

目 次

<総括研究報告書>

乳幼児死亡率改善の為の研究 (主任研究者：澤口彰子)	428
----------------------------	-----

<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定される低酸素性負荷及び無呼吸及び SIDS の関係 (分担研究者：澤口 聡子・高嶋 幸男・戸苅 創)	433
Physiological and Pathological Study on Sudden Infant Death Syndrome (SIDS):	
Physiological definition of arousal reaction -from arousals to arousability- (分担研究者：澤口 聡子)	436
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)	443
乳幼児突然死症候群 (SIDS) における睡眠時体位と覚醒反応に関する研究	
睡眠時体位が交感神経系賦活化に及ぼす影響 (分担研究者：戸苅 創)	445
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定される低酸素性負荷及び無呼吸及び睡眠時体位の関係 (分担研究者：澤口 聡子・高嶋 幸男)	450
乳幼児突然死症候群 (SIDS) の脳幹の分子生物学-責任遺伝子の検索	
(分担研究者：澤口 聡子・高嶋 幸男)	454
乳幼児突然死症候群事例の脳内微量元素その定量 (分担研究者：仁志田 博司)	460
乳幼児突然死の発生予防に関する研究 (分担研究者：中川 聡)	463
乳幼児突然死症候群の社会的対応 (啓蒙) に関する研究-SIDS キャンペーンの評価	
(分担研究者：澤口 聡子・仁志田 博司)	466
SIDS 関連判例の日米比較-アメリカにおける判例の動向	
(分担研究者：澤口 聡子・仁志田 博司)	470
乳幼児死亡に関する解剖率向上の為の研究-法医解剖体制医療経済評価の国際比較	
(主任研究者：澤口彰子・分担研究者：澤口 聡子)	473
乳児死亡率の経時的推移について (分担研究者：藤田 利治)	477
International Child Care Practices: data from four Asian samples (分担研究者：澤口 聡子・仁志田 博司)	484
最新 (1998 年-1999 年) の SIDS 関連文献の検討 (分担研究者：仁志田 博司)	495

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

乳幼児死亡率改善の為の研究

主任研究者：澤口彰子（東京女子医科大学副学長・医学部法医学教室主任教授）

研究要旨：本研究は、乳幼児の死亡原因に大きな割合を占める乳幼児突然死症候群(SIDS)の研究を通じ、本邦の乳幼児死亡率を改善することにある。主要疾患 SIDS に対して、病因解明・予防・社会的対応（啓蒙）・行政的対応の4側面から取組み、同時に、SIDS を含む乳幼児死亡率の疫学的動向について把握することを、具体的な目的とする。SIDS の病因解明に関しては、これまで疫学的・生理学的・病理学的に個別に研究されてきた各分野の統合を図り、更に分子生物学的な側面からアプローチを行った。統合研究は、病理学的研究と生理学的研究の統合・疫学的研究と病理学的研究の統合・疫学的研究と生理学的研究の統合の3つの側面から施行されたが、これまで主として生理学的な視点から SIDS の病因仮説とされてきた無呼吸説・覚醒反応不全説、あるいは疫学的にリスク因子とされてきたうつぶせ寝について、病理学的な視点から検証を行ったが、これらの仮説やリスク因子について、積極的な支持を与える結果は得られなかった。わずかに、脳幹の覚醒経路における病理学的な低酸素所見が、睡眠中の無呼吸の長さや睡眠時体位に関連するという肯定的な所見を得た。分子生物学的なアプローチとしては、Restriction Landmark Genomic Scanning(RLGS)法を応用し、本法が、SIDS に特異的な遺伝子座を把握する可能性があることを確認した。予防面では、現行法の評価と共に2つの新手法の開発を行った。社会的対応（啓蒙）としては、日本 SIDS 家族の会によって行われた SIDS キャンペーンの疫学的な評価を行い、日本における SIDS キャンペーンがある程度有効であったことを示唆した。行政的対応としては、日本の SIDS 訴訟の展開が欧米と異なっていることを明らかにし、法曹関係者の SIDS に対する正しい理解を図る行政的努力が必要であることを示唆した。又、乳幼児死亡原因の正しい把握の為には、解剖率の向上が必須であり、その為には、乳幼児死亡全例に解剖を義務づける地方自治体レベルの条例の制定と、旧態であることの明らかな死体解剖保存法及び関連法規を中央省庁の指導下にみなおす必要があることを提言した。疫学的には乳幼児死亡率の経時的推移を解析し、その改善が経時的に一様に改善したのではなく、様々な要因が貢献した結果であることを推察した。

分担研究者	仁志田博司	東京女子医科大学母子総合医療センター教授
	高嶋幸男	国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部部長
	澤口聡子	東京女子医科大学医学部法医学教室助教授
	戸莉創	名古屋市立大学医学部小児科学教室助教授
	中川聡	国立小児病院小児医療研究センター病態生理研究室研究員
	藤田利治	国立公衆衛生院疫学部環境疫学室

A. 研究目的

本研究は、乳幼児の死亡原因に大きな割合を占める乳幼児突然死症候群(SIDS)の研究を通じ、本邦の乳幼児死亡率を改善することにある。日本の乳幼児保健環境は、既にかなり整備されており、世界的にみてもハイレベルである。日本においてさらなる乳幼児死亡率の改善を期待することは主要疾患である SIDS の減少に頼る他はない。主要疾患 SIDS に対して、病因解明・予防・社会的対応(啓蒙)・行政的対応の4側面から取組み、同時に、SIDS を含む乳幼児死亡率の疫学的動向について把握することを、具体的な目的とする。

B-1. 研究方法総論

主要疾患 SIDS に次の四つの側面から取り組んだ。

*病因解明――

- (1)病理学的研究と生理学的研究の統合(覚醒反応の生理学的定義の確立を含む)
- (2)疫学的研究と病理学的研究の統合
- (3)疫学的研究と生理学的研究の統合
- (4)疫学的研究・生理学的研究・病理学的研究の統合

(5)分子生物学的研究

*予防――

- (1)現行方法の評価
- (2)新手法の開発――非侵襲的モニターの開発

Suckometer の機能を備えたおしゃぶりの開発

*社会的対応(啓蒙)――日本における SIDS 予防キャンペーンの評価

――第6回日本 SIDS 学会の開催

*行政的対応――

- (1)SIDS 訴訟の日米比較
- (2)法医解剖体制の医療経済的評価の日米比較

更に、日本の乳幼児死亡率に関する疫学的動向全般に関して解析を行うと共に、アジアの育児環境について SIDS を視野にいたした質問調査を行った。

B-2. 研究方法各論

*病因解明

これまで SIDS の病因解明は、疫学的・生理学的・病理学的に、個別に研究されてきたが、未だその病因は解明されていない。そこで、これらの各分野の統合を図り、各分野において提唱された病因仮説を別分野から再検証することが有効と思われる。本研究班における SIDS の病因解明は、各分野の統合という視点から展開されている。更に、SIDS に関する本格的な分子生物学的アプローチは未だ施行されていない為、本研究班において施行する。

