

## 7. near-miss SIDSの病因に関する考察

### ——筋ミトコンドリアの電子顕微鏡的観察——

研究協力者 松尾宣武、永井敏郎

土屋裕、長秀男

熊谷通夫

(都立清瀬小児病院小児科)

初鹿野浩

(同 検査科)

SIDSの成立には、自発呼吸が突然停止するばかりでなく、無呼吸状態が死に至るまで持続することが必要である。従来より、自発呼吸が突然停止する機序については、多数の研究成果が報告されているが、無呼吸状態が何故に、死に至るまで持続するかについては全く解明されていない。

われわれは、従来よりこの点について、ミトコンドリアの電子伝達系の機能異常を想定し、検討を進めているが、今年度は都立清瀬小児病院において経験した6例のnear-miss SIDSについて、筋肉ミトコンドリアの性状に電子顕微鏡的観察を加え、上記仮記を支持すると思われる知見を得たので報告する。

**対象及び方法：**near-miss SIDS 6例及び control、2例（けいれん重積及びチアノーゼ型複雑心奇形）について、大腿四頭筋より針生検を施行し、筋標本を採取し、電子顕微鏡的観察を行った。

near-miss SIDS 6例の内訳は、女1、男5、無呼吸発作出現時年齢、1～8ヵ月（中央値2ヵ月）である。2例においては、睡眠中、3例においては哺乳中もしくは直後、1例においては、これらに関係なく頻回に無呼吸発作が出現した。6例中3例は在胎週数36週以下の未熟児で、6例中2例は、生下時体重2500g以下の、いわゆる低体重出生児である。6例中2例にピールズ性感染症によると思われる上気道感染症の先行を認めたが、既往歴にRDSなどの器質的疾患を認めた例は存在しない。near-miss SIDSの診断基準を客観化することは、現段階では極めて困難であるが、われわれがここに提示する6例の、near-miss SIDSは、以下の診断基準によった。すなわち、near-miss SIDSとは、『原因不明の遷延する無呼吸を呈し、放置すれば死に至る可能性が十分考えられ、かつ種々の臨床検査によって無呼吸の原因が発見しえないもの』をいう。なお6例中1例に胃食道逆流現象、1例に、achalasiaを認めたが、これらは、遷延する無呼吸発作の原因とは考え難いので、near-miss SIDSと診断した。筋生検施行時の患児の年齢は、1～15ヵ月（中央値3

表1 Near-Miss SIDS 6例の臨床像

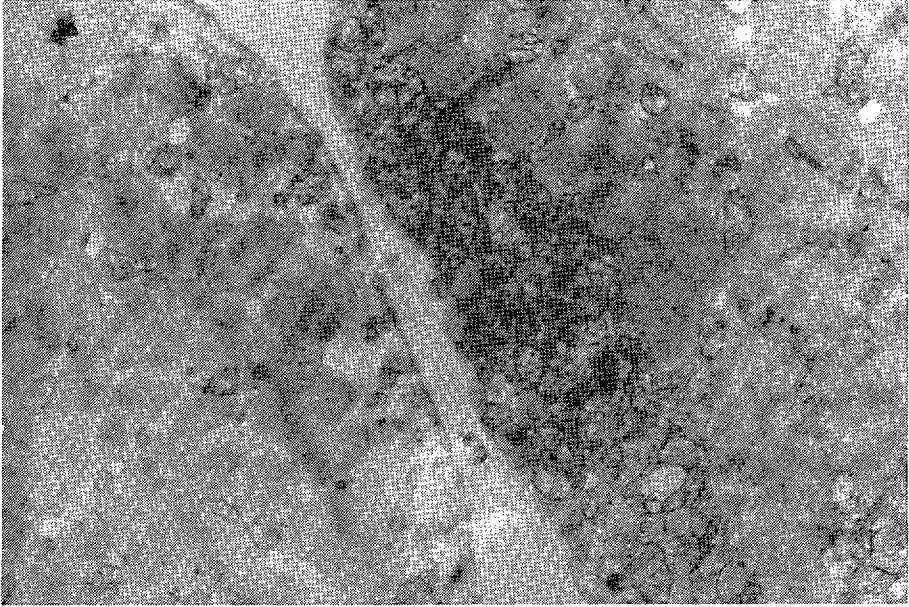
症例	年齢	性	周産期	先行する 上気道感染	無呼吸発作の臨床像	予後	突然死の 家族歴
1	8ヵ月	男	異常なし	なし	睡眠中、呼吸困難なく無呼吸発作出現。	ぜんそく	あり
2	1ヵ月	女	在胎週数 36週、出生時 体重2650g	なし	哺乳時チアノーゼ無呼吸 頻回に出現。	異常なし	なし
3	2ヵ月	男	異常なし	あり	哺乳時無呼吸発作。 Achalasia	けいれん	なし
4	1ヵ月	男	在胎週数 36週、出生時 体重2680g	なし	睡眠中、呼吸困難なく無 呼吸発作出現。	異常なし	なし
5	2ヵ月	男	在胎週数 36週、出生時 体重1920g	なし	哺乳時及び非哺乳時無呼 吸発作出現。	異常なし	なし
6	3ヵ月	男	在胎週数 30週、出生時 体重1615g	あり	哺乳直後無呼吸発作、胃 ・食道逆流現象。	異常なし	なし

