

睡眠時無呼吸の病態に関する研究

睡眠パラメーターの神経学的意義に関する研究

瀬川小児神経学クリニック

瀬川昌也、野村芳子、山下純正

我々は¹⁾、中枢性2例、閉塞性1例の症候性無呼吸を呈した3例に、PSGを施行、中枢型例ではNREM期での頤筋筋放電の消失、全例に、REM期(sREM期)の急速眼球運動(REMs)数に対する頤筋の持続0.5秒以下の筋放電、筋攣縮(twitch movement: TM)、の比(ment TM sREM/REMs)の低下、REMs群発時(1秒未満の間隔でREMsが連続して出現している状態)に同期して出現する特定の筋のTM数のsREMに出現するその筋の全TM数に対する比、%TM in REMs burstの上昇を認めた。また水平性REMsについて、左方向に向くREMs数に対する、右方向のREMsの比(R/L)も、正常に比し低値であることを示した。これらは、治療あるいは経過により正常化した。これは、これらは、治療あるいは経過により正常化した。これは、これら睡眠要素を制御する神経系が、睡眠時無呼吸に関与していることを示唆する。このうち、NREM期での頤筋筋放電消失の意義は、すでに、諸家により明らかにされており²⁾、ment TM sREM/REMsの意義は、著者らが報告している³⁾。今回は% TM in REMs burstおよびREMsの方向の左右差について、その神経機構を検討した。

対象・方法

4-16歳の正常小児6例、著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア(HPD)4例、Gilles de la Tourette症候群(GTS)7例に、島ら⁴⁾、瀬川⁵⁾の方法によりPSGを施行した。日本光電21チャンネル脳波計を用い、脳波3チャンネル(一側中心領と前頂部からの単極誘導および双極誘導)、水平眼球運動、頤筋筋電図、心電図、および呼吸の他両側胸鎖乳突筋、腹直筋、上腕二頭筋、前腕伸筋、大腿四頭筋、および前脛骨筋より表面筋電図を用い筋活動電位を記録した。紙送り速度1.5cm/秒、時定数は脳波0.3秒、眼球運動2秒(原波形)、0.03(速度波形)、筋電図は0.003秒、心電図は0.1、呼吸はDCとし、校正は50 μ V/5mmを基準とし、眼球運動は1/4倍、頤筋筋電図は4倍、心電図1/16倍、呼吸1/16倍とした。眼球運動のうち、原波形より仰角60°以上のものを急速眼球運動(REMs)とした。各骨格筋の筋活動を、一筋に限局し、持続0.5秒以下の筋攣縮(TM)、腹直筋を含み上下肢筋にわたる連続性の持続2秒以上の体動:粗体動(gross movement: GM)に分け、各々の睡眠段階1時間当りの出現数を算出、睡眠段階別出現率(パターン)を表わした。また、ment TM sREM/REMs、% TM in REMs burst、およびR/Lを求めた。体動パターンは今

回の検討には加えていないが、各症例の従来報告例のそれと対比、疾患特異性を検討、また治療による改善の指標とした。HPD 例には、1-Dopa の治療前後に、GTS 例のうち 2 例は、ドーパミン拮抗薬投与前後で記録し、対比検討した。

結 果

体動の睡眠段階別出現率、ment TM sREM/REMs は、正常児、HPD および GTS 症例とも、従来報告と同様の結果を示した。また、HPD 例では、治療後これらの異常は正常化した。

正常者には、REMs 群発時に同期出現する TM は認められなかったが、HPD 症例、GTS 症例とも、同期する TM が認められた。したがって、% TM in REMS burst は、正常児では、0、HPD 例は、0.8-7.8% (5.9 ± 3.4)、GTS 例は、2.6-6.8% (3.6 ± 1.7)であった。この値は HPD 例では、1-Dopa 後、3 例で減少したが、1 例では増加した。2 例の GTS 例では、ドーパミン拮抗薬投与後、% TM in REMS burst の減少を認めた。