(1)病理学的研究と生理学的研究の統合

ベルギーブリュッセル自由大学附属小児病院において、ポリグラフィを用い生理学的にプロスペクティブの解析された SIDS 事例およびコントロール事例について、レトロスペクティブに病理組織ブロックを収集した。生理学的データとして、睡眠中の閉塞性無呼吸の長さと同頻度・睡眠中の中枢性無呼吸の長さと同頻度を、病理学的データとして、低酸素の指標である GFAP 陽性アストロサイト数を脳幹の呼吸関連諸核及び覚醒経路において算出した。各事例毎に、生理学的データと病理学的データをリンケージし、SIDS であるかないかを加味して、相関分析及び分散共分散分析を行った。

(2)疫学的研究と病理学的研究の統合

SIDS のリスク因子とされるうつ伏せ寝と SIDS 児脳幹のグリオーシス・カテコラミン作動性神経の低下との関係を解析した。

(3)疫学的研究と生理学的研究の統合

SIDS の病因仮説として覚醒反応不全説が有力視されるが、本報告においてはうつぶせ寝と生理学的覚醒反応の関係を把握することを目的とし、覚醒とは交感神経の賦活化と同義であるとみなして研究をすすめる。この為に、Suckometer の機能を備えたおしゃぶりにより心拍変動をスペクトル解析し、体位による自律神経賦活化の状態を解析する。

自律神経賦活化の為の刺激としては、non-nutritive(ミルクを含まない) sucking を負荷した。

(4)疫学的研究・生理学的研究・病理学的研究の統合

上述のベルギーで収集された病理ブロックを用い、各事例毎に、生理学的データと病理学的データをリンケージし、うつぶせ寝であるかないかを加味して、相関分析及び分散共分散分析を行った。

(5)分子生物学的アプローチ

SIDS 児および同年齢のコントロール児の脳皮質について、DNA の二次元電気泳動法である Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS)法を行い、SIDS 児に共通する spot から spot cloning 法を行うことで、SIDS 責任遺伝子の検索を施行する。

* 予防

(1)現行のモニタリング法による SIDS 予防の可能性の検討

米国の collaborative home infant monitoring education (CHIME)で用いられた方法の評価の為、SIDS のハイリスク群と考えられる未熟児出生の乳児について無呼吸を把握できるかどうか検討した。

(2)新しいモニタリング法の開発

(2-1)非侵襲性のモニタリング法として、対象者を多チャンネル圧センサーを敷き

詰めたベッドの上に寝かせるだけで呼吸の信号をとらえられるかどうか検討した。

(2-2)Suckometer 機能を備えたおしゃぶりの開発

おしゃぶりの乳首内部にバルーンを膨らませた Foley catheter を装着し、それを血圧センサーを介しモニターに接続した。測定された圧は、舌と顎の協調運動によるしごき圧(Pres)である。本装置を用い、児に non-nutritive sucking(NNS)を負荷し、Pres・心電図・呼吸曲線を同時記録し、覚醒安静時の場合と比較した。Prechtl の分類の State3、つまり開眼し大きな体動はない状態を指す。記録は心電図から RR 間隔を算出し、同時に Pres と呼吸曲線をコンピューターに連続的にとりこんだ。解析は Time Series Analysis System (NCU 版) による Complex Demodulation を行った。

* 社会的対応 (啓蒙)

(1)日本における SIDS 予防キャンペーンの前後に神奈川県で行われた International Childcare Practice Survey (ICCPS)の結果から抽出された SIDS リスク因子の変化によって、日本における SIDS 予防キャンペーンの効果を評価した。

(2)平成 12 年 2 月 5 日、第 6 回日本 SIDS 学会を東京女子医科大学で開催し、SIDS の啓蒙に努めた。

* 行政的対応

(1)判例データベース(判例体系・判例マスター・Lexis)を用いて、日米における SIDS 訴訟を収集し、その比較を試みた。

(2)アメリカアルカンザス州よりデータを収集し、日本の法医解剖経費とアメリカアルカンザスにおけるそれらとの比較

を行った。

C. 結果

* 病因解明

(1)病理学的研究と生理学的研究の統合
延髄網様体の GFAP 陽性アストロサイト数と閉塞性無呼吸の長さとの間に有意な相関性があった。しかし、閉塞性無呼吸の長さ（生理学的所見）に対して、GFAP 陽性アストロサイト数（病理学的所見）と SIDS であるかないかという事とは、有意な影響を及ぼしていなかった。SIDS の無呼吸仮説を積極的に支持する結果は得られなかった。

(2)疫学的研究と病理学的研究の統合
睡眠時体位と低酸素性グリオシス・カテコラミン作動性神経の低下との間に有意な関連は認められなかった。

(3)疫学的研究と生理学的研究の統合
Suckometer 機能を備えたおしゃぶりを開発し、NNS および NS 下で心拍変動をスペクトル解析できることを確認した。

(4)疫学的研究・生理学的研究・病理学的研究の統合
睡眠時無呼吸の長さに、覚醒経路における GFAP 陽性アストロサイト数とうつ伏せ寝であるかないかということが、有意に影響した。

(5)分子生物学的アプローチ
RLGS 法により検出されたスポット（遺伝子座位）をカウントした結果、SIDS 児 nonSIDS 児間のスポット共有率は、一般人の間のスポット共有率よりも低く、RLGS 法によって SIDS に特異的なスポットを検出できる可能性があることを確認した。

* 予防

(1)現行のモニタリング法による SIDS 予防の可能性の検討

米国の collaborative home infant monitoring education (CHIME)で用いられた方法の評価の為、SIDS のハイリスク群について無呼吸を把握できることを確認した。

