

総 括

瀬川小児神経学クリニック

瀬川 昌也

乳児突然死症候群(SIDS)の病態の究明には、睡眠ポリグラフ(polysomnography: PSG)を用いて睡眠中の呼吸動態の異常、特徴を検索し、その異常がいかなる機序において発現するかを検討する必要がある。このためには、PSGの記録から、呼吸動態ばかりではなく、睡眠中に現われる諸要素を解析し、SIDS症例における睡眠機構の特徴を把握することが重要となる。

すなわち、睡眠を校正する諸要素は、それぞれ、固有の神経系に支配されており、その異常は、特定の神経系の異常を示唆するからである。しかし、この睡眠機構の全てが解明されているわけではなく、その解明は、睡眠機構の解明ばかりではなく、SIDSなど、睡眠機構に異常をもつ疾患の病態の解明につながる。

睡眠系からの呼吸中枢への影響を考えると、臨床例に認めた、NREM期での頤筋筋放電の消失および% TM in REMs burstの上昇、すなわち、ノルアドレナリン(NA)系神経系の障害が、いかにして、呼吸中枢の機能を障害するかを考える必要がある。REM期の頤筋筋放電の消失は、青斑核peri α より、延髄巨大細胞性網様核を経て下降するコリン作動性の神経系に支配されている¹⁾。またこの系がNREM期に作動しないことは、この系がNREM期に活性を増すNAおよびセロトニン(5HT)系神経系の抑制を受けるためと考えられている¹⁾。我々は、睡眠機構、特にREM期の筋および眼球運動系に関する神経機構を図1のごとくにまとめた。

GlennとDement²⁾はネコのREM期に後肢の伸筋および屈筋を支配する α 運動細胞に非相反的かつ持続的なシナプス後抑制機構が働くことを示し、Chaseら^{3), 4)}やPomperianiら^{5), 6)}は、それに延髄巨大細胞性網様核が関与していることを示している。森ら⁷⁾は延髄巨大細胞性網様核は腰・仙髄内でのその軸索側枝を分枝し、機能の異なる複数の伸筋・屈筋支配 α 運動細胞に対して、共通した抑制効果を誘発し、非相反的あるいは全汎的抑制機構として働くことを示した(図2)。これは運動における協調的抑制機構として歩行運動を停止させる。一方、脊髓の歩行中枢を促通的に刺激し、そのサーキットを回転させる上位中枢は、中脳ロコモーション野にあり、それは青斑核NA神経系とされている。また、末梢では、後肢から腰仙部歩行センターへの入力に関与していることが知られている⁸⁾。最近、森ら⁹⁾は、中脳歩行モデル動物について、筋緊張の保持、四つの肢歩行の遂行に、中脳レベルでのNaおよび5HTが促進的にはたらき、コリン作動性神経系が抑制的に作用することを示した。