正常者では、単位時間に出現する REMs 数は、著明な個体差を示したが、全例で右向きの REMs 数が多く、R/L は 1.26 ± 0.20 と、比較的一定の値を示した。これに対し、HPD 例では、0.84-0.95 (0.89 ± 0.10) と全例、正常範囲を下回り、左側向きの REMs が多い傾向を示した。GTS 例は、症例間の差が大であったが、0.93-1.22 (1.05 ± 0.11) と正常者に比し低値を示す傾向があった。HPD 例では、1-Dopa 使用後、3 例で R/L 比が上昇したが、他の 1 例では低下を示し、GTS では、治療前、正常範囲にあった 2 例は、ドーパミン拮抗薬投与後、R/L 比は、正常範囲以下に低下した。

考 案

睡眠中には、覚醒時に比し筋緊張が低下するが、その程度は睡眠段階により異なり、NREM 期に比して、sREM 期でより低下、さらに REMs 群発時には一層の低下をみる⁶⁾。これは、NREM 期での α -運動ニューロンの抑制に加えて、sREM では γ -運動ニューロンの抑制が加わり⁶⁾、REMs 群発時には、さらに単シナプス反射が、後シナプス性に抑制されるためとされている⁷⁾。また、REMs は、 α -運動ニューロンの過分極された状態にあるとされている⁸⁾。REMs の時間帯で REMs を伴わない時間帯には、TM が高頻度に認められるが、これは、過分極の状態からの脱分極であり⁷⁾、通常振巾の大きい活動として認められる。

今回の結果から、正常児では REMs 群発時には、TM が完全に抑制されていることを示し、 α -運動系に対する、単シナプス反射系を介しての抑制が、強力であることを示唆している。しかし、HPD および GTS では、この時間帯に TM が認められたことは、いかに考えるべきであろうか。

永田ら⁹⁾は、ノルアドレナリン(NA)の機能低下が示唆されるパーキンソン病純型寡動

型の症例で、% TM in REMs burst の30%以上の著明増大と、それが、NA の化学的前駆物質である、DOPS により改善したことから、REMs 群発時に同期する TM の出現に、NA 系の機能低下が関与している可能性を指摘した。

HPD は、1-Dopa により完全に、しかも、ほぼ永続的に症状の改善をみるジストニアであり、現在まで剖検例はないが、黒質線条件(NS)ドーパミン(DA)ニューロンの終末部に限局した機能的障害、おそらくは、同部でのチロジン水酸化酵素の低活性が原因と考えられている¹⁰⁾。一方、GTS は、近年、脳基底核の障害、特に、NS・DA 系の伝達亢進があることが予想され、PSG の検索から、線条体での後シナプス過敏症の存在が示唆されている¹¹⁾。

今回の検索では、HPD の一例を除くと、HPD および GTS とも、それぞれ、1-Dopa およびドーパミン拮抗薬により、% TM in REMs burst の低下が認められた。これは、後述するごとく、NS・DA 系が sREM 要素の駆動系と相反作用をもち、REMs および TM を抑制している可能性があり、この障害が、REMs 群発時に同期する TM の出現をもたらしたとも考えられる。しかし、これらの疾患で間接的に NA 系の変調が発現していることも否定できない。GTS では、カタプレスが有効なことから、薬理学的に NA の関与が示唆されている。