(2)新しいモニタリング法の開発

(2-1)非侵襲性のモニタリング法として、対象者を多チャンネル圧センサーを敷き詰めたベッドの上に寝かせるだけで呼吸の信号をとらえられることを確認した。

(2-2)Suckometer 機能を備えたおしゃぶりを開発し、心拍スペクトル解析により自律神経系の賦活化を把握できることを確認した。

* 社会的対応（啓蒙）

(1)SIDS 予防キャンペーンの前後に神奈川県で行われた International Childcare Practice Survey (ICCPS)の結果において、抽出された SIDS リスク因子（うつぶせ寝・母親の喫煙・人工乳保育）は減少しており、日本における SIDS 予防キャンペーンの効果が推測された。

(2)平成 12 年 2 月 5 日、第 6 回日本 SIDS 学会を東京女子医科大学で開催し、盛会であった。

* 行政的対応

(1)日米における SIDS 訴訟の傾向には相違があり、日本では保育所や病院において窒息か SIDS かを争点とする事例が殆どであるのに対し、アメリカでは家庭での虐待か SIDS かを争点とする事例が大半であり日本型の訴訟は極めて稀であった。

(2)アメリカアルカンザス州監察医事務所における法医解剖 1 体あたりの経費は約 60 万円であり、日本の東京都監察医務院におけるそれは 1 体あたり約 40 万円であった。

*疫学

疫学的には乳幼児死亡率の経時的推移を解析し、その改善が経時的に一様に改善したのではなく、様々な要因が貢献した結果であることを推察した。

D、考察

*病因解明

各分野の統合研究においては、ポジティブな結果が得られることが非常に少ない形になったが、このようなわずかなポジティブを集積していくことが大切なのではないかと思われる。又、SIDS 責任遺伝子の検索は、成功すれば診断にもつながるものであり、研究の進展が望まれるが、適切なサンプルの入手に十分な状況とは言えない。又、最終的な遺伝子の同定まで残り1年間で終了するかどうか不確かであり、研究班のさらなる継続が望まれる。又、今回はDNAからの責任遺伝子の検索であるが、最終年度にはRNAからの検索をも施行したいと考えている。

*予防

本研究班で取り扱うSIDS予防は、生理学的なものや疫学的なものであり、今後は病理学的なものや分子生物学的なものをも視野にいれていくことが必要なのではないかと思われる。現在、本研究班で開発した二つの方法は未だプロトタイプであり、残り1年間のみならず、さらなる継続が望まれる。

*社会的対応（啓蒙）

SIDS 家族の会によるSIDS予防キャンペーンは主として母親あるいは一般大衆を対象とするものであるが、今後は法曹関係者、警察関係者（検視官、司法警察職員）、検察関係者及び小児科医や病理医を対象とした教育が必要となるのではないか。

*行政的対応

日米比較において、日本の法医解剖経費が低いことが確認された事より、各関係行政機関は法医解剖に関する予算について再考すべきである。

厚生省は乳幼児解剖率向上の為に、病理医の導入を図ることを考案しているが、十分な検案（死亡状況調査）が確保されるようなシステム造りと関連法規の整備が前提とされるべきである。各地方自治体における乳幼児死亡の際に解剖を義務づけるような条例制定の他に、旧態のままの死体解剖保存法および関連法案の見直しが必要であり、厚生省・法務省の指導下に委員会を設けて検討されるべきである。

E、結論

現在の日本は高齢化社会であり、高齢人口を支える若年人口を確保することは国家的な課題である。この意味で”乳幼児死亡率の改善”は必須の課題である。日本の乳幼児保健環境は既にかなり整備されており、世界的にみてもハイレベルにある。日本においてさらなる乳幼児死亡率の改善を期待することは主要疾患であるSIDSの減少に頼る他はない。この為、平成12年度以降の研究計画の続行が必要である。

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）の生理学の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定される低酸素性負荷及び無呼吸及びSIDSの関係

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
高嶋幸男（国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部）
戸蒔 創（名古屋市立大学医学部小児科）

研究協力者 加藤稲子（名古屋市立大学医学部小児科）

Andre Kahn, Hazim Kadhim, Patricia Franco, Martine Sottiaux, Jose Groswasser
(Brussels Free University Pediatric Children Hospital Reine Fabiola)

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 ベルギーブリュッセル自由大学において約 27000 例の健康乳幼児に polysomnography を用いた生理学的分析がなされた。このうちの死亡例計 33 例は、27 例の乳幼児突然死症候群（SIDS）とその他の死因による 6 例を含み、これらについては児の死亡前に prospective に生理学的分析がなされたことになる。この 33 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。生理学的分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。生理学的数据と病理学的データを症例毎にリンケージさせ、各々の生理学的数据を従属変数とし、各々の病理学的データおよび SIDS であるかないかを独立変数として、分散共分散分析を行った。その結果、生理学的な無呼吸に対して、GFAP 陽性 Astrocyte によって示された低酸素性負荷および SIDS であるかないかの双方が、共に、有意に、影響を及ぼしているという結果は得られなかった。以上より、今回の解析結果は、従来提唱されてきた SIDS の無呼吸仮説を、積極的に支持するものではなかった。

A.研究目的

Sudden Infant Death Syndrome(SIDS)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その原因究明がなされてきた。が、その原因は今だ解明されておらず、各分野を統合した研究が必要な時期にある。既に、疫学的研究の成果を反映した生理学的研究は行われているが(1,2)、その他の統合研究は行われていない。今回の本報告は、SIDS 及び対照事例を対象とし、生理学的分析結果と病理学的解析結果とを症例毎にリンケージした、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(3)。現在では、この 30 事例に更に追加事例がつけ加えられている。これらの生理学的に prospective に解析された SIDS 事例およびその対照事例について、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。生理学及病理学的な双方の解析結果は各々定量化され、症例毎にリンケージした。今回の報告における生理学的分析結果と病理学的な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(4)がみなおされ、覚醒反応説(5)が提唱されている。即ち、無呼吸そのものが SIDS の病因となるのではなく、

無呼吸からの覚醒過程に不全があることが SIDS の病因であるとされるようになった。しかし、現時点では、無呼吸説も覚醒反応説も確証されたものでなく、仮説の閾を超えない。また、“無呼吸”という現象と“覚醒”という現象は無関係ではありえず、相互に関連する。そこで、今回の本報告では、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脳幹の覚醒経路と覚醒関連部位において低酸素負荷を可視化した情報を抽出し、双方の定量化された結果について関連性の有無を探ることとした。

無呼吸についての生理学的データと GFAP 陽性アストロサイトについての病理学的データ相互の相関関係については、既に昨年度の研究報告書において報告済みであるので、今回は更に SIDS であるかないかという視点からの前二者との関連性を報告する。

