

特異な睡眠時呼吸異常を呈する ピルビン酸脱水酵素複合体欠損症のポリグラフによる検討

1) 東邦大学第1小児科学教室

2) 同 第1生理学教室

多田博史¹⁾、奥平進之²⁾、鳥居静夫²⁾

乳児期に発症する中枢神経系代謝性変性疾患には Leigh 脳症をはじめ呼吸異常をきたす例が報告されており、これらの疾患は突然死の原因となり得る。今回、睡眠中ことに non-REM 睡眠では特異な呼吸異常を呈した症例を経験し、その睡眠時ポリグラフ記録を中心に報告する。

〔症例〕

患児は5ヶ月女児である。家族歴に特別の事はなく、両親は血縁ではない。妊娠3ヶ月切迫流産の既往があり、分娩時仮死であった。生後2ヶ月追視が出現せず、この頃より泣くことが少なくなっている。3ヶ月になっても追視せず、あやしても笑わなかった。4ヶ月健診で定頸不良、あやして笑わないなどの発達の遅れ、小頭症を指摘されている。また、この頃より次第にガラガラなどの音に対する反応が乏しくなっている。生後4ヶ月22日に初めてけいれんが出現し、以後頻発するため精査目的で当科に入院となった。診察所見では身長、体重は月齢相当で、身体発育は良好。小頭症があった。睡眠中の呼吸は喘ぎょうの呼吸と無呼吸が交代する特異なパターンであった。覚醒中の呼吸は多少不規則だが、正常に近いパターンであった。活動性は極めて不良で、光、音などの刺激に対しても反応が認められなかった。姿勢はいわゆる frog position をとり、筋緊張は低下していた。腱反射は誘発できず、病的反射を認めなかった。対光反射は反応が遅く右側は欠如し、視神経萎縮を認めた。人形の目現象は両側ことに右方への反応が不良であった。頭部 CT では前頭葉、側頭葉皮質の高度の萎縮、脳幹、小脳虫部の著明な萎縮を認めた。これらに比べ頭頂、後頭葉、大脳白質、基底核、視床、小脳半球の変化はないが、軽微であった。¹²³I-idoamphetamine による signal photon emission computed tomography 像では前頭葉が描出されなかった。1ヶ月後には頭頂葉の描出も不良となっており、病状の進行を示している。なお、小脳、後頭葉の描出は極めて良好であった。

ポリグラフ記録は午後の昼間睡眠に行なった。図1に non-REM 睡眠の記録の1部を示す。大きな喘ぐような呼吸とそれに引き続き10秒持続する無呼吸が見られる。non-REM 睡眠ではほとんどこの様なパターンで占められており、正常で見られる規則的な呼吸リズムは全く失われていた。図2に REM 睡眠の記録を示す。正常乳児と同様の不規則な呼吸が観

察された。図3に覚醒時の記録を示す。REMと同様にほぼ正常に近いパターンであった。睡眠経過図を図4に示す。non-REM睡眠では humps、spindle、hill wave を認めないため、通常のIPSSの分類が不可能であった。上段に3分毎の単位時間当りの持続時間10秒以上の無呼吸の出現率を示しているが、non-REM睡眠で極めて高頻度に見られているのに対し、REM睡眠では少なく、覚醒時には見られなかった。中段に1分当りの呼吸数を示している。点線は正常の5ヶ月乳児のステージ別の各エポックの平均±2SDの範囲を示している。non-REM睡眠では正常に比べ呼吸数が少なく、これは統計学的にも有意であった($p < 0.01$)。これに比べREM睡眠および覚醒時の呼吸数はほとんどが正常範囲であった。また、下段にパルスオキシメーターによる酸素飽和度を示している。non-REM睡眠では無呼吸が頻発し呼吸数が少ないにもかかわらず、酸素飽和度は概ね保たれており、1回換気量が増加していると推測された。

