

6. 乳幼児突然死症候群の脳幹呼吸中枢の発達異常

鳥取大学医学部脳研神経小児科

高嶋 幸男

1. はじめに

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の児に、病理学的に慢性低酸素症を示唆する病変があり、未熟型 SIDS 児に呼吸生理学的に睡眠中無呼吸と呼吸調節の異常がみられるために、我々は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。SIDS 例の呼吸中枢には反応性アストログリアの増加があり、脳幹グリオゼ (brainstem gliosis) と呼ばれている。我々は脳幹の呼吸中枢に glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性グリアが SIDS 例に増加しているのを認めた。

一方、昨年度、SIDS 例の脳幹の Golgi 染色を行い、呼吸中枢ニューロンの樹状突起に未発達所見としての樹状突起棘の残存を認めた。こ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障害に関与している可能性が大きく、重要な所見と考えられた。しかし、脳幹グリオゼと樹状突起棘残存の関係が不明であるため、Golgi 染色と GFAP 染色と同時に行った SIDS 例について、延髄呼吸中枢の GFAP 陽性グリアの増加とニューロン樹状突起棘の残存との関係を検討した。

2. 対象および方法

対象は生後 1 カ月から 9 カ月に睡眠中に突然死し、剖検にて SIDS と診断された 13 例である。このうち、11 例は満期産、2 例は早期産であり、早期産の 2 例は在胎期間での修正年齢を用いた。

剖検時に延髄中央の 0.5cm 水平断切片を切除し、中央縫線で切断し、1 側を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、樹状突起およびその棘を観察し、樹状突起上の単位距離間 (約 25μ ・体部より $100\sim 200\mu$ 間の平均) の棘数を算出した。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計測症理的検討を行った。

延髄切片の他側半分を 10% ホルマリン液に固定後、パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色および GFAP 染色を行った。GFAP 陽性グリアは延髄の網様体中間部、迷走神経の背側核および孤束核の単位面積 ($600\mu^2$) における数を算出した。

樹状突起棘数および GFAP 陽性グリア数が年齢一致の対照例のそれらより 1.5SD (標準偏差) 以上多いものを増加とした。

3. 結果

正常対象では、昨年と一昨年に報告したように、延髄の網様体、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生後1カ月よりすでに減少し、GFAP陽性グリア数は、生後月数で異なるが、乳児初期に軽度増加し、その後しだいに減少していた。

SIDSでは、樹状突起棘は延髄の網様体中間部で13例中8例に年齢一致の対象より増加し(表1)、迷走神経背側核では7例に、孤束核では5例に増加していた(表2)。

表1 Relationship between Numbers of Dendritic Spines and Glia in Medullary Reticular Formation

	No of spines/25 μ	No of glia/600 μ^2
1 month	7.7*	10.3*
	7.2*	14.0*
2 months	8.0	8.7*
	3.7	13.7*
	4.9	11.5*
3 months	9.2*	9.0
	6.6*	9.0
	6.7*	12.0*
4 months	5.5	10.7*
5 months	7.7*	18.0*
6 months	5.6*	13.0*
7 months	5.2	11.5*
9 months	5.3	11.0*

*shows more than 1.5 SD.

表2 Relationship of Increased Numbers of Dendritic Spines and Glia

	spine↑ glia↑	spine→ glia↑	spine↑ glia→	spine→ glia→	total
Reticular formation	6	5	2	0	13
Vagal dorsal nucleus	4	4	3	2	13
Vagal solitary nucleus	3	6	2	2	13

cases

一方、GFAP陽性グリアの増加は延髄網様体中間部では13例中11例にみられ、迷走神経背側核では8例に、孤束核では9例にみられた。

また、樹状突起棘数の増加とGFAP陽性グリアの増加との関係を見ると、両者がともに増加してみられたのは網様体中間部では6例(46.2%)、迷走神経背側核では4例(30.8%)、孤束核では3例(23.1%)であった。樹状突起棘の増加はないが、GFAP陽性グリアが増加する側は網様体で5例(38.5%)、迷走神経背側核で4例(30.8%)、孤束核で6例(46.2%)

とかなり多くの例にみられたが、樹状突起棘が増加して、GFAP 陽性グリアが増加しない例も少数例に認められた(表 2)。

4. 考察

未然型 SIDS には睡眠中無呼吸の頻度が高い。その発生機転は呼吸生理学的にも中枢性が末梢性か、いまだに解決されていない。最近、末梢性の呼吸調節異常に関する研究は末梢性化学受容器である頸動脈球やさらに末梢の肺の受容器に関して盛んである。

