

SIDS、ALTE の睡眠時の相動性要素について

1) 東京医科歯科大学 小児科

2) 土浦協同病院 小児科

岩川善英¹⁾、神山 潤²⁾

<はじめに>

乳幼児突然死症候群(SIDS)研究の重点は、かつての apnea hypothesis¹⁾に基づく home monitoring へのポリグラフ応用の可能性から、SIDS の基本病態としての覚醒反応機構の未熟性を反映し得る検索方法についての検討に移りつつある²⁾。今回我々は、SIDS 児の生前の睡眠ポリグラフ、及び apparent life-threatening event (ALTE)³⁾ 例の継時的な睡眠ポリグラフを検討、SIDS 予知に寄与し得る可能性の考えられる興味ある結果を得たので報告する。

<対象と方法>

昨年報告⁴⁾した SIDS 例 1 例 [在胎28週、1256gm、Apgar score (Ap) 1 で出生した男児、在胎換算43週でルーチンのポリグラフ施行後退院、在胎換算49週で突然死]、ALTE 例 3 例 (ALTE 1 ; 34週、2384gm、Ap 6 の男児、ALTE 2 ; 41週、3300gm、Ap 9 の女児、ALTE 3 ; 39週、2872gm、Ap 8 の男児、ALTE は日齢34、20、22に生じ、ポリグラフは、在胎換算39、42、50、76週、46、68週及び44、52週に記録) に、37週、3002gm、Ap 9 で出生、日齢28に ALTE を生じた男児例 1 例 (ALTE 4、ポリグラフは在胎換算42、52週時に記録) を加えた計 5 例の、延べ11回の睡眠ポリグラフ所見を、神経学的に異常を認めていない、在胎換算39から84週の正常乳幼児21名の記録と比較検討した。

ポリグラフは、脳波、眼球運動、呼吸および表面筋電図を同時記録、自然睡眠下 3 - 8 時間施行、在胎換算45週を越える児の記録は終夜記録した。睡眠段階の判定は、Parmeless⁵⁾ からおよび APSS⁶⁾ の基準に従い、2 秒以上の呼吸休止、体動および active sleep period (AS) または stage REM (SREM) の rapid eye movements (REMs) を検討した。呼吸休止は、各睡眠段階 1 分間当りの平均出現頻度および平均持続時間 (秒) を検討した。体動は、表面筋電図上、腹直筋を含む持続 2 秒以上の gross movement (GM)、頤筋に局限し、持続が ≤ 0.5 秒を越える localized movement (LM)、および持続が ≤ 0.5 秒以下の twitch movement (TM) とに分けて分析、各睡眠段階および総睡眠時間 (TST) 1 時間当りの出現頻度を検討した。さらに、TM の LM からの分離を示す dissociation index [DI; $TM/(TM+KM)$]⁷⁾ を、各睡眠段階および TST 毎に計算した。REMs は、紙送り速度 1.5cm/sec、校正 50 μ V/mm の記録で、振幅 75 μ V、立ち上がり角度 50 度以上の REMs の、AS (SREM) 1 分間当りの出現頻度 (REM 密度) で検討した。

<結果>

1) 睡眠段階出現率

ALTE 2 の在胎換算46週の記録で indeterminated sleep stage の減少、SIDS 例で quiet sleep stage (QS) の減少、ALTE 3 の52週時の記録で QS の増加を認めた以外は、すべて対照群の mean \pm 2.0SD 以内であった。

2) 呼吸休止

平均出現頻度が対照群の mean \pm 2.0SD を越えたのは、SIDS 例の AS、および ALTE 1、4 の42週時の QS での値で、平均持続時間が対照群の mean \pm 2.0SD を越えたのは、ALTE の39週時においてのみであった。

3) 体動

a) GM

全記録とも、対照群の mean \pm 2.0SD 以内であった。

b) LM

ALTE 1 の50週時、ALTE 3、4 の52週時の AS(SREM) での値、ALTE 1 の76週時の TST 当りの値が、対照群の mean \pm 2.0SD を越えていた。

c) TM

ALTE 1 の42週時の AS での値、SIDS 例、ALTE 2 の46週時の TST 当りの値が、対照群の mean \pm 2.0SD を下回っていた。

d) DI

SIDS 例、ALTE 1 および68週時の ALTE 2 の、TST 当りの値が対照群の mean \pm 2.0SD を下回っていた。

4) REMs

ALTE 1 の76週時の値が大であった以外は、すべて対照群の mean \pm 2.0SD 以内であった。

<考察>

睡眠段階出現率、GM、REM 密度に関しては、SIDS、ALTE に特異的な所見は認められなかった。呼吸休止に関しては、SIDS、ALTE で対照群を上回る値を示した記録もあり、従来の apnea hypothesis を裏付ける形となったが、この事がただちに SIDS 予知の一助にはなり得ない²⁾⁸⁾⁹⁾事は、モニタリングの方法論の問題¹⁰⁾もあるが、最近の報告が示す通りである。

