

症例報告

片側 Wallenberg 症候群により亜急性期に中枢性低換気をきたした 1 例

菅原恵梨子^{1)*} 齊藤 麻美¹⁾ 岡本 光生¹⁾
 田中 章景²⁾ 高橋 竜哉¹⁾

要旨：症例は 46 歳男性である。頭痛、嘔気を訴え脳 MRI で右延髄外側に右椎骨動脈解離による梗塞巣をみとめた。第 3 病日当院への転院時、右 Wallenberg 症候群を呈しており、誤嚥性肺炎をきたしていたものの意識清明であった。その後不穏となり第 9 病日に CO₂ ナルコーシスのため人工呼吸器管理となった。第 10 病日に抜管後も同様のエピソードがあり、気管切開が実施された。第 39 病日に人工呼吸器離脱した。画像上で梗塞巣の拡大はみとめなかった。本例同様に Wallenberg 症候群の亜急性期に中枢性低換気を呈するものは少ないながら報告されており、亜急性期をふくめ注意深いバイタルサイン観察が必要である。

(臨床神経 2014;54:303-307)

Key words：Wallenberg 症候群，片側延髄外側症候群，亜急性期呼吸不全，中枢性低換気，椎骨動脈解離

はじめに

片側 Wallenberg 症候群では低頻度ながらも、覚醒時の自発呼吸が保たれ呼吸困難などの自覚症状に乏しく、睡眠時に自律呼吸の障害が顕在化し中枢性の呼吸抑制をきたす例がある^{1)~14)}。物語に擬えて Ondine の呪い (Ondine's curse) といわれることもある¹⁵⁾。片側延髄梗塞による急性期中枢性低換気の報告は散見されるが、亜急性期呼吸抑制の報告は少ない^{11)~14)}。今回椎骨動脈解離による片側 Wallenberg 症候群のため、第 9 病日に中枢性低換気をきたし人工呼吸器管理となった。その後もとくに睡眠時の呼吸不全エピソードをくりかえした中年男性の症例を経験したので報告する。急性期のみならず亜急性期 Wallenberg 症候群でも中枢性低換気が生じうる点、呼吸停止により致命的となる可能性もあった点、自覚症状に乏しく当初中枢性呼吸抑制をおこしていると気付くのが困難であった点など、示唆的な症例と考える。Wallenberg 症候群の患者では球麻痺による誤嚥性肺炎のため生じる呼吸障害のみならず、中枢性低換気の可能性も考慮することが必要である。

症 例

症例：46 歳、男性

主訴：眩暈、嚥下障害、後頭部痛、発熱

既往歴：糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年 7 月某日、頭痛、眩暈を主訴に前医を受診し脳 MRI で右延髄外側に梗塞巣をみとめ、脳梗塞 (右 Wallenberg 症候群) と診断され入院となった。第 3 病日に加療目的で当院へ転院した。

入院時現症：血圧 124/66 mmHg、脈拍 93 回/分・整、体温 38.5℃、SpO₂ 93% (1 l 鼻カヌー)、肺音清で呼吸リズム正常。右側頭部～後頭部痛を訴えていた。

神経学的所見：意識清明、瞳孔 2.5/2.5 mm、対光反射正常。眼瞼下垂なく右眼外斜位、時計回りの回旋性自発眼振、右顔面痛覚低下、軽度右顔面麻痺 (右額しわ寄せ不良)、右軟口蓋挙上不良、右カーテン徴候陽性、構音障害、嘔声、嚥下障害がみられたが、舌偏倚はみとめなかった。運動麻痺はなく下肢腱反射低下。右上下肢の軽度運動失調と左上下肢の温痛覚低下をみとめた。

検査所見：血液検査では WBC 19,400/μl、血糖 197 mg/dl、HbA1c (NGSP) 8.1%、プロカルシトニン 0.116 ng/ml、CRP 15.16 mg/dl と炎症反応が高値で糖尿病をみとめた。血液ガス分析では pH 7.41、PCO₂ 44 Torr、PO₂ 146 Torr (3 l 鼻カヌー) と軽度の CO₂ 上昇のみであった。胸部レントゲンで浸潤影はなく、心電図正常。脳 CT で両側椎骨動脈石灰化がめだった。脳 MRI では、右延髄外側からやや腹側に広がる領域に拡散強調画像で高信号域をみとめた。右椎骨動脈は MRA で血管内腔の血流は確認できなかったが、BPAS (basi-parallel anatomic scanning) で右椎骨動脈は紡錘状に拡張した後に細く描出されており、右椎骨動脈解離による右 Wallenberg 症候群が考えられた (Fig. 1)。

