

突然死、無呼吸、脳幹機能障害

——瞬目反射による検討——

岡山大学医学部脳研究達神経科学部門 大田原 俊 輔 河 野 親 彦
真 田 敏 村 上 暢 子

1. 緒 言

乳幼児突然死症候群 (SIDS) と睡眠時無呼吸との間には重要な関連が示唆されており、^{1) 2)} その成因として睡眠中の呼吸調節障害が重視されてきている。従って、SIDS の発生機序において、呼吸循環調節中枢としての脳幹の意義が注目されている。^{3) 4)}

我々は、SIDS の病態生理解明の一モデルとして、睡眠中の突然死が比較的多い重症心身障害児を取りあげ、終夜睡眠ポリグラム、聴性脳幹反応 (ABR)、光誘発眼瞼微小振動 (MV) を検討した。そして、重症心身障害児のなかに睡眠時無呼吸の頻発する症例がみられること、そしてこれらの症例では脳幹障害の徴候を示すものが多いことを明らかにしている。⁵⁾

さて、上眼窩神経刺激による眼輪筋反射 (瞬目反射) 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、延髄を含むと考えられている。

そこで、今回は瞬目反射を取りあげ、その臨床応用の基礎知見を検討するとともに突然死の病態生理の解明に資したいと考えた。そして突然死についての危険因子としての意義についても検討した。

2. 研究対象

睡眠時無呼吸を頻発する症例 (無呼吸例: 10秒以上の無呼吸が睡眠時間7時間当り30回以上頻発したもの)⁶⁾ 2例を含む重症心身障害児17例 (6~17歳) 及び対照児21例 (7~15歳) で、これら重症心身障害児の基礎疾患は表1に示した。

3. 研究方法

覚醒状態で、刺激電極キット (Medeleck 社) を眼窩上切痕部と前額正中部に置き、Medeleck 社電気刺激装置 SU 6 を用い、0.2 msec の矩形波により定電圧で上眼窩神経を経皮的に電気刺激した。記録は、平皿電極を眼窩下縁及び外眼角部の眼輪筋上に置き、筋活動電位を日本電気三栄製 main amplifier 1279 で増幅後、同社製の signal processor 7 T 08 に描かせ、XY レコーダーで記録した。記録条件は、low cut 32 Hz、high cut 1.5 KHz で分析

時間は50又は100 msec とした。

図1に示すように刺激側に出現する筋活動電位の初期成分を R_1 、後期成分を R_2 、又、反対側に出現する後期成分を R_2' とし、それぞれの潜時について検討した。

検査は同一人で左右各々5回以上施行し、最も早い潜時をとった。なお、各刺激間隔は不規則として20秒以上あけた。

統計学的有意差の検討はt検定によった。

4. 研究結果

1) 健常対照児についての検討

健常対照児にける瞬目反射の R_1 、 R_2 、 R_2' 潜時を各年齢群別に表2に示した。 R_1 、 R_2 、 R_2' 潜時は各年齢群別に有意差は認められなかった。そこで、21例全例についての値を求めると、 $R_1: 10.6 \pm 0.6$ 、 $R_2: 30.0 \pm 2.9$ 、 $R_2': 30.5 \pm 2.9$ (msec) であった。

R_1 潜時の左右差は、0.8 msec 未満、 R_2 潜時の左右差は6.0 msec 未満、一側刺激による R_2 と R_2' 潜時の差は3.5 msec 未満であった。

本研究では潜時に関し、平均値 ± 3 SD を正常範囲とした。

2) 重症心身障害児における検討

重症心身障害児17例のうち5例(29.4%)に瞬目反射の異常所見がみられた。

17例を無呼吸例と非無呼吸例の2群に分けて検討すると、表3のように非無呼吸例では15例中3例(20%)が異常所見を示したのに対し、無呼吸例では2例全例に異常所見がみられることが注目された。

