

- 2916) 白岩義夫, 加藤稲子, 戸荊創  
【乳幼児突然死症候群 (SIDS)】SIDSの家族への心理的サポート 被害家族の調査結果から  
小児内科 30(4):548-552 1998
- 2917) 福井ステファニー, 堀田匡哉  
【乳幼児突然死症候群 (SIDS)】SIDS家族の会の活動  
小児内科 30(4):553-556 1998
- 2918) 工藤充哉, 黒羽根郁夫  
ALTE (乳幼児突発性危急事態) と考えられる4例  
小児科診療 61(6):1191-1195 1998
- 2919) 藤田利治, 澤口聡子, 澤口彰子  
東京都における人口動態調査死亡票を用いた乳幼児突然死症候群の発生頻度に関する調査  
日本公衆衛生雑誌 45(2):142-150 1998
- 2920) 阪本奈美子, 土井幹雄, 大橋教良, 三澤章吾  
乳幼児突然死症候群におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド含有肺神経内分泌細胞の分布の免疫組織化学的検討  
日本法医学雑誌 52:27-36 1998
- 2921) 宮田隆子  
乳幼児突然死症候群 (SIDS) による子どもを失った母親の思い  
日本看護学会28回集録小児看護 :105-108 1997
- 2922) 加藤一昭, 老川忠雄, 影山さち子, 倉松俊弘, 白石裕比湖, 古田俊哉, 三浦琢磨, 江口光興, 加納健一, 川畑勉, 小林靖明, 諏訪清隆, 萩原誠一, 谷田部道夫  
小児科領域に於ける突然死 現況と今後の問題点  
栃木県医学会々誌 28:26-30 1998
- 2923) 浜崎豊  
【病理解剖マニュアル】病理解剖の実例 小児・奇形 乳幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome)  
病理と臨床 16(臨増):344-347 1998
- 2924) 戸荊創, 加藤稲子, 宮口英樹  
新生児・乳児医学の現在と未来—SIDSをめぐる展開—  
Johns 14(4):475-478 1998
- 2925) 山崎健太郎, 土井幹雄, 鷲盛久, 竹屋章, 坂田憲昭, 小暮正久  
著明な脂肪肝を認めた乳児急死例  
日本法医学雑誌 52(1):70-71 1998
- 2926) 池松和哉, 折原義行, 津田亮一, 廣瀬渉, 中園一郎  
乳幼児の突然死5例—微生物検査の評価—  
日本法医学雑誌 52(1):124-125 1998
- 2927) 塩見正司, 外川正生, 奥野良信  
手足口病またはEnterovirus71感染にともなって急死した乳幼児の3症例  
感染症学雑誌 72(臨増):166 1998
- 2928) 林敬次, 森園悦, 山本英彦, 伊集院真知子  
大阪府下22保健所・支所での乳児のうつ伏せ寝の頻度調査 乳幼児突然死症候群 (SIDS) と関連して  
日本小児科学会雑誌 102(6):717 1998
- 2929) 岩元二郎, 藤本保, 岩永知久, 衛藤美奈子, 坂口美奈子, 和田雅臣, 東納美和子, 曾根律子  
当院で経験したSIDS, ALTEの実態  
日本小児科学会雑誌 102(7):827 1998
- 2930) 吉尾博之, 横井順子, 岩本あづさ  
ALTE様症状を呈した新生児2例の検討  
医療 51(増刊号):291 1997
- 2931) 財津昭憲, 鮎川勝彦, 鮫島隆晃  
乳幼児突然死症候群と敗血症 心肺停止で来た乳幼児突然死症候群の治療過程で見られた門脈ガス血症の2症例から  
日救急医学会誌 8:535 1997
- 2932) 湯川修弘, 武市早苗, 瀬戸良久, 大澤資樹, 斎藤剛, 長澤俊郎, 大木保, 中島康洋  
SIDSにおける肺胞出血の頻度と程度  
日本法医学雑誌 51(3):270 1997
- 2933) 吉橋博史, 加藤一昭, 加納健一, 小林靖明, 白石裕比湖, 諏訪清隆, 古田俊哉, 谷田部道夫  
栃木県に発生した乳幼児突然死症候群34例 (5年間) の検討  
日本小児科学会雑誌 101(7):1208 1997
- 2934) 高塚英雄, 川口千晴, 古川直人, 河元洋, 中山雅博, 古田裕慈, 高橋幸博, 吉岡章  
新生時期に発生したALTE (Apparent life threatening event) の1症例  
日本小児科学会雑誌 101(8):1340 1997
- 2935) 村尾正治, 田岡伸朗, 喜多村哲朗, 山田恵介, 高橋龍太郎, 三宅進  
CMV持続感染を認めた乳幼児突然死症候群ニアミスの1例  
香川県小児科会誌 18:51 1997
- 2936) 阪本奈美子, 土井幹雄, 大橋教良, 三澤章吾  
乳幼児突然死症候群 (SIDS) における肺神経内分泌細胞の分布—カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の発現とその意義—  
日本法医学雑誌 52(Suppl):57 1998
- 2937) 舟山真人, 美作宗太郎, 岩城克則  
乳児人形モデルを用いた再呼吸の検討  
日本法医学雑誌 52(Suppl):77 1998
- 2938) 古川理孝, 庄井のり子, 松井秀和, 永井智紀, 中村茂基, 杉江秀明, 栗原文明, 中丸尚美, 小林英樹, 今井寛, 栗原克由  
SIDSの小脳・脳幹部における病理組織学的ならびに組織計量的研究  
日本法医学雑誌 52(Suppl):100 1998
- 2939) 戸荊創, 加藤稲子, 宮口英樹  
わが国におけるSIDSの現状  
日本集中治療医学会雑誌 5(Suppl):157 1998
- 2940) 加藤稲子, 戸荊創  
SIDS児の呼吸解析  
日本集中治療医学会雑誌 5(Suppl):158 1998
- 2941) 関谷恵美子, 藤本奈緒子, 草場恵子  
「家族の悲嘆」へのアプローチ—SIDS・溺水の症例を通して—  
日本集中治療医学会雑誌 5(Suppl):340 1998
- 2942) 市川光太郎  
乳幼児CPAOA症例の診断における問題点 15症例の検討  
小児科臨床 51:499 1998
- 2943) 阿部世紀, 柴田理恵, 小澤美和, 森本克, 草川功, 大矢達男, 細谷亮太  
乳幼児突然死症候群 (SIDS) の意識調査アンケート  
小児保健研究 57(2):256 1998
- 2944) 吉橋博史, 加藤一昭  
栃木県内で発生した乳幼児突然死症候群の検討  
小児保健研究 57(2):256-257 1998

乳幼児突然死の発生予防に関する研究

分担研究者： 宮坂勝之 (国立小児病院 小児医療研究センター 病態生理研究室室長)

研究要旨： 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の予防のためのモニタリング法の開発を目的に、従来法の呼吸循環モニタリングの有用性の評価と新しいモニタリング法の開発を試みた。従来法は米国の大規模研究で用いられた方法であるが、呼吸心拍の解析の手段としては優れていると考えられた。一方新しい方法では、対象者を単にベッドの上に寝かせるだけで呼吸の信号を捕らえられる可能性が確認できた。SIDS のリスクを有する者に対して、以上のモニターがスクリーニングとして用いられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

