

睡眠時の自律神経活動

古池 保雄

(1) 睡眠時の呼吸障害

1) 睡眠時無呼吸との偶然の遭遇

1977年夏、周期的な過眠を主訴とする患者の受持になった。睡眠構築を検討すべく睡眠時 polysomnography (PSG) を行なう事とした。塩澤全司先生に指導いただき実施する事になったが、塩澤先生は「心電図や呼吸も同時にモニターする事は必須である」と言われ、予定していなかった多現象を記録する PSG となった。そして、その早朝に塩澤先生が「息がとまる！」と、仮眠中の私を起こしに来られた。これが、私と睡眠時無呼吸との偶然の遭遇であった。

さらにその後、意識低下時に無呼吸を呈していた患者が掛け声に応じて呼吸運動ができる Ondie's curse の臨床像を呈した脳幹脳炎を経験した。これは随意性呼吸運動と自動性呼吸運動の解離と解される現象である。

2) 神経症候学から見た睡眠時呼吸障害

1978年、フランス留学から日比野隆一先生が帰国された。帰国後の脳波セミナーで神経症候における、「逆」、「偽」、「解離」について講義された。この中で、歩行や呼吸運動における「随意性運動と自動性運動の解離現象」は睡眠時無呼吸を考える上で有力な指導理念となった。

そこから、随意性呼吸—錐体路系—その障害は筋萎縮性側索硬化症に代表される、自動性呼吸—中枢自律神経系—その障害は Shy-Drager 症候群に代表される、という仮説を立てた。

3) Shy-Drager 症候群と第一内科神経研究室

本邦に於ける Shy-Drager 症候群 (SDS) の報告は、名古屋大学医学部第一内科、高橋昭先生によってなされた。当時の第一内科第四研究室は SDS 研究の最先端研究室であった。高橋先生との共同研究プロジェクトがスタートした。

その結果、1978年に SDS における睡眠時呼吸障害について検討結果を報告した。そこでは、SDS には高頻度に睡眠時無呼吸の合併があり、また、罹患期

間が長くなるにつれて睡眠時無呼吸の type（閉塞型、中枢型、混合型）が多様化し、罹患期間に伴い睡眠時無呼吸時の血中酸素飽和度は低下することを明らかにした。また、REM 段階は平均 9.8%と減少していたことも示した。

当時発見した SDS の睡眠時呼吸障害は、今日では、本症候群の生命予後に関わる重要な症候として確立されている。

4) その後の展開

SDS の睡眠時呼吸障害の特徴として、睡眠時無呼吸を含め頻呼吸、呼吸周期の不規則さなど、その多様性を明らかとした。

また、SDS の上気道閉塞を MR にて画視化した。SDS に特徴的な所見は声帯の閉塞であり、この所見は閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）では見出されていない。この所見は Gerhardt 症候群として知られるものである。重要な所見は、SDS の上気道閉塞部位は声帯を含めた多数の部位に発生し、声帯のみでなく上気道開存に必要な神経機能障害が広汎に生じていることであった。この事は、上気道の筋緊張維持障害があるとした私たちの 1978 年代の予測を画視化して確認できた事を意味する。

(2) 睡眠時の血圧

1) 睡眠時血圧測定の契機

東名古屋病院に入院中の SDS の患者が夜間意識障害の発作を生じた。その原因を検討するために脳波などの検査依頼を担当医の向井栄一郎先生から受けた。数度の脳波検査はいずれも「正常範囲」の所見であり、てんかん性放電は認めなかった。一方で看護記録には「血圧 30mmHg」と異常な低血圧値が記載されていた。本例の原因を検討すべく、夜間血圧の正常変動を明らかにすることが必要となった。

2) 血圧の日内変動計測の歴史

夜間血圧の測定は Synder ら（1964）によって始められたと思われる。その後の研究から血圧には日内変動があり、睡眠によって血圧は低下し、REM 睡眠期には変動が大きく、NREM 睡眠期より高くなるといわれている。

夜間血圧測定が臨床の場に登場したのは携帯型連続測定装置が開発された 1979 年以降であり（Avionics 社、Spacelab 社）、1980 年代に入って盛んに利用されるようになった。この携帯型連続血圧測定装置の導入から得られた臨床的意義は夜間血圧の病態評価に関してであり、“non-dipper”（O’ Brien）の存在

が明らかにされたことであろう。

しかし、携帯型連続測定は PSG による睡眠段階の検討は必ずしも必要としないため、睡眠段階と血圧との関係に関する臨床研究は乏しかった。

このような背景の中、1980年、私たちは卓上据置型自動血圧計による夜間血圧の検討を開始した。

3) 睡眠時の血圧

a) 正常群

低血圧に関する検討が必要であったので、対象は20～30歳代の女性を中心に検討した。その結果、睡眠段階(I)+(II)の血圧値は $105.6 \pm 9.8 \text{mmHg}$ 、睡眠段階(III)+(IV)の血圧値は $102.6 \pm 8.3 \text{mmHg}$ 、睡眠段階 REM の血圧値は $108.6 \pm 10.4 \text{mmHg}$ となった。

また、夜間睡眠中の最低血圧は $96.0 \pm 7.9 \text{mmHg}$ となり、 $\text{mean} \pm 2\text{SD}$ の範囲は81～112mmHgとなった。