ヵ月)で、1例を除いて全例において、無呼吸発作出現1ヵ月以内に筋生検を施行した。無呼吸発作出現時、8ヵ月の1例では、生後15ヵ月に筋生検を施行した。

成績：成績は一括して表2及び図1～10に示す。

表2 Near-Miss SIDS 6例の筋ミトコンドリア像

症例	ミトコンド リアの数	ミトコンド リアの大きさ	ミトコンド リアの形態	ミトコンド リアの増加部位	血栓形成	筋原線維の 性状	筋鞘膜下の 蛋白質の沈着	脂肪滴	その他の 顆粒
1	著増	増加	不整 クリスタ増加	鞘膜下、核周 辺に多い。毛細血 管周囲に多い傾向。	なし	異常なし	なし	あり	なし
2	中等度増加	軽度 増加	比較的 均一	鞘膜下、核周 辺に多い。毛細血 管との関 係少ない	なし	異常なし	中等度	あり	鞘膜下にグリ コーゲン 顆粒
3	中等度増加	軽度 増加	大小不同 不整	鞘膜下、核周 辺に多い。 毛細血管周囲 に多い傾向。	なし	異常なし	軽度	あり	なし
4	中等度増加	軽度 増加	大小不同 不整	鞘膜下、核周 辺に多い。 毛細血管との 相関すくない。	内皮細胞の腫 大による毛細血 管閉塞あり。	筋原線維間に 蛋白質の沈着 あり。	著明	あり	鞘膜下にミ エリン様物 質あり
5	中等度増加	軽度 増加	大小不同 不整	鞘膜下に多い。 毛細血管周囲 に多い傾向。	なし	異常なし	軽度	あり	なし
6	中等度増加	軽度 増加	比較的均一 matrix density の低下	鞘膜下に多い 核及び毛細血 管との相関す くない。	なし	異常なし	中等度	あり	なし



症例 1 . 8 ヲ月男児。 (BN-4197)

倍率 6000倍

m : ミトコンドリア

鞘膜下にミトコンドリアの目立った集積がみられる。大小不同、不整あり、クリスタの増加傾向あり。

図 1 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



症例 1 . 8 ヲ月男児。 (BN-4197)

