

SIDSの病理学的病因論について

(分担研究：乳幼児突然死症候群(SIDS)とその予防に関する研究)

研究協力者： 高嶋幸男¹⁾

共同研究者： 小沢愉理¹⁾、小保内俊雅²⁾

要約 今まで脳幹における呼吸中枢の発達を検討してきたので、今回新生児から1歳までの乳児34例のSIDS患児の基底核・間脳において、カテコラミン作働性神経の発現を免疫組織化学的方法を用いて検討した。Tyrosine hydroxylase (TH) 陽性細胞・線維は基底核、線状体黒質・淡蒼球黒質線維に認められ、淡蒼球では新生児期にすでに陽性線維を認め、2カ月で強陽性が見られ始め、4カ月より全例陽性、強陽性線維が認められた。SIDSでは、淡蒼球と線状体では新生児期にすでに軽度陽性に認められたが、2カ月以後も弱陽性のもが多く、統計学的に有意であった。SIDSでは、脳幹のみならず基底核にも、カテコラミン作働性神経の発現低下があり、SIDS発生の素因となっていると考えられた。

見出し語：突然死、乳幼児突然死症候群、tyrosine hydroxylase、基底核、脳幹部

緒言

SIDSは1歳以下の乳幼児の主な死亡原因である。好発時期は生後2から4ヵ月であり、睡眠中である。その原因は未だに不明であるが、睡眠パターンや呼吸循環調節機構の発達における異常、神経調節機構の未熟性などが原因となると考えられている。本邦でも、SIDSの登録が開始され、全国各地からSIDS脳が送られてくるようになってきた。今まで、脳幹における呼吸中枢の発達と異常を検討し、脳幹に反応性アストロサイトが多いこと、シナプスの発達が遅れていること、サブスタンスPが増加していること、およびカテコラミン作働性神経細胞が減少していることを報告してきた。今回、SIDS患児脳基底核・間脳において、カテコラミン作働性神経の発現を免疫組織化学的に検討した。

対象・方法

対象は剖検にてSIDSと診断された新生児から1歳までの乳児34例とコントロールとして年齢がほぼ一致する死亡原因の明かな27例である。ホルマリン固定後パラフィン包埋された扁桃体を通る大脳半球前頭断の切片を抗tyrosine hydroxylase (TH) 抗体を用いてstreptavidin-biotin-peroxidase法にて免疫組織化学的に染色し、年齢別にSIDSとコントロールについて比較検討した。統計学的には χ^2 検定を用いた。

結果

TH陽性細胞・線維は基底核と間脳を含む連続切片を用いて検索し、基底核、線状体黒質・淡蒼球黒質線維に認められた。

正常コントロールでは、淡蒼球では新生児期にすでに陽性線維を認め、2ヵ月で強陽性線維が見られ始め、4ヵ月より全例に陽性、強陽性線維が認められた。SIDS例では、淡蒼球では新生児期に陽性が認められたが、4ヵ月以後も弱陽性が多く統計学的に有意であった。線条体では新生児期にすでに陽性、強陽性が認められたが、2ヵ月以後も弱陽性のものが多かった。

考察

SIDS症例の脳幹部に反応性アストログリオーシス(astrogliosis)があることに関しては、賛否両論がある。検索する方法と対比する症例の相違によるのであろう。われわれの検討では、常に反応性アストログリオーシスをもつ例が多い。アストログリオーシスは様々な原因によって惹起されるが、SIDSにおけるアストログリオーシス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症例では皮質下白質軟化などの慢性低酸素症の所見をともなっている症例が少なくないからである。新生児SIDSの検討でも、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。新生児期よりアストログリオーシスがあることより、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、アストログリオーシスのある部位の迷走神経核および網様体にはゴルジ染色で神経細胞樹状突起のスパインの増加があり、未熟性が伺われた。これら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。