Staessenらの血圧日内変動に関するそれまでの22の研究報告—総計2638名—を対象にメタ解析の結果では、

24時間血圧平均値： $117/72 \text{mmHg}$ ($97/57 \sim 137/87 \text{mmHg}$)、平均昼間血圧値： $122/77 \text{mmHg}$ ($101/62 \sim 143/91 \text{mmHg}$)、平均夜間血圧値： $106/64 \text{mmHg}$ ($86/48 \sim 127/79 \text{mmHg}$)、の結果であった(括弧内： $\text{mean} \pm 2\text{SD}$)。

この報告から得られる夜間血圧の“正常範囲”は $86/48 \text{mmHg}$ 以上となり、私たちの結果に近い値を提示している。

b) Shy-Drager 症候群 (SDS) における夜間血圧

SDS の夜間血圧についての報告では睡眠段階間での有意差は認められなかった。SDS の夜間血圧の特徴はその変動が大きかったことである。正常群の夜間血圧の変動係数は 4.63mmHg であったのに比し、SDS の変動係数は 7.57mmHg と有意に大きい結果であった。

4) 「睡眠時失神」の提案

問題の発端となった SDS 例は夏、冬4回検査において、4回の検査ともに夜間 $50 \sim 60 \text{mmHg}$ の著明な低血圧が確認された。

延髄の孤束核の虚血性あるいは変性性病変下では、血圧の変動性が著しく大きくなることが知られている。このような場合、孤束核のみが選択的に障害されることは考えにくく、延髄に広がりをもつ病変が推定される。RVLM (rostral

ventrolateral medulla) の病変では平均血圧が 50mmHg 以下の低血圧状態をもたらすといわれる。このような中枢病変時には著明な低血圧と血圧変動とが特徴的となると予想される。

問題の SDS 症例の夜間意識障害の原因はてんかん性の病態ではなく、異常な低血圧に伴う「失神」と判断した。そして、この病態に対して「睡眠時失神」の呼称を提案した。

(3) 睡眠時の交感神経活動—「卒業研究」より

1) 卒業研究の背景

a) 睡眠時の筋交感神経活動 (MSNA : muscle sympathetic nerve activity)

睡眠に伴う MSNA の変化については、1990 年代前半期に集中して複数の報告がされた [Hornya, Mら (1991)、Okada, Hら (1991)、Somers, VKら (1993)、Shimizu, Tら (1994)]。これらの結果では MSNA の活動指標は NREM 期では睡眠段階が深くなるにつれて低下しており、脳波所見より人為的に分類された睡眠段階は生体の自律神経機能の変動にとっても意味をもつことが示された。REM 睡眠期については、覚醒時に近い値かあるいはそれ以上の値を呈しており、REM 睡眠期は特異な睡眠であることが改めて明らかにされた。

b) 睡眠時の皮膚交感神経活動 (SSNA : skin sympathetic nerve activity)

睡眠に伴う SSNA の変化については、Noll, Gら (1994)、Takeuchi, Sら (1994)、Kodama, Yら (1998) の報告がある。Noll, Gらの報告では SSNA は NREM 睡眠では睡眠深度に応じて低下傾向を示すものの有意差はなく、REM 睡眠では直前の第 II 段階より有意に増加する、としている。Kodama らは第 II 段階の SSNA は覚醒時に比して低下するが、徐波睡眠期では被験者の個人差が大きく、結論を与えていない。

2) 睡眠時の皮膚交感神経活動—効果器活動による検討

睡眠中の SSNA に関しては一致した結論が得られていないと思われ、私達は非侵襲的に効果器活動の評価から、その動態を検討した。

睡眠に伴い、体温は下降する。これには代謝率の低下による熱産生の低下と、発汗などによる熱放散の増加が主要因と考えられている。

睡眠中には体温調節能が変化する。実験から得られた結果では視床下部冷却に対する代謝率の亢進の程度は覚醒期>徐波睡眠期>REM 睡眠期といわれ、とくに REM 睡眠期は「体温調節の合目的性が失われている」時期とされている。

しかし、睡眠中の GSR (galvanic skin response)、皮膚血流収縮反応 (laser doppler 法) を検討した結果では REM 睡眠期の GSR 発生頻度は減少し、皮膚血流収縮反応の頻度は増加した。このことは REM 睡眠期では熱放散を抑制するように皮膚交感神経系が調節されていることを示唆する。NREM 睡眠から REM 睡眠期に移行する場合には脳代謝亢進に伴う脳温上昇を保証するため、熱放散抑制に向かって自己の自律神経系を積極的に調節している結果であることを示している。

(4) 大幸キャンパスにおける「睡眠医療」の展開

岡田保先生を中心とした精神科領域、私達神経内科領域の研究など名古屋大学医学部は睡眠医学・医療の展開において少なからぬ役割を果たしてきた。1998年、睡眠時無呼吸症候群の治療に CPAP が保健適応になった事を契機に、名古屋大学医学部保健学科と附属病院在宅管理医療部との共同で「いびき外来」を大幸医療センター内で開始した。2002年には名大病院の在宅管理医療部病棟にて、PSG の入院検査を開始した。分院が閉鎖された後は、「いびき外来」は呼吸器内科外来の一部として、PSG の入院検査は在宅管理医療部の改組に伴い、耳鼻科病棟にて継続させていただいた。2004年には睡眠学会認定医療機関に認定され、睡眠学会認定技師養成機関として認可された。このような睡眠医療の実践は、認定技師を目指したトレーニングに必要であったばかりでなく、多数の論文の完成にもつながり、博士課程の修了に重要な貢献を果たした。

(5) おわりに

あらためて、多くの先輩、同僚の御指導、御援助に、また院生、卒研究生の御協力に御礼申し上げます。

(元名古屋大学医学部教授、保健学科検査技術科学専攻、
名古屋大学名誉教授)