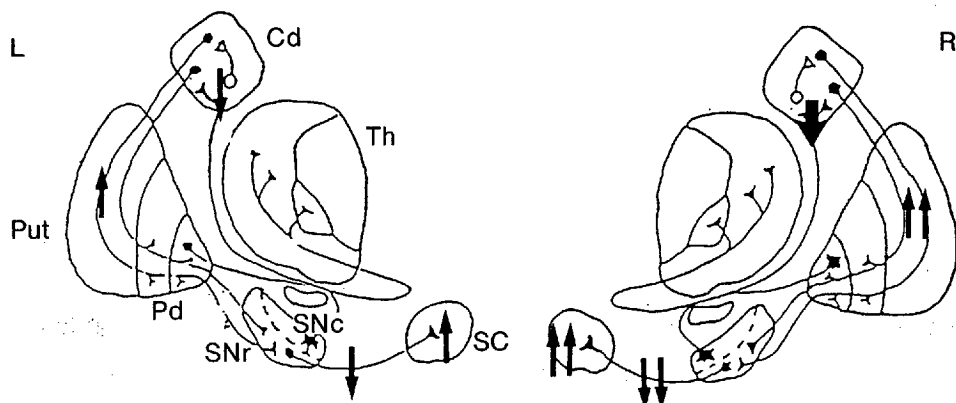
Hikosaka ら¹²⁾は、自発的衝動性眼球運動に、尾状核(線条体)－黒質網様部－上丘系が関与していることを明らかにした。HPD と GTS は、先に述べたごとく、この系を直接制御する NS・DA 系に異常がある。また、HPD では、臨床的に、左側優位であり、NS・DA 系の活性低下が、右側より著明であることが示唆される¹⁰⁾。一方、GTS では、側弯の向きから、同様に右側 NS・DA 系の活性の低下する例が多いが、後シナプス過敏症を伴う例と伴わない例があること、左側の活性低下を示す例、また、左右差の明らかでない例のあることも認められている¹³⁾。これらは HPD、GTS にみる R/L 比の低下、前者にみる治療後の改善を、尾状核－黒質網様部－上丘系が REMs の方向に関与することで説明可能なことを示唆している。この場合、NS・DA 系ニューロンは、線条体(尾状核)の GABA ニューロンに抑制的に働くと考えられ、これが、黒質網様部でシナプスを変え、別の GABA ニューロンを介し、上丘の衝動運動ニューロンへ伝えられる。したがって、NS・DA の活性の低下は、この二重抑制系を介し、上丘の衝動運動ニューロンに促通効果を与え、逆に、NS・DA ニューロンの活性の上昇は、抑制効果をもたらすと考えられる。線条体における後シナプス過敏症の存在は、NS・DA ニューロンの活性上昇と同じ効果をもつものといえる。この考えに従えば、右側の NS・DA ニューロンの活性が、より低下している HPD では、右側の上丘の衝動運動ニューロンが賦活されることになる。

REMs が、この随意的衝動運動に関与する線条体出力系に制御されるとすれば、HPD における左向き REMs の増加、1-Dopa による症状改善後の右向き優位への変化をよく説明

することができる(図1)。我々は、一側の脳基底核に器質的病変を有する症例の検討から、REMsが、この線条体出力系に関与していることを確かめることができています。これは、HPDに関する上記説明を支持するとともに、正常者では、NS・DA活性が右側優位であることを示唆している。

MODURATION OF REMs IN HEREDITARY PROGRESSIVE DYSTONIA WITH MARKED DIURNAL FLUCTUATION BEFORE AND AFTER L-DOPA
 Befor L-Dopa

Before L-Dopa



After L-Dopa

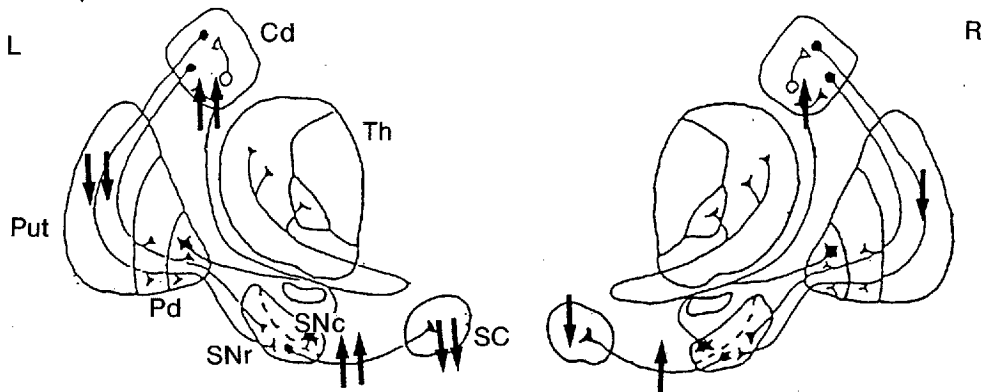


図1

我々はすでに、NS・DA ニューロンは、睡眠中の TM に促通的に働き、その数を増加させ、REMs には抑制的に働き、その数を減少させることを認め、この働きが、コリン作動性神経系と相反することを指摘している³⁾⁵⁾。正常者では、ment TM sREM/REMs は、 0.4 ± 0.2 の範囲にあり、この増減は、DA 系の活性の上昇、低下を示唆する。

頤筋筋放電が、NREM 期で持続し、sREM で消失することは、背側縫線核(DR)セロトニン(5HT)神経系と青斑核(LC)ノルアドレナリン(NA)系神経系が、NREM 期では活性を保っているが、sREM で、それが消失するため、これらと相反支配の関係にある、リコリン作動性神経系の活性が増すことによる²⁾。NREM の活性の低下は、DR-5HT 神経系と LC-NA 神経系の両者、あるいは一方の活性の低下を示唆している。