SIDS の予防のためのモニタリング法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1. 現行のモニタリング法による SIDS の予防の可能性の検討

米国で行われた collaborative home infant monitoring evaluation (CHIME) を参考にパルスオキシメトリー、心電図、respiratory inductance plethysmography、体位といった情報から、SIDS が予防できるかどうかを検討した。国立小児病院の入院患者で無呼吸が疑われる乳児患者に使用し、その無呼吸が閉塞性なのか中枢性なのかの鑑別、さらに、その無呼吸がどのような体位の際に起こっているのかを検討した。

2. 非侵襲的な新しいモニタリング法の開発

患者にプローブをまったく接触させずに行うモニターが真の非侵襲的モニターであるという観点から、我々は、多チャンネル圧センサーによる呼吸・体位解析を行った。この方法は、東京大学先端技術研究所の佐藤教授の協力を得た。この方法は、圧センサーを敷き詰めたベッドに対象者を寝かせるだけで、呼吸の信号を検出する方法である。この方法で、乳幼児患者の呼吸信号が検出できるか否かを検討した。

C. 研究結果

CHIME と同じ方法のモニタリングを 22 名の乳児患者で行った。その中で無呼吸 (中枢性および閉塞性の両方) を呈したものの 1 名が acute life threatening event (ALTE) で再入院した。

多チャンネル圧センサー法による検討は、10

名 (うち 8 名が 2 歳未満) の小児患者で行った。呼吸の信号の検出はすべての患者で可能であった。

D. 考察

従来法によるモニタリングでは、対象をさらに広げ、無呼吸のパターン、徐脈合併の有無などについても検討を進める。さらに、当院以外の医療施設でのデータ収集や解析にも積極的に協力し、我が国におけるデータベース作りの基礎とする。また、米国南カリフォルニア大学の Keens 教授の協力を得、米国における CHIME の情報を提供していただき我々の研究をさらに効果的なものにした。

一方、非侵襲的なモニタリング法としては、多チャンネル圧センサー法のほか、ビデオ画像をもとにしたオプティカルフロー分析法を導入し、完全な非接触モニタリングを開発する予定である。

E. 結論

我々が検討している方法で、SIDS のリスクを有する乳児のスクリーニングが行える可能性を示唆した。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 中川聡、宮坂勝之. SIDS と無呼吸発作. 小児内科 30:528-533; 1998.

(2) 田中哲郎、加藤則子、土井徹、市川光太郎、中川聡、宮坂勝之. 乳幼児突然死症候群の育児環境因子に関する研究. 日本公衆衛生雑誌 (投稿中).

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

乳幼児突然死の発生予防に関する研究-ハイリスク群の選定

分担研究者 澤口聡子 東京女子医科大学医学部法医学教室助教授  
研究協力者 Klara Toro (Semmelweis医科大学法医学研究所)  
澤口彰子 (東京女子医科大学医学部法医学教室)

研究要旨：乳幼児突然死症候群（SIDS）の発生予防の為にモニタリングは必須の手段であるが、現在モニタリングの施行対象であるハイリスク群の選定については、確立した方法論がない。今回、ハンガリーのブダペストで1996年から1998年に行われた訪問調査の結果を利用して、SIDSハイリスク群選定を試みた。調査結果集計後に、一人の乳幼児が有するリスク因子数を算出し、健康乳幼児群とSIDS死亡群において比較したところ、健康乳幼児においてはlow risk factor群（リスク因子数1～3）が76.9%を占めるのに対し、SIDS児ではhigh risk factor群（リスク因子数7～8）が75.0%を占めた。この結果、SIDS死亡群では、複数のリスク因子を有する傾向が示された。このように、健康乳幼児におけるリスク因子数の同定がモニタリング対象群を鮮明にする補助として有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS）の発生予防の為にモニタリングは必須の手段である。しかし、現在、モニタリングの施行対象であるハイリスク群の選定については、確立した方法論がない。一般に、SIDSのハイリスク児をスクリーニングする方法としては、疫学的データに基づき、リスク因子からハイリスク群を選ぶ方法と、呼吸心拍や脳波などのpolygraphyにおける異常パターンからスクリーニングする方法があげられる。前者としては、Sheffield Birth Scoring System（1）が有名であるが、日本の実情にはあわないことが既に第一回厚生省班研究の結果として示されている。後者としては、polysomnographyによるSIDSのprospective study（2）により、polygraphyがハイリスク群のスクリーニングとしては十分でないことが示唆されている。今回、前者の方法に準じて、モニタリング対象群を鮮明にする簡易な方法を試みたのでここに照会する。

B. 研究方法

ハンガリーのブダペストにおいて、1996年から1998年にかけて、SIDSに関する訪問調査を行った。調査対象群は、生後1週から1年までの健康乳幼児と剖研例から抽出したSIDS死亡児の2群であり、これらの乳幼児の両親に対して訪問調査が施行された。

健康乳幼児群に対する調査は、1997年の6月10月11月12月に、ブダペストの第18地区で、65人を対象に施行した。SIDS死亡児に対する調査結果は、1996年11月から1998年1月に、ブダペストのセンメルweis医科大学で、解剖記録、臨床記録、両親へのインタビューの3者から抽出された。

この調査において検討されたリスク因子は、妊娠期間（37週以下）、出生時体重（2500g以下）、Apgar Score（7以下）、黄疸の有無、帝王切開、新生児期に関連する合併症、明らかな感染、母乳投与期間3か月以下、うつぶせ寝、児と兄弟姉妹との年齢差が24か月以下、児の出生順位が第3番目または第4番目、母親が24歳以下で児の出生順位が第2番目、母親の喫煙、一部屋に二人以上の育児環境、兄妹姉妹がSIDSで死亡していることの15項目である。

調査結果集計後に、一人の乳幼児が有するリスク因子数を算出し、健康乳幼児群とSIDS死亡児群において、比較した。リスク因子数より、調査対象群は、low risk factor群（0～3）、middle risk factor群（4～6）、high risk factor群（7～）の3種類に群別された。

C. 結果

健康乳幼児群では、リスク因子数は0から7であ

り、1から3が最多であった。low risk factor群が76.9%を占めた。

SIDS死亡児群では、リスク因子数は5から10であり、7と8が最多となった。high risk factor群が75.0%を占めた。

prospective case-control study. Sleep 15:287-292,1992.

#### D. 考察

今回の調査においては、SIDS死亡児群において、複数のリスク因子を有する傾向が示唆された。ここで、問題となるのは、リスク因子の選定である。リスク因子とみなされるものは、SIDSの疫学の進展とともに変わってきた。現在では、母乳保育の推奨は、SIDSキャンペーン時には有効であるが、人工乳保育がリスク因子であるという疫学的根拠は否定されつつある。又、高体温環境や冬期の多発生についても、うつぶせ寝の防止にもなって、リスク因子とはみなされにくくなった。更に、添い寝の有無等については、日本と欧米諸国間でのデータには差違がみられる。このように、リスク因子とは、時代によってあるいは国によって異なる可能性がある。Scheffield Birth Scoring Systemがわが国の現状にあわないと判定されたのも、このような事由によっていると思われる。今回行われたような健康乳幼児におけるリスク因子数の同定がモニタリング群を鮮明にする補助効果があるとしても、現在の日本において何をリスク因子とみなすべきかをまず検討すべきであり、更に、時代に応じてそのリスク因子をみなしていく必要がある。

#### E. 結論

健康乳幼児におけるリスク因子数の同定がモニタリング対象となるSIDSのハイリスク群を鮮明にする補助として有効である可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

1) 澤口聡子、Klara Toro、澤口彰子、ハンガリーにおけるSIDSのリスク因子に関する調査。第5回日本SIDS研究会、大阪、2月、1999

#### 文献

1 Carpenter RG, Gardner A, McWeeny PM, Emery JL. Multistage scoring system for identifying infants at risk of unexpected death. Archives of Disease in Childhood 52:606-612,1977.