入院後経過：第 3 病日に喀痰による窒息で一過性に SpO₂

*Corresponding author: 国立病院機構横浜医療センター神経内科 [〒 245-8575 横浜市戸塚区原宿 3-60-2]

¹⁾ 国立病院機構横浜医療センター神経内科

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

(受付日：2013 年 4 月 26 日)

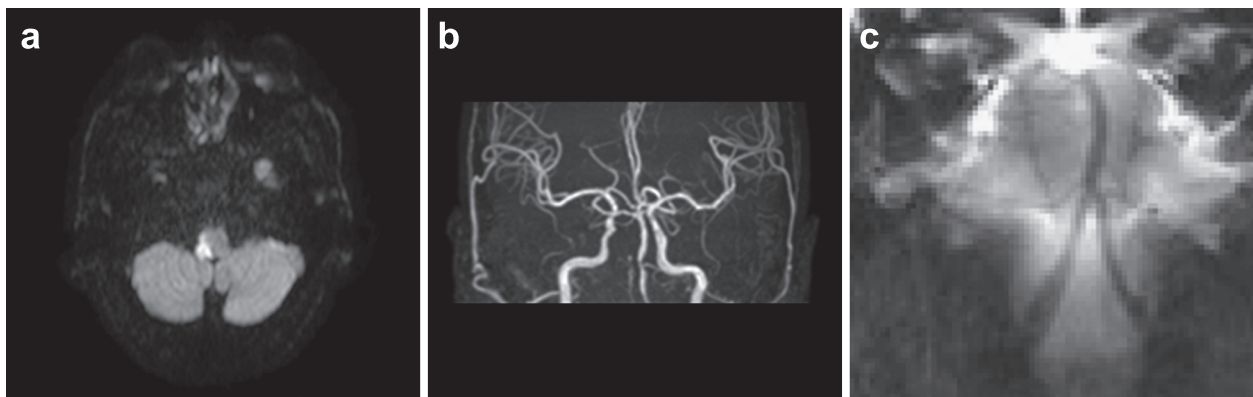


Fig. 1 MR image obtained on day 3 of the illness.

a) Diffusion-weighted image (DWI), (axial. 1.5 T ; TR 2,530.83 msec, TE 69 ms) shows a high-intensity area at the right dorsolateral medulla oblongata. b) MR angiography (MRA) (1.5 T ; TR 23 msec, TE 6.91 ms) does not detect the right vertebral artery blood flow. c) Basi-parallel anatomical scanning (BPAS) (coronal. 1.5 T ; TR 10,000 msec, TE 500 ms) shows the outer diameter of distal right vertebral artery is smaller compared to that of adjacent enlarged vessel. These findings indicate the dissection of right vertebral artery.

60%まで低下した。吸引で酸素化は改善した。誤嚥性肺炎に対して抗菌薬投与を開始し、症状が改善したため第6病日に中止した。第7病日の耳鼻科診察で右声帯は半正中位で固定していた。第8病日に不穏・不眠となり胃管抜去などのためチアブリド・ハロペリドールを開始した。自覚的呼吸困難の訴えはなかった。