無呼吸および呼吸休止の持続時間について検討した(図5)。REM睡眠では多くが10秒未満であるのに対し、non-REM睡眠では持続の長いものの割合が多く、最長が15秒であった。

この例では当初、Leigh脳症を疑い、塩酸チアミンの大量療法を開始した。少量より初め徐々に増量したが、optimal doseの100mg/kgに達する頃に呼吸のパターンが正常化した。図6に塩酸チアミンがoptimal doseに達してからのnon-REM睡眠の記録を示すが、正常の規則的な呼吸を認めた。呼吸以外にも活動性、追視の出現、音に対する反応、表情が見られるようになる、人形の目現象の改善などの点で塩酸チアミンの効果は著明であった。

本例の検査所見を表に示した、髄液の乳酸値が軽度上昇していた。脳幹誘発電位ではII波以降の各頂点潜時および頂点間潜時差の延長を認めており、脳幹部聴覚路の障害を示唆する。感覚誘発電位では短潜時の成分のみが誘発され、頭頂葉皮質での障害が示唆された。網膜電位と視覚誘発電位の同時記録では網膜電位の振幅が低く、網膜病変の存在を示唆した。また、この事と視神経萎縮を反映し、視覚誘発電位の各潜時が著明に延長していた。筋生検では特異的な所見を認めず、電子伝達系ではcytochrome c oxidase活性が正常下限であった。皮膚線維芽細胞のピルビン酸脱水素酵素複合活性を東北大学小児科の宮林重明先生に測定を依頼しその結果活性が低く、western blottingにてE1およびE3蛋白の欠損が証明された。

【考案】

本例はピルビン酸脱水素酵素欠損症と診断されましたが、進行性の中樞神経症状を主徴としており、大脳皮質、脳幹部に主病変が見られることより、Alpers病と似た病変分布と思われた。しかし、Alpers病の報告例で本例で見られた呼吸異常の記載は見当らなかった。

本例の呼吸異常の本態はnon-REM睡眠での呼吸リズムの障害である。non-REM睡眠では乳児期早期に極めて規則的な呼吸が獲得されることがこれまでの報告や我々の観察で確

認されており、本例の異常は明らかである。non-REM 睡眠の規則的な呼吸は延髄の呼吸リズム形成機構により駆動されていると考えられ、本例の異常はこの機構の障害によると思われた。しかし、REM 睡眠の呼吸は比較的正常に近いパターンを示しており、相同性 REM 機構や緊張性 REM 機構から直接または dorsal respiratory group および ventral respiratory group を介して呼吸に関与する系は正常に作動していると推測された。また、non-REM 睡眠で呼吸数が少なく無呼吸が頻発しているにも拘らず酸素飽和度がそれほど低下していないのは 1 回換気量が増加しているためと考えられ、化学受容体から呼吸中枢へのフィードバックの機構が正常に作動していると思われた。本例ではデルタ波がなく深睡眠が全く認められなかった。これは頻発する無呼吸や呼吸数が少ないため絶えず化学受容体より呼吸中枢へのフィードバックが働き、睡眠が深くならないと考えられた。このことは 2 回目のポリグラフで呼吸が正常化した時には深睡眠が出現した事実により裏付けられている。このことは本例では覚醒機構が正常に作動していることを意味する。乳児突然死症候群では睡眠時の覚醒機構の障害が考えられ、一方、本例が突然死に至らなかったことを考えると、覚醒障害の存在が無呼吸を延長させ、突然死に至らしめるのに重要な役割を演じていると考えられた。