2 Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant death: A

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セロトニン受容体に関する研究

分担研究者 高嶋幸男 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部部長  
協力研究者 小沢愉理、小保内俊雅、伊藤雅之（同上）  
中村俊彦（東京都監察医務院）

研究要旨：SIDS患児の脳幹呼吸循環中枢の発達の異常をみるために、抗TrH抗体、抗5-HT1AR抗体、抗5-HT2AR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、セロトニン受容体は延髄呼吸中枢では減少し、上位中枢の中脳灰白質では増加していることが多く、カテコラミン異常に加えて、セロトニンによる発達の呼吸循環調節異常が示唆された。

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シスやサブスタンスPの増加が認め、慢性的な低酸素性虚血性変化があることを認め、また、延髄呼吸中枢神経細胞シナプスの発達遅滞およびカテコラミン作動性神経細胞の減少も認め、SIDSには呼吸循環調節の異常があることを報告してきた。セロトニンは呼吸循環調節や睡眠覚醒反応等に作用する重要な神経伝達物質であるために、SIDSの脳幹におけるセロトニン受容体に関する検討を行った。

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脳幹の切片を、抗trypto-phan hydroxylase (TrH)抗体、

抗5-hydro-xytryptamine 1A receptor (5-HT1AR)抗体、抗5-hydroxytryptamine 2A receptor (5-HT2AR)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患児では、TrH、5-HT1AR、5-HT2AR陽性細胞は、いずれも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、減少している例が多く、また中脳中心灰白質においては、TrH陽性細胞は対照より少なものの、5-HT1AR、5-HT2AR陽性細胞は共に増加しているものが多かった。

D. 考察

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動性神経のみならず、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の中枢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。

#### E. 結論

SIDSでは延髄呼吸循環中枢のセロトニン機能低下があり、より上位中枢においてもセロトニン作動性神経の調節機構機能異常があると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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.

2) Obonai T, Takashima S: In utero brain lesions in SIDS. *Pediatr Neurol* 19:23-25, 1998.

3) Obonai T, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J, Takashima S: Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome. *Neuropediatrics* 38: 145-148, 1997.

##### 2. 学会発表

1) 高嶋幸男：SIDSの脳病理  
第5回法医病理夏期セミナー，  
神戸，7.29，1998

2) Obonai T, Fukumizu M, Takashima S: Monoaminergic system changes in the brainstem of SIDS victims. 8th International Child Neurology Congress, Ljubljana, Slovenia, Sep. 14, 1998

3) 小沢愉理，小保内俊雅，山南貞夫，木村正彦，戸刈 創，高嶋幸男：乳幼児突然死症候群（SIDS）の橋におけるミクログリアの発達とアストログリオーシスとの関係．第40回日本小児神経学会，横浜，6.5，1998

4) 小沢愉理，小保内俊雅，岡戸信夫，高嶋幸男：延髄における5-HT2AR (5-Hydroxytryptamine 2 A receptor)の正常発達、および乳幼児突然死症候群（SIDS）における発現．第43回日本未熟児新生児学会，東京，11.17，1998.

5) 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

Health Science Research Grants (Research on Children and Families)  
Report on Assigned Section  
Physiological and Pathological Study on Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)  
--Physiological Definition of Arousal Response

Appointed Researchers: Andre Kahn (Professor, Brussels Free University Pediatric Children's Hospital)  
Toshiko Sawaguchi (Associate Professor, Department of Legal Medicine,  
Tokyo Women's Medical University) (Visiteng Professor, Brussels Free  
University Pediatric Children's Hospital)

Co researchers: Jose Groswasser, Patricia Franco (Brussels Free University Pediatric  
Children's Hospital)

Summary of the Research:

A defective arousal reaction has been implicated in the development of sudden infant death syndrome(SIDS). The implications of higher arousal thresholds for SIDS are substantial. However, there is no established definition for the arousal response. In examining the participation of a defective arousal reaction in SIDS, there is a need for a sounder logical basis for discussion, which will lead to the early establishment of a physiological definition of the arousal response that will be internationally accepted. For this reason, a pediatric "Wake-up Club" was created to discuss the physiological definition of the arousal response. The first international conference was held in 1998, in which the definition of EEG and two or more non-EEG parameters (occurrence of motor activity, increase in heart rate, respiration, including increases in amplitude and/or respiratory frequency) for infants over one month but younger than 2 years were selected for preliminary consensus at that time. The details of these definitions will be discussed at future Wake-Up Conferences.

A. Aim

The objects of this joint research project are outlined as follows: tissue blocks will be collected retrospectively from those SIDS and non-SIDS cases that have been subjected to prospective physiological analysis; these blocks will then be used for pathological analyses so that the aforementioned physiological data may be linked with the pathological data obtained from these tissue samples. In this project, the Belgian group will assume responsibility for preparing physiological data and collecting the pathological blocks.

In 1998, the Japanese group requested that their Belgian colleagues supply physiological data

(those related to apnea and arousal responses). A defective arousal reaction has been implicated in the development of sudden infant death syndrome (SIDS) (1,2,3,4). The implications of higher arousal thresholds for SIDS are substantial. Therefore this request appeared to be logical. In preparing the physiological data related to the arousal response, however, it was realized that the physiological definition of the response had not been established. The problem was recognized: the absence of a solid basis on which the data could rest. It should be noted that the establishment of the definition of the arousal response is essential, not only in this joint research project but also in the sleep physiology of children. Thus the objective of

the current research has become the establishment in Belgium of an internationally acceptable definition of the arousal reaction.

#### B. Research Method:

To establish the arousal reaction in children that can be internationally accepted, a pediatric "Wake-Up Club" was created; and the first international conference was held, where the following 3 topics were discussed:

- 1) Non-induced arousal and awakening
- 2) Induced arousal
- 3) Establishment of a common database

In particular, discussions focused on the definitions of non-induced (spontaneous) "arousal" and "awakening" processes. To establish the definitions, the following areas of inquiry were discussed:

- 1) The selection of parameters required to define "arousal" and "awakening"
- 2) A standard method for the description of local recording techniques
- 3) The collection and exchange of sleep/wake data
- 4) The analysis of the data and quantification of sleep/wake parameters.

#### C. Research Results:

##### (Non-induced arousal and awakening)

The following preliminary consensus was drafted for the definitions of non-induced (spontaneous) "arousal" and "awakening" processes:

- a) Premature infants (from 25 weeks of gestation to 1 month of age)

Arousal is characterized by partial changes in sleep recordings, such as augmented breath, a startle (both possibly associated with a "spinal arousal"), an increase in heart rate and/or respiratory amplitude and/or rhythm, as well as an increase in blood pressure (possibly associated with a "brain stem arousal", or a change in behavior (associated with a "cortical arousal"). Awakening is characterized by stable and concordant changes

that last for at least 2 minutes.

