

6. 乳幼児突然死症候群の脳幹の発達的变化

—呼吸中枢の Golgi study—

鳥取大学医学部脳神経小児科 高嶋 幸男

1. はじめに

乳幼児突然死症候群(SIDS)には生後2、3ヵ月にもっとも発生頻度が高く、睡眠中に突然起るという特徴がある。病理学的には微細な組織病変、すなわち小肺動脈の筋層肥大、胎児性皮下脂肪の残存、副腎髄質クローム親和性物質の増加、髄外造血の残存、出生後の身体発育不良、左室肥大、脳幹部グリオーゼ、大脳白質軟化や脂肪顆粒細胞出現、および頸動脈球萎縮などが知られ、慢性低酸素症と関連する所見と考えられている。

病理学的な慢性低酸素症を示唆する病変の発見とともに、臨床的な睡眠中遷延性無呼吸が注目され、未熟型 SIDS の生理学的研究によって SIDS には呼吸の自動調節の異常があることがわかった。

睡眠中の呼吸の自動調節の異常には末梢性と中枢性が考えられる。形態学的には末梢性のもので、末梢性化学受容器である頸動脈球の萎縮や神経伝達物質に関係する胞体や顆粒の減少が報告され、また、迷走神経の髄鞘形成の遅滞も報告されている。

われわれは脳幹部グリオーゼに注目し、中枢神経、とくに脳幹部の呼吸中枢の異常をうたがひ、形態学的に検討してきた。昨年度は延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核における glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性グリアの発達とニューロンの発達について報告した。その後、SIDS 例の呼吸中枢には GFAP 陽性グリアの増加があるという結果をえたが、これはすでに報告した脳幹部グリオーゼと SIDS の関連性を支持する結果である。

今回、SIDS 例について Golgi study を行ったので、延髄の呼吸中枢である網様体、迷走神経背側核および孤束核のニューロンの観察と樹状突起棘の計測病理学的検索の結果を報告する。

2. 対象および方法

生後2ヵ月から9ヵ月の SIDS 7例を対象とした。いずれも満期産、AFD で生れ、臨床的、病理学的に SIDS と診断された例である。

正常対照例は人工流産、早産、呼吸窮迫症候群などの胎児14例と、先天性心疾患手術例、敗血症、事故死などの新生児・乳児12例である。胎児はいずれも AFD で、奇形などの異常がなく、呼吸窮迫症候群での新鮮脳出血以外に脳病変のない例である。新生児・乳児も AFD で、中枢神経系に異常のない例である。

剖検時に延髄中央を0.5 cm切除し、直ちにオスミウム酸と重クロム酸カリの混合液に入れ、rapid Golgi染色を行った。Golgi染色を行った標本は連続切片とし、ニューロンの体部、樹状突起および棘を観察し、樹状突起上の単位距離間(約25 μ)の棘数を算出した。計測病理学的検討は延髄の網様体中間部、迷走神経の背側核および孤束核について行った。

3. 結 果

1) 正常例の経年的変化

延髄網様体では胎生20~24週のニューロンは体部が小さく、樹状突起が短かく、未発達であった。樹状突起棘は体部および樹状突起の近位部でかなりみられ、遠位部で少なかった(図1)。胎生24週から28週にかけて棘の数は遠心部でも増加し、胎生32週から40週では棘の分布パターンは近位部で少なく、遠位部で増加するパターンを呈した(図2)。生後2ヵ月以後ではニューロンの体部は大きく、樹状突起は長く、多数の分枝を有するが、樹状突起の表面は平滑となり、棘は近位部、遠位部ともに減少したパターンとなった(図3)。

