

乳児突然死症候群 (SIDS) の病態に関する研究

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

要旨：正常乳児の検索から、呼吸中枢は生後3～4カ月に発達の臨界齢を持つことが示された。SIDS, ALTE, 及び症候性睡眠時無呼吸例の研究から睡眠時無呼吸と頤筋緊張性筋放電制御系の異常との関係が示唆された。突然死した小脳梗塞例にも SIDS 例と同様の脳幹病変が見出された。これは、SIDS に脳幹神経系、特に生後1～4カ月に臨界齢を持つモノアミン系神経系の発達障害の関与が予想させる。またネコの脳幹呼吸ニューロン出力系の検索から乳児の閉塞性無呼吸に中枢の関与が示唆された。

見出し語：睡眠時無呼吸, 正常乳児, SIDS, ALTE, 頤筋筋放電, 脳幹障害, 小脳梗塞, 漸増型吸息性ニューロン

乳児突然死症候群 (SIDS) は、乳児期早期に好発し、その病因に呼吸中枢または睡眠機構、或いは両者の発達過程における何らかの、しかし、特異的な異常の存在が予想されている。本研究班の目的は、基礎医学的検索及び睡眠ポリグラフ (PSG) 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にある。

1) 正常乳児にみる睡眠時無呼吸

鳥居班員及びその共同研究者は、1歳以下の正常乳児19例を対象に、計20回 PSG を施行した。この中1回は終夜睡眠の記録、他の1回は24時間の記録であるが、他は昼間睡眠時の検索である。

その結果、単位時間当たりの睡眠時無呼吸の頻度は月齢が進むに従い減少したが、4カ月を境に著明な減少が認められ、5カ月以後は大きな変動はなかった。無呼吸の型は、生後1～2カ月では閉塞型と混合型であったが、前者は逆説運動によるもので REM 期にみられた。3～4カ月以降の無呼吸は中枢型となるが NREM 期でみられ、特に3～4段階で頻度が高かった。また、1～2カ月では、3～4段階で持続の長い無呼吸を認めた。周期性無呼吸は3～4カ月迄が多かった。この間無呼吸は REM 期では1カ月時に最も高く、以後漸減するが、NREM 期では2～3カ月でその頻度を増した。一方、睡眠中の心拍数をみると、

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

REM 期で高く、他の睡眠段階で低値であった。

この結果は生後1カ月より4カ月にかけ、睡眠中の呼吸動態には著明な変化が存在することを示し、この時期が睡眠中の呼吸調節の臨界年齢と考えられる。特に NREM 期での無呼吸は、心拍数の低下を伴い、覚醒系の障害が存在すれば SIDS へ移行する可能性が示唆される。

2) SIDS, Apparent Life Threatening Event (ALTE) の睡眠中の相動性要素について

岩川班員と神山協力研究者は、SIDS 児の生前の PSG、及び ALTE 例の継時的 PSG を検討し、SIDS 予知に寄与する興味ある結果を得た。

対象は、SIDS 1 例、ALTE 3 例、在胎換算39から84週の正常乳児21名。PSG では、2 秒以上の呼吸停止、持続 2 秒以上の全汎性体動 gross movement (GM)、頤筋の持続 0.5 秒以下の Twitch movement (TM)、同じく持続 0.5 秒を越える体動 Localized movement (LM) 及び急速眼球運動 (REMs) を検索した。また、TM の LM からの分離度をみる dissociation index (DI; TM/GM+LM) を算出した。

結果：睡眠段階出現率、GM、REMs 密度には SIDS、ALTE、正常対象間で差がなかった。呼吸停止は SIDS、ALTE で対象群を上回ったが、SIDS の予知につながる所見とは言えなかった。これに対し、LM と TM は、対象群では、加齢とともにそれぞれ減少又増加した。従って、DI は、対象群では加齢とともに上昇したが、SIDS 例及び ALTE 例では有意に低下した。

動物実験から TM は脳幹にある nucl. pontis caudalis に駆動され、LM は、REM 期頤筋の筋緊張を消失させる peri-locus coeruleus $\text{peri } \alpha$

の活動が間歇的に休止するため生ずると考えられている。DI の加齢に伴う増加は、脳幹部の成熟を反映し、SIDS 及び ALTE ではその成熟過程の反映と考えられる。また、これ等体動が、カテコラミン系神経系に支配されていることから、SIDS と ALTE では、カテコラミン系を中心とした発達異常である可能性が強い。