対照群では、加齢と共に LM は減少、TM は増加した。この現象は、表面筋電図上は、加齢と共に LM から次第に TM が分離、独立し、LM が消退していく過程として捉えられ

る。LM、TMの起源は、失脳患者¹¹⁾、水無脳症患者¹²⁾¹³⁾での検討から脳幹部に想定され、小脳からの修飾も小さい事が予想される¹⁴⁾。動物実験においても、ネコのAS中の muscle twitching の起源は、nucleus pontis caudalis にあるとされ¹⁵⁾、また LM は、ネコで peri-locus coeruleus pars α に確認されている muscle atonia に関係する細胞群¹⁶⁾ (この細胞群は、locus coeruleus からの noradrenergic inhibition 下にある事が想定されている¹⁶⁾) の間欠的な活動休止により生ずると考えられる。従って上述した対照群で認めた TM の LM からの分離過程は、この両核群の発達の反映と推測され、表面筋電図所見は、この両核群の密接な neuronal interaction を示唆するものと言えよう⁷⁾。以上の点をふまえ、この TM の LM からの分離状況を定量化する目的で、今回 DI を計算したところ、対照群においては加齢に伴い、特に在胎換算45週以降、急速に DI は上昇したのであるが、SIDS および ALTE においては、対照群に比し有意な低値を示したのである。中枢神経における myelination および dendrite の発達は、生後3ヶ月以内に急速に生ずるといわれている¹⁷⁾。対照群における DI の加齢に伴う増加は、脳幹部の成熟を反映すると同時に、SIDS、ALTE で認めた DI の低値は、脳幹部の成熟過程の障害の反映と解釈し得よう。

最近の SIDS 齢や脳幹部における catecholamine(CA)系合成酵素活性の低下¹⁸⁾や、dendritic spine 密度の低下の遅れ¹⁹⁾が報告されている。睡眠中の体動が脳内 CA 系に依存している²⁰⁾事を考慮すると、今回の結果、-DI の低値-は、SIDS、ALTE における脳幹部の、CA 系を中心とした発達障害を反映した生理学的所見と考えられる。

なお REMs の起源も脳幹部に想定²¹⁾されているが、今回の検討では、対照群における REM 密度のバラつきが極めて大であり、睡眠中の体動が endogenous な因子に影響される部分が大²²⁻²⁵⁾であるのに比し、REM 密度には、exogenous な因子の関与が大であるように思われた。従って REM 密度は、脳幹部機能を反映する parameter として用いるには不適切であるとの印象を得た。しかしながら、今回の結果は、SIDS、ALTE における脳幹部障害の structure specific な事を示唆している可能性もあり、今後は REMs interval²⁶⁾等についての検討も加えていく予定である。

