

新生児突然死症例の神経病理学的検討

国立精神・神経センター神経研究所、東京監察医務院
高嶋幸男、小保内俊雄、安原正博、中村俊彦

要約： 生後10日以内に突然死した新生児7例について神経病理学および免疫組織化学的に検討した。7例中5例に白質軟化が大脳の皮質下または中間部に認められた。反応性アストロサイトが白質全体に増殖し、脳幹でも迷走神経背側核と網様体に増加していた。これらのことは突然死に先行して脳低酸素症か虚血があったと考えられ、突然死の発生素因として重要であり、出生前後の詳細な調査が必要である。

見出し語：

乳幼児突然症候群（SIDS）は、乳幼児の主要死亡原因のひとつである。そのピークは2から4ヶ月であるとされている。臨床的にも病理学的にもその原因は明らかではない。また、報告例は少ないながらも新生児期に突然死亡するケースがあることも知られている。しかし、かつては新生児の死亡率は非常に高く、様々な原因が死亡につながることからSIDSと診断することが不相当と考えられていた。しかし近年、新生児医療が向上し、新生児死亡率は低下したのみならず、様々な原因が解明されるようになり、新生児期の突然死（ENSD）が存在することが理解されるようになってきた。しかし、現在もENSDに関して、詳細に検討してまとめられた報告の数は少ない。

今回我々は、昨年度の新生児および乳幼児の突然死例の脳病理学的検討に引続き、生後10日までに突然死亡した新生児7例の神経病理学および免疫組織化学的検討を行ったので報告する。

【対象・方法】

対象は在胎36週から40週までに出生した児で、分娩時に異常はなく、一見全く健康な新生児

と見なされていた児で、日齢10までに突然死亡し剖検されたもののうち、臨床的にも、病理学的にも原因の不詳であった7例である。コントロールは、在胎週数、死亡日齢の一致する者で、分娩外傷などにより、急死した10例とした。

方法は、ホルマリン固定された脳を肉眼的に観察を行った後、ヘマトキシリン-エオジン染色した標本を用いて、組織学的検索を行った。さらに、免疫組織化学的手法により、抗glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体を用い反応性アストロサイトを観察した。GFAP陽性アストロサイトを、大脳では皮質下白質、深部白質、脳幹部では迷走神経背側核、網様体において強拡大にて観察し、各々の部位において4視野その数をかぞえ、平均をコントロール群と比較した。

【結果】

ENSD 7例のプロフィールおよび肉眼的、組織学的検索の結果を表1に示す。7例中1例は子宮内胎児発育遅滞を認めたが、児は双胎の一児であった。肉眼的検索にて1例にクモ膜下出血を認めた。

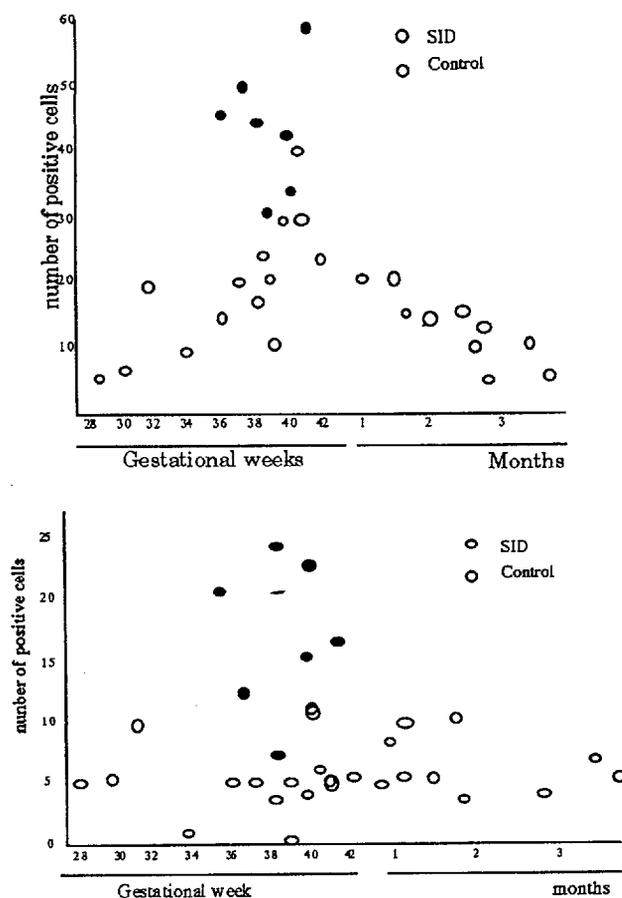
組織学的検索では、7例中5例の大脳白質に軟

表 1. Profile of neonatal sudden death.

