乳児突然死症候群（SIDS）の病態に関する研究

（分担研究： 乳幼児突然死症候群（SIDS）に関する研究 ）

研究協力者　瀬川昌也
共同研究者　江連和久，高嶋幸男，岩川善英，鳥居鎮夫

要約：本年度の基礎医学的研究から（睡眠時無呼吸症候群）では，延髄呼吸中枢の入力系に何等かの異常が存在すること，又入力系が呼吸リズムの形成に関与することが示された。臨床医学的研究では，中枢モノアミン神経系の障害が示唆され，また，睡眠時の呼吸調節が生後4カ月の間に急速に発達することが示された。モノアミン神経系の発達が同じ時期に臨界齢を持つこと，また，これが生体の周期的現象の遂行に重要な役割をなすことを考えると，この系と呼吸中枢との結合機構の研究の重要性が示唆された。

見出し語：Hering-Breuer 反射，延髄呼息性ニューロン，頸髄ニューロンの樹状突起発達，SIDS，ALTE，正常乳児の睡眠時無呼吸，症候性睡眠時無呼吸症

乳児の睡眠時突然死症候群（SIDS）は乳児期早期に好発し，呼吸中枢又は睡眠機構，或いは両者の発達過程における何等かの，しかし，特異的な異常の存在が予想される。本研究班では，基礎医学的及び睡眠ポリグラフを用いての臨床医学的研究から乳児期早期に臨界齢を持つ。呼吸及び睡眠要素を究明し，SIDSの病態を解明することを目的とする。

延髄呼吸中枢の解析－Hering-Breuer 反射を担う延髄呼吸ニューロン（江連和久　真鍋求：東京都神経科学総合研究所，病態神経生理）

睡眠時無呼吸や乳幼児突然死症候群の原因究明に呼吸リズムを生成する中枢に対する末梢からの影響を研究することは重要である。今年度は肺からのフィードバック入力が延髄呼吸ニューロンに与える影響を，ネンブタール麻酔下のネコについて検討した。

延髄腹外側部に存在する「腹側呼吸ニューロン群」の最吻側部，後顔面神経核の近傍の呼息性ニューロンは漸増パターン型発火を示し脳幹や脊髄の吸息性ニューロンを抑制している。今回の研究では，同じ領域に，漸減型の発火様式を示す呼息性ニューロン（E-DECと呼ぶ）を見出した。E-DECニューロンへの肺からの入力は，呼息相の肺の人工的伸展では発火頻度を増大させることから，興奮性入力と云えるが，吸息相の肺の伸展では発火することなく，E-DECニューロンは吸息相には中枢性抑制を受けることが示された。また，逆行性微少電流刺激法及

瀬川小児神経学クリニック　Segawa Neurological for Children

びスパイクトリガーによる加算平均法による検索から，E-DECニューロンは腹側呼吸群の吸息性ニューロンを抑制していることが見出された。即ち，E-DECニューロンは吸息相には吸息性ニューロンから抑制され，逆に呼息相には吸息相ニューロンに抑制性結合をなしている。一方，これの抑制を受ける呼息性ニューロンは，上気道を支配する運動ニューロンであり，肺からのフィードバックはこのE-DECニューロンを介して上気道の筋群に対し影響を与えることが明らかにされた。

このE-DECニューロンは呼吸リズム生成に重要な役割をなすことが予想され，肺の伸展受容器からの興奮入力の存在では，これがHering-Breuer反射を仲介するニューロンの一つであることを示し，また，肺からの入力がE-DECニューロンを介し，中枢性に生成された呼吸リズムを修飾している可能性が示唆された。

正常および乳児突然死症候群の頸髄ニューロンの樹状突起の発達。（高嶋幸男　国立精神，神経センター神経研究所疾病研究第二部）

頸髄前角および後角ニューロンの樹状突起の発達を正常例と乳児突然死症候群（SIDS）例で対比検討した。

在胎２０週から生後４カ月までの正常１４例とSIDS 6例について，剖検時の新鮮な上部頸髄をrapid Golgi染色し，前角及び後角の神経細胞の樹状突起を観察し，棘密度を測定した。

正常例では前角ニューロンの樹状突起は在胎２０週には多くは短く，一部で長いが，棘は細長く，棘密度は少なかった。在胎２４週では樹状突起は長くなり，棘密度は近位部で軽度増加，在胎２８週には遠位部で増加し，以後成熟と共に徐々に増加した。後角ニューロンの樹状突起は在胎２４週よりみられ，在胎２８－３６週には樹状突起を分枝が増加，棘は細長であった。乳児ニューロンでは棘は近位部で短かく，遠位部で細長であった。

SIDS例では，前角および後角ニューロンとも，年齢相当の対照例と比し差は認められなかった。

SIDSでは延髄の迷走神経核と網様体の樹状突起に未発達がみられるが，頸髄の前角，後角ニューロンでは遅れはない。従ってSIDSでは呼吸中枢の遠心側より求心側に異常があると考えられる。

