

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

乳幼児突然死症候群の脳幹における呼吸循環調節異常に関する研究

分担研究者 高嶋幸男 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部
協力研究者 小沢愉理、小保内俊雅、伊藤雅之（同上）
中村俊彦（東京監察医務院）

研究要旨：SIDS 児の脳幹では、カテコラミン作働性神経である tyrosine hydroxylase (TH)陽性神経細胞は減少し、グリオーシスを示唆する glial fibrillary acidic protein (GFAP)陽性グリアは有意に増加していた。SIDS の疫学的危険因子であるうつ伏せねと延髄呼吸循環中枢におけるカテコラミン作働性神経、グリオーシスとの関係を抗 TH 抗体、抗 GFAP 抗体を用いて免疫組織化学的に比較検討した。SIDS 患児では、カテコラミン作働性神経の機能低下、グリオーシスにおいて発見時体位による差は認められなかった。SIDS の発生機序は本質的因子についても、さらに追求される必要がある。

A．研究目的

乳幼児突然死症候群 (SIDS) は1歳以下の乳児の主な死亡原因であるが、その原因は未だに不明である我々は、SIDS では脳幹におけるグリオーシスやサブスタンス P の増加を認め、慢性的な低酸素性虚血性変化があると考えられている。また、延髄呼吸中枢神経細胞のシナプスの発達遅滞およびカテコラミン作働性神経細胞やセロトニン受容体の減少も認め、さらに上位中枢におけるセロトニン作働性神経の調節機構機能異常があることを報告してきた。疫学的にうつ伏せ寝は SIDS 発生の危険因子であり、発見時体位と延髄呼吸循環中枢におけるグリオーシス、カテコラミン作働性神経との関係を検討した。

B．研究方法

SIDS 患児と年齢一致の対照の、ホルマリン又はパラホルムアルデヒド固定後パラフィン包埋された延髄の切片を、抗 tyrosine hydroxylase (TH)抗体、抗glial fibrillary acidic

protein (GFAP)抗体を用いて、免疫組織化学的に染色し、統計学的に比較検討した。

c．研究結果

SIDS 児の脳幹の延髄呼吸循環中枢である迷走神経背側核、弧束核、網様体において、カテコラミン作働性神経である TH 陽性神経細胞は減少し、グリオーシスを示唆する GFAP 陽性グリアは有意に増加していた。

発見時体位がうつ伏せねと仰向けねでは、TH 陽性細胞の頻度、GFAP 陽性グリアの頻度共に有意差を認めなかった。

D．考察

昨年度の報告では、SIDS の延髄呼吸循環中枢において、5-HT1AR、5-HT2AR 共に染色性が低下し、セロトニン受容体の機能低下が示唆された。すでに SIDS では慢性的な低酸素性虚血性変化が認められており、二次的な変化とも考えられるが、延髄ではカテコラミン作働性神経のみならず、

セロトニン作動性神経でも、機能低下が伺われた。しかしながら、SIDS の中脳中心灰白質においては、カテコラミン作動性神経は低下し、TrH 陽性細胞は対照より少ないものの、5-HT1AR、5-HT2AR 共に染色性が増加し、より上位中枢からの呼吸循環調節機構に異常があると考えられた。

今年度は、発見時体位と延髄呼吸循環中枢におけるグリオシス、カテコラミン作動性神経との関係を検討した。SIDS において発見時体位がうつ伏せねと仰向けね共に、高頻度に GFAP 陽性グリアの増加、TH 陽性細胞の減少があったが、有意差は認められなかった。うつ伏せねと仰向けね共に、慢性低酸素性虚血性変化があり、それに伴いカテコラミン作動性神経の機能低下があると考えられた。疫学的に、うつ伏せねが SIDS の危険因子であることは多数報告されているが、他の因子の影響がより強いと思われた。

E . 結論

SIDS では、延髄呼吸循環中枢におけるカテコラミン作動性神経の機能低下、グリオシスにおいて、発見時体位による差は認められなかった。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S: Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS. *Pediatr Neurol* 21:471-475, 1999

2) Ariei N, Mizuguchi M, Mori K, Takashima S: Developmental of telencephalin in the human cerebrum. *Microsc Res Techn* 46:18-23, 1999

3) Saito Y, Ito M, Ozawa Y, Obonai T, Kobayashi Y, Washizawa k, Ohson Y, Takami T, Oku K, Takashima S: Changes of

neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern disorders during childhood. *Neuropediatrics* 30:133-140, 1999

2. 学会発表

1) 小沢愉理, 小保内俊雅, 斎藤義朗, 中村俊彦, 山南貞夫, 安原正博, 岡戸信夫, 高嶋幸男: 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の脳幹におけるセロトニンレセプターに関する検討. 第 5 回日本乳幼児突然死症候群 (SIDS) 研究会, 千里, 2.11, 1999

2) 小沢愉理, 小保内俊雅, 岡戸信夫, 高嶋幸男: 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の脳幹における 5-HT2AR(5-hydroxy-tryptamine) の発達と異常. 第 102 回日本小児科学会学術集会, 東京, 4.23, 1999

3) 斎藤義朗, 伊藤雅之, 小保内俊雅, 小沢愉理, 富和清隆, 高見 剛, 鷺沢一彦, 大曾根義輝, 奥 起久子, 高嶋幸男: 呼吸パターン異常を伴う小児神経疾患における脳幹神経伝達物質系の免疫組織学的検討. 第 41 回日本小児神経学会, 東京, 5.15, 1999

4) 小沢愉理, 小保内俊雅, 中村俊彦, 舟山真人, 高嶋幸男: 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発現時体位と脳幹グリオシス、カテコラミン作動性神経との関係に関する検討. 第 6 回日本 SIDS 学会総会, 東京, 2. 5, 2000

5) 小保内俊雅, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高嶋幸男, 仁志田博司: SIDS 患児の内蔵性覚醒反射に関する検討. 第 6 回日本 SIDS 学会総会, 東京, 2.5, 2000.