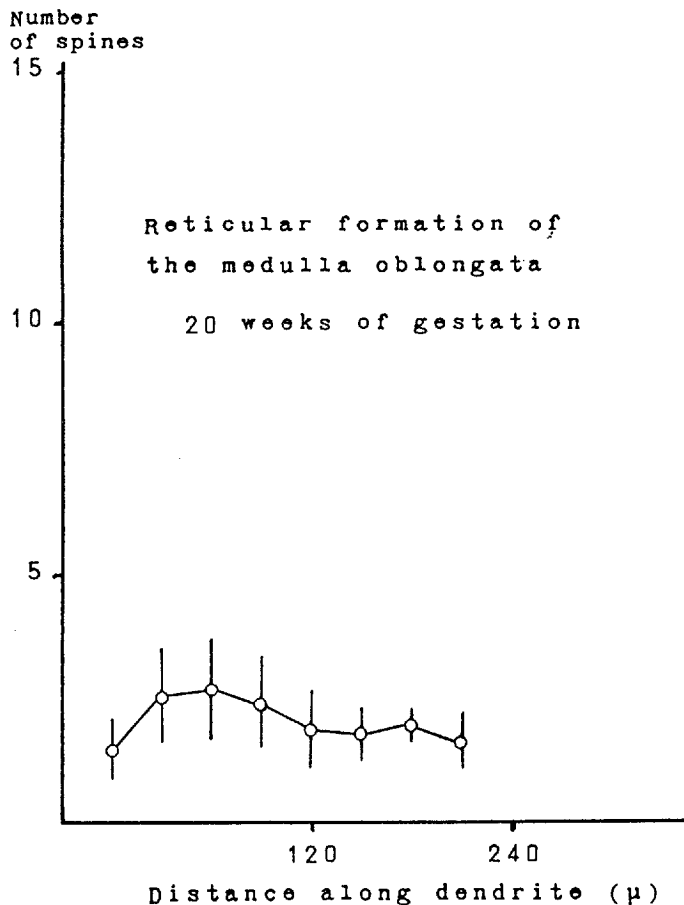


図1

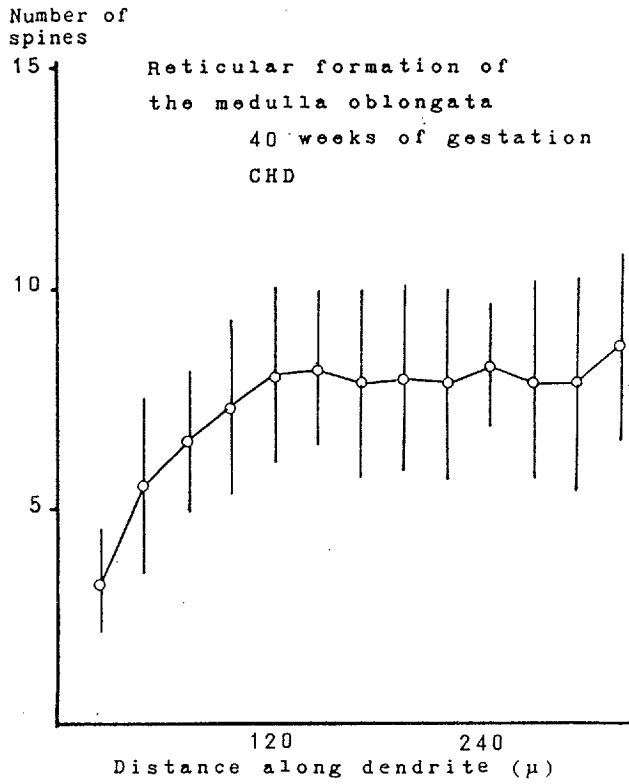


图 2

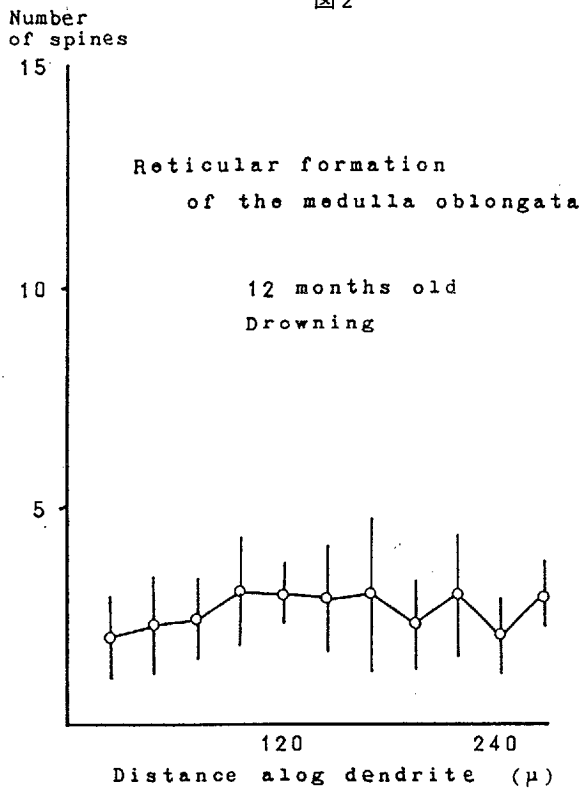


图 3

樹状突起に沿って体部から100~200 μ 離れた100 μ 間の棘密度を各胎令、月令毎に経時的变化をみると、棘密度は胎生20週から36週まで増加し、生後急激に減少していた。生後2ヵ月から18ヵ月まで棘密度の有意の変化はなかった。