検 査 所 見

末梢血液、一般生化学	正 常	脳 波 spindle を認めず。
一般検査	正 常	後頭部に spike and wave, spike を認める。
血液生化学		
総酸フォスファターゼ	4.3KA・U	脳幹誘発電位(msec)
乳 酸	血 中 14.2mg/dl	I 1.7 II 3.1 III 5.4 V 8.1
	髄 液 15.1mg/dl	感覚誘発電位(msec)
ピルビン酸	血 中 0.56mg/dl	N ₉ 10.8 N ₁₃ 12.0 N ₂₀ 18.6
	髄 液 0.79mg/dl	以後の成分は欠如。
葉 酸	(1.8-7.3) 6.1ng/dl	心電図、心エコー 正常
ビオチン	(0.11-0.34) 0.17ng/dl	筋生検 タイプ 2 C 線維の軽度増加。
銅	85 μg/dl	
アミノ酸分析	正 常	電子伝達系酵素活性
血液ガス分析 pH	7.316	(nmol/min/mg-mitochondrial protein)
PaCO ₂	36.3mmHg	NADH cytochrome reductase 827.1
BE	-6.6	(226.9±119.6)
尿中有機酸分析	正 常	succinate cytochrome c reductase 261.4
血清 IgG, A, M	正 常	(232.9±96.6)
		cytochrome c oxidase 122.0
		(270.7±133.0)