以上、昨年報告した AS(SREM)中の胸腹運動の非同期性の欠如⁴⁾⁷⁾と共に、DI の低値が、SIDS 予知の一助となり得る可能性を報告した。

Table Sleep Parameters of the subjects and the controls

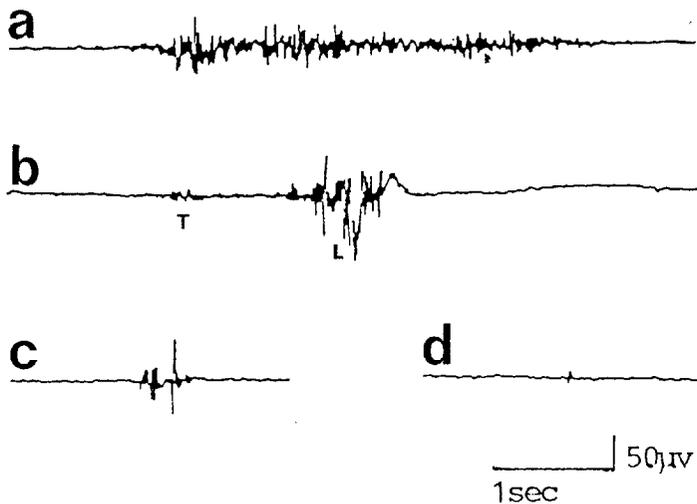
controls	SIDS	ALTE	AS(SREM) /QS(SWS)%	Resp. Pauses		Body Movement		N/H	DI per TST (AS or SREM)	REM density N/W
				Fr. (/min) AS(SREM)	Du. (sec) /QS(SWS)	per TST (AS or SREM)	LM			
mean±SD										
39	<42		52.6±12.1 /37.5±15.5	0.5±0.4 /0.4±0.3	3.3±0.3 /5.2±1.6	18.7±8.8 (25.4±9.0)	57.7±12.7 (106.6±58.1)	22.4±10.2 (34.4±13.1)	0.27±0.07 (0.26±0.06)	5.81±2.56
n=5										
43		44	45.3 /47.1	0.7 /0.3	4.1*/9.8*	18.3 (33.0)	74.2 (76.5)	10.0 (13.7)	0.12*(0.15)	5.83
<45			50.0±8.2 /33.9±3.7	0.5±0.2 /0.1±0.1	2.9±0.4 /3.8±1.2	21.1±6.0 (26.4±5.6)	66.5±22.4 (81.5±19.3)	23.5±4.8 (29.6±6.9)	0.27±0.05 (0.27±0.05)	3.35±2.11
n=5										
42		42	50.0 /32.3 61.8 /29.0	0.8 /0.5* 0.3 /0.5*	3.7/4.8 2.8/4.2	21.2 (23.4) 21.2 (30.8)	78.6 (80.3) 74.8 (94.3)	15.0 (11.4*) 23.3 (32.3)	0.16*(0.12*) 0.24 (0.26)	3.33 4.40
43		44	51.9 /27.3* 56.2 /34.0	1.4*/0.3 0.3 /0.2	3.7/5.4 2.9/4.4	23.0 (29.8) 27.3 (34.7)	71.1 (92.6) 82.7 (107.1)	10.3*(18.5) 19.1 (24.4)	0.13*(0.17) 0.19 (0.19)	0.91 4.93
<54			41.9±4.7 /28.3±7.4	0.9±0.4 /0.2±0.1	3.1±0.3 /4.6±1.0	16.7±4.0 (21.8±8.6)	50.8±13.1 (84.6±20.7)	29.3±6.8 (56.7±15.0)	0.37±0.06 (0.40±0.05)	4.69±2.10
n=5										
46		50	51.8*/46.0* 42.3 /30.9	0.7 /0.2 0.5 /0.2	3.7/4.8 3.0/4.8	17.0 (24.7) 15.0 (19.2)	31.7 (56.5) 70.7 (129.3*)	15.2*(26.8) 17.7 (32.8)	0.32 (0.32) 0.20*(0.20*)	4.53 4.62
50		52	47.3 /46.1* 38.6 /22.2	0.3 /0.2 0.9 /0.3	2.9/4.4 2.8/4.2	13.0 (19.9) 17.7 (25.5)	76.1 (134.3*) 71.6 (148.8*)	40.8 (70.0) 35.8 (73.5)	0.35 (0.34) 0.33 (0.33)	4.39 3.48
54	≤84		33.3±4.5 /29.2±6.8	0.7±0.1 /0.2±0.2	3.7±0.9 /4.6±1.2	11.9±2.8 (17.8±2.6)	41.3±7.2 (92.5±22.2)	47.6±15.3 (104.2±32.1)	0.53±0.05 (0.53±0.05)	3.43±1.23
n=6										
68		76	31.3 /27.6 33.4 /21.1	0.9 /0.2 0.4*/0.1	3.9/4.2 3.5/5.4	10.4 (15.2) 12.2 (13.2)	51.6 (88.7) 91.0*(129.0)	30.5 (84.7) 38.8 (66.7)	0.37*(0.49) 0.30*(0.40*)	4.07 6.65*

Fr.: frequency of respiratory pauses, Du.: average duration of respiratory pauses
 N/H: number of body movement per hour, N/W: number of REMs per minute
 *: deviation over 2.0 SD from the mean of the controls

Figure legend

Various kinds of LMs and TMs in actual sEMG records of mental muscle during SREM in an infant with a cA of 40 weeks.

- a) A typical localized movement.
- b) Twitch movement (T) dissociating from localized movement (L).
- c) A typical twitch movement. This type of TMx is increasing after term.
- d) A typical twitch movement of more matured type. This type of TMx is rare around term but becomes more frequent after three months of age.