迷走神経背側核では胎生20週のニューロンは非常に未熟で、体部は小さく、樹状突起は短かく、棘はまれに散見されるにすぎなかった。一部では第4脳室壁下にbipolar neuronとして認められた。胎生24週でも樹状突起は短かく、棘は少数認められた。胎生30週には樹状突起はやや長くなり、棘は増加し、近位部で多く、遠位部で少ないパターンを呈した。その後も胎令と共に棘は増加し、胎生40週では棘は樹状突起の体部近くで少ないが、25~50 μ 離れると増加し、遠位部も増加したままというパターンを呈した。しかし、生後には棘は急激に減少し、生後2ヵ月から18ヵ月まで棘数の有意の変化はなかった。

樹状突起に沿って体部から50~150 μ 離れた100 μ 間の棘密度を各胎令・月令毎に経時的变化をみると、棘密度は胎生24週から40週まで増加し、生後急激に減少していた。生後2ヵ月から18ヵ月まで棘数の有意の変化はなかった。

迷走神経孤束核では背側核と同様の変化がみられた。しかし、樹状突起棘密度の経時的变化において、孤束核ニューロンにおける棘密度の生後の減少は背側核より緩やかであった。

2) SIDS 例

延髄網様体では生後2ヵ月から9ヵ月のSIDS 7例の樹状突起棘の分布は正常例と同様に近位部で少なく、遠位部で多いパターンを呈した。

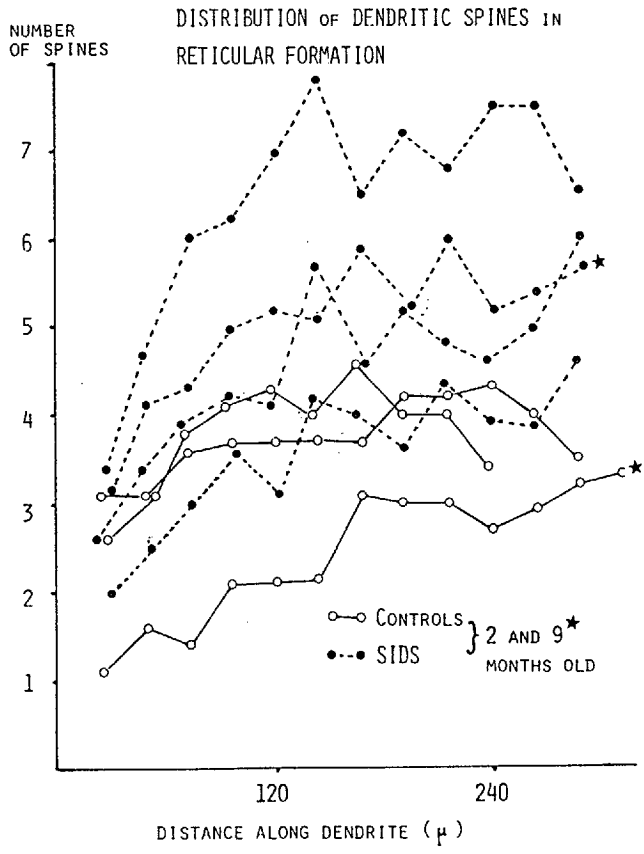
年齢の一致した対照を有する生後2ヵ月と9ヵ月の4例について、棘の分布を対照と比較すると、生後2ヵ月の3例ではニューロン体部近くでは棘数は対照と差がないが、遠位部では3例中2例に棘数が対照より多かった。9ヵ月例では棘数は近位部でも遠位部でも対照より多かった(図4)。

体部から100~200 μ 間の棘密度を対照とSIDSで比較すると、SIDSでは7例中5例において棘密度が高かった。それらのSIDSの棘密度の値は胎生40週に近い値であった(図5)。