表4に瞬目反射の異常所見を呈した5症例の R_1 、 R_2 、 R_2' 潜時を示した。

これら5例の異常所見を、瞬目反射の初期成分と後期成分の所見の組合せを用いたKimura⁷⁾の分類を参考にして以下の3群に分けた。

すなわち、① R_1 潜時の遅延のみを呈するもの2例、② R_1 潜時は正常にもかかわらず、 R_2 、 R_2' の潜時遅延又は R_2 、 R_2' の消失をみとめるもの2例、③ R_1 、 R_2 、 R_2' 潜時が全て遅延を呈するもの1例であった。なお、無呼吸例では、①1例、②1例であった。

次に無呼吸例及び非無呼吸例を瞬目反射の異常所見の有無により表5のごとく3群に分け、脳幹機能異常を示唆するABR及びMVの異常、REM期における異常現象との関連を検討した。

ABRの異常は4例にみとめられ、その内訳は、I-III間隔の延長、V波の消失各1例と無反応2例であった。

MVの異常は4例で、全例潜時の延長であった。

非無呼吸例のなかでも、瞬目反射の異常を呈する症例では、ABR異常、MV異常、REM期の異常現象を示す症例が明らかに多くみられた。

次に、瞬目反射の異常が全例に認められた無呼吸例2例と、同じく瞬目反射に異常を示した非無呼吸例3例とを比較検討すると、無呼吸例では、脳幹機能異常を示唆する所見がさらに多くみられ注目された。特に、ABR異常とREM期における異常現象は、非無呼吸例では前者は3例中2例(66.6%)、後者は3例中1例(33.3%)を示したのに対し、無呼吸例では両者とも2例全例にみとめられた。

そこで、表6のごとく、無呼吸例が示したと同様な瞬目反射の異常所見の①及び②をもつ非無呼吸例2例について、ABR異常及びREM期における異常現象との関連をみると、ABR異常のみを示すものが1例にみられたにすぎなかった。

5. 考 察

瞬目反射の反射経路について、初期成分(R_1)、後期成分(R_2 、 R_2')ともに三叉神経を求心路とし、初期成分は橋内で少数の介在ニューロンを経て同側の顔面神経核に至る経路、後期成分は同側の三叉神経脊髄路核に沿って外側網様体の中を延髄まで下降したのち、いくつかの介在ニューロンを経ながら両側の顔面神経核に至る経路が考えられている。^{8) 9)}

初期成分、後期成分の波型、潜時はともに睡眠段階により影響を受けることが知られており、瞬目反射の潜時の検討は完全な覚醒状態で行われねばならない。^{10) 11)}

さて、瞬目反射の発達の变化については、Vecchierini-Blincou¹²⁾らの新生児期から3歳迄を対象とした研究、Hopf¹³⁾らの生後3ヶ月から6歳迄の後期成分についてののみ検討した報告、Clay¹⁴⁾らの生後1ヶ月～9歳迄を対象とした研究をみるにすぎず、まだ充分な検討がなされていない。新生児では、 R_1 、 R_2 潜時は成人に比し延長し、又、 R_2' の出現は不良であることが知られている。^{12) 15)}一方、 R_1 潜時は1～2歳で成人値に、 R_2 、 R_2' 潜時は5～6歳で成人値に達するものと考えられている。^{12) 14)}しかし、6～15歳の年齢群については、まだ発達の検討は行われていなかった。本研究の結果では、 R_1 、 R_2 、 R_2' 潜時について、6～9歳、9～12歳、12～15歳の各年齢群での差異はみとめられなかった。我々の所見がTackmann¹⁶⁾らの成人例のそれに極めて近似していたことは興味深い。

安藤¹⁷⁾らは、5～26歳の重症心身障害児61例について瞬目反射を検討しているが、知能障害や運動障害の程度の著しいもの程、 R_1 、 R_2 潜時の遅延等の異常所見を多く認めたと述べている。しかし、本報告で検討した重症心身障害児は全例高度の知能障害、運動障害を有するものであったにも拘らず、瞬目反射異常を呈するものは17例中5例(29.4%)でありさほど多くはなかった。そして、瞬目反射異常を呈した5例の中に、無呼吸例が2例全例含まれていたことは興味深い。

さて、瞬目反射の初期成分と後期成分の異常所見の組合せにより障害部位を推測する試みがある。^{7) 1)}これによれば、① R_1 潜時の遅延のみを呈する場合は、橋被蓋部を含む障害が、② R_1 潜時が正常で R_2 、 R_2' の潜時遅延又は R_2 、 R_2' の消失をみとめる場合は、橋、延髄