Sex	GW	BW	Age	Diagnosis	Neuropathology
F	36	3079	18h	SID	Leukomalacia
M	37	2190	10d	SID	Leukomalacia
F	38	3200	3d	SID	Leukomalacia
F	39	2560	8h	SID	Normal
M	39	2785	2d	SID	SAH
F	39	3560	6d	SID	Leukomalacia
F	40	3100	3d	SID	Leukomalacia

GW, gestational weeks; BW, birth weight;
SAH, subarachnoid hemorrhage

図 1. Density of GFAP-positive glia in deep white matter (upper) and reticular formation(bottom)



化巣を認めた。軟化巣は皮質下白質または、皮質下白質と深部白質の中間に局在していた。

皮質下白質、深部白質、脳幹部の迷走神経背側核、網様体におけるGFAP陽性アストロサイトの計測の結果を、図 1 に例示する。大脳白質ではENSD群において、GFAP陽性アストロサイトが増生しているのみならず、広範囲に存在していた。また、深部白質に著明な増生を認めた。脳幹部では、ENSD群の 1 例を除きGFAP陽性アストロサイトの増生が認められ、そのうち 5 例では著明に増生を認めた。それぞれの部位におけるGFAP陽性アストロサイトの数をt-検定を用いて検討した。全ての部位において有意な増生が認められた(表 2)。

【考 察】

ENSDの最も早い発症は、生後 1 時間に起きたものが報告されている。我々の検討した 7 例の中にも生後 8 時間で発症したものが含まれている。新生児早期に発症した症例でも、臨床的検索および剖検により、慎重かつ詳細に原因を追及することにより、ENSDの診断を得ることは可能である。ENSDの症例を発症時期によって除外するべきではなく、発生要因および成因について詳細に検討してみる必要がある。

SIDSの発症頻度は 2 から 4 ヶ月と、新生児期にピークがあるといわれている。本邦においても積極的に検索することにより、ENSD症例は、さらに増えることが推測されるが、この時期の突然死には原因検索の剖検が必須である。

SIDS患児の脳神経病理所見の主要なものは、低酸素性虚血生病変と、成熟の遅れである。また、SIDS患児の脳神経病理所見は様々報告されているが、その一致した所見はない。脳幹部の反応性アストロサイトの増生はかなりの頻度に見られるが、対象と比べて差がないという論文もある。反応性アストロサイト増生は、非特異的反応で様々な原因によって惹起される。しかし、SIDS症例においては大脳白質軟化の合併が多いことより、アストロサイトの増生は低酸素/虚血により起こっているものと考えられる。我々の検討したENSDの症例においても、白質軟化と脳幹部のアストロサイトの増生が認められ、SIDS症例の脳病理所見と非常に類似していた。

また、我々の検討では、白質軟化を呈する症例が、7例中5例(71%)と高頻度に認められた。これは、新生児早期に発症してくる症例には、脳病変の合併が多い可能性も考えられ、今後症例数を増やして臨床事項を含めて検討したい。生後早期に発症した症例にも、白質軟化が合併することより、胎児循環不全があったことが考えられる。従って、妊娠中毒、性器出血、母体感染、喫煙など胎児循環を悪化させる要因は、ENSDの症例のリスクファクターであることが示唆されたが、このような妊娠の頻度は、ENSD発症頻度をはるかに上回っており、これらの要素をもって、ENSD発症を予想するのは困難である。

以上のことから、SIDS症例と同様に、ENSD発症に先行して脳の低酸素/虚血性病変が存在することが明かであり、これに関連する臨床事項を詳細に調査する必要がある。また、ENSDとSIDSの発症機序は非常に類似したものであると推測される。

【文献】

1. 高嶋幸男：乳幼児突然死症候群とその予防対策. 小児科 32:611-618, 1991.
2. Takashima S, Becker LE: Developmental abnormalities of medullary respiratory center in sudden infant death syndrome. Exp Neurol 90:580-7. 587, 1985.

表2. Comparison of GFAP positive glia density between SID and control neonates

	SID n=7	Control n=10	P <0.01
Subcortical WM	16.8±8.0	4.9±3.6	S
Deep WM	43.1±8.2	22.1±8.2	S
Reticular format.	16.9±6.2	5.1±2.9	S
Dorsal bagal nucl.	12.8±5.7	5.3±2.3	S

WM, white matter; S, significant.



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:生後 10 日以内に突然死した新生児 7 例について神経病理学的および免疫組織化学的に検討した。7 例中 5 例に白質軟化が大腦の皮質下または中間部に認められた。反応性アストロサイトが白質全体に増生し、脳幹でも迷走神経背側核と網様体に増加していた。これらのことは突然死に先行して脳低酸素症か虚血があったと考えられ、突然死の発生素因として重要であり、出生前後の詳細な調査が必要である。