

SIDS患児の中樞性呼吸循環調節に関する研究

(分担研究：乳幼児突然死症候群 (SIDS) のリスク軽減に関する検討)

研究協力者： 高嶋幸男¹

共同研究者： 小保内俊雅¹ 吉村正博² 中村俊彦²

要旨：中樞性呼吸循環調節に関与するカテコラミン作動性神経細胞について、乳幼児突然死症候群 (SIDS) 患児の脳幹部において脳幹gliosisとの関係を検索した。カテコラミン合成酵素である tyrosine hydroxylase (TH) に対する抗体、および、反応性アストロサイトの指標となる抗glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体を用いた。中脳では黒質 (SN)、橋では青斑核 (LC)、延髄では迷走神経背側核 (DNV) および網様体腹外側浅在野 (ARSVL) を検索した。TH抗体に対する反応性は、SIDS群ではDNVおよびARSVLで対照に比べて著明に低下していた。しかし、SNおよびLCでは有意差は認めなかった。また、THへの反応性が低下している症例では、反応性の低下していない症例に比べて低下している神経核で、GFAP陽性gliaの増加が認められた。これらの所見は、SIDSの呼吸循環調節機構に関与する神経核群の異常を示唆し、さらに、これが脳幹gliosisを伴っていることより、慢性低酸素性もしくは虚血にも関連していることが考えらる。

見出し語：乳幼児突然死症候群、免疫組織化学、

(catecholaminergic neuron、 tyrosine hydroxylase、 astorogliosis、

緒言

乳幼児突然死症候群 (SIDS) は1歳以下の乳幼児の主要死亡原因である。しかしその発症機異常や、睡眠中の呼吸調節の異常が突然死発症に関与していることが指摘されている。薬理学的方法や画像診断的方法を用いて、延髄における monoaminergic system またはその受容体の異常を指摘する研究結果も見られる。これらより脳幹の神経調節機構の未熟性や障害が

突然死発症の危険因子であると考えられている。

そこで、これらの機能的異常を神経伝達機構を検索することにより検討する必要がある。とりわけ、中樞性呼吸循環調節機構に関与する機構の検討が必要である。

Adrenaline, noradrenaline神経は中樞性呼吸循環調節に関与していることが示唆されている。そこで、本研究ではcatecholaminergic neuronのについて免疫組織化学的方法を用い

1. 国立精神神経センター疾病研究第2部

2. 東京監察医務院

検索をする。検索にはadrenaline, noradrenaline およびdopamine 生合成の律速酵素で、catecholaminergic neuronの特異的標識酵素であるTHをmarkerとした。

対象方法

対象は突然死亡し臨床的にも病理学的にも直接的死亡原因が同定されなかった22例とした。年齢は生後18時間から8ヵ月であった。対照は、年齢がほぼ一致し突然死亡し原因の明らかな13例とした。またいずれも死後24時間以内に解剖された患者を対象にした。死後から剖検までの時間に、両群で有為な差はなかった。脳は剖検にて取り出された後、速やかにホルマリンにて固定されパラフィン包埋されたものを、4 μ mの厚さに切り出し、大脳半球、基底核、視床、小脳、脳幹部において神経病理学的検索を行った。その後、中脳では上丘と下丘の間中部のレベル、橋では滑車神経交叉のレベル、延髄では下オリーブの中央のレベルを連続切片に切り出し、H-E染色、K-B染色を行った。さらに、免疫染色として抗TH抗体、抗GFAP抗体を用いstreptavidin-biotin methodを用いて染色した。TH-immunoreactivityを中脳では黒質(SN)、橋では青斑核(LC)、延髄では迷走神経背側核(DNV)および網様体覆外側浅在野(ARSVL)を観察し、TH-immunoreactivityに関してはその陽性細胞の密度を弱陽性、陽性、強陽性の3段階に分類した。また、GFAP陽性gliaに関しては、それぞれの神経核における陽性gliaの数を $625 \times 10^2 \mu\text{m}^2$ 毎に3視野計測しその平均をとった。統計学的検討には、chi-square testおよびstudent-t testを用いた。

結果

1. TH-immunoreactivity

TH-immunoreactive neuronは、中脳で中脳中心灰白質およびSN、橋ではLC、group A7, A4で、延髄ではDNV, ARSVLで認められた。

SIDS群と対照群との比較検討の結果はTable 1で示す。SIDS群では、SNで陽性および強陽性を示したのは、22例中18例(81.8%)、LCでは9例(40.9%)、DNVでは5例(22.7%)、ARSVLでは8例(36.3%)であった。一方対照群では、SNでは13例中12例(92.3%)、LCでは9(62.9%)、DNVでは10例(76.9%) ARSVLでは全例陽性以上のimmunoreactivityを示した。統計学的検討では、SIDS群においてDNVおよびARSVLで有為にimmunoreactivityの低下を認めた。

