

新生児SIDS患児中枢性呼吸循環 調節に関する研究

(分担研究：乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク軽減に関する研究)

高嶋幸男¹⁾、小保内俊雅¹⁾、Laurence E. Becker²⁾
安原正博³⁾、中村俊彦³⁾。

要約 新生児突然死15例の延髄において、astrogliosisとsubstance P(SP)陽性線維の染色性について免疫組織化学的に検討した。アストログリアはSIDS群網様体、迷走神経背側核、孤束核の全ての核では対照群に比して有意に増加していた。また、SP陽性線維は迷走神経背側核および孤束核でSIDS群で有意に増加していた。さらに、グリアの増加とSP陽性線維の染色性は相関していた。これらより、突然死に先行して低酸素または虚血の状態があり、これが呼吸循環調節異常に影響している可能性がある。先行する異常が把握できれば、予防できる。

見出し語：新生児、突然死、乳幼児突然死症候群、substance P、脳幹部グリオシス

【緒言】

乳幼児突然死症候群(SIDS)は乳幼児死亡の主要原因である。好発時期は生後2から4ヵ月とされている。そして、近年新生児症例もSIDSの範疇に加えると定義されるようになり、稀ではあるが症例の報告も見られるようになってきた。しかし、突然死の発症メカニズムについては未だに不明である。

Substance P (SP)は神経伝達物質として知られている。SPは、脳幹部とくに延髄に存在することが知られている。なかでも、低酸素状態においては孤束核に著明に増加することも知られている。SPの呼吸調節に関する作用として、一回換気量の増大、吸気時間の延長など、吸気を促進することが知られている。

今回、私たちは新生児SIDS症例の延髄において、SPと反応性astrocyteについて検討した。

【対象・方法】

対象は在胎36週から41週までに出生し生後28日までに突然死亡し、剖検されたもののうち、臨床的にも病理学的にも死亡原因が同定されなかった15例とした。対照は在胎週数死亡日令が一致し分娩時外傷などにより急死した8例とした。

方法は臨床的、病理学的検索を行った後、死亡後24時間以内に施行された解剖によって得られた脳組織をホルマリン固定・パラフィン包埋後、4μm厚の切片を作成し、ヘマトキシン・エオジン染色およびルクソルフアストブルー染色により組織学的検討を行った。

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第2部¹⁾、The Hospital for Sick Children, Toronto²⁾、東京監察医務院³⁾

さらに患児の延髄中部を、抗glial fibrillary acidic protein (GFAP; DAKO) 抗体を用い、免疫組織化学的に反応性astrocyteを染色した。そして網様体、孤束核、迷走神経背側核において $625 \times 10^2 \mu m^2$ の範囲に存在するGFAP陽性gliaの数を各々3視野計測し、その平均を対照群と比較検討した。両群の比較にはstudent t検定を用いた。また、抗SP抗体(C hemicon)を用い、免疫組織化学的方法を用いて、SP陽性線維を染色し、三叉神経脊髄路核、孤束核、迷走神経背側核において、SP陽性線維の密度および存在範囲によって、弱陽性±、陽性+、強陽性++の3段階に分類した。各々の神経核において、陽性以上の人数を対照群と比較した。両群の比較には χ^2 検定を用いた。

【結果】

GFAP免疫組織化学：延髄中部網様体、迷走神経背側核、孤束核におけるGFAP染色の結果をFig. 1に示す。

The degree of substance P positive fiber

	Spinal trig.n.			Vagal solit.n.			Vagal dors.n.			
	+	+	++	+	+	++	+	+	++	
	-			-			-			
N										
SIDS	15	4	5	6	8	5	2	10	5	0
Control	8	7	1	0	7	1	0	8	0	0
P	<0.02			<0.05			ns			