図1 REM 期要素とその制御系

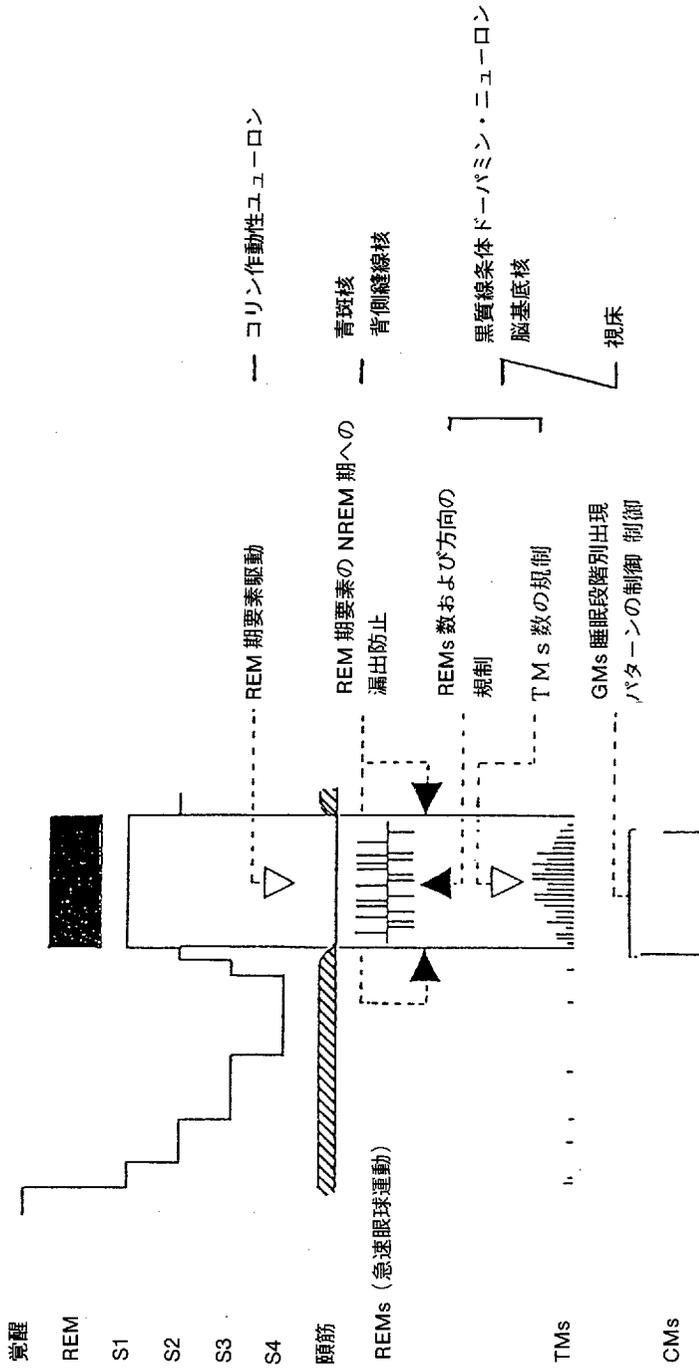
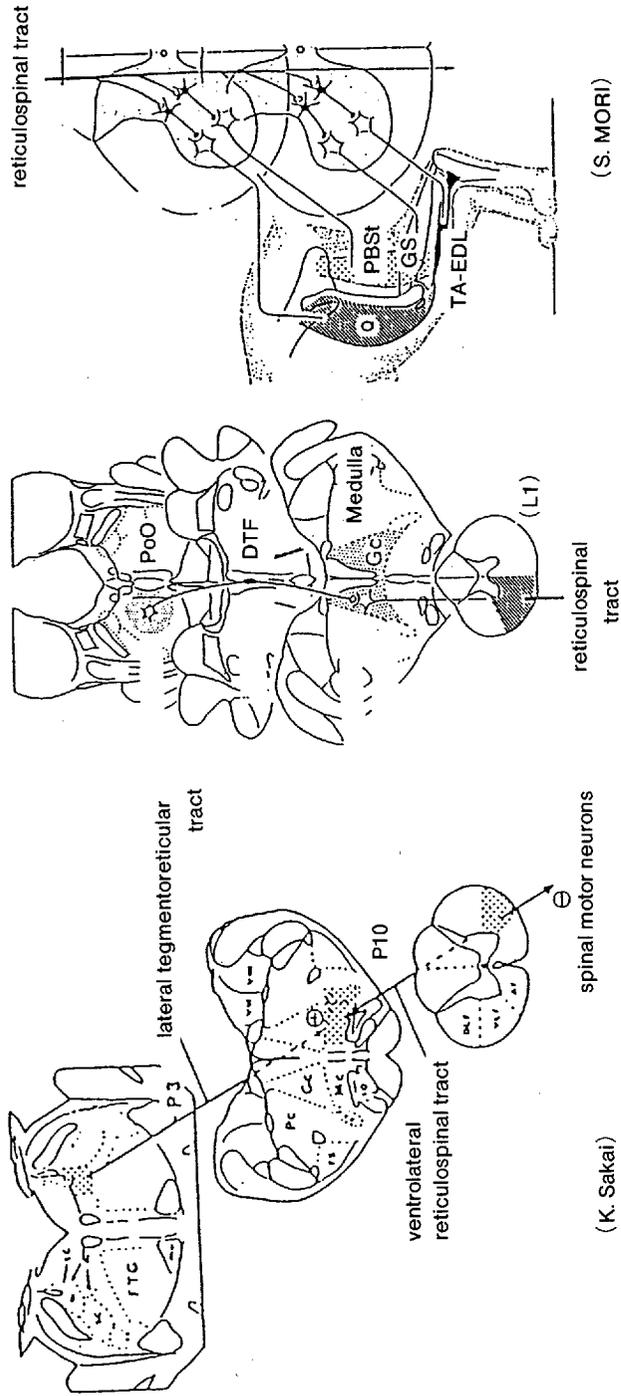