2. GFAP陽性gliaとTH-immunoreactivityの関係

SIDSと対照群との比較では、GFAP陽性gliaは全ての神経核において増加していた。特にDNV ARSVLで著明に増加していた。さらに、SIDS群において、GFAP陽性gliaとTH-immunoreactivityの間には明らかな関係が認められた。SIDS群のARSVLにおいてTH-immunoreactivityが弱陽性であった症例では、延髄網様体におけるGFAP陽性gliaの数はTH-immunoreactivityが陽性であった症例より有意に増加していた。また、DNVにおいても統計学的に有意差は認められなかったが同様の傾向がみられた。

考察

この研究においてはcatecholaminergic neuronのを検索するのにTHを指標として用いた。THはcatecholaminergic neuronに特異的な標識酵素である。THの活性はcatecholamineの活性を反映している。catecholamine合成の

調節には2つの機序が存在している。(1) TH 酵素の全体の量は変化せず、活性型THの量が増加することによってcatecholamine合成の調節を行うもので、これは急性に起こる反応であり数日間で影響は消失する。(2) TH酵素全体量が変化するもので、5~7日のうちに反応が始まり、数ヵ月の間この反応は持続する。TH-immunoreactivityはTH酵素の全体量を反映するもので、活性型THのみを反映するものではない。従って、今回の検討の結果は、突然死発症の数ヵ月前からのcatecholaminergic neuronの変化を観ているものと考えられる。

今回の検討での最も重要な結果は、DNVおよびARSVLで有意にTH-immunoreactivityが低下しており、一方SNおよびLCではTH-immunoreactivityは有意な変化を認めなかった。TH-immunoreactivityはadrenergic, noradrenergic neuronで低下を示し、dopaminergic neuronでは変化が認められなかった。ARSVLからの投射線維は頸髄と胸髄の呼吸筋支配運動神経および自律神経節前神経に投射し、中枢性の呼吸調節、および圧受容体、化学受容体からの情報をモニターしていること

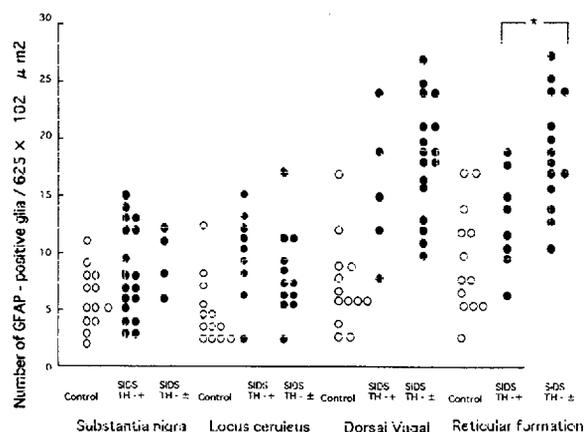
がいられている。

以上より、TH-immunoreactivityの低下している神経核はいずれも呼吸循環調節に関わっていると考えられている。

さらに、この変化が gliosis を伴っている。この gliosis の原因は同定できないが、その仮説として、TH-immunoreactivity の低下により呼吸循環調節機構に障害が起り、低酸素性もしくは虚血状態が惹起され、このために gliosis が招来されたのか、または gliosis が招来されるなんらかのできごと、例えば低酸素もしくは虚血状態がこれら catecholaminergic neuron に変化をもたらしたなどが考えられる。

この研究において、SIDS 患児の脳幹部における adrenergic, noradrenergic neuron の TH-immunoreactivity の低下が認められた。そして、この異常を示した神経核はいずれも呼吸循環調節に関与していると考えられた。また、この変化は gliosis をともなっていた。このことより、突然死発症に先だって慢性的な低酸素、虚血の状態体があったことが考えられ、また、この catecholaminergic neuron の変化が突然死発症に関与した可能性が考えられた。

Reciprocal relationship between TH-immunoreactivity and GFAP-positive glia in the brainstem.



Comparison of TH-immunoreactivity in the Brainstem between SIDS and Control.

	Subst. nigra			Locus coeruleus			Dorsal vagal			ARSVL		
	±	+	++	±	+	++	±	+	++	±	+	++
SIDS	4	14	4	13	5	4	17*	3	2	14*	8	0
Control	1	4	8	4	4	5	3*	7	3	0*	9	4

ARSVL: Area reticularis superficialis ventrolateralis

*: P < 0.05



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



要旨:中枢性呼吸循環調節に關与するカテコラミン作動性神經細胞について、乳幼児突然死症候群(SIDS)患児の腦幹部において腦幹 gliosis との關係を検索した。カテコラミン合成酵素である、tyrosine hydroxylase(TH)に対する抗体、および、反応性アストロサイトの指標となる抗 glial fibrillary acidic protein(GFAP)抗体を用いた。中脳では黒質(SN)、橋では青斑核(LC)、延髓では迷走神經背側核(DNV)および網様体腹外側浅在野(ARSVL)を検索した。TH 抗体に対する反応性は、SIDS 群では DNV および ARSVL で対照に比べて著明に低下していた。しかし、SN および LC では有意差は認めなかった。また、TH への反応性が低下している症例では、反応性の低下していない症例に比べて低下している神經核で、GFAP 陽性 glia の増加が認められた。これらの所見は、SIDS の呼吸循環調節機構に關与する神經核群の異常を示唆し、さらに、これが腦幹 gliosis を伴っていることより、慢性低酸素性もしくは虚血にも關連していることが考えらる。