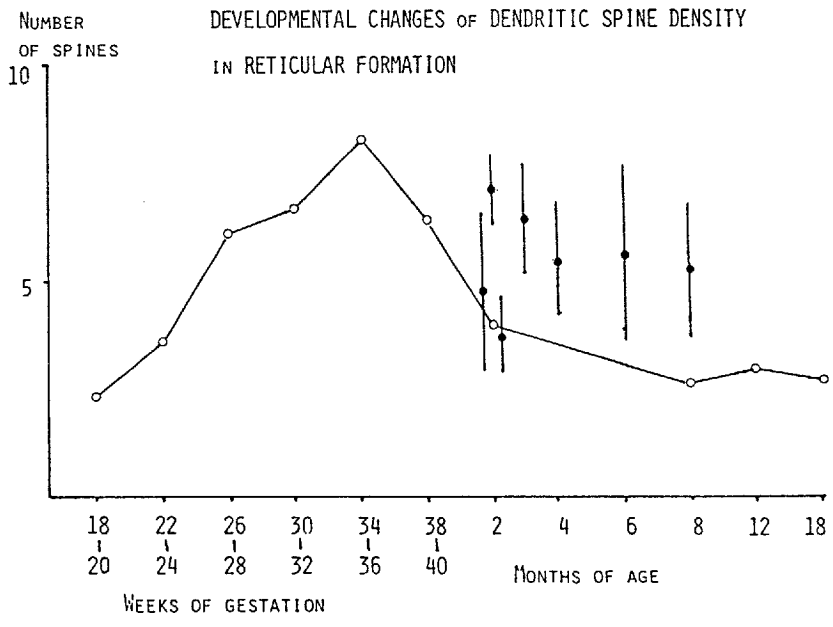
なお、SIDSでは棘数が近位部から多いものがしばしばみられたが、それらのニューロンでは体部にも棘が多くみられた。棘の形態にはとくに正常対照と差はなかった。

迷走神経背側核のニューロンではSIDS例においても正常対照と同様に樹状突起棘は近位部で少なく、遠位部で増加するパターンであった。樹状突起上で体部から50~150 μ 間の棘の密度を対照と比較すると、SIDS 5例中4例において棘密度は対照より高かった。但し、背側核ニューロンの染色性が不安定な2例を除外した。

迷走神経孤束核でも背側核と同様の樹状突起分布パターンを呈した。樹状突起棘の密度は6例中4例において対照より高かった。



⊗ 4



⊗ 5

4. 考 按

神経性呼吸調節障害の典型例として Ondine's curse がある。この Ondine's curse の基本的病巣は呼吸中枢の障害であると考えられている。SIDS も Ondine's curse ほどではないが、睡眠中無呼吸という点では類似した症候を呈する。従って、SIDS の脳幹の病変は注目に値する。Naeye は SIDS の脳幹に線維性グリオーゼがあることを報告した。我々も、PTAH と Holzer 染色によって脳幹部、とくに延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核にグリオーゼが強いことを認めた。また、チアノーゼ型先天性心疾患でもグリオーゼがあり、SIDS の脳幹部グリオーゼは慢性低酸素症によるものであろうと推測した。

また、最近、我々は SIDS、Ondine's curse および睡眠時無呼吸を呈した先天性筋疾患の脳幹部を GFAP 染色し、GFAP 陽性グリアが延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核において増加していることを認めた。この結果も前報告と同じように、慢性低換気による 2 次的所見と考えられるが、一方、この脳幹部グリオーゼは睡眠時無呼吸をきたす神経性呼吸調節障害に関与している可能性もある。

そこで、今回、SIDS の呼吸中枢のニューロンの変化をみるために、Golgi 染色による観察を行った。

まず、胎児期から乳児期にかけて延髄の呼吸中枢のニューロンがいかなる正常発達するかを観察した。胎生 20 週の網様体ではニューロンは未熟で、体部は小さく、樹状突起も短かく、棘は体部と樹状突起近位部にみられた。しかし、迷走神経背側核と孤束核ではニューロンはさらに未熟で、第 4 脳室側には bipolar neuron もみられた。胎生 24 週からは網様体のニューロンは樹状突起の伸展、棘数の増加を示し、胎生 32 週からは樹状突起の近位部で少なく、遠位部で増加する棘分布パターンを呈した。迷走神経背側核と孤束核のニューロンでは棘数は網様体より遅れて増加し、胎生 40 週で最高値を示した。しかし、生後には網様体、迷走神経背側核、孤束核とも急激に減少し、生後 2 ヶ月から 18 ヶ月まで有意の変化はなかった。