- b) Infants and Toddlers (from 1 month to 2 years of age)

Arousal is defined by either "EEG arousal" or "non-EEG arousal".

- 1) EEG arousal is characterized by changes (increases or decreases) in EEG amplitude and/or frequency. The changes depend on the subject's age and sleep state. Changes due to artifacts occurring in the absence of body movements will be excluded.

- 2) Non-EEG arousal is characterized by modifications of at least 2 non-EEG parameters, including the occurrence of motor activity, an increase in heart rate, as well as changes in respiration, including increases in amplitude and/or respiratory frequency. Awakening is characterized by stable and concordant changes that last for at least 2 minutes.

- c) Children (from 2 to 10 years of age)

The definitions given for Infants and Toddlers (b) also apply to the Children's group. In addition, the following 2 items were added to be discussed and included in the definition:

- 1) Specific characteristics to subgroups of various ages (ex: "very small" premature newborns)
- 2) Quantitative values given to specify expressions such as "changes" and "increases" found in the definitions.

##### (Induced arousal)

It was found that assigning scores for "arousal" and "awakening" is useful in the above-stated definitions. Reports using scores for arousability should preferably meet the following conditions:

- 1) Include controls with matching age and gender
- 2) Give consideration to maternal consumption of drugs or smoking cigarettes during pregnancy, recent sleep deprivation, and the use of drugs as arousability-modifying factors
- 3) Evaluate as environmental factors, room temperature, body position, time of the day or night, sleep stages, and time and type of food consumed



- 4) List the type, intensity, and duration of stimuli
- 5) Require as test parameters, EEG, EOG, EMG, heart rate, respiratory rate and amplitude
- 6) Allow at least one minute for the control period preceding challenges to the control; and also allow a minimum of 10 seconds and a maximum of 30 seconds for the evaluation period following challenges to the subject of the evaluation
- 7) It is recommended that the chances of spontaneous arousal/awakening following challenges be evaluated by the analysis of control periods chosen in the same recording, during the same sleep stages, and during the same period of the day/night of the study.

(Establishing a common database)

It was agreed that each research center will collect a minimum of 20 episodes of "non-induced" arousal. Each set of data will be evaluated by two research centers: the one collecting the data and the other in charge of scoring them.

#### D. Investigation:

The arousal response will be classified into one of the following 3 groups: spinal arousal, brain stem arousal, or cortical arousal. Cortical arousal that is associated with the most obvious behavioral changes represents the final stage of the arousal response and this process is easy to understand. However, our current efforts center around obtaining a thorough understanding of the process of precortical arousal (prebehavioral arousal) that precedes the cortical arousal. The establishment of the definition of the physiological arousal reaction is no other than that of this reaction.

For a measure of arousability, a concept of arousal thresholds is necessary. Evidence drawn from the observation of SIDS victims prior to their demise and the evaluation of normal infants exposed to some of the known risk factors for SIDS have been shown to increase arousal thresholds (5,6,7,8,9). If a preliminary consensus on "non-induced arousal and awakening" could be arrived at, it would be possible to define formal

"arousal threshold". It remains to be seen whether some infants have an inherently higher threshold and whether the physiology and development of arousal thresholds contribute to explaining the epidemiologic characteristics of infant victims of SIDS.

At future pediatric "Wake-up Club" meetings, it will be necessary to refine several of the physiological parameters that are necessary to establish the definition of arousal reaction. At the same time, there are some unsolved mechanisms responsible for arousal: several findings related to the arousal response should be reviewed from a pathological perspective. In the present joint research project, a methodology has been adopted by which physiological and pathological data from a single subject are to be linked. It is believed that this methodology is significant, not only for elucidating the physiopathology of SIDS but also in explaining the mechanism by which the arousal response takes place.

#### E. Conclusion:

A pediatric "Wake-up Club" was created to establish the definition of the arousal reaction: one the international community will approve. The first international conference was held in 1998, where a tentative and preliminary consensus was reached on defining the EEG and two or more non-EEG parameters (occurrence of motor activity, increase in heart rate, and respiration including an increase in amplitude and/or respiratory frequency) for infants between one month and two years of age. Further details for the definition are to be discussed at future conferences of the Wake-Up Club.

#### F. Presentation of research

##### 1. Presentation in academic meetings

##### (INTERNATIONAL MEETINGS)

1) P. Franco, H. Szliwowski, E. Dain, J.L. Lanquart, S. Scaillet, A. Kahn. Influence of environmental factors on sleep characteristics and arousability in

- healthy infants. 5th SIDS International Conference. July 1998, Rouen.
- 2) A.Kahn, J. Groswasser, P.Franco, S.Scaillet, B.Dan. Arousal mechanisms in infants. 5th SIDS International Conference. July 1998, Rouen.
- 3) A.Kahn (sur invitation). "Arousal Mechanisms in Infancy" The 16th Annual Conference on Apnea of Infancy. 15-17.1.98: Palm Springs (USA). "Back to the future - A personal perspective
- 4) A.Kahn (sur invitation). Patient's rights: reality or illusion ? "Droits de l'enfant hospitalise: realite, illusion ou desillusion ?" 30-31.1.98: Bruxelles.
- 5) Dan B, Bouillot E, Bengoetxea A, Kahn A, Cheron G. "Head orientation during whole body movements in spastic diplegia" New Horizons in Pediatric Neurosurgery/Neurology. 9-13.2.98: Jerusalem (Israel).
- 6) A.Kahn (sur invitation). "Arousal from sleep and from death ?" Update Review The 5th Sudden Infant Death Syndrome International Conference. 20-23.4.98: Rouen (France).
- 7) A.Kahn (sur invitation). "SIDS: perspectives" "Environment and micro-arousals in infants" 4th Congress of the French Society of Clinical Neurophysiology. 28-29.5.98: Rouen (France).
- 8) Groswasser J, Franco P, Kahn A (Kahn A: co-chairman of the Session "Awakenings and Arousals") "Arousals: definitions, criteria for diagnosis, unsettled issues" 14th Congress of the European Sleep Research Society. 8.9.98: Madrid (Spain).
- 9) A.Kahn (sur invitation). "The influence of environmental factors on cardiorespiratory and behavioral characteristics in infants" 29th Congress on Child Neurology. 3.10.98: Tokyo (Japan).
- 10) A.Kahn (sur invitation). "Arousal: definition, developmental aspects, and relation to risk factors" Gessellschaft Neuropediatric. 15-17.10.98: Hamburg (Allemagne).
- 11) Dan B, Sekhara T, Christophe C, Kahn A. "Structural and functional imaging for epilepsy in tuberous sclerosis: a propos of a case" World Congress on Tuberous Sceloris. 16-17.10.98: G=F6teborg (Sweden).
- 12) A.Kahn (sur invitation). "Approche nosologique, facteurs de risque intrinseques et extrinseques del a MSN" Societe de Medecine Legale et de Criminologie de France. 16.11.98: Paris (France).
- (MEETINGS IN BELGIUM)
- 1) "Affections congenitales" 26eme Journee de la Societe Belge de Pediatrie. President de session sur les. 20-21.3.98: Bruxelles.
- 2) Dan B, Kahn A. "Evaluation fonctionnelle de l'Infirmite Motrice Cerebrale. Analyse de la marche" Mise au Point de la Spasticite de l'IMC. 25.4.98: Bruxelles.
- 3) A.Kahn (sur invitation). "Rfles du tabagisme dans la Mort Subite du Nourrisson" Naeetre et Grandir sans Tabac. 26.5.98: Namur.
- 4) A.Kahn (sur invitation). "La Mort Subite du Nourrisson: reduction de l'incidence des deces en Belgique" Academie Royale de Medecine de Belgique. 24.10.98: Bruxelles.
- 5) Chairman des sessions. "Les abus sexuels chez l'enfant" Premier Symposium CUMG. 28.11.98: Bruxelles.
2. Papers published in academic journals
- 1) Franco P, Pardou A, Hassid S, Lurquin P, Groswasser J, Kahn A. Auditory arousal thresholds are higher when infants sleep in the prone position. *Journal of Pediatrics* 1998;132:240-243.
- 2) Chanoine JP, Rebuffat E, Kahn A, Van Vliet G. Decreased growth hormone response to glucagon in infants after an apnea of infancy. *Journal of Pediatrics* 1998;132:452-454.
- 3) Franco P, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Decreased autonomic response to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death syndrome. *Paeditric Research* 1998. In press.
- 4) Kahn A, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Dan B. Arousal precesses in infants-implications for SIDS. *Journal of Sudden Infant Death Syndrome and Infant Mortality*. 1998. In press.
- 5) Dan B, Boyd S, Christiaens F, Courtens W, Van Maldergem L, Kahn A. A typical forms of Angelmans syndrome. *Journal of Neurology*.