3) 周産期脳幹および小脳梗塞と呼吸調節異常

高嶋班員は、脳幹又は小脳の古い梗塞例で呼吸異常と神経病理学的所見を対比検討した。

対象は、生後3週間以上生存した脳幹梗塞4例、小脳梗塞5例で、臨床病理学的所見を臨床記録から得た臨床所見と対比検討した。

結果：脳幹梗塞例では、呼吸調節の異常は脳幹梗塞の分布と関連していた。2例では、脳幹被蓋部の広範な障害は自発呼吸の欠如として現われ、他の1例では、孤束核を含む延髄被蓋部の部分的障害と高頻度の無呼吸と関連していた。また、残りの1例では、一側の迷走神経核の障害が遅い年齢での無呼吸と関連していた。これらは、延髄被蓋部の異常が呼吸調節の障害と密接に関係することを示す事実と言える。

一側小脳の出血性梗塞の3例は突然死した。これ等では、小脳と下オリブ核の経シナプスの変性の他に、脳幹被蓋部の軽いグリオーゼが呼吸調節と関連していると考えられる。これ等の変化は SIDS 例における微細な脳幹病変と類似し、両者の病態上の共通性が示唆される。その機転は、小脳梗塞に伴う脳幹の局所的虚血により被蓋部にグリオーゼや神経細胞障害が生じるとも考えられるが、生後の小脳の成熟と共に体内調節に小脳機能が関与するとも考えられる。

4) 上気道を支配する運動ニューロンへの入力

延髄内で生成された呼吸リズムは脊髄に送られ、横隔膜や肋間筋を収縮させ呼吸運動を引き起こす。その際、上気道の筋群が横隔膜や肋間筋と密接に関連して活動している。この補助呼吸筋と主呼吸筋の協調関係が崩れると正常な呼吸は不可能となる。

江連班員は上気道を支配する迷走神経の運動ニューロンへの入力を、ネコを用いた実験により検索し、新たな興奮性入力を同定した。

腹側呼吸ニューロン群 (VRG) に特徴的な漸増型の発火パターンを示し脊髄に投射している吸息性ニューロン (BS) が存在する。この BS ニューロンは脊髄への出力ニューロンであり、横隔膜や肋間筋を支配する脊髄運動ニューロンを駆動している。一方、このニューロンは脳幹の中で軸索側枝を出している。その軸索側枝の投射先を逆行性微量電流刺激法と HRP の細胞内注入法によって調べると、対側の脳幹で広範囲に側枝を分布させ腹側呼吸ニューロン群の領域に投射していることがわかった。

そこで細胞外記録された BS ニューロンと細胞内記録された対側の腹側呼吸群のニューロンとの間でスパイクトリガーによる加算平均法を行い、両者の間のシナプス結合の有無を調べた。2種類の吸息性ニューロンが興奮性入力を受けていることが判明した。それらは BS ニューロンと迷走神経の運動ニューロンであった。BS ニューロンから吸息性の迷走神経運動ニューロンへの興奮性結

合は、補助呼吸筋である上気道の筋群と主呼吸筋が同じ吸息性ニューロンによって同時に駆動されていることを示された。

5) 睡眠時無呼吸の病態に関する研究

症候性無呼吸の PSG では、① NREM 期での頤筋筋放電の消失、② TM の減少、③ REM 期 REMs に対する TM 数の比の減少、④ REMs 群発に同期する TM 数の増加、⑤ 左向きの REMs の比率の増加が認められ、特に①が主病変と予想された。

瀬川等はこの PSG 所見の病態を検索する目的で、種々の脳基底核疾患、脳幹障害を有する疾患の PSG 或いは昼間睡眠時の頤筋筋放電を検索した。

その結果、黒質線条体 (NS) ドーパミン (DA) 神経系は、線条体からの下降路を介し TM を、黒質・上丘系を介し REMs を、又線条体視床路を介し GM を制御。頤筋緊張性筋放電に間接的に影響を与えるが、後者は主として脳幹正中部神経系、NA 神経系に制御されることが明らかとなった。

本研究班の研究成果から睡眠時病的無呼吸と頤筋筋放電の消失との関係が示唆されている。本年度の研究は、これが脳幹の頤筋緊張性筋放電の制御系、特に生後 1～4 月に発達の臨界齢を持つモノアミン神経系の障害による可能性を示した。この系は四肢歩行など自動サーキットの正常な活動に重要な役割を有しており、呼吸リズムの調整にも関与していることが十分に予想される。



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



要旨:正常乳児の検索から,呼吸中枢は生後 3~4 ヶ月に発達の臨界齢を持つことが示された。SIDS,ALTE,及び症候性睡眠時無呼吸例の研究から睡眠時無呼吸と頤筋緊張性筋放電制御系の異常との関係が示唆された。突然死した小脳梗塞例にも SIDS 例と同様の脳幹病変が見出された。これは,SIDS に脳幹神経系,特に生後 1~4 ヶ月に臨界齢を持つモノアミン系神経系の発達障害の関与が予想させる。またネコの脳幹呼吸ニューロン出力系の検索から乳児の閉塞性無呼吸に中枢の関与が示唆された。