B. 研究方法

SIDS 例 27 例対照例 6 例を含む計 33 例について、prospective に polysomnography が施行され、以下の項目が測定された。

- 1) 閉塞性無呼吸の頻度 (回/時) と長さ (秒)
- 2) 中枢性無呼吸の頻度 (回/時) と長さ (秒)

これら 33 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 (DAKO) を用いた免疫組織化学が施行された。

病理学的所見の定量化は、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・青斑核、橋における網様体・上中心核・大縫線核・青斑核、延髄における迷走神経背側核・孤束核・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を従属変数とし、病理学的解析による定量値と SIDS であるかないかを独立変数として、分散共分散分析を行った。

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、及び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、昨年度報告書に示した(6)。

生理学的解析による定量値を従属変数とし、病理学的解析による定量値と SIDS であるかないかを独立変数として施行した、分散共分散分析の結果、生理学的な無呼吸に対して、各検索部位の GFAP 陽性 Astrocyte 数および SIDS であるかないかの双方が、共に有意に、影響を及ぼしているという結果は、いずれの検索部位においても得られなかった。

D. 考察

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、無呼吸による低酸素性虚血性変化の指標としても 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。

昨年度報告した通り、閉塞性無呼吸の長さと同延髄網様体における reactive astrocyte 数は有意な相関性が認められた (p=0.043)。しかし、今年度の解析において、この相関性に関して SIDS であるかないかという事実は有意な影響を及ぼしていなかった。又、その他のいずれの検索部位においても、生理学的な無呼吸に対して、GFAP 陽性 Astrocyte によって示された低酸素性負荷および SIDS であるかないかの双方が、共に、有意に、影響を及ぼしているという結果は得られなかつ

た。

対照例 6 例の死因は、心血管系奇形・敗血症等いずれも何らかの程度で低酸素状態を招くことが予想されるものであり、厳密な対照としてふさわしくないことが事前に想定された。今回、既に確認された生理学的データと病理学的データとの相関に対して、SIDS 児であることによる有意な影響が得られなかった背景には、この対照群の不適切性存在する。しかし、本研究においてはここで得られた以外に、prospective に生理的に解析された対照事例を得ることは不可能であった。

また、本研究では無呼吸による低酸素性負荷が病理組織学的な変化をおこすことを前提としている。しかし、無呼吸とは本来数秒間という非常に短い時間のできごとであり、このような超短期間の刺激が反復するということだけで器質的な変化を起こし得るかということにも疑問の余地がある。

以上より、今回の解析結果は、従来提唱されてきた SIDS の無呼吸仮説及び覚醒反応説を、積極的に支持するものではないと思われる。

E. 結論

生理学的な無呼吸に対して、GFAP 陽性 Astrocyte によって示された低酸素性負荷および SIDS であるかないかの双方が、共に有意に、影響を及ぼしているという結果は得られなかった。今回の解析結果は、従来提唱されてきた SIDS の無呼吸仮説及び覚醒反応説を、積極的に支持するものではなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

澤口聡子、澤口彰子、Patricia Franco、Martine Sattiaux、Jose Groswasser、Hazim Kadhim、Andre Kahn、Klara Toro、加藤稲子、戸苅創、高嶋幸男。欧米の SIDS。小児科診療 63:416-418,2000

2. 学会発表

Sawaguchi T. The potential relationship between

apneas, apoptosis & brainstem plasticity. The sixth SIDS International Conference. Conference Handbook for the Sixth SIDS International Conference. p.47. 2000

Sawaguchi T. The moebius strip and the sudden death of an infant during sleep. The sixth SIDS International Conference. Conference Handbook for the Sixth SIDS International Conference. p.121. 2000

文献

1. Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, Rebuffat E, Franco P, Dramaix M. Prone and supine body position and sleep characteristics in infants. Pediatrics 91:1112-1115, 1993.
2. Franco P, Groswasser J, Hassid S, Lanquart JP, Scaillet S, Kahn A. Prenatal exposure to cigarettes is associated with decreased arousal propensity in infants. J Pediatr 135:34-38,1999.
3. Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant death: A prospective case-control study. Sleep 15:287-292,1992.
4. Steinschneider A. Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome, clinical and laboratory observations. Pediatrics 50:646-654, 1972.
5. McCulloch K, Brouillette RT, Guzzetta AJ. Arousal responses in near-miss sudden infant death: A prospective case-control study. Sleep 15:287-292, 1982.
6. 澤口聡子、Andre Kahn、高嶋幸男、戸苅創、加藤稲子、Hazim Kaghim、Patricia Franco、Martine Sottiaux、Jose Groswasser、小林楨雄、清水悟。乳幼児突然死症候群(SIDS)の生理学的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。平成 10 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書 第 4/6 主任研究者澤口彰子 pp.354-359, 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 reaction -from arousals to arousability-

Co researchers: Andre Kahn, Patricia Franco, Jose Groswasser, Martine Sattiaux, Bernard Dan
(Brussels Free University Paediatric Children's Hospital Reine Fabiola)

Appointed researcher: Toshiko Sawaguchi (Dept. of Legal Medicine, Tokyo Women's Medical University)

Other contributors: The members of the European Pediatric Wake-up Club

Summary of the Research

It has been suggested that a defective arousal reaction is implicated in the development of sudden infant death syndrome (SIDS). The American Sleep Disorder's Association (ASDA) has edited definitions for the scoring of arousals in adults. These definitions, however, do not apply adequately to the description of arousal reactions at the pediatric age. A pediatric "Wake-up Club" was therefore established to define definitions suitable for infants and children. The first international conference of the pediatric "Wake-up Club" was held in November 1998 in Brussels (Belgium). A second conference was held in June 1999 in Paris (France), and a third conference was organized in Dresden (Germany) a few months later. The methodology and definitions of arousal reactions in children are still being refined. At the present time, a consensus was reached on the following points:

- (1) The arousal response is not a discrete state, but a continuous process,
- (2) An "arousal reaction can be scored in the presence of a partial or a complete arousal response,
- (3) Definitions must be adapted to the age of the subject (premature infants, newborns, infants, toddlers, children, adolescents),
- (4) Arousal reactions are classified into two major categories: spontaneous arousals (endogenous) and provoked reaction (exogenous),
- (5) The following EEG signals are associated with arousal reactions: rhythmic theta waves, increased EEG frequencies, flattening of the EEG signals and arousal followed by delta waves,
- (6) Arousals can be scored by taking into account EEG or non-EEG signals (autonomic or behavioral changes),
- (7) An arousal is rated when at least 2 of the following 4 criteria are met: the presence of augmented breathing signals, a change in heart rate, a change in EEG frequency and/or amplitude, and body movements. These changes should occur simultaneously for at least one second.