また、サブスタンスP(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、アストロサイトシスとSPの増加は相関する傾向を認めた。これらの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。そして、これらの所見は新生児SIDSでも、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。

さらに、脳幹におけるTH陽性神経細胞の発現を検討し、SIDS例では、TH陽性細胞が少なく、発現が低下している例が多かった。今回の検討によって、SIDSでは、脳幹のみならず基底核にも、カテコラミン作働性神経の未熟性、発達遅滞または機能低下が示唆され、SIDS発生の素因となっていると考えられる。

今後の課題

- 1) SIDS研究では、もっとも重要なresearch resourceは病理解剖である。臨床的にモニターしていても突然死に遭遇する機会は少ない。突然死に際しての病理解剖は極めて重要であり、システム化すべきである。
- 2) SIDS研究では、疫学的研究は古くから精力的に行われてきたし、今後必要であるが、同時にSIDSの本質をつく研究が必要である。そのためには、臨床のための基盤研究を含めた、重点的、学際的研究体制が必要である。
- 3) 基礎的研究には、臨床情報と病理組織のresearch resource bankを設立し、散発的に発生する症例の集積と共同利用すると、研究も能率的に伸展すると考える。
- 4) 上記の研究では、SIDS例の異常な病態を追求し、微小な異常所見をえたが、さらに、その原因を追究し、予防法を考える必要がある。

文献

1. Takashima S, Becker LE: Delayed dendritic development of catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla of children who died of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 22:97-99, 1991
2. Yamanouchi H, Takashima S, Becker LE: Correlation of astrogliosis and substance P immunoreactivity in brain stem of sudden infant death syndrome.

- Neuropediatrics 24:200-203, 1993.
3. Obonai T, Takashima S: Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome.
Neuropediatrics 38:145-148, 1997
 4. Iai M, Yamamura T, Takashima S: Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri.
Pediatr Neurol 17:235-239, 1997
 5. Meng SZ, Obonai T, Isumi H, Takashima S: A developmental expression of AMPA selective glutamate receptor subunits in human basal ganglia. Brain Dev 19: 388-392, 1997
 6. Obonai T, Yasuhara Y, Nakamura T, Takashima S: Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims.
Pediatrics 101:285-288, 1998
 7. Ozawa H, Takashima S: Immunocytochemical Development of transferrin and ferritin immunoreactivity in the human pons and cerebellum. J Child Neurol 13:59-63, 1998

研究成果

1. Obonai T, Takashima S: Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome. *Neuropediatrics* 38:145-148, 1997
2. Obonai T, Yasuhara Y, Nakamura T, Takashima S: Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101:285-288, 1998
3. Iai M, Yamamura T, Takashima S: Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri. *Pediatr Neurol* 17:235-239, 1997
4. Meng SZ, Obonai T, Isumi H, Takashima S: A developmental expression of AMPA selective glutamate receptor subunits in human basal ganglia. *Brain Dev* 19:388-392, 1997
5. Ozawa H, Takashima S: Immunocytochemical Development of transferrin and ferritin immunoreactivity in the human pons and cerebellum. *J Child Neurol* 13:59-63, 1998



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 今まで脳幹における呼吸中枢の発達を検討してきたので、今回新生児から1歳までの乳児34歳のSIDS患児の基底核・間脳において、カテコラミン作働性神経の発現を免疫組織化学的方法を用いて検討した。Tyrosine hydroxylase (TH)陽性細胞・線維は基底核、線状体黒質・淡蒼球黒質線維に認められ、淡蒼球では新生児期にすでに陽性線維を認め、2ヵ月で強陽性が見られ始め、4ヵ月より全例陽性、強陽性線維が認められた。SIDSでは、淡蒼球と線条体では新生児期にすでに軽度陽性に認められたが、2ヵ月以後も弱陽性のものが多く、統計学的に有意であった。SIDSでは、脳幹のみならず基底核にも、カテコラミン作働性神経の発現低下があり、SIDS発生の素因となっていると考えられた。