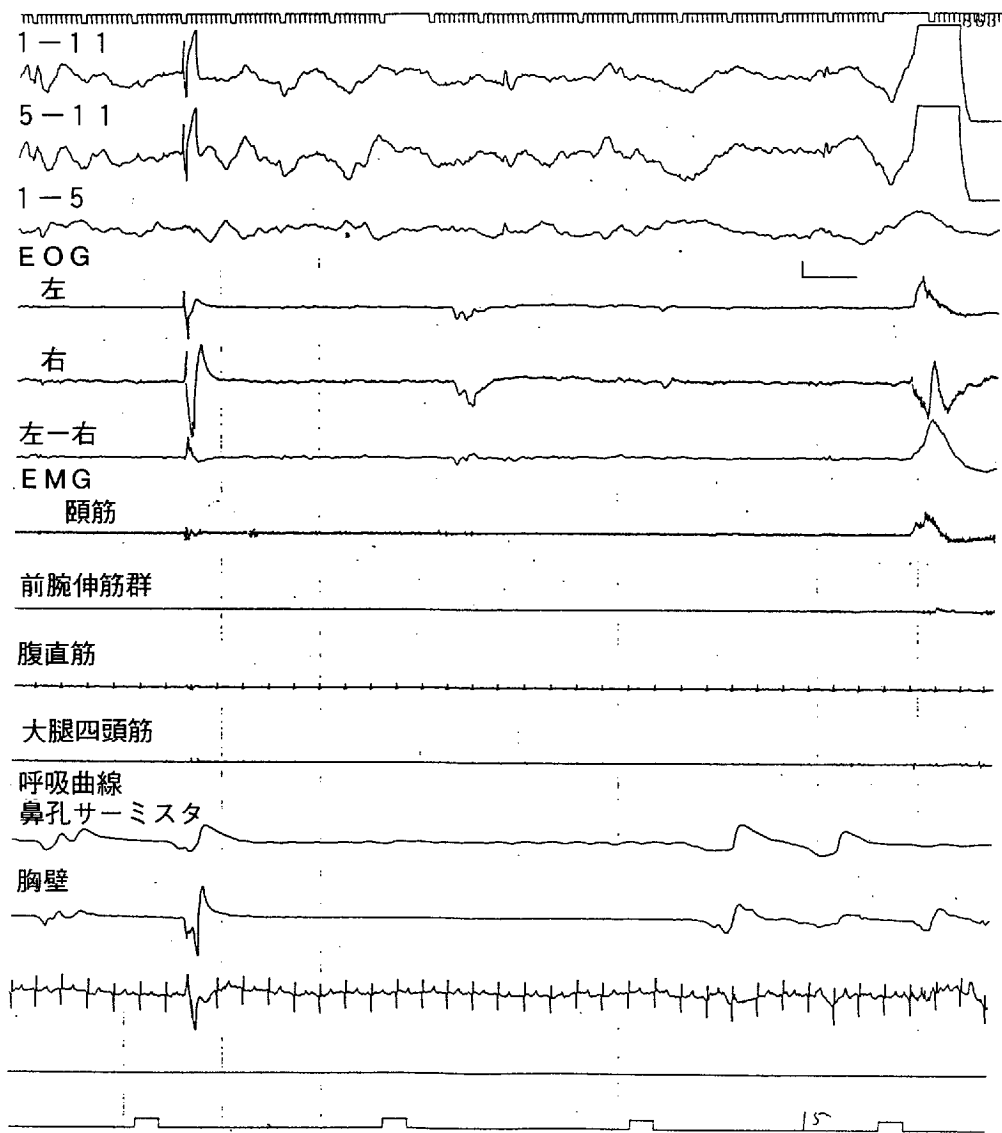


図1

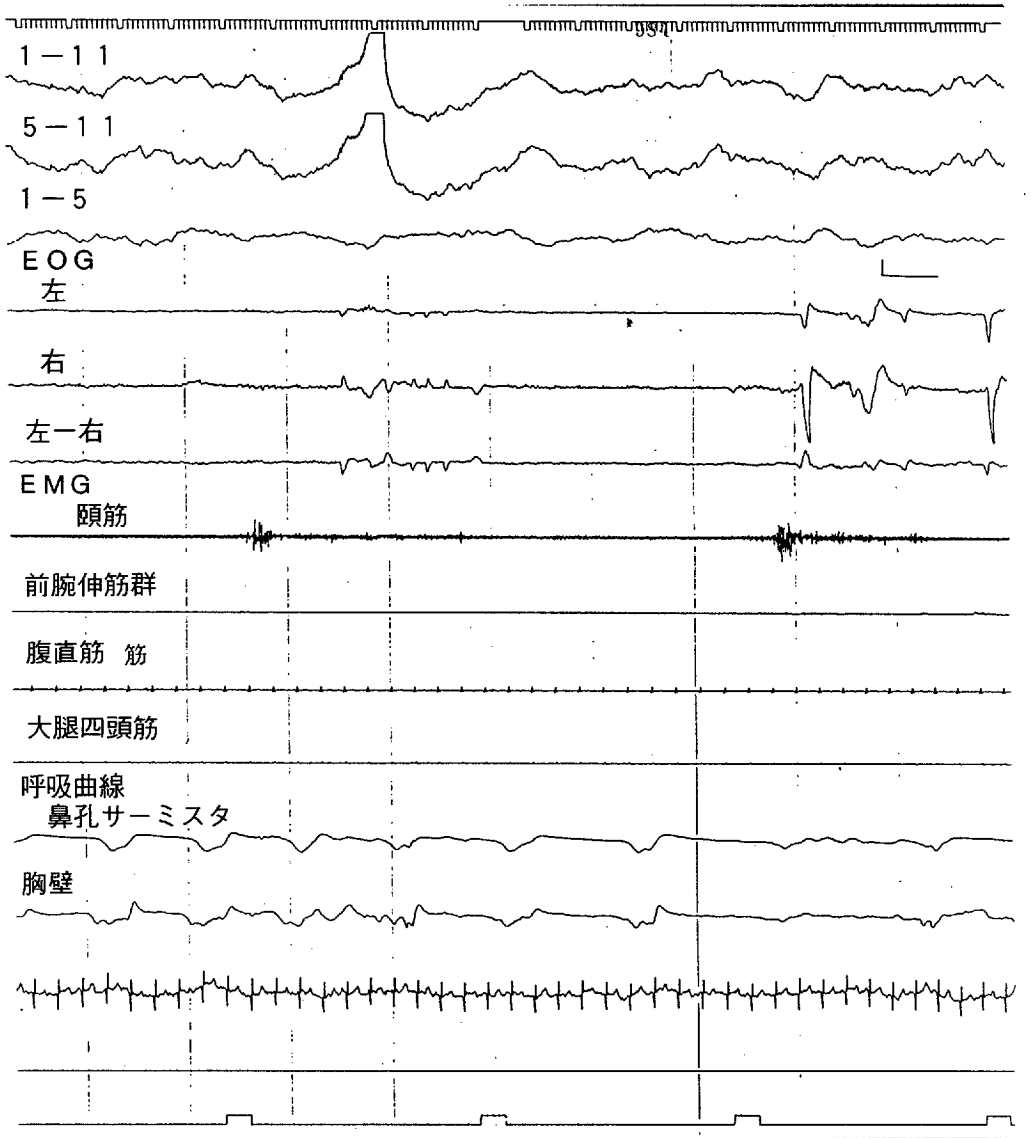


図 2