A. Aim

A defective arousal reaction was implicated in the development of sudden infant death syndrome (SIDS almost 20 years ago¹). At the moment, the hypothesis of a defective arousal reaction has been widely recognized as the

main hypothesis for the mechanism of SIDS. However, the relation between SIDS and arousal reaction is still unknown. There are still many basic problems and steps which should be clarified to understand the mechanism of the hypothesis with respect to SIDS and arousal reaction. The aim of this research is to define

the physiological definition of arousal reaction and its methodology.

B. Research Method

In this report, the pediatric physiological definition of arousal reaction and its methodology are described. The content is mainly the result of the meaningful discussion at the European Pediatric Wake-up Club mainly.

A pediatric "Wake-up Club" was therefore established to define definitions suitable for infants and children in addition to the edited definition for the scoring of arousals in adults by the American Sleep Disorder's Association (ASDA). The first international conference of the pediatric "Wake-up Club" was held in November 1998 in Brussels (Belgium), a second in June 1999 in Paris (France), a third in June 1999 in Paris (France), and a fourth in Dresden (Germany). The discussion of these definitions and the methodology are still being.

C. Research Results

Arousal theory as the medical hypothesis of SIDS

The hypothesis regarding defective arousal reaction in SIDS has been suggested and well-known after reconsideration of the apnea theory in SIDS as the causal theory of SIDS¹⁻⁹). The arousal reaction after the sense of some abnormality and danger during sleep is one of the important mechanisms for the system of protection in a living body. Normal babies and infants have a short interruption of respiration during sleep. However, they immediately recover their normal respiration. In such a case, the short stop of their respiration does not cause their death. In the hypothesis of arousal reaction in SIDS, it has been surmised that the recovery of respiration after apnea is disturbed by defective arousal reaction in SIDS. Franciosi RA has suggested the possibility that a disorder of entrainment of the sleep-arousal cycle causes the defective arousal reaction in SIDS³).

The interpretation of arousal theory in SIDS has come to be discussed in a broader sense than before. At the moment, it is understood that a defective arousal reaction can possibly increase some risk of SIDS. On the other hand, when some risk factors of SIDS are applied to the normal healthy babies and infants, arousability becomes decreased. In such a case, prone position¹⁰) and maternal smoking during pregnancy¹¹) are recognized as such kinds of risks. For example, auditory arousal thresholds are higher when infants sleep in the prone position¹²)¹³).

Necessity of definition of a pediatric arousal reaction

In the above-mentioned process and discussion, it has become necessary to define an arousal reaction and gain a consensus of the definition in order to understand clearly the arousal reaction. As for the physiological definition of an arousal reaction in adults, ASDA has already been reported¹⁴). However, a consensus of the physiological definition of an arousal reaction in babies and infants has not been obtained at the moment. Therefore, to obtain this necessary consensus, the European Paediatric Wake-up Club was organized and several meetings of this organization have been held to discuss the definition of the pediatric arousal reaction.

Arousals and awakenings

There seemed to be a problem with the use of confusing words to define an arousal reaction. As examples of these confusing words, there are "arousal" and "awakening". Despite the publication of a tentative consensus on the scoring of arousals in adults¹⁴), the recent literature still offers a wide range of terminologies¹⁵). Terms such as arousals or awakenings are often used to describe changes from sleeping to waking states¹⁶). In the ASDA report, brief or transient arousals are opposed to behavioral awakenings¹⁴). In EEG patterns, we sometimes find K complexes which characterize arousals without awakenings¹⁶). To be summarized, "arousal" includes

both polygraphic or electric changes and behavioral or clinical changes, while the latter refers to "awakening". Recognition of latter is relatively easy. However, the defective arousal reaction in recent SIDS research refers to the former, particularly early stages of the former.

Definition of an arousal reaction in adults¹⁴⁾

The report from ASDA is already known as the physiological definition of an arousal reaction in adults. This defines an arousal reaction by measuring the change of electroencepharography (EEG). In this report, a concrete rule and some examples have been shown for scoring. The assumption of this definition is the following;

(1) Arousal can be scored from either central or occipital derivation EEG,

(2) An abrupt shift in EEG frequency, which may include theta, alpha and/or frequencies greater than 16 Hz but not spindles, is subjected to the following rules and conditions.

The EEG arousal scoring rules consist of the following,

(1) Subjects must be asleep, defined as 10 continuous seconds or more of the indications of any stage of sleep, before an EEG arousal can be scored,

(2) A minimum of 10 continuous seconds of intervening sleep is necessary to score a second arousal,

(3) The EEG frequency shift must be of 3 seconds or greater in duration to be scored as an arousal,

(4) Arousals in non-REM sleep may occur without concurrent increases in submental EMG amplitude,

(5) Arousals are scored in REM sleep only when accompanied by concurrent increases in submental EMG amplitude,

(6) Arousals cannot be scored based on changes in submental EMG amplitude alone,

(7) Artifacts, K complexes or delta waves are not scored as arousals unless accompanied by an EEG frequency shift of at least one derivation. If such activity precedes an EEG frequency shift, artifacts or delta wave activity

are included in meeting duration criteria,

(8) The occurrence of pen blocking artifact should be considered as an arousal only if the EEG arousal patterns are contiguous. The pen blocking event can be included in meeting duration criteria,

(9) Noncurrent, but contiguous, EEG and EMG changes, which are individually less than 3 seconds but together greater than 3 seconds in duration, are not scored as arousals,

(10) Intrusion of alpha activity of less than 3 seconds duration into nonREM sleep at a rate greater than one burst per 10 seconds is not scored as an EEG arousal. Three seconds of alpha sleep is not scored as an arousal unless preceded by a 10-second episode of alpha free sleep,

(11) Transitions from one stage of sleep to another are not sufficient of themselves to be scored as EEG arousals unless they meet the criteria indicated above.

Comparison of an arousal reaction between adults and infants

It is necessary to know the difference of the characteristics of an arousal reaction between adults and infants for the definition of a pediatric arousal reaction. With respect to this point, Busby et al. has suggested that incongruences between EEG and other polygraphic parameters have resulted in the definition of arousals as incomplete awakenings in newborns and young infants¹⁷⁾. Therefore, the scoring of pediatric arousals relies largely on non-EEG changes. These include autonomic and behavioral responses, such as abrupt changes in respiratory or cardiac rhythm, muscular tone or galvanic skin values. In older infants, a polygraphic arousal is scored when the child appears to be asleep but simultaneously manifests abrupt non-EEG or EEG changes.