SIDS例の睡眠ポリグラフ－未然型SIDS例の継時的記録との対比－（岩川善英・神山潤，東京医科歯科大学小児科）

３９－６８週の正常乳児１１例，未然型SIDS例3例，SIDS例1例に，３－８時間の自然睡眠を睡眠ポリグラフ的に検索，2秒以上の呼吸停止，3種の体動（腹直筋を含む持続2秒以上のgross movement（GM），頸筋に限局し，持続0.5秒を越えるlocalized movement（LM），持続0.5秒以下の一筋に限局するtwitch movement（TM））の各睡眠段階，総睡眠時間当りの頻度で検討した。

SIDS例は日齢１４５日に睡眠中に死亡。日齢１０８日でポリグラフ施行。

未然型SIDS例①早期より睡眠時呼吸不整あり，日齢３４に無呼吸を呈し蘇生術を受ける。ネオフィリン前後，中止後の3回ポリグラフを施行，②日齢２２日突然呼吸停止あり蘇生，４４，５２週時にポリグラフ施行。③日齢２０で無呼吸発作，ネオフィリンで加療，中止前後に2回ポリグラフを施行。

対照群で認められたactive sleep又REM期の胸壁と腹壁のparadoxycal movementは，SIDS例，未然型SIDS第1例では認められなかった。対照群では，加齢によりTMの増加，LMの減

少を認めたが，未然型SIDSには認められず，SIDSではTMが著減した。睡眠段階出現率，呼吸休止の頻度，持続時間の加齢に伴う変化に各群間に差はなかった。

SIDS，未然型SIDS例のparadoxycal movementの消失は，覚醒反応機構障害の反映と考えられ，TM，LMの動態は，LMからTMへの分離障害と考えられ，SIDSでのTMを支配する脳幹部カテコラミン系の障害を予想させた。

正常乳児の睡眠時無呼吸について（鳥居鎮夫，奥平進之，多田博史，東邦大学第1生理学，同小児科）

1歳以下の正常乳児19例を対象に，計20回の睡眠ポリグラフ記録を施行した。18回は昼間睡眠，1回は終夜記録である。

単位時間当りの睡眠時無呼吸出現頻度は月齢とともに減少，特に4カ月を境に著明に減少，以後は緩徐に変化した。無呼吸はREM期で頻度が高く，閉塞型或いは混合型は1－2カ月児にのみみられ，他は中枢型のみであった。持続時間は5－6秒が多く，9秒以上のものは稀れであった。10秒以上の体動はNREM期にみられ，月齢では5カ月以後持続時間が著明に減少した。周期性呼吸は4カ月以前では10例中7例，5カ月以後は11例中3例と減少した。周期性呼吸はREM期に圧倒的に多かった。

睡眠中の呼吸動態は生後1カ月より4カ月の間に著明に変化し，この時期が睡眠中の呼吸調節の臨界齢と考えられる。

症候性睡眠時無呼吸症例の病態（瀬川昌也，野村芳子，内山晃，坂本光男，丸子貴代，佐藤由美子：瀬川小児神経学クリニック

睡眠時無呼吸の病態を究明することを目的として，原因を異にする睡眠時無呼吸の睡眠要素を検索した。

症例は，チトクロームC酸化酵素欠損症（S.M.），家族性の睡眠時無呼吸症（K.T.），扁桃肥大による閉塞性無呼吸（Y.O）各1例，終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）は島ら，瀬川らの方法で施行した。S.M.例はCoQ_{10}治療前後，K.T.例は約1年半の間隔を置いて2回，Y.O.例は扁桃摘出術施行前後で検索した。

無呼吸は，M.S.，K.T.の2例は中枢型，Y.O.は閉塞型，中枢型ではNREM期の頸筋筋電図の消失を認めたが閉塞型では正常の持続放電を認めた。REM期のREMs数に対する頸筋twitch movement（TM）の比，ment TM sREM／REMsは全例低値，K.T.は経過とともに，Y.O.は治療により改善した。REMs群発時に同期するTMの比%TM in REMs burstは全例高値を示した。左向REMsに対する右向REMsの比（R／L）は全例低下，治療或いは経過により改善した。

これ等の結果から睡眠時無呼吸例ではドーパミン神経系の障害（ment TM sREM／REMsの低下，R／Lの低下）及びノルエピネフリン系の障害（%TM in REMs burstの上等）が全例にみられた。中枢性無呼吸の主要原因としては頸筋緊張をREM期のみに低下させる機序，中脳，脳幹ノルエピネフリン或いはセロトニン系神経系の障害が考えられる。

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

要約:本年度の基礎医学的研究から(睡眠時無呼吸症候群)では,延髄呼吸中枢の入力系に何等かの異常が存在すること,又入力系が呼吸リズムの形成に関与することが示された。臨床医学的研究では,中枢モノアミン神経系の障害が示唆され,また,睡眠時の呼吸調節が生後4ヵ月の間に急速に発達することが示された。モノアミン神経系の発達が同じ時期に臨界齢を持つこと,また,これが生体の周期的現象の遂行に重要な役割を在すことを考えると,この系と呼吸中枢との結合機構の研究の重要性が示唆された。