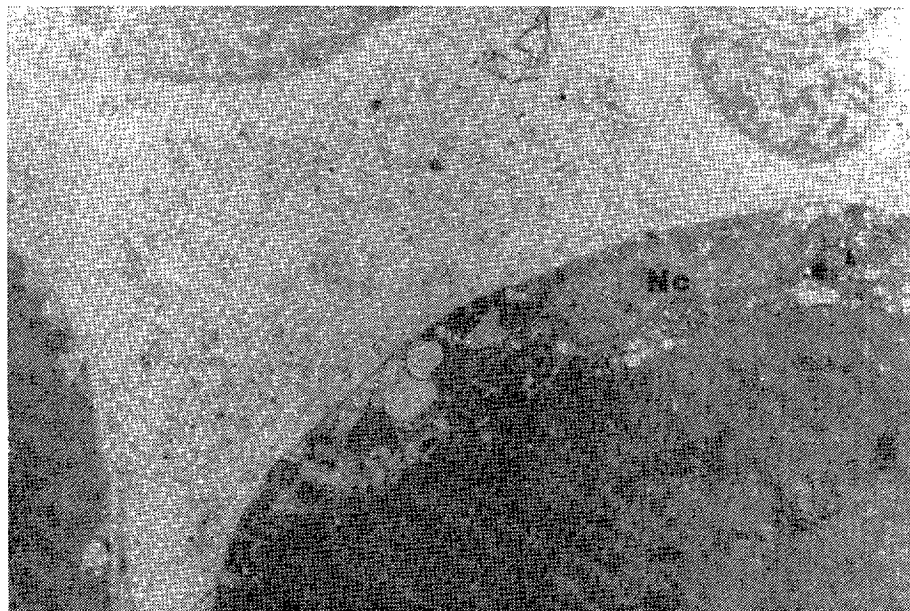
倍率 20000倍

d : 脂肪滴

m : ミトコンドリア

図 1 の強拡大である。腫大膨化したミトコンドリアの内部構造の乱れがみられる。

図 2 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



症例 2 . 1 ヲ月女児 (BN-4294)

倍率 3000倍

Nc : 核

m : ミトコンドリア

鞘膜下、核周辺にミトコンドリアの集合像がみられる。ミトコンドリアの形態や大きさは比較的均一である。

図 3 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



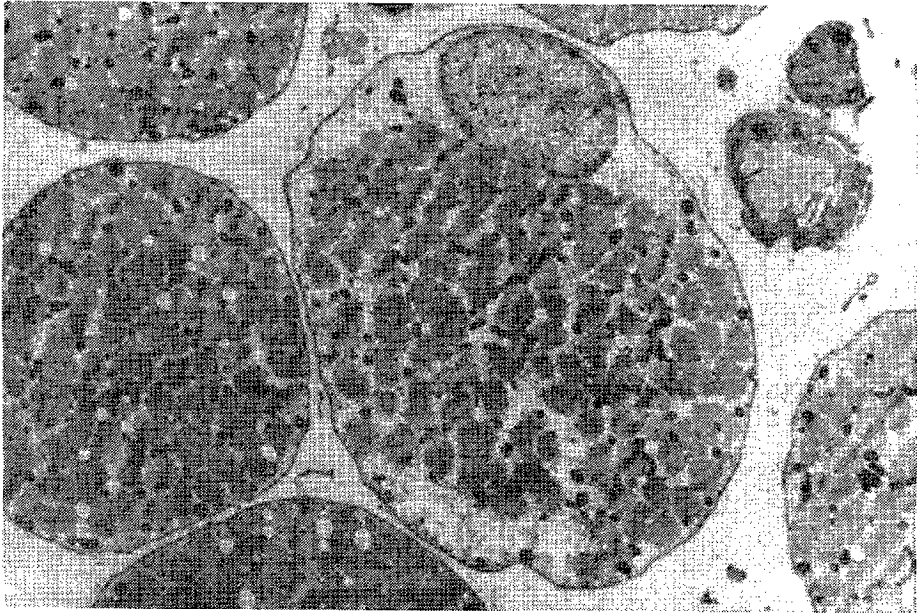
症例 2 . 1 ヲ月女児 (BN-4294)

倍率 20000倍

Nc : 核

図 3 の強拡大、クリスタの増加傾向はみられるが、内部構造は比較的良く保たれている。

図 4 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



症例4. 1ヵ月男児 (BN-5037)

倍率 2500倍

筋原線維間にミトコンドリアが散在性に増加し、一部鞘膜下にもみとめられる。鞘膜下には蛋白液の沈着が目立つ。

図5 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)