第9病日に再度発熱、酸素化の低下をみとめ、肺炎再発と考え抗菌薬を開始した。同日15時過ぎに突然SpO₂ 60%台となった。酸素流量を増加させるとSpO₂は一過性に90%台に回復したが、数分後に意識レベルが低下した。血液ガス分析ではpH 7.32, PCO₂ 70 Torr, PO₂ 117 Torr (リザーバマスク6l下)と高二酸化炭素血症をみとめた。その後呼吸停止、徐脈となり気管挿管をおこなった。脳MRIでくも膜下出血および梗塞巣の拡大がないことを確認し、人工呼吸器管理となった。胸部CTで明らかな肺炎像はみとめられず、人工呼吸器管理開始後意識清明となった。その後も鎮静薬を増量すると容易に自発呼吸が抑制された。第10病日に抜管したが、pH 7.36, PCO₂ 91 Torr, PO₂ 91 Torrと高二酸化炭素血症は持続していた。第14病日に意識清明ではあるものの、再度低酸素、高二酸化炭素血症が出現し、発熱もともなったため抗菌薬を再開した。第15病日明け方に意識レベルがJCS II-10に低下し、SpO₂も70%と低下した。さらにSpO₂ 50%台まで低下したため再度気管挿管をおこない、人工呼吸器管理となった。血液ガス分析ではPCO₂ 66 Torrと二酸化炭素の貯留がみられた。第16病日に気管切開を施行し、第17病日に呼吸器設定をSIMVからCPAPに変更すると分時換気量低下、無呼吸アラームが頻回にみられた。BIPAPモードに変更し、第28病日から日中の呼吸器離脱をおこない、第39病日より終日人工呼吸器を離脱した。睡眠時SpO₂が最低74%まで低下し無呼吸が20~60秒程度あったが、自然経過でSpO₂ 90%台後半まで上昇した。

経過中徐々に無呼吸の持続時間は短くなっていった。第44病日の耳鼻科診察では右声帯の半固定位は不変であった。嚥下造影検査を実施したところ、明らかな誤嚥はなかったが嚥下反射、咽頭収縮の減弱があり、右優位の通過のため左梨状窩への食物残留が多く、複数回嚥下すると徐々に咽頭残留物が増大した。翌日から経管栄養と併用しペースト食+全粥での経口摂取訓練を開始した。第51病日には全量経口摂取可能となった。身体機能としては歩行器、監視歩行レベルであり、スピーチカニューレのまま、第53病日にリハビリテーション目的で転院となった。転院までの動脈血中PCO₂の結果を時系列で示す(Fig. 2)。なお転院先で第63病日にスピーチカニューレは抜去された。退院時には夜間の酸素化低下もみられず、自立歩行可能となっていた。

考 察

本症例患者は片側Wallenberg症候群の亜急性期に中枢性低換気をきたし、二酸化炭素貯留による意識障害をきたしたと考えられる。文献的にWallenberg症候群の呼吸抑制について考察する。

脳幹呼吸中枢は3つ存在する。まず①背側呼吸中枢(dorsal respiratory group; DRG)は延髄の孤束核の腹外側にあり、吸気ニューロンからなる。次に②腹側呼吸中枢(ventral respiratory group; VRG)は吸気、呼気ニューロン両方からなる。顔面神経核の直下から頸髄C1レベルまで縦長で柱状の核集合体であり、4領域に分けられる。上から順に、a. Böttinger complex: 呼気ニューロンをふくむ、b. pre-Böttinger complex: 呼吸のリズムを生成するペースメーカーとして働く、c. 吻側VRG: 疑核の腹側にあり、延髄脊髄の吸気ニューロンをふくむ、d. 尾側VRG: 延髄脊髄の呼気ニューロンをふくむ、と並んでいる。最後に③parabrachial/Kölliker-Fuse complex: 橋の吻側