1998. In press.

G. Intellectual property

nothing

References

- 1 Broughton R, Billings R, Cartwright R, Doucette D, Edmeads J, Edwarch M, Ervin F, Orchard B, Hill R, Turnell G. Homicidal somnambulism: a case report. *Sleep* 17:253-264,1994
- 2 Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatrica* 86:381-384,1997
- 3 Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology* 31:182-188,1994
- 4 Hunt C. Sudden Infant Death Syndrome. In *Respiratory Control Disorders in Infants and Children*. Edited by Beckerman RC, Brouillette RT, Hunt CE. Williams & Wilkins 190-211,1992
- 5 Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broadfield E, Kahn A. Prone sleep and decreased cardiorespiratory response to auditory stimulation in healthy infants. *Pediatrics* 97:174-178,1996
- 6 Dunne KP, Fox GP, O'Regan M, Matthews TG. Arousal responses in babies at risk of sudden infant death syndrome at different postnatal ages. *Ir Med J* 85:19-22,1992
- 7 Lewis KW, Bosque EM. Deficient hypoxia awakenings response in infants of smoking mothers: possible relationship to sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1127:691-699,1995
- 8 Newman NM, Thinder JA, Phillips KA, Jordan K, Cruickshank J. Arousal deficit: mechanisms of the sudden infant death syndrome? *Aust Paediatr J* 25:196-201,1989
- 9 Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, Rebuffat E, Franco P, Dramaix M. Prone or supine body position and sleep characteristics in infants. *Pediatrics* 91:1112-1115,1993

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（SIDS）の生理学および病理学的研究—Glial Fibrillary Acidic Protein（GFAP）の免疫組織化学により推測される低酸素性負荷と無呼吸との相関性

分担研究者 澤口聡子 東京女子医科大学医学部法医学教室助教授・Brussels Free University  
Pediatric Children Hospital 客員教授  
Andre Kahn Brussels Free University Pediatric Children Hospital 教授  
研究協力者 高嶋幸男（国立精神・神経センター疾病研究第二部）  
戸苅創・加藤稲子（名古屋市立大学医学部小児科学）  
Hazim Kadhim・Patricia Franco・Martine Sottiaux・Jose Groswasser  
（Brussels Free University Pediatric Children Hospital）  
小林慎雄（東京女子医科大学医学部第一病理学教室）  
清水悟（東京女子医科大学医学部公衆衛生学教室）

研究要旨：乳幼児突然死症候群（SIDS）を含むsudden unexpected death in infancy（SUD）33例において、児の死亡前にprospectiveにpolysomnographyを用いた生理学的解析がなされた。これらの症例について、児の死亡後に病理解剖ブロックをretrospectiveに収集し、病理学的に解析した。生理学的解析データから無呼吸の種類・頻度・長さを、病理学的データからanti glial fibrillary acidic protein(GFAP) antibodyによって免疫組織化学的に脳幹のreactive astrocyteを解析定量化したデータを抽出した。生理学的データと病理学的データを症例毎にリンケージさせ、抽出されたデータ各々について相関分析を行った。その結果、Obstructive Apneaの長さ、延髄の網様体におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数が統計的に有意な相関関係（ $p=0.043$ ）にあり、橋の縫線核および中脳中心灰白質におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数との間に相関性（ $p=0.089$ ）を示唆された。網様体および縫線核は睡眠覚醒機構に重要な役割をもつ。また、中脳中心灰白質は、網様体から直接投射を受け、内臓性覚醒反射の遂行に重要な役割をはたすことが知られている。これらの部位のGFAP陽性のreactive astrocyte数とapneaの長さとの相関は、無呼吸という機能的変化が、覚醒反応を仲介として、乳幼児脳幹の器質的変化と相互に関連していることを示唆する。

#### A. 研究目的

Sudden Infant Death Syndrome(SIDS)を含むSudden Unexpected Death(SUD)については、疫学的・生理学的・病理学的な各々の視点から別個に研究されてきた。が、特にSIDSについてはその病因は確証されず、各分野を統合した研究が必要な時期にある。今回の報告は、SIDSを含むSUD事例を対象とし、生理学的解析結果と病理学的解析結果とを症例毎にlinkageした、統合研究である。

既に、SIDS事例30例を対象としpolysomnographyにより記録されたprospective case-control studyの結果が報告されている(1)。現在では、この30事例に更に追加事例が加えられている。これらの生理学的にprospectiveに解析されたSIDS事例およびそのコントロールであるSUD事例について、その病理ブ

ロックをretrospectiveに収集し、免疫組織化学的に解析した。双方の解析結果は各々定量化され、症例毎にlinkageした。今回の報告における生理学的解析結果と病理学的解析結果との直接的な統合は、このようにして可能となった。

現在、SIDSの病因論として、無呼吸説(2)がみなおされ、覚醒反応説(3)が提唱されている。しかし、無呼吸説も覚醒反応説も確立されたものでなく、仮説の域をこえない。また、“無呼吸”という現象と“覚醒”という現象とは無関係ではありえず、相互に関連する。そこで、今回の研究では、無呼吸説と覚醒反応低下説との接点を見出すことを副次的目的とした。生理学的解析結果として無呼吸に関連する情報を抽出し、病理学的解析結果として覚醒反応に密接に関わる部位において低酸素負荷