Definition of a pediatric arousal reaction

As mentioned above, the definition of a pediatric arousal reaction has been discussed in the European

Pediatric Wake-up Club. According to the results of the discussion of the European Pediatric Wake-up Club, the following seven consensuses have been gained;

(1)The arousal response is not a discrete state, but a continuous process.

The change in sleep-wake behavior can be partial, as witnessed by changes in physiological variables, or lead to a complete behavioral awakening (8).

Awakenings or arousals range from subtle polygraphic changes such as physiologic activation, subawakenings, and stimulus awareness to eventual full awakening.

(2)An "arousal reaction can be scored in the presence of a partial or a complete arousal response. Actually it can be sometimes described as the combination of partial reactions. As above-mentioned, "arousal" and "awakening" should be distinguished. When stable and concordant changes are seen in the recording of sleep for at least 2 minutes, an "awakening" is rated. An awake state is then scored.

(3)Definitions must be adapted to the age of the subject (premature infants, newborns, infants, toddlers, children, adolescents). To evaluate sleep-wake scoring techniques, it was suggested that children be classified as: premature infants (from 25 weeks of gestation to 4 weeks after birth); infants and toddlers (1 month to 2 years old); and children (2- to 10 years old). The arousal reactions of premature infants are divided into the following three groups: spinal arousal including an augmented breath and a startle; brain stem arousal including an increase in heart rate and/or respiratory amplitude and/or rhythm and increase in blood pressure; and cortical arousal including a change in behavior.

(4)Arousal reactions are classified into two major categories: spontaneous arousals (endogenous) and provoked reaction (exogenous). In addition, spontaneous (endogenous) arousals are divided into system-related arousal and non-system-related arousal. Non-system-related arousals are those occurring spontaneously and for no known cause. Some of these

may be associated with specific behavioral changes, such as changes in sleep stages, often accompanied by body movements. These arousals may be classified as non-system related, associated with sleep-stage changes. System-related arousals may be classified according to the suspected cause of the arousal, such as respiratory-related arousals associated with apnea or hypopnea or other respiratory changes with increases in breathing efforts and other system-related arousals such as cardiac, digestive, and muscular arousals. The provoked (exogenous) reaction includes arousal reactions that follow changes in the sleep environment of the child such as noise, light and temperature.

(5)The following EEG signals are associated with pediatric arousal reactions: rhythmic theta waves, increased EEG frequencies, flattening of the EEG signals and arousal followed by delta waves.

(6)Arousals can be scored by taking into account EEG or non-EEG signals (autonomic or behavioral changes).

(7)An arousal is rated when at least 2 of the following 4 criteria are met: the presence of augmented breathing signals, a change in heart rate, a change in EEG frequency and/or amplitude, and bodymovements.

These changes should occur simultaneously for at least one second.

D. Consideration

The following matters and questions remained unanswered;

(1)the specific changes by age,

How should we estimate quantitative changes?

(2)the duration of baseline periods with which to compare "changes",

(3)the % of cardiac rates and respiratory rates required to be scored as "a change",

(4)the duration of sleep periods between two successive" arousal reactions".

No consensus exists on the type of challenge that best fits the determination of thresholds.

Furthermore, it is not clear as to how a threshold

should be determined.

E. Conclusion-From "arousals" to "arousability"

In the process of the above-mentioned discussion, "arousability" has been gradually given attention. "Arousability" seemed to be the word which expresses the total potential ability for arousal reaction. So, how should we define the definition of arousability? The measuring of arousal thresholds is actually equal to the concrete description of arousability. In addition, arousal thresholds can then be determined by measuring the intensity of the stimulus needed to induce arousals 9).

The determination of arousal thresholds is complicated by various factors. Some are maternal (1)19) and some are infantile such as age (20) and conditions before measurement. Experimental conditions such as the time of administration of the challenge (21), the infant's sleep stage (17), body position (12)13), temperature of the room, the use of a pacifier or the type of feeding (19), and the situation of bed-sharing are significantly important as stimuli. Also the kinds of stimuli such as hypoxic or hypercapnic stimuli (20) or other auditory stimuli (12)13) influence arousal thresholds. In addition, other endogenous factors also influence the level of arousal thresholds.

The discussion to define arousals has gradually changed to a discussion to define arousability. The significance of the defective arousal theory with respect to SIDS might be transformed by this change.

F. Research Presentation

1) Presentation by publications

Original articles :

- 1) Franco P, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Decreased autonomic responses to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death syndrome. *Pediatric Research* 1999. 46:33-39.
- 2) Dan B, Bouillot E, Bengoetxea A, Noel P, Kahn A, Cheron G. Adaptive motor strategy for squatting in spastic diplegia.

European Journal of Paediatric Neurology. 1999;3:1-7.

- 3) Franco P, Groswasser J, Hassid S, Lanquart JP, Scaillet S, Kahn A. Prenatal exposure to cigarettes is associated with a decreased arousal in infants. *Journal of Pediatrics* 1999;135:34-38.
- 4) De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, Kahn A. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *American Journal Clinical Nutrition*. 1999;69:968-972.
- 5) Sawaguchi T, Tedsuka Y, Franco P, Sottiaux M, Groswasser J, Sawaguchi A, Kahn A. Factors related to the autonomic nervous system in Sudden Infant Deaths with special reference to the circulatory system. *Res. Pract. Forens. Med.* 1999;42:301-307.
- 6) Franco P, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Influence of ambient temperature on sleep characteristics and autonomic nervous system in healthy infants. *Sleep*. 1999 (in press).
- 7) Franco P, Chabanski S, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Influence of maternal smoking on autonomic nervous system in healthy infants. *Pediatric Research*. (in press).
- 8) Franco P, Scaillet S, Wermembol V, Valente F, Groswasser J, Kahn A. The (in press).
- 9) Kahn A, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Dan B. Arousal processes in infants - implications for SIDS. *Journal of Sudden Infant Death Syndrome and Infant Mortality*. 1999 (in press).
- 10) Dan B, Boyd S, Christiaens F, Courtens W, Van Maldergem L, Kahn A. A typical forms of Angelmans syndrome. *Journal of Neurology*. 1999 (in press).
- 11) Kahn A, Groswasser J, Franco P, Kelmanson I, Kato I, Dan B, Scaillet S. Breathing during sleep in infancy. In: Loughlin (eds.). 2000. pp 405-422. (in press).
- 12) Kahn A, Groswasser J, Franco P, Kelmanson I, Sottiaux M, Kato I, Sawguchi T, Dan B. Reducing the

risk of sudden infant death. *Electroencephalographic and Clinical Neurophysiology*. (in press).