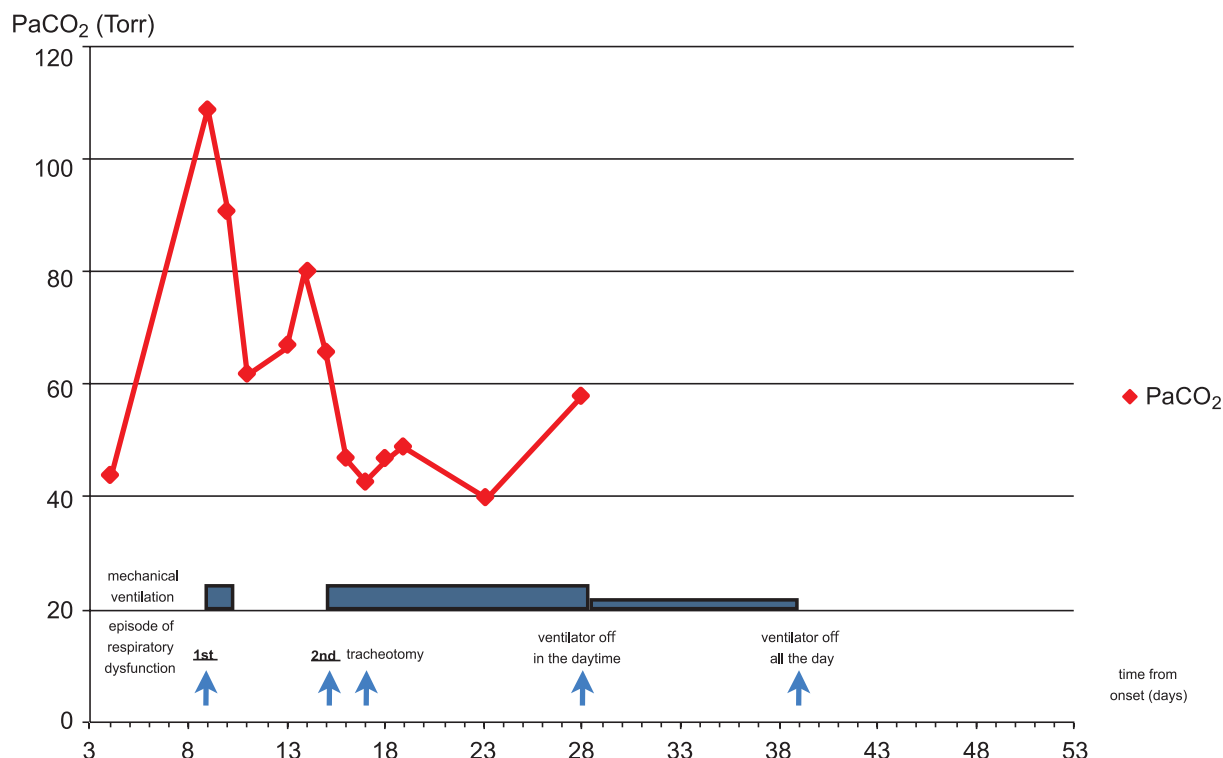


Fig. 2 Time course of respiratory dysfunction and degree of PaCO₂.

The vertical axis represents PaCO₂ (Torr) and the horizontal axis shows the time from onset (days). Red lines and dots display a change of his PaCO₂. Gray boxes show the period when the patient was under mechanical ventilation. Low box means that he could be weaned from mechanical ventilation in the daytime. Blue arrows indicate episodes of respiratory dysfunction ("1st" means first episode of CO₂ narcosis), the time of tracheotomy, mechanical ventilator off in the daytime, and ventilator off all day, respectively.

背外側に位置する呼吸中枢で、呼気、吸気の on off の切りかえに参与する。以上 3 グループである^{14)16)~18)}。これら呼吸ニューロンは両側に 1 群ずつあり、障害されると呼吸リズム障害、睡眠時無呼吸、低換気をきたす。

呼吸には随意呼吸 (voluntary breathing) と自律呼吸 (automatic breathing) の 2 種類あることが知られている。錐体路 (皮質脊髄路) と DRG が障害されると随意呼吸のみ、pre-Bötzinger complex を中心とする VRG の障害では自律呼吸のみが障害される¹⁴⁾。中枢性呼吸抑制 (自律呼吸の障害) は、錐体路が保たれているため覚醒時の随意呼吸には問題なく一般に自覚症状はないが、軽いチアノーゼをおこすことがある。一方で、睡眠時には自律呼吸不十分のため低酸素となり、死亡しうる重篤な病態である。片側・両側性の脳幹梗塞、出血、脳炎 (腫瘍もしくはリステリアなど感染性)、Leigh 脳症 (ミトコンドリア異常による下位脳幹の破壊性変化)、下位脳幹の Duret 出血などが原因で生じる¹⁸⁾。

本症例では嚥下障害が強く、脳 MRI でも通常の後下小脳動脈でおこる Wallenberg 症候群より梗塞範囲が腹側に広がっていた。右疑核を中心とした VRG に障害がおよんだことで自律呼吸のペースングに障害がおこり、睡眠時の呼吸停止をきたしたと考えられる。第 9 病日は前日不眠のため日中傾眠