を可視化した情報を抽出した。双方の定量化された結果について相関関係の有無を探ることで、この目的を満たすことが可能となる。

今回ここに、SIDS例27例を含むSUD例に対する基礎的情報として、以上の解析結果を報告する。

## B. 研究方法

SIDS例27例を含むSUD33例において、prospectiveにPolysomnographyが施行され、以下の項目が測定された。

1) obstructive apneaの頻度 (frequency per hour)と長さ (second)

2) central apneaの頻度 (frequency per hour)と長さ (second)

これらと同一の症例について、retrospectiveに脳幹の病理ブロックが収集され、anti Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) antibody (DACO)を用いた免疫組織化学が施行された。

定量化は、顕微鏡の40倍視野において、各測定部位から各5視野を選択し、GFAP染色陽性の反応性アストロサイト数をmanual countingして、行った。

測定は、以下の部位について行った。即ち、中脳における中心灰白質・背側縫線核、橋における網様体・上中心核・大縫線核、延髄における迷走神経背側核・弧束核・網様体・不確縫線核・大縫線核・中心延髄核・疑核である。定量化にあたり、橋における上中心核・大縫線核、延髄における不確縫線核・大縫線核は各々一つの群として取り扱った。

生理学的解析による定量値と病理学的解析による定量値は、事例ごとにマッチングさせ相関分析を行い、Pearsonの積率相関係数を求め相関係数の検定を行った。

## C. 研究結果

生理学的解析結果および病理学的解析結果について、各々の項目の平均値、標準偏差、合計値、最小値、最大値を表1に示した。病理学的解析結果と生理学的解析結果の相関係数およびその検定結果 (p-value)は、表2に示した。

Obstructive Apneaの長さ、延髄の網様体におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数が統計的に有意な相関関係 ( $p=0.043$ )にあり、橋の縫線核 ( $p=0.089$ )・中脳中心灰白質 ( $p=0.089$ )におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数との間に相関性が示唆された。

## D. 考察

最終的にSIDSでなくなった乳児の死亡前に記録

したデータを解析し、SIDS児の生存中には、正常の乳児と比較して、central apneaの時間が長いこと、obstructive apneaやmixed apneaの頻度が多いことが報告されている(4)。更に最近、SIDS児において、obstructive apneaの頻度が高かったことがもう一度報告されている(1)。この理由として、obstructive apneaはcentral apneaに比較して徐脈や酸素飽和度の低下を伴うことが多く、これが循環中枢や末梢循環系の異常をもたらし、最終的に突然死の原因となる可能性が指摘されている。

今回、解析されたデータでは、obstructive apneaの頻度の平均値は0.640/hour・長さの平均値は6.800second、central apneaの頻度の平均値は23.758/hour・長さの平均値は13.590secondとなっており、頻度および長さ双方の平均値ともcentral apneaに関する値がobstructive apneaに関する値より大きい。

今回の解析結果において、延髄網様体におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数はapneaの長さ、統計的に有意な相関性を認め、橋の縫線核群および中脳中心灰白質におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数はapneaの長さ、相関性を示唆されているが、いずれもobstructive apneaの長さとの相関関係であった。これら今回の解析結果はSIDS児を含むSUD児に対するものであるが、Kahn et alによる上記の報告内容と矛盾しない。

reactive astrocyteの増加は、一般に様々な原因によりもたらされ、非特異的所見と解釈されるが、低酸素性虚血性変化の指標としても有効である。この為、apneaによる低酸素性の負荷の指標としてreactive astrocyte数を利用することが可能である。GFAPはastrocyte全般の指標であり、GFAP陽性reactive astrocyteを判定することで、低酸素性負荷の間接的定量化が容易となる。幾つかの部位においてObstructive Apneaの長さ、GFAP陽性reactive astrocyte数が相関したということは、生理的な変化が器質的な変化をもたらしたことを推測させる。同時に、生理的な変化がある程度慢性のものであったことを推測させる。SIDS児における慢性低酸素状態の存在は幾つかの神経病理学的所見から既に推測されてきた(5,6)。今回の結果はSIDS児を含むSUD児に対するものであるが、Takashima et alによる報告内容と矛盾しない。

今回の病理学的測定部位は、二つの観点から選択された。即ち、覚醒反応と関連する部位であること、あるいは、既報告によりSIDS児においてreactive astrocyteが有意に高く認められると判定されている

ことの2点である。前者としては、中脳における中心灰色質・背側縫線核、橋における網様体・上中心核・大縫線核、延髄における網様体・不確縫線核・大縫線核・中心延髄核があげられる。後者としては、中脳中心灰白質・橋網様体・延髄網様体・延髄迷走神経背側核・延髄弧束核・背側縫線核があげられる(7、8、9、10、11)。前者と後者とが重なりあっていることから、小児突然死例における覚醒反応の関与が推測される。今回、obstructive apneaの長さとその部位におけるGFAP陽性astrocyte数に相関の見られた部位は3か所であり、網様体特に縫線核は睡眠覚醒機構に重要な役割をもつ。

今回obstructive apneaと統計学的に有意な相関のみられたのは延髄網様体におけるreactive astrocyte数であるが、文献上は橋網様体においてもSIDS例における有意差が報告されている。

縫線核群においては、特に中脳から橋上部に存在する背側縫線核から脚橋被蓋部に主な入力があり、この経路は覚醒過程において重要である。今回の解析において相関性が示唆されたのは橋における縫線核群であり、中脳における背側縫線核群ではない。橋における縫線核群の主体は、上中心核・大縫線核であり、前者は背側縫線核とともに上行性投射を送り、後者は下行性投射を送る。橋の縫線核群は上行性・下行性双方の投射を送り、このような意味で多彩であり、中脳における背側縫線核と異なっている。また、中脳中心灰白質は、網様体から直接投射を受け、内臓性覚醒反射の遂行に重要な役割をはたすことが知られている。また、中脳中心灰白質からも脚橋被蓋部に主な入力があり、背側縫線核からの経路と同様、この経路は覚醒過程において重要である。

いずれにしても、これらの部位のGFAP陽性のreactive astrocyte数とapneaの長さとの相関は、無呼吸という機能的変化が、覚醒反応を仲介として、乳幼児脳幹の器質的変化と相互に関連していることを示唆する。同時に、今回行われたようなリンクージュ研究は、生理学的定義も病理学的定義も困難な“覚醒反応”のような現象の理解にあたって有用であることが推測される。

又、今回、迷走神経背側核・弧束核のような自律神経系に参与する核には有意な変化がみられなかったが、これらの部位については、異なる病理学的マーカーを用いて更に検索すべきであると考えている。

## E. 結論

SIDSを含むSUD33例において、

prospectiveにpolysomnographyを用いた生理学的解析がなされ、これらの症例について、病理解剖ブロックをretrospectiveに収集し、病理学的に解析した。生理学的解析データから無呼吸の種類・頻度・長さを、病理学的データからanti glial fibrillary acidic protein(GFAP) antibodyによって免疫組織化学的に脳幹のreactive astrocyteを解析定量化したデータを抽出した。生理学的データと病理学的データを症例毎にリンクージュさせ、抽出されたデータ各々について相関分析を行った。その結果、Obstructive Apneaの長さ、延髄の網様体におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数が統計的に有意な相関関係( $p=0.043$ )にあり、橋の縫線核および中脳中心灰白質におけるGFAP陽性reactive astrocyteの数との間に相関性( $p=0.089$ )を示唆された。これらの部位のGFAP陽性のreactive astrocyte数とapneaの長さとの相関は、無呼吸という機能的変化が、網様体・縫線核・中脳中心灰白質という覚醒反応の場において、乳幼児脳幹の器質的変化と相互に関連していることを示唆する。