中枢性の呼吸調節異常に関しては、呼吸生理学的に、未然型 SIDS において、CO₂ に対する呼吸反応の障害が認められている(Kelly, D. H. ら)。また、未然型 SIDS 例の聴性脳幹反応では、必ずしも一定した報告ではないが、異常があるという報告がある(Orlowski, S. D. ら)。

SIDS 剖検例に脳幹グリオーゼがあることはすでに 4 報告がなされている(Naeye, R., Takashima, S. ら、Summers, C. G. ら、Kinney ら)。Naeye が SIDS 例の網様体にグリア増生を報告して以来、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。その後、また、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。最近、Kinney らは延髄の 7 カ所の反応性グリアを定量的に数え、オリブ核門、網様体外側部および迷走神経孤束核でグリオーゼが対照より有意に強いと報告した。彼らも慢性低酸素症による脳幹グリオーゼ説を支持している。

一方、脳幹のニューロンの Golgi 染色による検討は少いが、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%) にすぎなかったと報告した。我々にも昨年度の本研究報告において、SIDS 例の延髄呼吸中枢には樹状突起棘が残存していることが多いと述べたが、その後、症例が増加し、SIDS 17 例中 14 例に延髄網様体の樹状突起棘が対照より多く、さらに、ニューロンは迷走神経核では網様体よりやや遅れて発達するが、SIDS 例では樹状突起棘が残存する例が多いことを認めた。

今回、SIDS 例の延髄について、Golgi 染色と GFAP 染色を同時に行った 13 例について、樹状突起棘数と GFAP 陽性グリア数を比較し、両者の相互関係を検討した。延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核において、樹状突起棘が多く残存するか、または GFAP 陽性グリアが増加している例は多数例にみられたが、両方とも増加している例は網様体で 6 例 (46.2%)、迷走神経背側核で 4 例 (30.8%)、孤束核で 3 例 (23.1%) で、網様体でもっと

も多かった。GFAP 陽性グリアが増加して、樹状突起棘の増加がない例もそれぞれ、5 例 (38.5%)、4 例(30.8%)、6 例 (46.2%) とかなり多くの例にみられたが、また、GFAP 陽性グリアの増加がないのに、樹状突起棘が多く残存した例も少数例にみられた。従って、GFAP 陽性グリアの増加と樹状突起棘の残存との直接的な相互関係は必ずしも認められない。慢性低酸素症によって反応性アストログリアが増加し、2 次的に樹状突起の未発達をきたしたと考える仮説は否定的であり、むしろ慢性低酸素症あるいはその他の要因によって、グリアは増加し、樹状突起棘は残存すると考えた方がよいと思われる。今後、症例を増して、脳幹呼吸中枢の異常の発生機転と意義についてさらに検討したい。

5. まとめ

SIDS 剖検13例について、延髄の網様体、迷走神経背側核および孤束核における樹状突起棘増加とGFAP陽性グリア増加の関係を検討した。大部分の例で樹状突起棘の増加あるいはGFAP陽性グリアの増加があったが、棘の増加とグリアの増加との相互関係は一定でなかった。慢性低酸素症などの、他の要因によって棘の増加やグリアの増加が生じると考えられた。



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.はじめに

乳幼児突然死症候群(SIDS)の児に、病理学的に慢性低酸素症を示唆する病変があり、未定型 SIDS 児に呼吸生理学的に睡眠中無呼吸と呼吸調節の異常がみられるために、我々は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。SIDS 例の呼吸中枢には反応性アストログリアの増加があり、脳幹グリオーゼ(brainstem gliosis)と呼ばれている。我々は脳幹の呼吸中枢に glial fibrillary acidic protein(GFAP)陽性ダリアが SIDS 例に増加しているのを認めた。

一方、昨年度、SIDS 例の脳幹の Golgi 染色を行い、呼吸中枢ニューロンの樹状突起に未発達所見としての樹状突起棘の残存を認めた。こ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障害に関与している可能性が大きく、重要な所見と考えられた。しかし、脳幹グリオーゼと樹状突起棘残存の関係が不明であるため、Golgi 染色と GFAP 染色と同時に行った SIDS 例について、延髄呼吸中枢の GFAP 陽性ダリアの増加とニューロン樹状突起棘の残存との関係を検討した。