状態時に、第 14 病日は朝方睡眠時に CO₂ ナルコーシスが生じている。終夜ポリソムノグラフィは実施していないものの、抜管後も睡眠時無呼吸のエピソードがあり最大無呼吸は 1 分間、SpO₂ 74% まで低下した。日中覚醒時に呼吸器離脱を試した際には低換気・無呼吸発作はみとめなかった。随意呼吸が比較的保たれているため覚醒時に明らかでなかった呼吸障害が、睡眠時の自律呼吸障害が強いことにより顕在化し急変したと考えれば説明がつく。自律呼吸の障害は可逆性であったため、最終的に人工呼吸器を離脱できたと考えられる。過去にも高齢者で嚥下障害をともなう Wallenberg 症候群と呼吸不全の関係について報告されている⁷⁾。本例は 46 歳と既報告と比較し若年であり、年齢にかかわらず呼吸不全はおこる可能性がある。

片側 Wallenberg 症候群で中枢性の呼吸調節障害がみられる症例は、検索しえた範囲内では 10 数件のみである。呼吸中枢からの出力線維が延髄で交差したあと脊髄の両側に下降するため、片側性延髄梗塞でも呼吸抑制をきたすものと考えられている⁴⁾。他の仮説として健側の代償能力が不十分、潜在的な呼吸調節異常の存在、健側の無症候性病変の存在、急性期の浮腫による健側への影響⁶⁾などが想定されているが、詳細は不明である。一方では、両側延髄梗塞であっても呼吸

Table 1 A summary of reported cases, which exhibited central respiratory dysfunction in subacute phase of Wallenberg's syndrome.

	Iwasaki 2001 ¹¹⁾	Oya 2001 ¹²⁾	Lassman 2005 ¹³⁾	Mendoza 2013 ¹⁴⁾	our case 2013
age, sex	78, male	68, male	70, female	60, male	46, male
culprit artery	vertebral artery(VA)	n.d.	VA	VA	VA
mechanism of infarct	atherothrombosis	microembolism	atherothrombosis	dissection	dissection
respiratory dysfunction	7 days	38 days	about 3 months	10 days	9 days
subjective dyspnea	—	—	n.d.	n.d.	—
enlargement of lesion	n.d.	—	n.d.	—	—
ventilator weaning	43 days	40 days	never; died after 11 months	4 months	39 days
dysphagia	+	+	+	+	+

“n.d.” indicates “not described” in the paper. The rows of “respiratory dysfunction” and “ventilator weaning” represent time from onset to the event.

調節機能が保たれるばあいもある。

文献的には発症数時間～数日以内の急性期に中枢性呼吸抑制がおこることが多く、それ以降の出現は比較的まれである。亜急性期以降の Wallenberg 症候群による中枢性低換気は、岩崎ら（2001 年）が第 7 病日¹¹⁾、Oya ら（2001 年）が第 38 病日¹²⁾、Lassman ら（2005 年）が 3 ヶ月目¹³⁾、Mendoza らが第 10 病日¹⁴⁾にきたたと報告している（Table 1）。本例では第 9 病日に呼吸自動調節能障害が生じた。亜急性期以降に呼吸抑制がおこる機序は現在のところ不明であり、二次性の神経変性、アポトーシス、呼吸に関係するシナプス相互連結の異常な可塑性などにより遅発性に中枢性呼吸抑制がおこるとの仮説がみられる¹⁴⁾。

Wallenberg 症候群で亜急性期に中枢性低換気から呼吸停止をきたした中年男性例を経験した。片側の Wallenberg 症候群で中枢性呼吸抑制をきたす頻度は高くない。一般的には急性期に生じることが多いが、遅発性にもおこり致死的となりうる点は注意を要する。とくに覚醒時には呼吸困難感などの自覚症状に乏しいため、比較的若年であっても患者の傾眠、不穏時は呼吸障害の可能性を考えるなど、亜急性期をふくめ注意深い心電図、酸素飽和度モニタリングが必要である。

