

# 乳幼児突然死の神経学的研究

## 1. 研究目的

乳幼児突然死症候群 SIDS の成因、病態生理にはなお不明な点が多いが、神経機序の関与が強い注目を惹きつつある。

本分担研究の目的は SIDS の発症に関連する神経学的要因を特に発達神経学的立場から多面的に追究することにある。

## 2. 研究組織

以下の研究組織により次の研究を行った。

分担研究者	岡山大医	教授	大田原	俊	輔
研究協力者	慈恵医大	教授	前川	喜	平
	瀬川小児神経学 クリニック	院長	瀬川	昌	也
	名大医	講師	渡辺	一	功
	滋賀医大	教授	島田	司	己
	鳥取大医	助教授	高嶋	幸	男

## 3. 研究概要

昨年度の研究を継続発展させる一方、新しく開始した研究も含め以下に要約する発達神経学的諸研究を行い、多くの新知見を加えることが出来た。

### 1) 神経病理学的研究

高嶋は、SIDS 剖検例には脳幹部のグリオーゼがしばしばみられることから、脳幹部の呼吸中枢のニューロンの変化を知るために、Golgi 染色による計測病理学的検索を行った。

まず、胎児・新生児・乳児28例の延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核のニューロンの正常発達を観察し、胎生末期に樹状突起は伸び、樹状突起の棘 (spine) は増加するが、生後には急激に減少するという結果をえた。

一方、SIDS. 7 例について、同一部位を Golgi 染色で観察し、網様体、迷走神経背側核および孤束核のいずれにおいても、樹状突起棘は成熟パターンを呈するが、対照に比して多く残存し、胎生末期の棘密度と同程度であった。これらのニューロンの樹状突起棘の変化は慢性低酸素症による発達遅滞とも考えられるが、呼吸中枢のニューロンの異常は神経性呼吸調節の異常に関与している可能性も大きいと推測した。

島田は、SIDS の成因として近年、呼吸中枢の異常が注目されつつあることから、かつ

て乳幼児の沐浴に使用され、その強い中枢毒性のため発売中止となった hexachlorphen (HCP) を用い、SIDS と脳幹部の組織発達及びその障害との関連を追究した。

すなわち、これを仔マウスに塗布することにより脳幹部障害仔マウスを作製し、これを呼吸中枢に障害をもつ SIDS のモデルに設定し、さらに、環境異常要因として低酸素負荷を加えた。

HCP による脳幹部障害はミエリン形成の最も旺盛な生後 1 週間目頃塗布したときに最も著明であったので、本実験では生後 8 日目に HCP を塗布した仔マウスを用い、生後 15 日目に対照群と共に低酸素状態においた。その結果、同一条件にも拘らず、HCP 群は対照群に比し著しく高い死亡率を示した。HCP 群のうち、低酸素負荷により早期に死亡したものと、生存し得たものの脳幹部を組織学的に検索したところ、生存群の病変は早期死亡群に比べ軽い傾向がみられた。

島田は、以上の実験的研究のほか、SIDS における脳幹部異常を追試する目的で、3 例の SIDS 剖検脳についても組織学的及び酵素組織化学的に検索したが、これらの例では一部にグリアの軽度な増生をみる以外には著変を認めなかった。

## 2) 神経生理学的研究

### (i) 聴性脳幹反応

SIDS の発症機序において呼吸循環調節中枢としての脳幹の意義が強い関心を惹いているが、脳幹機能を分析的客観的に検査しうる聴性脳幹反応 ABR のこの方面への導入が期待されている。SIDS の病態生理の解明の他、危険児の予知などにも有力視されている。この為には正常乳幼児の ABR を系統的に検索した基準所見が不可欠であるが従来この方面の研究は乏しかった。

大田原は、昨年度の研究に引続き、多数の正常小児を対象として、とくに発達の観点から ABR を検索し、その発達段階を解明した。ABR の各波出現率、頂点潜時、頂点間潜時、振幅、振幅比などの月、年齢別標準値を示し、臨床応用の基礎資料を提供した。また、検査方法の指針を提案した。

### (ii) ポリグラフ的睡眠研究

渡辺は、生後 40 日の未熟型 SIDS 患児を対象にその episode 中ポリグラフ的検討を行い、さらに、種々の在胎週数の早期産児について REM 睡眠期における無呼吸について詳細に研究した。

この未熟状態は不定睡眠期に発現しており、脳波所見などから、低酸素性脳障害の可能性が示唆された。

SIDS 未熟状態ならびに遷延性無呼吸は不定睡眠ならびに静睡眠 (NREM 睡眠) に多く、REM 睡眠に少なかった。この点に関し、相動性 REM 機構は延髄呼吸中枢に対しては促進的に働き、緊張性 REM 機構は抑制又は、脱促進的に働くものと推測された。従って、

REM 睡眠はむしろ病的無呼吸に対しては防禦的に働き NREM 睡眠の方が脆弱な時期とみられる。

瀬川は、緊張性筋ジストロフィー症 1 例と、Prader-Willi 症候群 3 例につき、睡眠ポリグラフを行い、無呼吸発現に関する睡眠要素障害を調べた。

その結果、先天性筋ジストロフィー症では、①睡眠構築異常 (REM 期同期性、後半延長は認められたが、深睡眠期が前～後半サイクルへの分散。前半のサイクルで REM 期相性要素 (TM、GM) の減少と同期性の消失。) ②GM、TM 出現パターンの異常、特に REM 期での出現数の減少。③頤筋筋電図の全睡眠段階にわたる消失。④ment.TM/rem 比が 0.06 (正常  $0.8 \pm 0.2$ ) と著減をみた。

Prader-Willi 症候群では、年少例に GM 出現パターンの異常、REM 期と GM 出現の時間的關係に異常を認められたが、年長になるとともに改善した。

以上から、先天性緊張性筋ジストロフィー症では REM 期相性要素の減少、ment.TM/rem の著減よりドパミン系、又頤筋緊張の消失より青斑核尾側部の障害が、深睡眠サーカジアン障害、REM 期と相性要素の同期性の障害から睡眠リズム形成機構の障害が示唆された。

前川は、Arrold-Chiari 奇形の 9 ヶ月女児の睡眠覚醒リズムと無呼吸発作を ambulatory EEG monitoring system により連続 3 日間、ポリグラフ的に検討した。

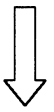
その結果、呼吸前の変動は睡眠中に著しく、覚醒時には少なく、無呼吸発作は“中枢性”で覚醒、睡眠を問わず出現し、後者では stage 2 と REM 期にのみ出現した。apnea index は、9.2、16 秒以上の長いものは 0.7 回/時であった。睡眠中の 7 時間の間に計 65 回の無呼吸発作をみた。

そして、ambulatory monitoring system のこの方面の研究への有用性をのべた。

以上のごとく各研究者が夫々の専門に基づき、各種の斬新な方法を自在に応用して多面的な研究を行った。特に、SIDS の発症機序における脳幹と睡眠無呼吸の意義が最大の注目を惹いてきていることから、これに関し、神経生理、神経病理の諸分野で独創的な研究がなされた。これらの基盤の上に、次年度以降の研究の展開を期したい。



**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



## 1. 研究目的

乳幼児突然死症候群 SIDS の成因、病態生理にはなお不明な点が多いが、神経機序の関与が強い注目を惹きつつある。

本分担研究の目的は SIDS の発症に関連する神経学的要因を特に発達神経学的立場から多面的に追究することにある。