睡眠時無呼吸症の PSG には、共通して、NREM 期での頤筋筋放電の消失が認められる¹⁴⁾。これは DR-5HT、あるいは LC-NA の機能低下、特に後者の異常が疑われる。しかし、睡眠時無呼吸の PSG には、この他に、ment TM sREM/REMs の上昇、% TM in REMs burst の上昇、R/L の低下が認められた。これらは、二次的変化の可能性はあるが、NA 系以外の神経系の変調も加わることが示唆され、突然死に至るまでもなく、複数のモノアミン系脳内刺激伝達物質の変調が存在していることを予想させる。発達過程の脳において、モノアミン系神経系は、脳の機能的、形態的発達に重要な役割を有している。睡眠時無呼吸の存在を早期に見出すことは、小児の脳機能を正常に発達させるためにも重要である。

文 献

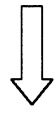
1. 瀬川昌也：症候性睡眠時無呼吸症例の終夜ポリグラフの検索からの考察。昭和62年度研究班報告書：39、1988
2. Sakai, K.: Central mechanism of paradoxical sleep. *Experimental Brain Research Suppl.* 8: 3, 1984
3. 瀬川昌也：睡眠中の体動—その神経学的意義。神経内科22：317、1985
4. 島史雄、今井寿正、瀬川昌也：不随意運動疾患の睡眠中の体動。臨床脳波16:229、1974
5. 瀬川昌也：睡眠。小児神経疾患診療ハンドブック 渡辺一功編、南江堂、東京、1988。p.191
6. Gassel, M. M. and Pompeiano, O.: Fusimotor function during sleep in unrestrained cats. An account of modulation of mechanically and electrically evoked monosynaptic reflexes. *Arch. Ital. Biol.* 103:347, 1965
7. Chase, M. H. and Morales, F. R.: Postsynaptic modulation of spinal cord motoneuron membrane potential during sleep. In *Brain Mechanism of Sleep.*, D. J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison, and P. L. Parmeggiani, eds. Raven Press, N. Y., 1985, p.45

8. Nakamura, Y., Goldberg, L. J., Chandler, S. H. and Chase, M. H.: Intracellular analysis of trigeminal motoneuron activity during sleep in the cat. *Science* 199:204, 1978
9. 永田映子 他：第13回日本脳波筋電図学会口演。1983、於奈良
10. 瀬川昌也：著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア。神経進歩 25：73、1981
11. 野村芳子：Gilles de la Tourette 症候群。神経進歩 29：265、1985
12. Hikosaka, O. and Wurtz, R. H.: Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra to superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 49:1285, 1983
13. 山下純正 他（未発表）
14. 瀬川昌也、坂上正道：乳児突然死症候群の病態。小児科の進歩 9、小児科学年鑑1989 掲載予定



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



我々は 1)、中枢性 2 例、閉塞性 1 例の症候性無呼吸を呈した 3 例に、PSG を施行、中枢型例では NREM 期での頤筋筋放電の消失、全例に、REM 期 (sREEM 期) の急速眼球運動 (REMs) 数に対する頤筋の持続 0,5 秒以下の筋放電、筋攣縮 (twitch movement: TM)、の比 (ment TMsREM/REMs) の低下、REMs 群発時 (1 秒未満の間隔で REMs が連続して出現している状態) に同期して出現する特定の筋の TM 数の sREM に出現するその筋の全 TMs 数に対する比、%TMinREMsburst の上昇を認めた。また水平性 REMs について、左方向に向く REMs 数に対する、右方向の REMs の比 (R/L) も、正常に比し低値であることを示した。これらは、治療あるいは経過により正常化した。これは、これらは、治療あるいは経過により正常化した。これは、これら睡眠要素を制御する神経系が、睡眠時無呼吸に関与していることを示唆する。このうち、NREM 期での頤筋筋放電消失の意義は、すでに、諸家により明らかにされており 2)、ment TMsREM/REMs の意義は、著者らが報告している 3)。今回は %TMinREMs burst および REMs の方向の左右差について、その神経機構を検討した。