13) De Groote A, Groswasser J, Bersini H, Kahn A, Mathys P. Detection of obstructive apneas in sleeping infants from respiratory movements. *Pediatrics* (submitted).

14) Groswasser J, Rebuffat E, Simon T, De Groote A, Sottiaux M, Kahn A. Naso-oesophageal probes decrease the frequency of apnea in infancy. *Sleep* (submitted).

15) Kahn A, Franco P, Scaillet S, Groswasser J, Sawaguchi T, de Broca A, Dan A. Determination of arousability from sleep in infants. *Sleep Medicine* (submitted).

16) Kato I, Franco P, Groswasser J, Kelmanson I, Togari H, Kahn A. Prevalence of obstructive and mixed sleep apneas in 1023 infants. *Sleep* (submitted).

17) Sawaguchi T, Franco P, Groswasser J, Takahashi M, Tezuka Y, Ebata R, Miki S, Okubo E, Hoshino M, Kato H, Uchiyama T, Sawaguchi A, Kahn A. Factors related to the autonomic nervous system in Sudden Death of Adults and Infants-with special reference to the circulatory system. *Acta Crim Japon* 66: in print, 2000.3.29

18) Sawaguchi T, Tedsuka Y. The physiological Definition of the Arousal reaction in infants in reference to the hypothesis of defective arousal reaction in SIDS. *Res Pract Forens Med*. 42:341-346. 1999

Letters and abstracts :

1) Kahn A, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Sottiaux M, Simon T. Obstructive sleep apneas and SIDS. *Pediatric Research*. 1999;45:1

2) Franco P, Szliwowski H, Groswasser J, Kahn A. Autonomic nervous system and arousability: implications in sudden infant death syndrome. *Pediatric Research*. 1999;45:19

3) Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Sottiaux M, Simon T, Kahn A. The role of arousability in SIDS. *Pediatric Research*. 1999;45:24

4) Franco P, Scaillet S, Wermebol V, Slizwowski H, Kahn A. Influence of dummies on infants sleep arousability. *Pediatric Research*. 1999;45:41

5) Groswasser J, Kahn A. Periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Sleep Research Online* 1999;2:760.

Books chapters :

1) Kahn A, Groswasser J, Kato I, Kelmanson I, Marcus C (edit.). *Chapitre du livre: Sleep and Breathing in Children: A Developmental Approach*. Marcel Dekker. 1999.

2) presentation in academic meetings
Sawaguchi T. The Moebius strip and the sudden death of an infant during sleep. The sixth SIDS International Conference. New Zealand, 2.8-11, 2000.3.29

References

1) Philipson EA, Sullivan CE. Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Resp Dis* 1978;118:807-809..

2) Coons S, Guilleminault C. Motility and arousal in near miss sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1985;107:728-732.

3) Franciosi RA. A hypothesis: sudden infant death syndrome is a disorder of entrainment. *Medical Hypothesis* 1987;22:443-446.

4) Neuman NM, Trindler JA, Phillips KA, Jordan K, Cruickshank J. Arousal deficit: mechanisms of the sudden infant death syndrome? *Aust Pediatr J* 1989; 25:196-201.

5) Schechtman V, Harper RM, Wilson JW, Southall DP. Sleep state organization in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:865-870.

6) Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep*, 1997, 20:654-675.

7) Harding R, Jakubowska AE, McCrabb GJ. Arousal and cardiorespiratory responses to airflow obstruction

- in sleeping lambs: effect of sleep state, age, and repeated obstruction. *Sleep*, 1997;20:693-701.
- 8) Lijowska AS, Reed NW, Chiodini BAM, Thach BT. Sequential arousal and airway-defensive behavior of infants in asphyxial sleep environments. *J Appl Physiol* 1997;83:219-228.
- 9) Kahn A, Franco P, Scaillet S, Groswasser J, Dan B. Development of cardiopulmonary integration and the role of arousability from sleep. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1997;3:440-444.
- 10) Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, Rebuffat E, Franco P, Dramaix M. Prone and supine body position and sleep characteristics in infants. *Pediatrics* 1993;91:1112-1115.
- 11) Franco P, Groswasser J, Hassid S, Lanquart JP, Scaillet S, Kahn A. Prenatal exposure to cigarettes is associated with decreased arousal propensity in infants. *J Pediatr* 1999;135:34-38.
- 12) Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broadfield E, Kahn A. Prone sleeping and decreased cardiorespiratory responses to auditory stimulation in healthy infants. *Pediatrics* 1996; 97:174-178.
- 13) Franco P, Pardou A, Hassid S, Lurquin P, Kahn A. Auditory arousal thresholds are higher when infants sleep in the prone position. *J Pediatr* 1998;132:240-243.
- 14) The Atlas Task Force. American Sleep Disorders Association Report: EEG arousals: Scoring Rules and Examples. *Sleep*, 1992, 15:173-184.
- 15) Marthur R, Douglas NJ. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep*, 1995, 18:330-333.
- 16) Thomas DA, Poole K, McArdle EK, Goodenough PC, Thompson J, Beardsmore CS, Simpson H. The effect of sleep deprivation on sleep states, breathing events, peripheral chemoresponsiveness and arousal propensity in healthy 3 month old infants. *Eur Respir J*, 1996, 9:932-938.
- 17) Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology*, 1994;31:182-188.
- 18) Wulbard H, McNamara F, Thach BT. Indicators of arousal activity in the infant's ascending reticular activating system: Sighs, startles, EEG spindle suppression and heart rate changes. *Pediatr Pulmon*, 1997;24:453.
- 19) Davidson Ward SL, Bautista DB, Woo MS, Chang M, Scheutz S, Wachsman L, Sehgal S, Bean X. Responses to hypoxia and hypercapnea in infants of substance-abusing mothers. *J Pediatr*, 1992; 121:704-709.
- 20) Davidson Ward SL, Bautista DB, Keens TG. Hypoxic arousal responses in normal infants. *Pediatrics*, 1992;89:860-864.
- 21) Rosental L, Bishop C, Helmus T, Krstevska S, Roehrs T, Roth T. Auditory awakenings thresholds in sleepy and alert individuals. *Sleep*, 1996;19:290-295.

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-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R 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) Arii 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, Ohsone 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, 鷲沢一彦, 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.