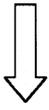


References

- 1) Valdes-Dapnea MA. Sudden infant death syndrome: a review of the medical literature 1974-1979. *Pediatrics* 1980;66:597-614.
- 2) Hunt CA, Brouillette RT. Sudden infant death syndrome: 1987 perspective. *J Pediatr* 1987; 110:669-78.
- 3) Consensus statement. National Institute of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. *Pediatrics* 1987; 79: 292-9.
- 4) 岩川善英、神山 潤。SIDS 例の睡眠ポリグラフ—ALTE 例の継時的記録との対比—。厚生省心身障害研究乳幼児突然死研究班、昭和62年度報告書、33-38。
- 5) Parmelee AH, Wenner AHJ, Akiyama Y, Schultz M, Stern E. Sleep states in premature infants. *Dev Med Child Neurol* 1967;9:70-7.

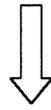
- 6) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of a standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC: US Government Printing Office, 1968.
- 7) Kohyama J, Iwakawa Y. Polygraphic features of a victim of sudden infant death syndrome and of those with apparent life-threatening event. *Brain Dev*: in press.
- 8) Bentele KHP, Albani M. Are there tests predictive for prolonged apnoea and SIDS? A review of epidemiological and functional studies. *Acta Paediatr Scand Suppl* 342 1988.
- 9) Kahn A, Blum D, Rebuffat E, et al. Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1988;82:721-7.
- 10) 渡辺 登、箕浦克則。SIDS の治療・予防・社会医学的配慮。前川喜平、今村栄一編。小児科の進歩 8。診断と治療社会。東京。1988:68-72。
- 11) Kohyama J, Shishikura J, Nakano I, Iwakawa Y, Mori K. Sleep study on patients with severe brain damage-polysomnographical examination-. *Brain Dev (Tokyo)* 1986; 8: 536-9.
- 12) Hakamada S, Watanabe K, Hara K, Miyazaki S. Hydranencephaly: sleep and movement characteristics. *Brain dev(Tokyo)* 1982;4:45-9.
- 13) 橋本俊顕ら。終脳形成異常児の睡眠ポリグラフ。脳と発達1983;15:279-89。
- 14) Kohyama J, Watanabe S, Iwakawa Y, Fukuda C. A case of Dandy-Walker malformation: consideration of the teratogenic period and sleep structures. *Brain dev(Tokyo)* 1988;10: 392-6.
- 15) Vetres RP. Brainstem control of the events of REM sleep. *Progress in Neurobiology* 1984; 22:241-88.
- 16) Sakai K. Some anatomical and physiological properties of pontine-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In: Hobson JA, Brazier MAB, eds. *The reticular formation revisited*. New York: Raven Press, 1980;427-47.
- 17) Schade JP, Meeter K. Neuronal and dendritic patterns in the uncinata area of the human hippocampus. *Prog Brain Res* 1963;3:89-110.
- 18) Denoroy LNG, Gilly R, Tayot J, Pasquier B, Kopp N. Catecholamine synthesizing enzyme activity in brainstem areas from victims of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 1987;18:187-90.
- 19) Takashima S, Mito T, Becker LE. Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. *Neuropediatrics* 1985;16: 76-9.

- 20) Segawa M. Catecholamine metabolism in a neurological disease in childhood. In: Wise G, Blaw ME, Procopis PG, eds. Topics in child neurology, vol 2. Lancaster: MTP Press, 1982;135-50.
- 21) Joubet M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 1972;64:166-307.
- 22) Muzet AA, Naitoh P, Johnson LC, Townsend RE. Body movement in sleep during 30 day exposure to tone pulse. *Psychophysiol* 1974;11:27-34.
- 23) Fukumoto M, Mochizuki N, Takeishi M, Nomura Y, Segawa M. Studies of body movements during night sleep in infancy. *Brain Dev* 1981;3:37-43.
- 24) Hakamada S, Watanabe K, Hara K, Miyazaki S. Development of the motor behavior in newborn infants. *Brain Dev (Tokyo)* 1982;3:345-50.
- 25) Hashimoto T, Tomita T. Body movements during sleep-developmental changes-. In: Segawa M ed. Body movement in sleep. Third SNCC symposium on developmental neurobiology. Tokyo: Sanposha Printing, 1987:53-66.
- 26) Petre-Quadens O. Sleep in the human newborn. In: Petre-Quadens and Schlag JD eds. Basic sleep mechanisms. New York and London: Academic Press, 1974:355-80.



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



<はじめに> 乳幼児突然死症候群(SIDS)研究の重点は、かつての apnea hypothesis¹⁾に基づく home monitoring へのポリグラフ応用の可能性から、SIDS の基本病態としての覚醒反応機構の未熟性を反映し得る検索方法についての検討に移りつつある²⁾。今回我々は、SIDS 児の生前の睡眠ポリグラフ、及び apparent life-threatening event (ALTE)³⁾例の継時的な睡眠ポリグラフを検討、SIDS 予知に寄与し得る可能性の考えられる興味ある結果を得たので報告する。