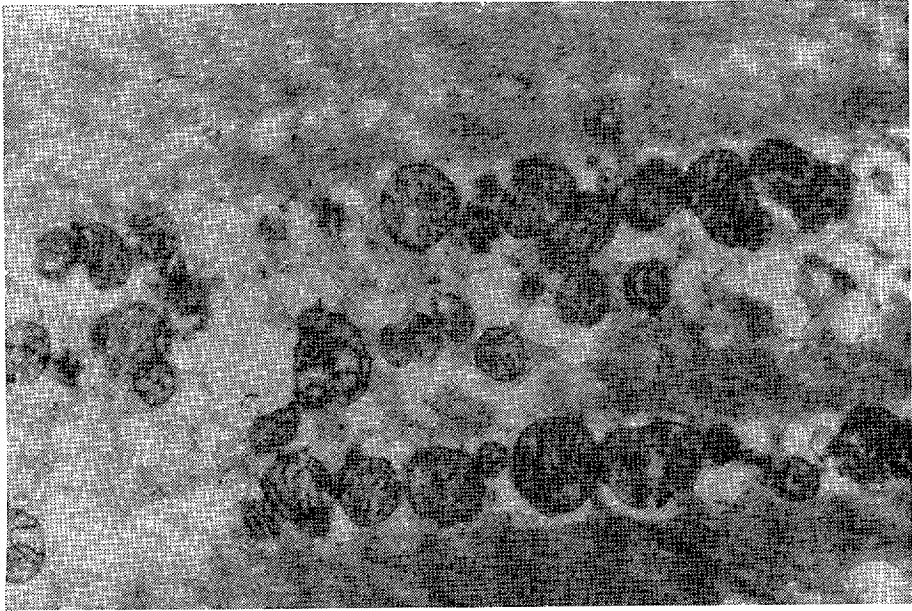


症例4. 1ヵ月男児 (BN-5053)

倍率 2500倍

主として鞘膜下にミトコンドリアが集合性に増加している。また鞘膜下には蛋白液の沈着がみとめられる。

図6 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)

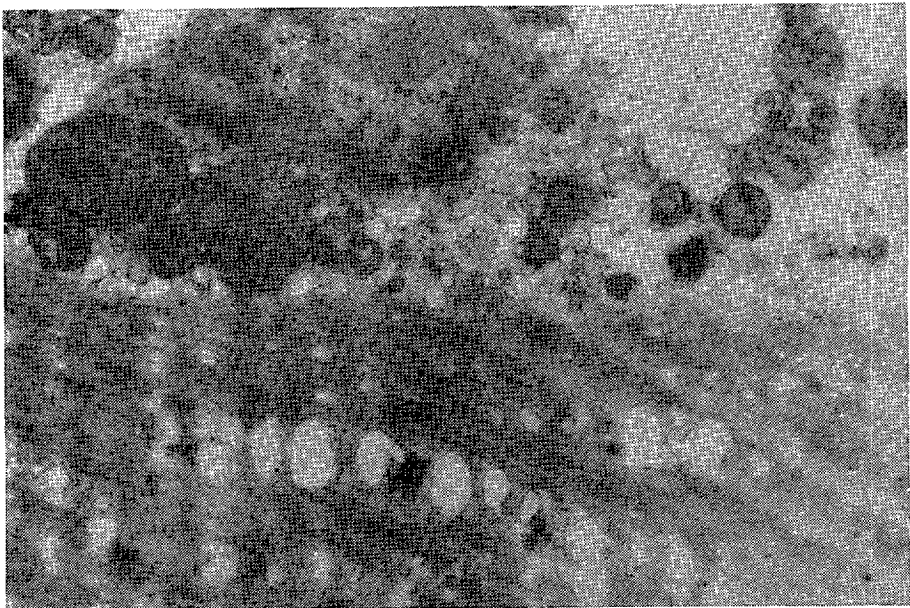


症例4 . 1ヵ月男児 (BN-5053)

倍率 1000倍

筋原線維の縦断面を示す。筋原線維間にミトコンドリアの増加がみられる。

図7 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



症例4 . 1ヵ月男児 (BN-5053)

倍率 2500倍

核週辺に大小不同、不整のミトコンドリアの集積がみとめられる。

図8 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



対照例1. 1ヵ月女児 (SN-449)