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)における睡眠時体位と覚醒反応に関する研究
睡眠時体位が交感神経系賦活化に及ぼす影響

分担研究者 戸莉 創 名古屋市立大学医学部小児科助教授
研究協力者 加藤稲子、斉藤紀子、竹内治恵、宮口英樹（名古屋市立大学医学部小児科）
Andre Kahn（ブリュッセル自由大学小児病院 Sleep Unit）

研究要旨：睡眠時の体位のうち、うつぶせ寝が SIDS 発症のリスク因子として挙げられているが、そのメカニズムについての研究はほとんどなされていない。Non nutritive sucking (NNS) とミルクを添加した Nutritive sucking (NS)の状況下で、心拍数の変動から自律神経系の動態を把握するシステムを確立し、体位による変化をみる基礎資料を作成することを目的とした。昨年度は、特殊な Suckometer の機能を兼ね備えた Pacifier を試作し、NNS および NS 負荷時の心拍変動をスペクトル解析することに成功した。今年度は、インフォームドコンセントを取得した後、実際の患者に装着し、NNS 負荷による心拍変動への影響を検討した結果、NNS 負荷により自律神経系が賦活化されることが証明された。次年度には体位による自律神経系賦活化の反応を検討することで覚醒反応に与える睡眠時体位の影響を解析することが可能となった。

A. 研究目的：

近年、世界各国で乳幼児突然死症候群（SIDS）のリスク因子のひとつに睡眠時体位としてのうつぶせ寝が挙げられている。わが国でも、平成9年度の厚生省研究班（田中班）の保健婦による聴き取り調査で、睡眠時のうつぶせ寝が、人工乳保育、喫煙と並んで SIDS 発症のリスク因子として挙げられた。さらには、諸外国ではうつぶせ寝を禁止するキャンペーンが展開され SIDS の発症率低下の報告が相次いでいる。しかし、普段のうつぶせ寝が必ずしもリスク因子とはならないという米国からの報告（1）があることや、わが国の聴き取り調査でリスク因子として挙げたうつぶせ寝の Odd's 比が諸外国のそれに比べて低かったこと（2）、さらにはキャンペーンによる SIDS 発症率減少効果も、キャンペーンそのものによる本

疾患の浸透による影響も否定出来ないことなどにも留意する必要がある。また、うつぶせ寝が仮にリスク因子であることが真実であるとした場合、どのようなメカニズムによるのかについての研究はほとんどなされていない。一方で、うつぶせ寝によって窒息、ことに鼻と口が塞がれる鼻口腔閉塞による窒息が増加するとの一般通念があるため、科学的な根拠なくして啓蒙運動が展開された時、「うつぶせ寝による SIDS」ではなく「うつぶせ寝による窒息死」が増加してしまうなど、予期せぬ事態を招く可能性がある。即ち、うつぶせ寝という育児習慣を行政指導するにあたっては、うつぶせ寝がどのようにリスクとして関与しているかを検証していくことが重要な責務でもある。他方、うつぶせ寝状態における覚醒反応の低下が本症の発症因子として指摘されている。そこで、本研究においては、睡眠時体

位の関与を覚醒反応に影響を与えている自律神経系の賦活化の面から検討することを目的とした。

昨年度は、自律神経系の賦活化の負荷として Pacifier の導入を用いて、いわゆる Non nutritive sucking (NNS) とミルクを添加した Nutritive sucking (NS) の状況下で、心拍数の変動から自律神経系の動態を把握するシステムを確立した。本年度は、このシステムを用いて実際の患者において NNS 負荷を加えた時の sucking 圧、心電図、呼吸曲線を同時記録し自律神経系の動態を安静覚醒時と比較することにより sucking が自律神経系賦活化に与える影響について検討した。次年度には NNS, NS 負荷による自律神経系賦活化が睡眠時体位によりどのように変化するかを検討していく予定である。

B. 研究方法：

Pacifier による Non-nutritive sucking (NNS) および Nutritive sucking (NS) の負荷を加えた折りの心拍変動のスペクトル解析を行う為、Pacifier を加工し、圧センサーを内蔵させて sucking pressure の測定装置を作成した。Sucking pressure の測定には、ヒューレットパッカード社の監視装置の血圧センサーを用いて、バルーンカテーテルを内部に装着させた構造のものを試作した。本装置により実際の乳児にて sucking pressure, heart rate, respiratory wave form を data recorder に同時記録して、NNS および NS にて sucking 開始直後の心拍数の増加時の心拍変動を抽出し、スペクトル解析が可能であることは昨年度検証した。今年度は比較検討が可能であった正常新生児 4 例を対象に日齢 1 において NNS 負荷時の sucking pressure, heart rate, respiratory wave form の同時記録から、安静覚醒時と比較することにより sucking が自律神経賦活化に及ぼす影響について検討した。

今回の解析は記録が定常状態ではないことから Time Series Analysis System (NCU 版) による Complex demodulation 解析を用いて解析を行った。Complex demodulation 解析は自己回帰スペクトル分析の弱点を補うため開発された時間領域の分析方法で、心拍変動の HF, LF 各成分の周波数における振幅の変化を時間の関数として連続的に分析する方法である。HF の周波数は 0.2Hz 以上、LF の周波数は 0.04~0.2Hz に設定して検討を行った。

C. 研究結果：

NNS 時 (NNS)、安静覚醒時 (Cont) の RR 間隔 (RRI)、sucking 圧 (Pres)、呼吸曲線 (Resp) の同時記録を図 1 に示す。Sucking 圧の周期的な変動に一致した RR 間隔の変動を認めた。この症例において Complex demodulation 解析を行った結果を図 2 に示す。安静覚醒時と比較し NNS 時では HF power の低下、LF/HF の増大を認めた。通常 HF は副交感神経系活動を、LF/HF は交感神経系活動を表しており、今回の検討では NNS 時は安静覚醒時に比較して副交感神経抑制あるいは交感神経興奮の状態であることを表している。また、NNS 時の記録から sucking 時とその間の pause の時を比較すると sucking 時は pause の時よりも副交感神経抑制あるいは交感神経興奮の傾向が強調されていることが明らかになった。

D. 考察：

乳児の心拍変動 (拍動間隔の連続記録) の解析は、自律神経系の賦活化を非侵襲的に観察する方法として最も優れている。今回の検討では NNS 負荷により安静覚醒時に比較して交感神経系が賦活化されることが証明された。また NNS 時の記録から sucking 時と pause の周期に一致した RR 間隔の変動を認めたことから sucking 自体が交感神経系