure with rotational behavior in tuberous sclerosis-patho-physiological consideration. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 37 : 331-332,

1983

- 9) Corner, MA, Mirmiran, M., Bour, H. : On the role of active (REM) sleep in ontogenesis of the central nervous system. in 'Sleep'eds. by Koella, wp., 1980、Fifth European Congress on Sleep Research, Amsterdam, 1980  
Basel : S. Karger, pp 236-245、1981
- 10) 森 茂美、太田善博、松山清治、高草木薫：筋緊張の抑制効果を誘発する脳幹内神経機構、昭和60年度
- 11) 永田映子、他 未発表データ
- 12) 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
- 13) Nomura, Y. and Segawa, M. : Anatomy of Rett syndrome. Amer. J. Med. Genetics will be published
- 14) Nomura, Y., Segawa, M. and Higurashi, M. : Rett syndrome-an early catecholamine and Indolamine Disorder ? Brain and Development 7 : 334-341、1985
- 15) Nomura, Y., Segawa, M. and Hasegawa, M. : Rett syndrome-clinical studies and pathophysiological consideration  
Brain and Development 6 : 475-486、1984
- 16) 萩原正明、根本しおり：本報告書

〈Fig 1〉 1. 血中乳酸・ピルビン酸

正 常 値	S. 57. 12. 18 (1 y 8 m)	S. 60. 10. 8 (4 y 6 m)	S. 61. 2. 8 (4 y 11 m)
乳酸 4~16mg/dl	24.7	4.8	5.2
ピルビン酸 0.3~0.9mg/dl	1.26	0.62	0.50

〈Fig 2〉 2. EEG

S. 57. 12. 3 (1 y 8 M)

TC induced sleep

5~6 c/s moderate  $\alpha$  mplitude, a wave Odominant

1~3 c/s highamplitude,  $\delta$  wave mixed, humps (+) spindle r—Odominant, 16~17 c/s, asymmetry ( $r > 1$ )

paroxysmal discharge, not definite

S. 60. 7. 2 (4 y 5 m)

TC indred sleep

6~7 c/s  $\theta$  wave high amount,  $\delta \cdot \alpha$  wave low amount

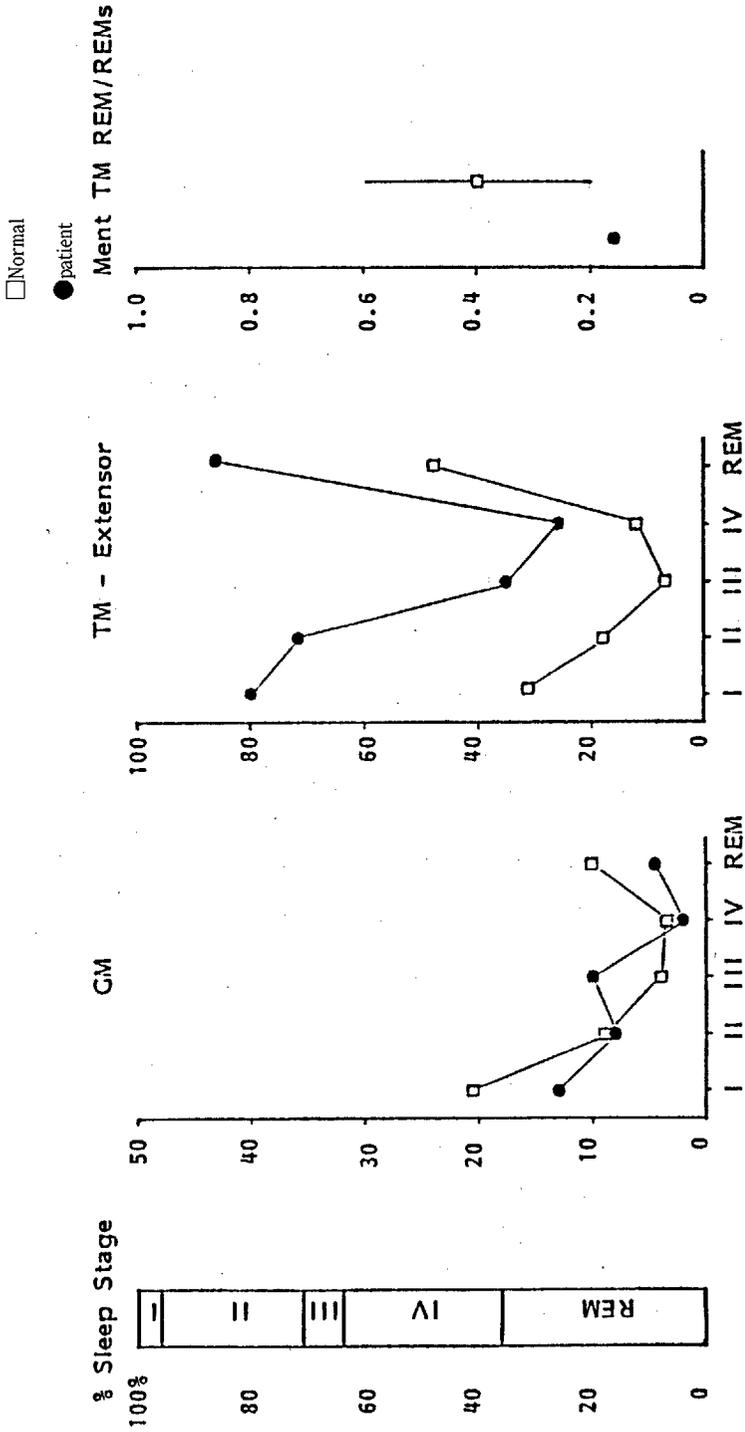
Odominant, fast activity superimposed, humps (+) spindle (-), paroxysmal discharge, 1 t-F, C に sharp wave (+)

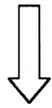
〈Fig 3〉 3. polysomnography (昭和60年7月5日~7月6日施行 4 y 5 m)

Apnea N/h (%) (> 5 sec)

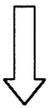
I	II	III	IV	R
32.1	18.8	0	1.3	49.4

POLYSOMNOGRAPHIC EXAMINATION ON A CASE WITH FAMILIAL APNEA





**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



#### 結語

家族性に睡眠時無呼吸を呈した症例に睡眠ポリグラフ検査を施行、縫線核・青斑核系及びドーパミン系神経系の早期の障害を示唆する所見を得た。また、類似疾患との比較から脳幹・中脳の特異系の障害が睡眠時無呼吸と関連する可能性を指摘した。