チアノーゼ型複雑心奇形

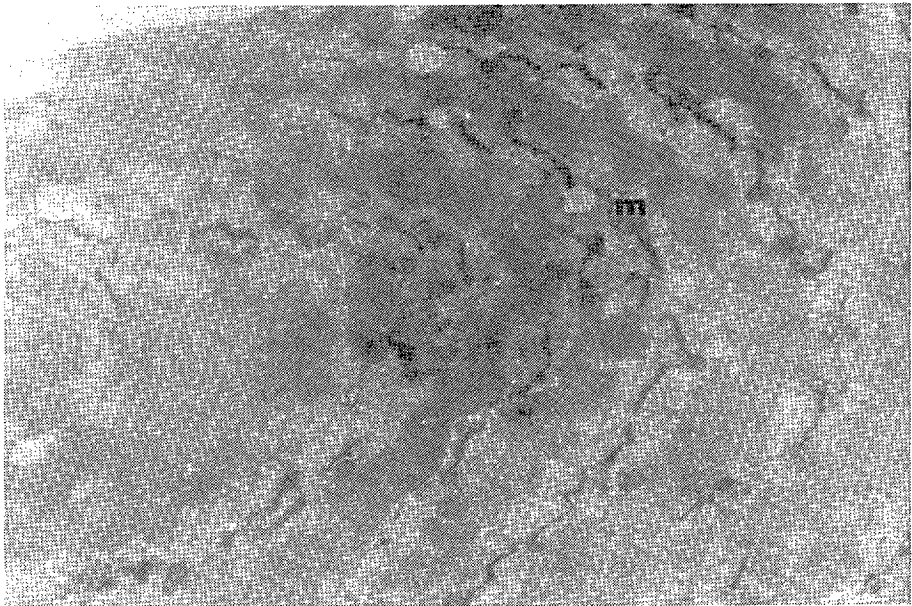
倍率 3000倍

m : ミトコンドリア

d : 脂肪滴

ミトコンドリアは、筋原線維間に少数みとめられるが、鞘膜下には存在しない。

図9 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)



対照例1. 1ヵ月女児 (SN-449)

チアノーゼ型複雑心奇形

倍率 5000倍

m : ミトコンドリア

図9の強拡大である。

図10 筋生検電顕像 (大腿四頭筋)

## 1) ミトコンドリアの数

ミトコンドリア数は鞘膜下のミトコンドリア数（選ばれた薄切面における1筋線維当りの数）の多寡によって、以下の如く半定量的に表示した。増加傾向なし（鞘膜下にミトコンドリアの存在しないもの）、軽度増加（鞘膜下に数個のミトコンドリアを認めるもの）、中等度増加（鞘膜下に20~50個のミトコンドリアを認めるもの）、著明増加（鞘膜下に50個以上のミトコンドリアが存在するもの。ミトコンドリアは、1カ所に集積して存在する場合と全周性にばらまかれて存在する場合とがある。）。鞘膜下でミトコンドリアの増加が明らかな場合には、筋原線維間でも同様にミトコンドリア数の増加が認められ、両者の間には密接な相関関係が存在する。なお、正常人では、鞘膜下にミトコンドリアは存在しないと考えられているので、鞘膜下のミトコンドリア数の多寡を基準とする、われわれの判定方式は一定の客観性を有すると考えられる。

near-miss SIDS 6例全例において、ミトコンドリア数は明らかに増加していた。この6例中1例においては、ミトコンドリア数は著増し、5例においては、中等度増加していた。これに反して、対照2例では、鞘膜下にミトコンドリアは認めない。

## 2) ミトコンドリアの大きさ

6例中5例において、ミトコンドリアの大きさが明らかに増大していた。この5例中1例では、ミトコンドリアの大きさの増大が顕著で、いわゆる **giant mitochondria** が認められた。6例中1例ではミトコンドリアの大きさに明らかな変化を認めなかった。

## 3) ミトコンドリアの形態

6例中5例において、何らかの形態の変化を認めた。1例では、正常の形と内部構造を有するミトコンドリアのみが認められた。形態の異常の内訳は、クリスタの増加、2例、マトリックス密度低下、1例、マトリックス密度増加、1例、ミトコンドリアの大小不同、4例、ミトコンドリアの不整、4例である。

## 4) ミトコンドリア集積部位

6例全例において、ミトコンドリアの集積は、鞘膜下で最も著明であった。また全例において、筋原線維間のミトコンドリアも増加していた。ミトコンドリアの増加が毛細血管腔に接する部位に一致して認められるか否かについて検討を加えたが、針生検によって得られた筋肉組織の小片に基づく知見であり、**sampling bias** の存在する可能性が否定しえない。6例3例において、毛細血管腔に接する筋鞘下にミトコンドリアの集積がみられたが、残り3例においては、両者の関係は判然としなかった。なお、6例中4例では核の周辺にミトコンドリアの集積が認められたが、6例中2例では、両者の関係は判然としない。



## 5) 毛細血管

6 例中 5 例では、毛細血管内腔に血栓形成、内皮細胞の腫大など、組織レベルでの循環不全を示す所見は認められない。しかし 1 例では、毛細血管内皮細胞の著明な腫大が認められ、このため毛細血管の内腔が明らかに狭窄していた。