图 2 CENTRAL POSTURAL ATONIA MECHANISM IN MIDBRAIN • BRAINSTEM



(S. MORI)

spinal motor neurons

(K. Sakai)

規則性呼吸の維持に、下顎の持続的筋緊張が重要であることが指摘されている⁹⁾。呼吸中枢のリズムがNA系神経系の活性の低下および、REM期の筋緊張を低下させる機構により抑制されることは、呼吸中枢が、歩行系と類似の神経支配を受けていることを予想させる。江連らが解明した脳幹呼吸中枢のリズム形成機構にNA系の緊張性入力が入っているか否かは不明であるが、この研究班での研究成果からも機構上また病態上類似性が多い。今後、臨床令および基礎医学的研究によりこの機構を検討、解明することがSIDS病態の解明につながるものと考えられる。

神経系の発達過程で一個のニューロンは、その標的細胞と効果的な結合をするために、生理的細胞死とともに、不要なシナプスの退縮がおこる。これにより、ニューロンの標的細胞への支配がより正確となり、機能の発現をより効果的にする。このシナプスの選択的除去には、ニューロンからの強力な感覚入力が、臨界期に与えられる必要がある。¹⁰⁾

高嶋ら¹¹⁾の研究では、SIDS例で呼吸中枢への入力系のシナプスに生理的減少が認められなかった。一方、入力ニューロンの数、出力ニューロンの数は正常乳児と差がなかった。これは、臨界齢での呼吸中枢への入力が不十分であったことを予想させる。

呼吸中枢への入力系のシナプスの減少が生後1-2ヶ月に認められた。この月齢は、睡眠・覚醒リズム発現の臨界齢にあたり¹²⁾、また、REM期の諸要素は胎生40週までに完成するがNREM期で頤筋に持続的筋放電が認められるのは、胎生40週以後である¹²⁾。一方、生後早期の頤筋筋緊張維持機構を含むこれら睡眠要素の発達には環境要因が重要となる。これに5HT系およびNA系神経系が重要な役割をなしていることはよく知られている。さらに、我々は、この月齢での、これら睡眠要素の発達障害が後に、四つ這い歩行、上下肢強調運動の障害をもたらすことを認めている。

これらは、脳の発達過程に必要な入力、すなわち、適切な環境入力の欠如、または、それが適切な時期（臨界齢）に与えられない場合、あるいは、これら環境入力を受感する系（NA系あるいは5HT系）の障害が、生後1-4ヶ月を好発月齢とするSIDSの発症に関与している可能性を強く示唆している。

今後、臨床齢においては、生後1-4ヶ月を中心に睡眠要素の発達、および、発達過程での相互の関係の研究、基礎医学的には、呼吸中枢のmodulatorとしてのモノアミン系神経系、特にNA系の役割を、神経生理学的に、また、形態学的に研究することが、SIDSの病態の解明とともに、その発生子防につながるものと考えられる。

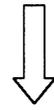
文 献

1. Sakai, K.: Central Mechanisms of Paradoxical Sleep. in Sleep Mechanism eds, A. Berbely and J. L. Valatx, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1984, pp.-18
2. 江連和久、真鍋 求、佐々木宏、大竹一嘉：延髄呼吸ニューロン間の相互作用と呼吸