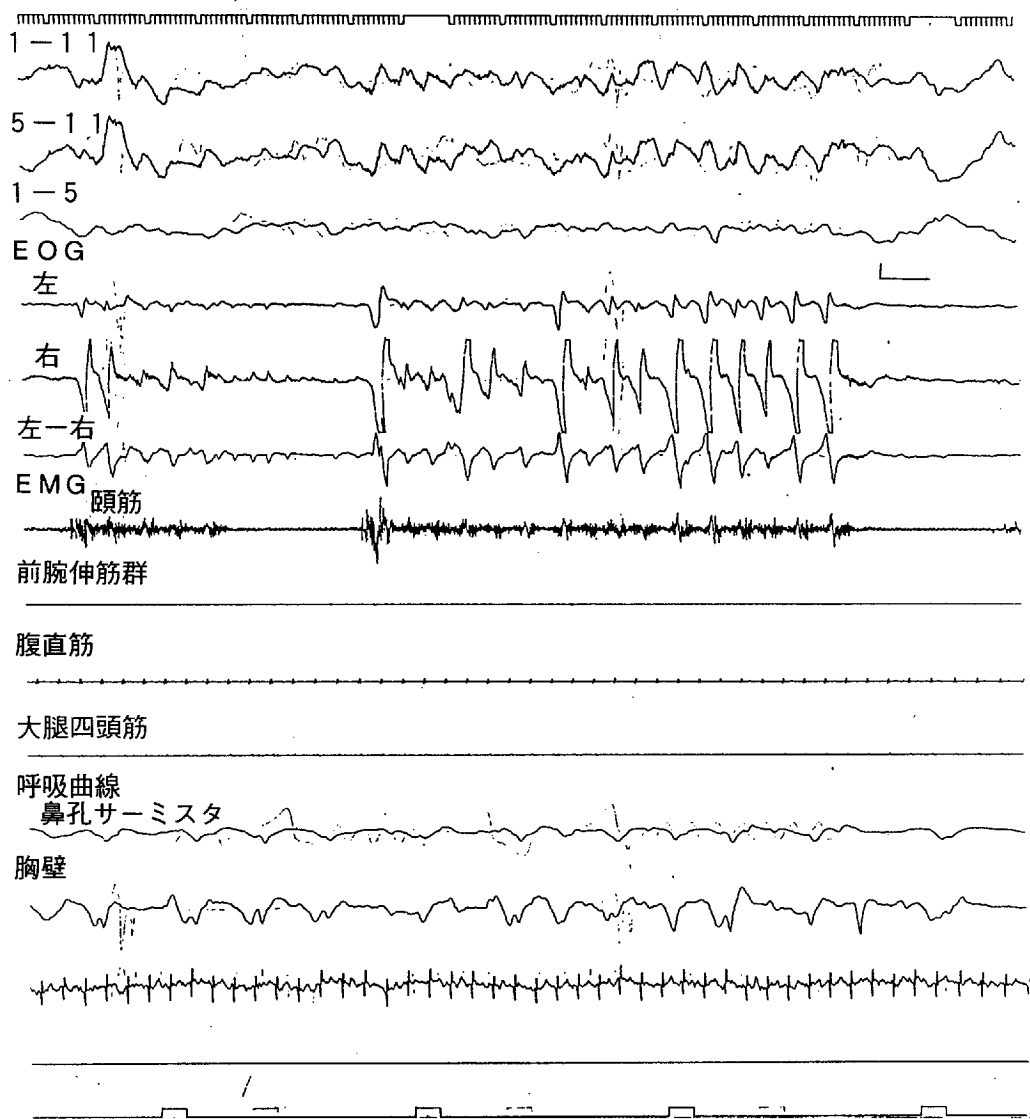


図 3

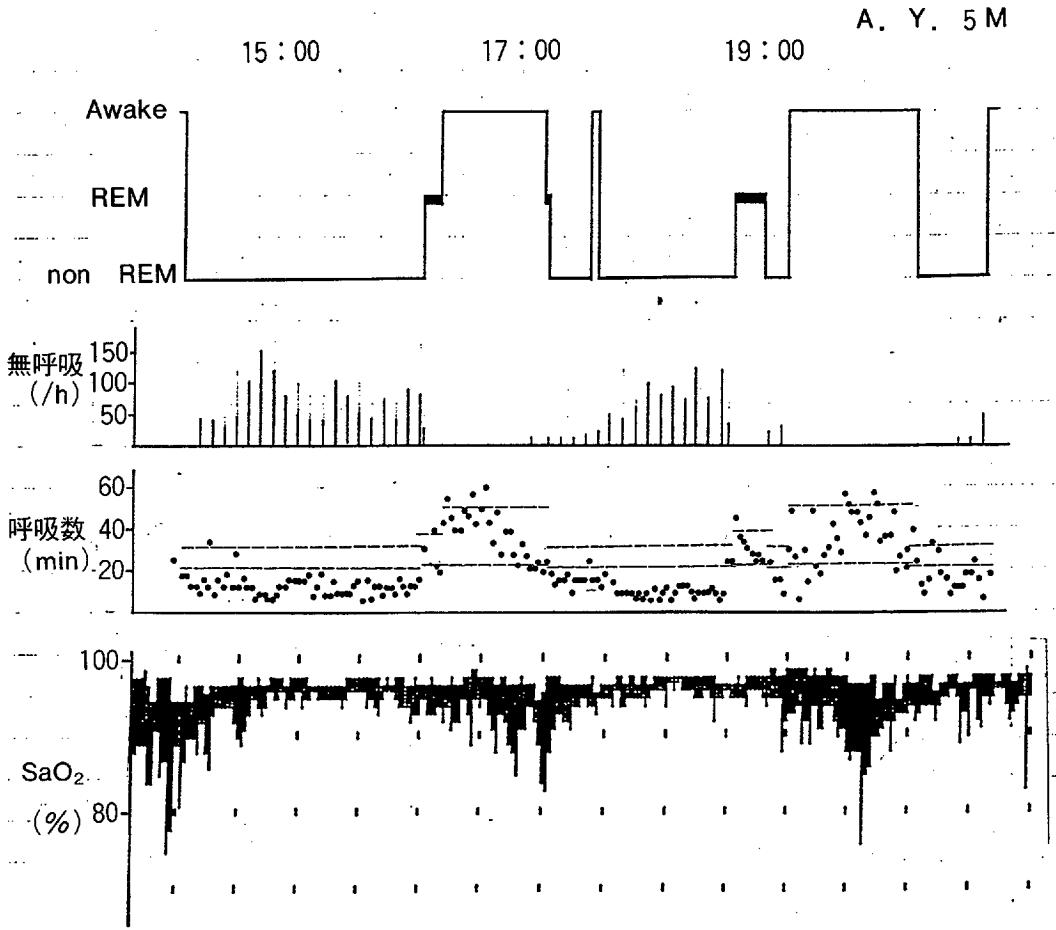


図 4

無呼吸および呼吸休止の持続時間別分布