## 6) 筋原線維

6 例中 1 例で、筋原線維間に蛋白液の沈着が認められたが、残り 5 例には、何らの変化がみられなかった。

## 7) 筋鞘膜下の変化

6 例中 5 例において、鞘膜下に蛋白液の沈着を認めた。1 例では、上記の所見は認められなかった。蛋白液の沈着を認めた 5 例中、2 例では、蛋白沈着は軽度、2 例では中等度、1 例では著明であった。この 1 例は無呼吸発作を頻発した症例であり、無呼吸発作出現 1 日以内に筋生検がなされた。本例は、毛細管内皮肥大例なので、微小循環障害との関係も考えられる。

## 8) 脂肪滴などの顆粒

6 例全例に脂肪滴の軽度の沈着がみられた。また 6 例中 1 例で、鞘膜下にグリコーゲン顆粒の沈着、他の 1 例で、鞘膜下にミエリン様物質の沈着がみられた。

**考察：**われわれはすでに、*near-miss SIDS* では L/P 比の上昇を伴う著明な高乳酸血症が、患児の啼泣により容易に惹起されることを報告し、これがミトコンドリアの酸化機構の障害によるとする仮説を提唱しているが、上述した成績はこの仮説を支持するものと思われる。

ミトコンドリアの酸化機構に障害が存在する場合、エネルギー需要の増大時や酸素供給量の不十分な条件下では、生体にとって必要十分な ATP を産生することが不可能となり、ミトコンドリアでは、NADH/NAD 比が上昇し、細胞外液では、L/P 比上昇を伴う高乳酸血症が出現すると推測することが出来る。ところで、激しい啼泣は、乳児にとっては中等度以上の運動負荷と考えられるので、*near-miss SIDS* 児が啼泣時、L/P 比上昇を伴う高乳酸血症をきたすのは、潜在するミトコンドリア酸化機構の異常が、啼泣という運動負荷及び息ごらえ（断続的無呼吸状態）によって、顕在化するためと説明することが出来る。

一方、ミトコンドリアの機能障害をきたす、種々の病態において、筋のミトコンドリアの数の増加および形態の異常の存在することが知られている。*near-miss SIDS* に、ミトコンドリア酸化機構の障害の存在を想定するならば、同様にミトコンドリアの数の増加及び形態の異常が患児に高頻度に認められることが期待される。われわれは、以上の作業仮説に基づいて、6 例の *near-miss SIDS* 症例の筋ミトコンドリアの電顕的観察を行ったが、すでに述べた様に、6 例全例において、ミトコンドリアの数及び形態に明らかな変化が確認され、*near-miss SIDS* 児のミトコンドリア機能に何らかの異常が存在する可能性がうか

がわれた。

しかしながら、ミトコンドリアの形態の異常は、非特異的なものであり、薬剤、高濃度の酸素投与、無酸素症など種々の原因により惹起されることが知られている。この事実を念頭におくと、near-miss SIDS 6例に認められた筋ミトコンドリアの変化は、無呼吸発作の原因ではなく結果である可能性が否定出来ない。更に、判然とした原因を同定しえない場合にも、このようなミトコンドリアの数の増加と形態の異常が出現する可能性も否定しえない。そこで、われわれは、無酸素症の存在が想定される、チアノーゼ型複雑心奇形乳児例及びけいれん重積回復期幼児例を対象に、同様の検討を行った。これらの2症例においては、筋鞘下にミトコンドリアは全く認められず、near-miss SIDS と質的相違が明らかであった。また筋原線維間においても、ミトコンドリア数は、near-miss SIDS 群のそれに比して少い傾向にあった。対照例の症例数が少く、なお問題は残されているが、現在われわれの手持ちのデータからは、無酸素症のため、二次的に筋ミトコンドリアが増大することを示唆するデータは得られていない。また、near-miss SIDS 児において、無呼吸発作のために、二次的に筋ミトコンドリアの数及び形態の変化が出現すると仮定する場合には、無呼吸発作が軽快し、一定の時間が経過した後は、このようなミトコンドリアの変化は次第に消失するものと期待される。以上の点を明らかにするため、現在、3例の near-miss SIDS について、無呼吸発作出現後、継時的に筋ミトコンドリアの形態を追跡検索しているが、1例の near-miss SIDS 例においては、無呼吸発作6ヵ月後においても、ミトコンドリア数の明らかな増加と形態の異常を認め、かつその変化の程度は、無呼吸発作出現直後に行った筋生検所見とほぼ同等であることが確認されている。他の2例については、無呼吸発作出現1ヵ月後に行った2回目の筋生検所見で、ミトコンドリアの変化が、無呼吸発作出現直後に行った1回目のそれと殆んど変らぬことを確認している。これらとは別に、継時的追跡はなされていないが、無呼吸発作出現後8ヵ月目にはじめて筋生検を行った症例において、著明なミトコンドリアの変化を認めた1例を経験している。