の三叉神経脊髄路核周辺を含む障害が、③ R_1 、 R_2 及び R_2' 潜時が全て遅延する場合は、橋内外の三叉神経を含む障害が推測される。

なお、②は大脳半球障害においても生じうることが指摘されている。¹⁸⁾本研究においては、無呼吸例は、①、②各1例で、前者は橋被蓋部を含む障害の存在が推測され、後者はABR異常、MV異常を併有することから、橋、延髄の三叉神経脊髄路核周辺を含む障害が推測される。これらの部位が呼吸中枢と近接していることを考えると興味深い。

さて、ABR異常と睡眠時無呼吸との間には重要な関連が示唆されている。¹⁹⁾²⁰⁾又、ABRがSIDS危険児の摘発に有力であるとの報告もあるが、否定的な意見もあり、なお一定した見解がえられていない。²¹⁾²²⁾今回、我々は瞬目反射の異常が睡眠時無呼吸と密接な関連をもつことを示したが、このことから、瞬目反射は、SIDS危険児の摘発にも応用しうる可能性がある²³⁾と考える。

6. 結 論

脳幹機能検査としての経皮的電気刺激による瞬目反射の臨床応用の基礎知見をうるために、7～15歳の各年齢正常児についての標準知見をえた。

次に、突然死の病態生理における睡眠時無呼吸の意義を追求する目的で、重症心身障害児17例につき、瞬目反射を検討した結果、無呼吸例2例全例において異常所見が認められた。

文 献：

- 1) Steinschneider, A : Prolonged apnea and the SIDS, *Pediatrics*, 50 : 646-654、1972
- 2) Schulte, F. J. , Albani, M. , Schnizer, H. et al : Neuronal control of neonatal respiration-sleep apnea and the sudden infant death syndrome, *Neuropediat. (Suppl.)* 13 : 3-14、1982
- 3) Naeye, R. L. : Brainstem and adrenal abnormalities in the sudden infant death syndrome, *Am. J. Clin. Pathol.* 66 : 526-530、1976
- 4) Takashima, S. , Armstrong, D. , Becker, L. et al : Cerebral hypoperfusion in the sudden infant death syndrome ? Brainstem gliosis and vasculature, *Ann. Neurol.* 4 : 257-262、1978.
- 5) 大田原俊輔、河野親彦、伊予田邦昭：重症心身障害児における突然死の病態生理に関する研究、昭和58年度「乳幼児突然死 (SIDS)」に関する研究、研究報告書 P 137-142、1984.
- 6) Guilleminault, C. , William, C. D. : Sleep apnea syndromes and related sleep disorders, In: *Sleep Disorders, Diagnosis and Treatment*, edited by williams, R. , Karacan, I. , 1978
John wiley & Sons, pp 9 -28.
- 7) Kimura, J. : The blink reflex, In : *Electrodiagnosis in disease of Nerve and Muscle*, 1983、FA Davis, pp. 323-351.
- 8) Kimura J : Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis, Review of 260 patients over a sevenyear period, *Brain*, 98 : 413-426、1975.
- 9) Ongerboer De Visser, B. W. , Kuypers, HGJM : Late blink reflex changes in lateral medullary lesions, An electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome, *Brain*, 101 : 285-294、1978.
- 10) Ferrari, E. , Messina, C. : Blink reflexes during sleep and wakefulness in man, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 32 : 55-62、1972.
- 11) Kimura, J, Harada, O. : Excitability of the orbicularis oculireflex in all night sleep . : Its suppression in non-rapid eye movement and recovery in rapid eye movement sleep.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 : 369-377、1972.
- 12) Vecchierini-Blineau, M. E. , Guiheneuc, P. : Maturation of the blink reflex in infants, *Eur. Neurol.* 23 : 449-458、1984.
- 13) Hopf, H. C. , Hufschmidt, H. J. , Ströder, J. : Development of the "Trigeminatl-facial" reflex in infants and children, *Ann. Pediat.* 204 : 52-64、1965.
- 14) Clay, S. A. , Ramseyer, J. C. : The orbicularis oculi reflex in infancy and childhood. Establishment of normal values, *Neurol.* 26 : 521-524、1976.
- 15) Kimura, J. , Bodensteiner, J. , Yamada, T. : Electrically elicited blink reflex in normal neonates, *Arch. Neurol.* 34 : 246-249、1977.