網様体においては、GFAP陽性gliaがSIDS群ではびまん性に認められた。

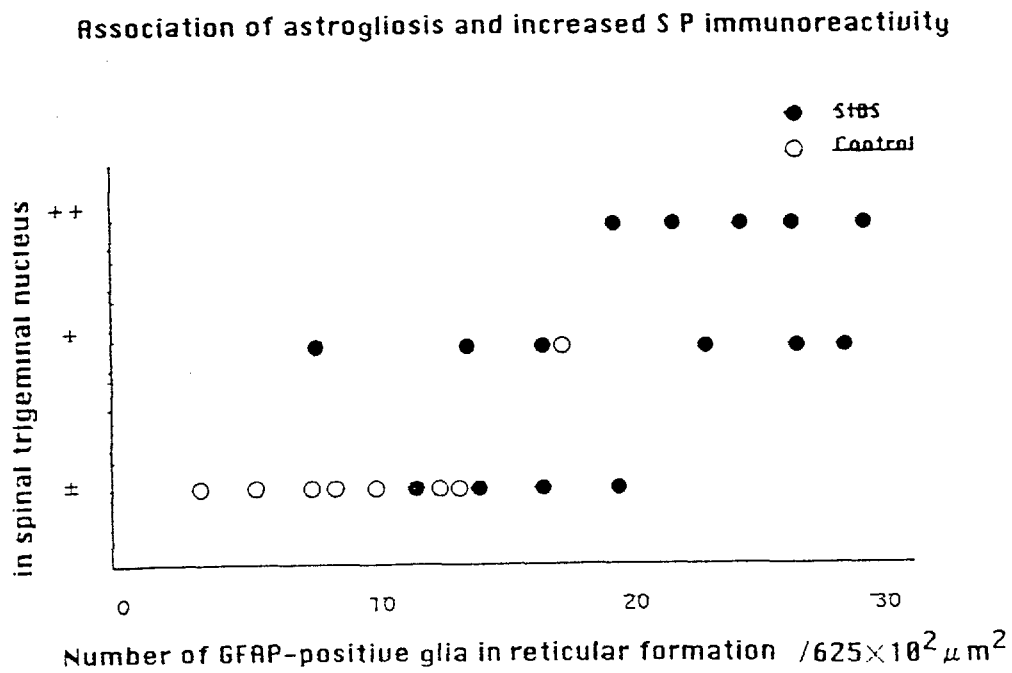
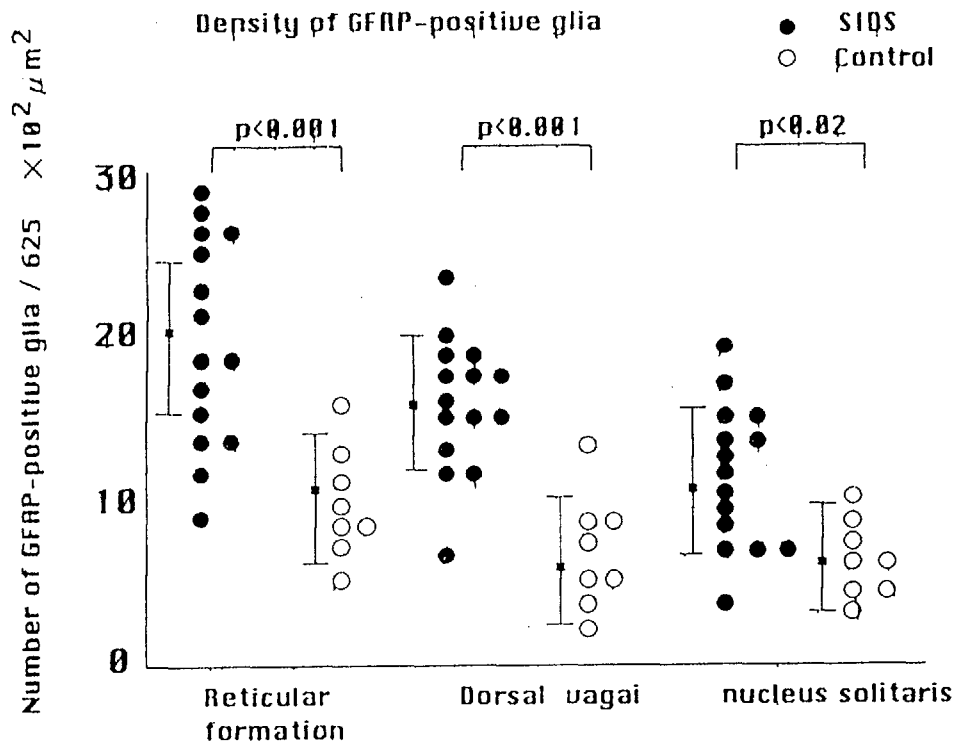
そして網様体、迷走神経背側核、孤束核の全ての核においてSIDS群は対照群に比べ有意にGFAP陽性gliaが増加していた。