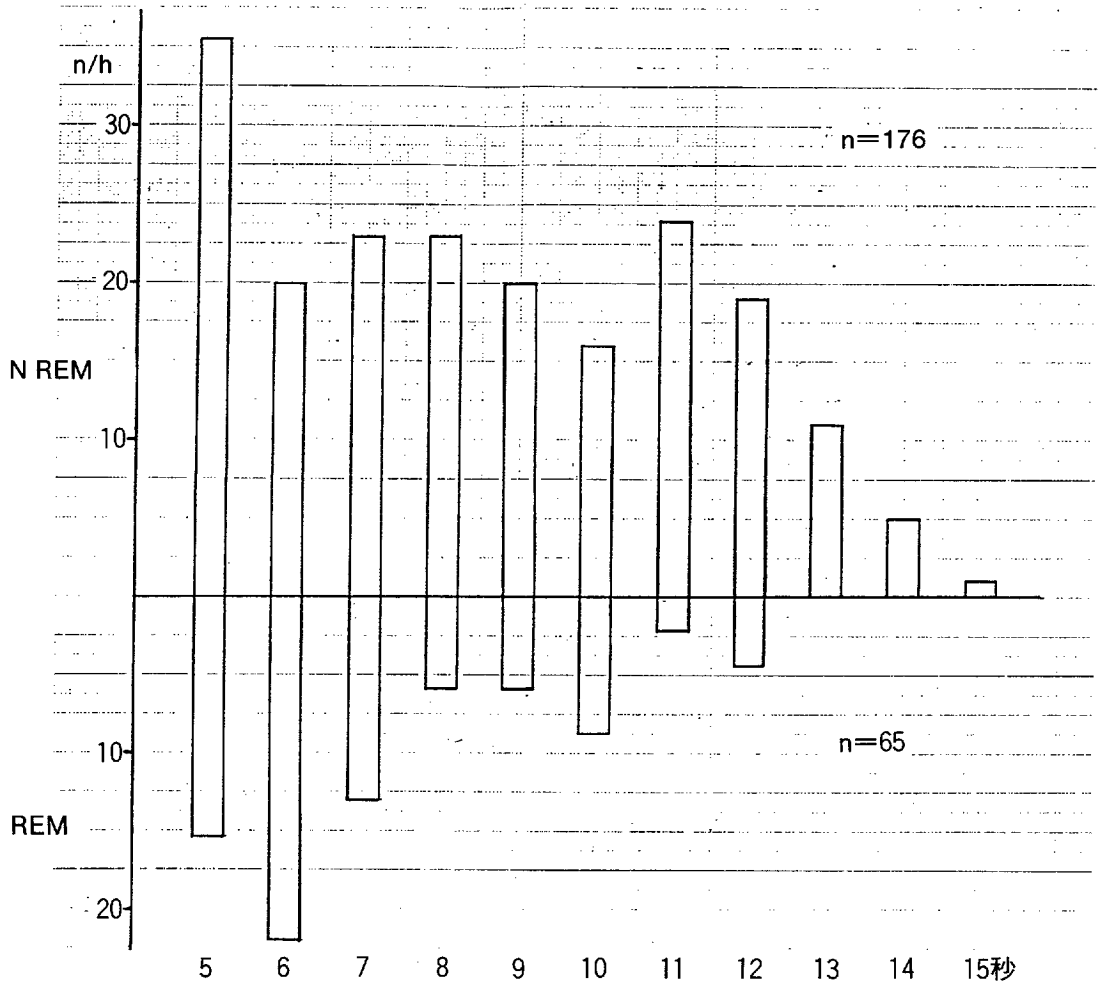


図 5

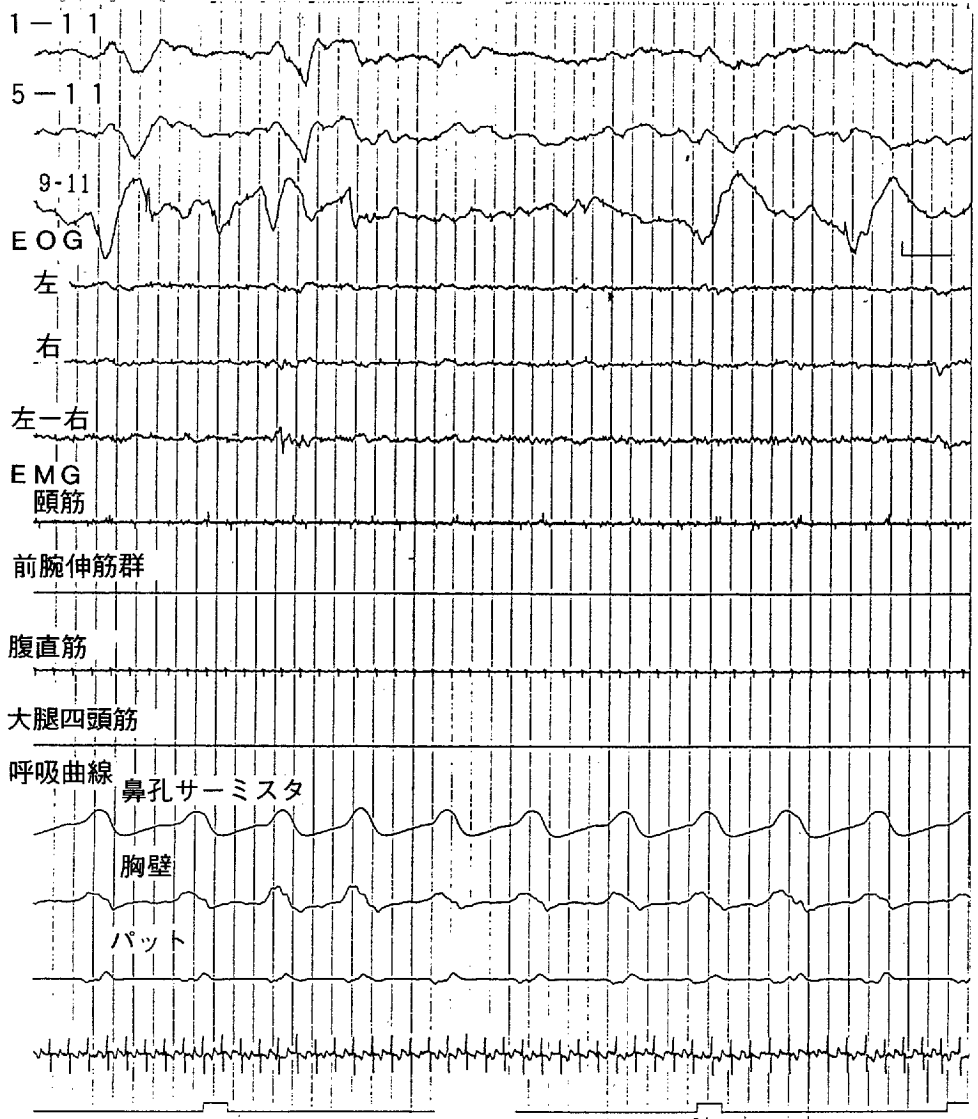
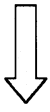


図6



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



乳児期に発症する中枢神経系代謝性変性疾患には Leigh 脳症をはじめ呼吸異常をきたす例が報告されており、これらの疾患は突然死の原因となり得る。今回、睡眠中ことに non-REM 睡眠では特異な呼吸異常を呈した症例を経験し、その睡眠時ポリグラフ記録を中心に報告する。