- 異常に対する検討。昭和60年度厚生省心身障害研究「乳幼児突然死(SIDS)」に関する研究報告書、昭和61年3月、pp 120-125
3. Glenn, L. L. and Dement, W. C.: Membrane resistance and rhesbase of hind limb motoneuron during wakefulness and sleep. *J. Neurophysiol.* 46:1076-1088,
 4. Chase, M. H, Enomoto, S., Hiraba, K., Katoh, M., Nakamura, Y., Sahara, Y. and Taira, M.: Roll of medullary reticular neurons in the inhibition of Arigeminal motoneurons during active sleep. *Exp. Neurol.*, 84 : 364-373, 1984
 5. Chase, M. H., Morales, F. R., Boxer, P. A. Fung, S. J. and Soga, P. J.: Effect of the stimulation of the nucleus reticularis giants-cellularis of the membrane potential of cat lumbar motoneurons during sleep and wakefulness. *Brain Res.*, 386 : 237-244, 1986
 6. Romperiano, O. and Hoshino, K: Central control of posture, reciprocal discharge by two pontine neurone groups leading to postural suppression of decerebrate rigidity. *Brain Res.*, 116 : 131-138,1976
 7. Pomperiano, O: Cholinergic activation of reticular and vestibular mechanisms controlling posture and eye movements. in *Reticular Formation Revisited.* eds. J. A. Hobson and M. A. B. Bragier, Raven Press, N. Y., 1980, pp473-512
 8. 森 茂美、高草木薫、松山清治：脳幹から脊髄に下行する運動の非相反的・全汎的抑制神経機構。昭和62年度厚生省心身障害研究「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」研究報告書：182-188,1988
 9. Schlloon, M., O' Brein, M. H., Scholten, C. A., Prechtl, H. F. R.: Muscle activity and Postural behavior in newborn infants. *Neuropadiatrie*, 7 : 384-415, 1976
 10. Kandle, E. R.: Synapsae Formation, Trophic Interaction between Neurons, and The Development of Behavior. in *Principles of Neural Science 2nd Ed.* eds. E. R. kandel and J. H. Schwartz 1985, pp 743-756
 11. 高嶋幸男：乳幼児突然死症候群の脳幹の発達的变化－呼吸中枢の Golgi study－昭和57年度厚生省心身障害研究「乳幼児突然死(SIDS)に関する研究報告書：156-162,1983
 12. Parmelee, A. H. and Stern, E.: Development of Stages in Infants, in *Sleep and the Maturing Nervous system*, eds. C. D. Clemente, D. P. Purpura and F. E. Mayor, Academic Press, N. Y. and London. 1972, pp 199-228



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



総括

瀬川小児神経学クリニック

瀬川昌也

乳児突然死症候群(SIDS)の病態の究明には、睡眠ポリグラフ(polysomnography:PSG)を用いて睡眠中の呼吸動態の異常、特徴を検索し、その異常がいかなる機序において発現するかを検討する必要がある。このためには、PSGの記録から、呼吸動態ばかりではなく、睡眠中に現われる諸要素を解析し、SIDS症例における睡眠機構の特徴を把握することが重要となる。

すなわち、睡眠を校正する諸要素は、それぞれ、固有の神経系に支配されており、その異常は、特定の神経系の異常を示唆するからである。しかし、この睡眠機構の全てが解明されているわけではなく、その解明は、睡眠機構の解明ばかりではなく、SIDSなど、睡眠機構に異常をもつ疾患の病態の解明につながる。

睡眠系からの呼吸中枢への影響を考えると、臨床例に認めた、NREM期での頤筋筋放電の消失および $\%T_{\text{MinREMSburst}}$ の上昇、すなわち、ノルアドレナリン(NA)系神経系の障害が、いかにして、呼吸中枢の機能を障害するかを考える必要がある。REM期の頤筋筋放電の消失は、青斑核 peri より、延髄巨大細胞性網様核を経て下降するコリン作動性の神経系に支配されている¹⁾。またこの系がNREM期に作動しないことは、この系がNREM期に活性を増すNAおよびセロトニン(5HT)系神経系の抑制を受けるためと考えられている¹⁾。我々は、睡眠機構、特にREM期の筋および眼球運動系に関する神経機構を図1のごとくにまとめた。GlennとDement²⁾はネコのREM期に後肢の伸筋および屈筋を支配する運動細胞に非相反的かつ持続的なシナプス後抑制機構が働くことを示し、Chaseら³⁾、⁴⁾やPomperianiら⁵⁾、⁶⁾は、それに延髄巨大細胞性網様核が関与していることを示している。森ら⁷⁾は延髄巨大細胞性網様核は腰・仙髄内でのその軸索側枝を分枝し、機能の異なる複数の伸筋・屈筋支配運動細胞に対して、共通した抑制効果を誘発し、非相反的あるいは全汎的抑制機構として働くことを示した(図2)。これは運動における協調的抑制機構として歩行運動を停止させる。一方、脊髓の歩行中枢を促通的に刺激し、そのサーキットを回転させる上位中枢は、中脳口コモーション野にあり、それは青斑核NA神経系とされている。また、末梢では、後肢から腰仙部歩行センターへの入力に関与していることが知られている⁸⁾。最近、森ら⁹⁾は、中脳歩行モデル動物について、筋緊張の保持、四つの肢歩行の遂行に、中脳レベルでのNAおよび5HTが促進的にはたらき、コリン作動性神経系が抑制的に作用することを示した。