- 16) Tackmann, W. , Ettlin, T. , Barth, R. : Blink reflex elicited by electrical, acoustic and visual stimuli, I. normal values and possible anatomical pathways, *Eur. Neurol.* 21 : 210-216、1982.
- 17) 安藤晋也、高橋和郎：重症心身障害児における眼輪筋反射とびっくり反応 臨床脳波 19 : 643-652、1977.
- 18) Kimura, J. : Effect of hemispherical lesions on the contralateral blink reflex, *Neurol.* 24 : 168-174、1974.
- 19) Stockard, J. J. , Sharbrough, F. W. , Staats, B. A. et al : Brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in sleep apnea, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 50 : 167、1980.
- 20) Peled, R. , Pratt, H. , Scharf, B. et al : Auditory brainstem evoked potentials during sleep apnea, *Neurol.* 33 : 419-423、1983.
- 21) Orlowski, J. P. , Nadar, R. H. , Lonsdale, D. : Abnormal brainstem auditory evoked potentials in infants with threatened sudden infant death syndrome, *Cleve. Clin. Q.* , 46 : 77-81、1979.
- 22) Nodar, R. H. , Lonsdale, D. , Orlowski, J. P. : Abnormal brainstem potentials in infants with threatened infant death syndrome, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* , 88 : 619-621、1980.
- 23) Gupta, P. R. , Guilleminaut, C. , Dorfman, L. J. : Brainstem auditory evoked potentials in near-miss sudden infant death syndrome, *J. Pediat.* 98 : 791-794、1981.

表1 重症心身障害児の基礎疾患

基礎疾患	M : F		例数
脳性麻痺	4	4	8
脳炎、脳症後遺状態	1	2	3
水頭症	2	0	2★
Arnold Chiari	0	1	1★
頭蓋内出血後遺状態	1	1	2
West 症候群後遺状態	0	1	1
計	8	9	17

(★無呼吸例)

図1 瞬目反射(右側刺激時)