正常対照例において樹状突起棘が急激に減少したのに対して、生後 2 ヶ月以後の SIDS の大部分では棘数の減少が少なく、生後 9 ヶ月例の延髄網様体においても棘数は減少していなかった。

Scheibel は成熟ネコの呼吸中枢の網様体のニューロンには樹状突起棘が少なく、成熟新生仔には棘は多数認められる。生後 20~30 日以後、樹状突起棘は進行性に減少することを認めた。この胎生末期の樹状突起棘は呼吸リズムの初期調節に関与し、成熟と共に更に高級な呼吸調節プログラムへ移行するとも考えられる。

Quattrochi らは SIDS の橋の背外側部と、延髄の中間および外側部の網様体において、19 例中 17 例 (89.4%) に樹状突起棘が多く残存していたのに対して、対照では 9 例中 2 例

(22.2%)にすぎなかったという。また、彼らは樹状突起棘が成熟新生児と同程度に認められるため、SIDSでは呼吸中枢ニューロンの成熟遅滞があり、“SIDSでは中枢性神経性呼吸調節が未熟あるいは異常である”という仮説を支持すると述べた。

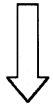
われわれのSIDSの延髄網様体のGolgi染色による観察もQuattrochiらと同じ結果をえた。さらに、迷走神経核は網様体よりやや遅れて発達するが、生後の棘数の減少は網様体と同様であり、SIDS例では棘が残存する例が多かった。

これらのSIDS呼吸中枢における棘数の残存は脳幹部グリオーゼがあることを考慮すると、慢性低酸素症の影響による成熟遅滞ということも考えられる。しかし、単なる脳幹グリオーゼと異り、ニューロンの発達の異常は中枢性神経性呼吸調節の異常に関与する可能性も大きい。

5. ま と め

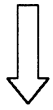
胎児期から乳児期にかけて延髄の呼吸中枢のニューロンは著明な発達的变化を示していた。胎生20週から胎生末期にかけて樹状突起は伸び、樹状突起の棘は増加し、その分布は未熟なパターンから成熟したパターンへ変った。生後には樹状突起棘は全体的に著明に減少した。ニューロンの発達は網様体より迷走神経核においてやや遅れていた。

SIDSでは、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胎生末期の密度の程度に残存しているものが多かった。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。



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



.はじめに

乳幼児突然死症候群(SIDS)には生後2、3ヵ月にもっとも発生頻度が高く、睡眠中に突然起るといった特徴がある。病理学的には微細な組織病変、すなわち小肺動脈の筋層肥大、胎児性皮下脂肪の残存、副腎髄質クローム親和性物質の増加、髄外造血の残存、出生後の身体発育不良、左室肥大、脳幹部グリオーゼ、大脳白質軟化や脂肪顆粒細胞出現、および頸動脈球萎縮などが知られ、慢性低酸素症と関連する所見と考えられている。

病理学的な慢性低酸素症を示唆する病変の発見とともに、臨床的な睡眠中遷延性無呼吸が注目され、未熟型SIDSの生理学的研究によってSIDSには呼吸の自動調節の異常があることがわかった。

睡眠中の呼吸の自動調節の異常には末梢性と中枢性が考えられる。形態学的には末梢性のものとして、末梢性化学受容器である頸動脈球の萎縮や神経伝達物質に関係する胞体や顆粒の減少が報告され、また、迷走神経の髄鞘形成の遅滞も報告されている。

われわれは脳幹部グリオーゼに注目し、中枢神経、とくに脳幹部の呼吸中枢の異常をうたがい、形態学的に検討してきた。昨年度は延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核におけるglial fibrillary acidic protein(GFAP)陽性グリアの発達とニューロンの発達について報告した。その後、SIDS例の呼吸中枢にはGFAP陽性グリアの増加があるという結果をえたが、これはすでに報告した脳幹部グリオーゼとSIDSの関連性を支持する結果である。

今回、SIDS例についてGolgi studyを行ったので、延髄の呼吸中枢である網様体、迷走神経背側核および孤束核のニューロンの観察と樹状突起棘の計測病理学的検索の結果を報告する。