## 文献

- 1.Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant death: A prospective case-control study. *Sleep* 15:287-292, 1992.
- 2.Steinschneider A. Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome, clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 50:646-654, 1972.
- 3.Mcculloch K, Brouillette RT, Guzzetta AJ. Arousal responses in near-miss sudden infant death: A prospective case-control study. *Sleep* 15:287-292, 1982.
- 4.Kahn A, Blum D, Rebuffat E. Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 82:721-727, 1988.
- 5.Takashima S et al. Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 62:155-159, 1978.
- 6.Takashima S et al. Cerebral hypoperfusion in SIDS; Brainstem gliosis and vascular architecture. *Ann Neurol* 4:257-262, 1978.
- 7.Takashima S et al. Developmental abnormalities of medullary "Respiratory Centers" in sudden infant death syndrome. *Experimental Neurology* 90:580-587, 1985.
- 8.Yamanouchi H, Takashima S, Becker LE. Correlation of astrogliosis and substance P immunoreactivity in the brainstem of victims of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 24:200-203, 1993.
- 9.Takashima S, Mito T, Yamanouchi

H.Developmental brain-stem pathology in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatrica Japonica* 36:317-320,1994.

10.Obonai T,Takashima S,Becker LE,Asanuma M,Mizuta R, Horie H,Tanaka J.Relationship of substance P and gliosis in medulla oblongata in neonatal sudden infant death syndrome. *Pediatric Neurology*. 15:189-192,1996.

11.Obonai T, Yasuhara M,Nakanuma T,Takashima S.Catecholaminergic neurons alteration in brainstem of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101:285-288,1998.

Table 1. Basic characteristics of pathological & physiological data

Variable	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum
(pathological)					
MBPG	12.500	5.793	125.000	5.600	22.600
MBDR	13.000	6.213	130.000	6.600	26.600
PAR	4.346	4.735	95.600	0	15.600
PMR	10.000	7.471	220.000	0	25.800
MOAR	5.075	3.822	81.200	0	13.400
MODNV	5.867	4.747	52.800	0	12.000
MOSN	7.018	6.717	77.200	0	18.400
MOMR	9.050	6.632	108.600	0	24.200
MOLR	7.280	5.253	36.400	1.000	14.000
MOAN	5.138	6.290	82.200	0	24.800
(physiological)					
OAPF(no. per hour)	0.640	0.613	24.310	0.010	2.010
OAPD(second)	6.800	2.240	258.400	2.500	12.500
CAPF(no. per hour)	23.758	9.467	902.800	10.000	40.500
CAPD(second)	13.590	3.966	516.400	6.600	21.000
Period BR	5.566	4.846	211.490	0.020	16.200

MBPG:periaqueductal gray in midbrain MBDR:dorsal raphe nucleus in midbrain  
 PAR: reticular formation in pons PMR:superior central nucleus and nucleus raphe magnus in pons  
 MOAR: reticular formation in medulla oblongata MODNV:dorsal raphe nucleus in medulla oblongata  
 MOSN: solitary nucleus in medulla oblongata MOMR: nucleus raphe obscuus, nucleus raphe magnus in medulla oblongata  
 MOLR: nucleus medulla oblongata centralis MOAN::nucleus ambiguus in medulla oblongata  
 OAPF: frequency of obstructive apnea ( no per hour) OAPD: duration of obstructive apnea (second)  
 CAPF: frequency of central apnea ( no oper hour) CAPD: duration of obstructive apnea(second)  
 Period BR: periodic breathing



Table 2. Correlation coefficients between pathological data and physiological data

Variables	OAPF	OAPD	CAPF	CAPD	Period BR
MBPG	-0.543 p=0.131	-0.597 p=0.090	-0.286 p=0.456	0.054 p=0.890	-0.396 p=0.291
MBDR	-0.146 p=0.707	-0.160 p=0.681	-0.198 p=0.610	-0.097 p=0.804	-0.207 p=0.594
PAR	0.130 p=0.575	-0.323 p=0.154	0.110 p=0.635	0.122 p=0.597	0.365 p=0.104
PMR	0.173 p=0.454	-0.381 p=0.089	-0.331 p=0.143	0.115 p=0.621	-0.064 p=0.782
MOAR	0.243 p=0.643	0.813 p=0.049	-0.459 p=0.360	-0.098 p=0.854	-0.180 p=0.733
MODNV	-0.863 p=0.337	-0.192 p=0.877	-0.322 p=0.791	0.249 p=0.840	-0.200 p=0.872
MOSN	-0.595 p=0.290	-0.193 p=0.755	-0.202 p=0.745	-0.652 p=0.233	0.076 p=0.903
MOMR	0.262 p=0.617	0.671 p=0.145	-0.653 p=0.160	-0.582 p=0.226	-0.266 p=0.611
MOAN	-0.383 p=0.454	0.017 p=0.975	-0.286 p=0.582	-0.652 p=0.161	-0.597 p=0.211

MBPG:periaqueductal gray in midbrain MBDR:dorsal raphe nucleus in midbrain

PAR: reticular formation in pons PMR:superior central nucleus and nucleus raphe magnus in pons

MOAR: reticular formation in medulla oblongata MODNV:dorsal raphe nucleus in medulla oblongata

MOSN: solitary nucleus in medulla oblongata MOMR: nucleus raphe obscuus, nucleus raphe magnus in medulla oblongata MOAN::nucleus ambiguus in medulla oblongata

OAPF: frequency of obstructive apnea ( no per hour)

OAPD: duration of obstructive apnea(second) CAPF: frequencyof central apnea ( no oper hour)

CAPD: duration of obstructive apnea(second)Period BR: periodic breathing

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（SIDS）の生理学的及び病理学的研究—アポトーシスの動向

分担研究者 澤口聡子 東京女子医科大学医学部法医学教室助教授・Brussels Free University Pediatric Children Hospital 客員教授

Andre Kahn Brussels Free University Pediatric Children Hospital 教授

研究協力者 戸莉創, 加藤稲子（名古屋市立大学医学部小児科学）

Hazim Kadhim, Jose Grosswasser, Patricia Franco, Martine Sottiaux  
（Brussels Free University Pediatric Children Hospital）

小林楨雄（東京女子医科大学医学部第一病理学教室）

研究要旨：アポトーシスを可視化するためのTerminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labelling (TUNEL)法が、乳幼児突然死症候群(SIDS)を含む33例のsudden unexpected death (SUD)の脳幹について施行された。これらの病理学的解析に先だて、児の死亡前に行われたpolysomnographyによる生理学的解析から無呼吸に関するデータ（閉塞性無呼吸の頻度と長さ、中枢性無呼吸の頻度と長さ）が抽出された。双方のデータは定量化され、各事例毎にマッチングさせて、相関分析を行った。その結果、中枢性無呼吸の長さとの間に、統計的に有意な相関（ $p=0.006$ ）が見いだされた。この相関の有意性は、無呼吸からの覚醒過程になんらかの器質的な変化が関与している可能性を示唆する。