SP免疫組織化学：SIDS群では、三叉神経脊髄路核、迷走神経背側核、孤束核において、SPは広範にかつ集中的に陽性であった。そして、三叉神経脊髄路核では15例中11例(73.3%)で陽性または強陽性であった。同様に陽性以上の染色性を認めた症例は、孤束核では15例中7例(46.6%)また迷走神経背側核においては15例中5例(33%)であった。一方、対照群では、SPの染色性は強陽性を示すものではなく、範囲においても密度においてもSIDS群より劣っていた。染色性の程度において陽性以上を示した患者の数は、迷走神経背側核および孤束核ではともに8例中1例(12.5%)であった。迷走神経背側核においては陽性以上を呈した患者はいなかった。陽性以上の例数はSIDS群の迷走神経背側核および孤束核で統計的に有意に多かった。

GFAP陽性gliaとSP免疫反応との関係：SIDS群において、三叉神経脊髄路核でSP強陽性を呈した5例中5例は、延髄網様体におけるGFAP陽性グリアの数もSIDS群の平均以上であった。

【考察】

今までにも、SIDS症例の脳幹部においてastrogliosisを認めるとする報告はされている。Astroglisisは様々な原因によって惹起されるが、SIDSにおけるastrogliosisは低酸素虚血性による反応と考えられる。その証拠としてSIDS症例では脳室周囲白質軟化や皮質下白



質軟化をともなっている症例が多いからである。今回の検討では、延髄の網様体、孤束核、迷走神経背側核においてastrogliosisを認めた。新生児期よりastrogliosisがあることより、その原因は胎児期または周産期にあったことが考えられる。そして、これらの核は呼吸調節に重要な役割を担っており、このような変化が呼吸調節機構に何らかの影響を及ぼす可能性も考えられる。

SPを成熟したネコの側脳室に注入すると、呼吸回数が増加することが確認されている。また、この現象は家兎でも確認されており、さらにこの現象は幼若な動物ほど顕著に認められている。以上より、SPの呼吸調節に対する役割は、幼若なほど重要であると思われる。また、成熟したラットの脳室にSPを投与すると、一回換気量の増加を認めた。さらに、平均吸気流量の増加を認めた。以上よりSPは吸気中枢刺激作用をもっていると考えられた。Lindforsらは人工換気中のネコの延髄孤束核においてSPのレベルを測定しているが、それによると低酸素状態において増加していることが認められている。これはSPが中枢の低酸素に反応するメチエーターであることを示唆している。

BergstromらはSIDS患児の延髄においてSPのレベルが上昇していることを報告しており、山内らはSIDS患児の橋において、網様体および橋核のastrogliosisと三叉神経におけるSPの増加を報告している。

今回のわれわれの検討は、新生児期発生のSIDS患児の延髄において、astrogliosisを網様体、孤束核、迷走神経背側核において認めた。さらにSPレベルの上昇を迷走神経背側核

および孤束核において認めた。さらにastrogliosisとSPの増は相関する傾向を認めた。これらより、このような原因が呼吸循環調節機構における神経機能に何らかの影響を及ぼした可能性があることが考えられた。そして、これらの所見は生後1ヵ月以降に起こってくるSIDS症例と非常によく類似していた。突然死のメカニズムはいまだに明らかではないが、新生児症例も、所謂SIDS症例と同様のメカニズムで突然死に至っていることが示唆された。

【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* 90:580-587, 1985.
3. Yamanouchi H, Takashima S, Becker LE: Correlation of astrogliosis and substance P immunoreactivity in brainstem of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 24:200-203, 1993.
4. Obonai T, Takashima S: Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome. *Neuropediatrics*, submitted.



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 新生児突然死15例の延髄において、astrogliosisとsubstance P(SP)陽性線維の染色性について免疫組織化学的に検討した。アストログリアはSIDS群網様体、迷走神経背側核、孤束核の全ての核では対照群に比して有意に増加していた。また、SP陽性線維は迷走神経背側核および孤束核でSIDS群で有意に増加していた。さらに、グリアの増加とSP陽性線維の染色性は相関していた。これらより、突然死に先行して低酸素または虚血の状態があり、これが呼吸循環調節異常に影響している可能性がある。先行する異常が把握できれば、予防できる。