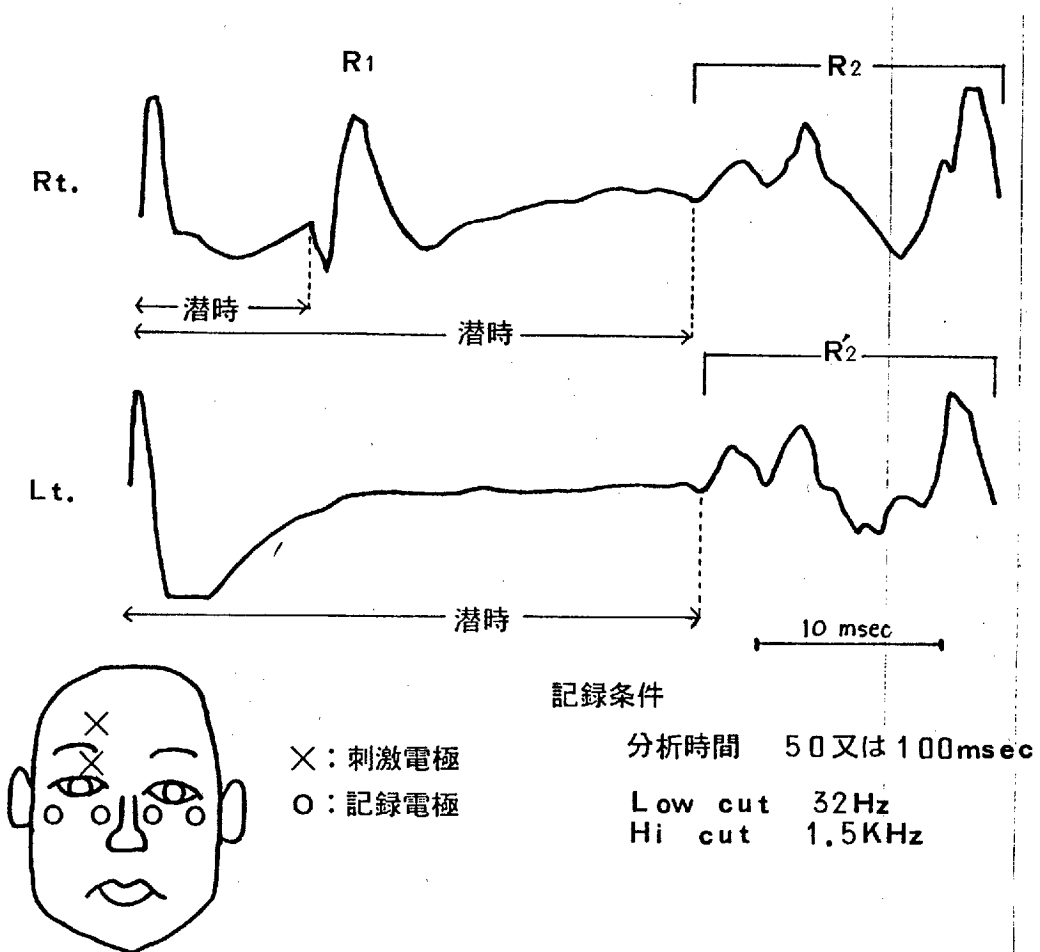


表2 瞬目反射の R_1 、 R_2 、 R_2' 潜時 ($M \pm SD$)

年齢群 (yrs)	例数	潜時 (msec)		
		R_1	R_2	R_2'
6 ~ 9	3	10.7 ± 0.4	31.3 ± 3.1	31.8 ± 3.0
9 ~ 12	13	10.6 ± 0.7	30.0 ± 2.7	30.5 ± 3.0
12 ~ 15	5	10.5 ± 0.5	29.3 ± 2.5	30.0 ± 1.9

表3 重症心身障害児における瞬目反射

瞬目反射 \ 症例	無呼吸例	非無呼吸例	計
正 常 範 囲	0	12 (80%)	12
異 常	2 (100%)	3 (20%)	5
計	2	15	17例

表4 瞬目反射異常例の各潜時

症例 \ 潜 時 (msec)	R_1		R_2		R_2'	
	Rt.stim	Lt.stim	Rt.stim	Lt.stim	Rt.stim	Lt.stim
無 呼 吸 例 1	11.4	<u>13.6</u>	27.0	30.6	29.4	31.3
2	11.4	12.1	<u>54.5</u>	<u>41.4</u>	<u>53.5</u>	<u>消失</u>
非無呼吸例 1	<u>15.3</u>	<u>14.5</u>	36.5	34.6	36.7	35.7
2	<u>15.1</u>	11.2	<u>39.2</u>	26.8	<u>39.3</u>	32.3
3	11.3	11.2	30.9	<u>消失</u>	31.7	<u>消失</u>

※下線は異常値を示す

表5 脳幹機能検査所見

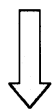
症例 異常	瞬目反射	無呼吸例	非無呼吸例	
		異常 2 例	異常 3 例	正常範囲12例
ABR		2 (100)	2 (66.6)	0
MV		1 (50)	2 (66.6)	1 (8.4)
REM 期の異常現象		2 (100)	1 (33.3)	1 (8.4)

() : %

注：REM 期の異常現象：REM 期における呼吸数，脈拍数の減少及びREM 密度の著明低下

表6 脳幹機能検査所見

症例	異常	瞬目反射	ABR	R E M 期 の異常現象
無呼吸例		(1)	+	+
		(2)	+	+
非無呼吸例		(1)	+	
		(2)		
		(3)	+	+



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



6. 結論

脳幹機能検査としての経皮的電気刺激による瞬目反射の臨床応用の基礎知見をうるために、7～15歳の各年齢正常児についての標準知見をえた。

次に、突然死の病態生理における睡眠時無呼吸の意義を追求する目的で、重症心身障害児17例につき、瞬目反射を検討した結果、無呼吸例2例全例において異常所見が認められた。