本報告の要旨は、第 202 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Levin BE, Margolis G. Acute failure of automatic respirations secondary to a unilateral brainstem infarct. *Ann Neurol* 1977; 1:583-586.
- Askenasy JJ, Goldhammer I. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke* 1988;19:637-639.
- 橋本洋一郎, 渡辺 進, 田中不二穂ら. 延髄外側症候群を呈し失調性呼吸から呼吸停止をきたした延髄梗塞の 1 例. *臨床神経* 1989;29:1017-1022.
- Bogousslavsky J, Khurana R, Deruaz JP, et al. Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann Neurol* 1990;28:668-673.
- 竹原美佐, 石川勝憲, 弘井 正ら. 中枢性無呼吸を伴った片側延髄背外側梗塞の 1 例. *臨床神経* 1992;32:511-515.
- 高畠 望, 鈴木明文. 中枢性無呼吸を呈した椎骨動脈解離に伴う一側延髄外側梗塞の 1 例. *脳卒中* 2005;27:317-321.
- 新井憲俊, 大淵麻衣子, 松久顕之ら. 呼吸障害を呈した延髄外側梗塞の 2 例. *臨床神経* 2008;48:343-346.
- 福島隆男, 石川紗織, 牧野邦比古ら. 中枢性呼吸障害が遷延した片側延髄梗塞の 1 例. *脳卒中* 2012;34:255-259.
- Terao S, Miura N, Osano Y, et al. Rapidly progressive fatal respiratory failure (Ondine's curse) in the lateral medullary syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:41-44.
- Pedroso JL, Baiense RF, Scalzaretto AP, et al. Ondine's curse after brainstem infarction. *Neurol India* 2009;57:206-207.
- 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志ら. 延髄外側症候群を呈し呼吸不全を繰り返した延髄梗塞の 1 治療例. *神経治療* 2001;18:297-300.
- Oya S, Tsutsumi K, Yonekura I, et al. Delayed central respiratory dysfunction after Wallenberg's syndrome—case report—. *Neurol Med Chir* 2001;41:502-504.
- Lassman AB, Mayer SA. Paroxysmal apnea and vasomotor instability following medullary infarction. *Arch Neurol* 2005; 62:1286-1288.
- Mendoza M, Latorre JG. Pearls and oysters: reversible Ondine's curse in a case of lateral medullary infarction. *Neurology* 2013;80:e13-16.
- Fishman LS, Samson JH, Sperling DR. Primary alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Am J Dis Child* 1965;110:155-161.
- Benarroch EE. Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications. *Neurology* 2007;68:2140-2143.
- Emmanuel C, Francois V. Respiratory dysfunction. In: Louis RC, Jan van G, editors. *Stroke syndromes*. Third Edition, New York: Cambridge University Press; 2012. p. 319-320.
- Allan HR, Martin AS. Adams and Victor's Principles of Neurology. ninth edition, United States of America: McGraw-Hill Companies; 2009. p. 527-529.

Abstract**Central respiratory failure occurred in the subacute phase of unilateral Wallenberg's syndrome: a case report**

Eriko Sugawara, M.D.¹⁾, Asami Saito, M.D.¹⁾, Mitsuo Okamoto, M.D.¹⁾,
Fumiaki Tanaka, M.D., Ph.D.²⁾ and Tatsuya Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center

²⁾Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 46-year-old man developed central respiratory failure in the subacute phase of unilateral lateral medullary infarction. He complained of sudden headache and nausea at first. Neurological examination revealed Wallenberg's syndrome. Acute right lateral medullary infarction caused by the dissecting right vertebral artery was identified by magnetic resonance images. He was transferred to our hospital on the 3rd day after the onset. He was alert and conscious on admission, and became restless gradually later. He was intubated for sudden respiratory failure on the 9th day. Blood gas analysis showed hypercapnia and hypoxia. Central respiratory failure was indicated by the fact that various examinations showed no change of his infarction, no subarachnoid hemorrhage, or no worsening of pneumonia. Ventilatory support was required for a month because of repetitive CO₂ narcosis. He was weaned from the ventilator on the 39th day. Only a few reports are available on central respiratory failure associated with the subacute phase of unilateral medullary infarction. Delayed central respiratory failure may be lethal. Careful observation is required on the subacute phase of Wallenberg's syndrome.

(Clin Neurol 2014;54:303-307)

Key words: Wallenberg's syndrome, unilateral lateral medullary syndrome, subacute respiratory failure, central respiratory failure, vertebral artery dissection