以上のような検討成績に基づいて、われわれは、near-miss SIDS にみられる筋ミトコンドリアの変化が、無呼吸発作の結果ではなく、原因であると考えたい。以上、縷々のべてきた、われわれの論理展開が妥当であるか否かは、筋ミトコンドリアの生化学的分析 (respiratory chain を構成する酵素系の量的質的解析) にまたなければならない。しかしながら、生化学的分析に必要な筋肉組織を患児より採取することは、極めて困難であり、微量の筋組織により、生化学的分析が可能となる方法論の開発が必要不可欠と思われる。near-miss SIDS が、単一の病因からなる病態とは考え難いこと、near-miss SIDS を SIDS の不全型とみなすことに重大な疑義が欧米の専門家より提唱されていること、種々のストレスに対する反応性及びミトコンドリア機能の成熟過程に個体差が充分想定されることなど、われわれの報告した知見を正確に位置づけるためには、解明すべき様々の課題が残さ

れていることを指摘して、本研究報告の結語としたい。

**まとめ：**near-miss SIDS 6例及び対照2例（けいれん重積及びチアノーゼ型複雑心奇形）について、大腿四頭筋より針生検を施行した。前者においては、筋ミトコンドリアの数の増加及び形態の異常が認められたが、後者においては、ミトコンドリアの形態の異常を認めなかった。以上の所見に基づいて、near-miss SIDS の病因が、ミトコンドリアの酸化機構の障害にあるとする仮説を提唱し、その仮説の妥当性について若干の検討を加えた。

**文献：**

- 1) 永井敏郎、土屋 裕、松尾宣武、雉本忠市、小原 洋、長 秀男、熊谷通夫：Sudden infant death syndrome と lactic acidosis の動態についての考察  
日本小児科学会雑誌 83：1404、1979
- 2) 松尾宣武：乳児の突然死症候群  
小児科 21：777、1980
- 3) 永井敏郎、土屋 裕、松尾宣武、雉本忠市、長 秀男、小原 洋、熊谷通夫：乳児の突然死症候群、代謝の立場から、一突然死と高乳酸血症について—  
小児科 21：795、1980
- 4) 永井敏郎、土屋 裕、雉本忠市、長 秀男、小原 洋、熊谷通夫、初鹿野浩、松尾宣武：乳児突然死症候群の病因に関する考察（第2報）  
—高乳酸血症の意義について—  
日本小児科学会雑誌 85：1330、1981
- 5) 永井敏郎、土屋 裕、雉本忠市、長 秀男、小原 洋、熊谷通夫、初鹿野浩、松尾宣武：ミトコンドリア酸化機構の障害が推察された near-miss sudden infant death syndrome の1例、  
医学のあゆみ 119：532、1981
- 6) Nobutake Matsuo, Hiroshi Hajikano, Yutaka Tsuchiya, Toshiro Nagai：Lactic acidosis and mitochondrial abnormalities in near-miss sudden infant death syndrome. Read at International Research Conference on Sudden Infant Death Syndrome, Baltimore U. S. A. June 28—30、1982
- 7) 永井敏郎、松尾宣武：乳児突然死症候群  
日本医事新報 No.3046 14、1982



## 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



SIDS の成立には、自発呼吸が突然停止するばかりでなく、無呼吸状態が死に至るまで持続することが必要である。従来より、自発呼吸が突然停止する機序については、多数の研究成果が報告されているが、無呼吸状態が何故に、死に至るまで持続するかについては全く解明されていない。

われわれは、従来よりこの点について、ミトコンドリアの電子伝達系の機能異常を想定し、検討を進めているが、今年度は都立清瀬小児病院において経験した 6 例の near-miss SIDS について、筋肉ミトコンドリアの性状に電子顕微鏡的観察を加え、上記仮記を支持すると思われる知見を得たので報告する。