#### A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS）に関する病因仮説は、幾つか提唱されている。現在では、伝統的な無呼吸説（1）から覚醒反応仮説（2）に議論の争点がつりつた状態にある。神経病理学的な研究からは中枢神経系における微細な異常が指摘され、これらの病理学的な異常は反復する低酸素性負荷によるものと仮説づけられている（3）。

これまでの神経病理学的研究で、Glial fibrillary acidic protein（GFAP）の免疫組織化学によって、この低酸素性負荷の存在が傍証されてきた（4）。一方、Programmed cell death（apoptosis）は、低酸素性負荷によってもたらされ得る（5）。この為、apoptosisの動向を調べることで、同じ目的を遂行できる。

一方、覚醒反応説を神経病理学的に証明する報告は殆ど無い。中脳背側縫線核から脚橋被蓋核への経路は覚醒反応の過程において重要な役割を果たしている。

上記の二つの事由により、中脳背側縫線核におけるapoptosisの動向を調査し、生理学的な無呼吸のデータとマッチングさせるなら、無呼吸説から覚醒反応仮説を結ぶデータを提供し得ると推測される。

この研究の目的は、アポトーシスによって可視化された病理学的データと無呼吸に関する生理学的データを事例毎にマッチングさせて相関分析を行い、無呼吸からの覚醒過程に器質的な変化がおこっているか

どうかを検証することにある。

#### B. 研究方法

33例のSudden Unexpected Deaths（SIDSを含む）について、児の生前prospectiveに、polysomnographyによる生理学的解析がなされ、以下の4種類の定量的データが準備された。

- 1) 閉塞性無呼吸の頻度（per hour）
- 2) 閉塞性無呼吸の長さ（seconds）
- 3) 中枢性無呼吸の頻度（per hour）
- 4) 中枢性無呼吸の長さ（seconds）

各事例について、retrospectiveに病理組織ブロックを収集し、脳幹部のブロックについて、アポトーシスの検出手段であるTUNEL法（6）を施行した。TUNEL法の施行に先がけて、作成切片はmicrowave照射によって前処理された。定量的評価の為、背側縫線核について、40倍視野を5視野選択し、反応陽性神経細胞数をmanual countingした。

生理学的データと病理学的データは各事例毎にマッチングし、相関分析を行い、ピアソンの積率相関係数を算出し、相関係数の検定を行った。

#### C. 研究結果

背側縫線核におけるTUNEL陽性神経細胞数と中枢性無呼吸の長さとの間に、統計的に有意な正の相関関係（ $p=0.006$ ）を認めた。

#### D. 考察

最近、SIDS児の脳幹におけるアポトーシスの増加を報告する論文が発表された（7）。この論文に

よれば、アポトーシスの増加が認められる部位は薄束、楔状束、三叉神経脊髄路、孤束、網様体等であるとされている。中脳背側縫線核におけるアポトーシスの動向については記載がない。なお、この論文においては、SIDS児におけるアポトーシスの増加は低酸素性負荷の影響によるものとされている。しかし、虚血後の神経細胞の増加をアポトーシスと断定するには緒論があり、特に虚血後の遅発性神経細胞死にアポトーシスの機序が関与しているかどうかについては未知の問題が残されている(8)。

本報告におけるSUD事例における背側縫線核のTUNEL陽性細胞数と中枢性無呼吸の長さとの間の有意な相関関係は、SIDS児における低酸素性のアポトーシスの増加説に寄与するものであるかもしれない。一方で、新生児や胎児の橋核や鉤状回におけるpontobulbar neuron necrosis(PNS)の残存神経細胞は、典型的な虚血神経細胞とは異なっておりアポトーシスに類似するとされ、小児突然死例にもこれらが見られるとされる(9)。このようなことから、SUD事例の背側縫線核におけるアポトーシスとPNSとの類似性等について今後検討される必要があるとも思われる。

縫線核群は、正中・傍正中網様体を形づくり、背側縫線核・上中心核・大縫線核・橋縫線核・不確縫線核・淡蒼縫線核を含む。これらのうち、背側縫線核と上中心核からは上行性神経線維がおこり、他からは下行性神経線維がおこる。特に背側縫線核から脚橋被蓋核へいたる主たる入力経路があり、この経路は覚醒反応に重要な役割を果たしている。このため、背側縫線核は縫線核群の中でも特に覚醒反応への関与の度合いが大きい。この理由により、本報告では、背側縫線核を測定の対象として選択した。

これまで、SIDS児の死亡前のpolysomnographyによる解析結果では、中枢性無呼吸の長さが長くなり、閉塞性あるいは混合型無呼吸の頻度が増加すると報告され(10)、更に最近の報告で閉塞性無呼吸が多いと報告されている(11)。本報告において、アポトーシス陽性神経細胞数は中枢性無呼吸の長さとの相関関係にあった。更に、今後、閉塞性無呼吸あるいは混合型無呼吸との関係について精査が望まれる。

#### E. 結論

乳幼児突然死症候群を含むSUD 33事例において、中枢性無呼吸の長さとの間に有意な相関関係が見いだされた。この相関の有意性は、無呼吸からの覚醒過程になんらかの器質的な変化が関与している可能性を示唆する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sawaguchi T, Jasani B, Knight B. Identification of apoptotic cell nuclei in postmortem skin biopsies using the TUNEL reaction: effect of post-mortem time interval. *Acta Crim Japon*. 63:39-43, 1997.

##### 2. 学会発表

Sawaguchi T, Kahn A et al: Apnea and cerebral apoptosis in arousal pathway. The VIIIth ESPID (European Society for the study and Prevention of Infant Death) Conference. Jerusalem 5.30-64., 1999

##### 文献

1 Steinschneider A. Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome, clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 50:64-62, 1977.

2 McCulloch K, Brouillette RT, Guzzetta AJ. Arousal responses in near-miss sudden infant death syndrome and normal infants. *J Pediatr* 101:911-917, 1982.

3 Hunt CE, McCulloch K, Brouillette RT. Diminished hypercapnic arousal responses and prediction of subsequent apnea in apnea of infancy. *Pediatrics* 75:848-854, 1981.

4 Takashima S, Mito T, Yamanouchi H. Developmental brain-stem pathology in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatrica Japonica* 36:317-320, 1994.

5 Ferrer I, Tortosa A, Macaya A, Sierra A, Moreno D, Munell F, Blanco R, Squier W. Evidence of nuclear DNA fragmentation following hypoxia-ischemia in the infant rat brain, and transient forebrain ischemia in the adult gerbil. *Brain Pathol* 4:115-122, 1994.

6 Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation. *J. Cell Biol* 119:493-501, 1992.

7 Waters KA, Meehan B, Huang Roy JQ, Gravel A, Michaud J, Cote A. Neuronal apoptosis in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 45:166-172, 1999.

8 川合述史. 脳における細胞死と生存. *生体の科学*. 47:33-38, 1996.

9 水戸敬、高嶋幸男、大浜栄作. 重症心身障害児・者における脳幹機能障害についての研究—突然死症例についての検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費 重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究 平成7年度報告書 黒川徹編 p.33-37, 1995.

10 Kahn A, Blum D, Rebuffat E. Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant

death syndrome. *Pediatrics* 82:721-727,1988.

11.Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E.Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant death: A prospective case-control study. *Sleep* 15:287-292,1992.