

Journal of Japan SIDS Research Society 2001:  
1:35-42.

#### References

- [1] Steinschneider, A., Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome, clinical and laboratory observations, *Pediatrics*. 50 (1972) 64-62.
- [2] Steinschneider, A., Weinstein, S. L., Diamond, E., The sudden infant death syndrome and apnea/obstruction during neonatal sleep and feeding, *Pediatrics*. 70 (1982) 858-863.
- [3] Kelly, D. H., Shannon, D. C., O'Connell, K., Care of infants of near-miss sudden infant death syndrome, *Pediatrics*. 61 (1978) 511-514.
- [4] McCulloch, K., Brouillette, R. T., Guzzetta, A. J., Arousal responses in near-miss sudden infant death syndrome and normal infants, *J. Pediatr*. 101 (1982) 911-917.
- [5] Van der Hal, A., Rodriguez, A. M., Sargent, C. W., Hypoxic and hypercapnic arousal responses and prediction of subsequent apnea of infancy, *Pediatrics*. 75 (1985) 848-854.
- [6] Hunt, C., Sudden Infant Death Syndrome. In *Respiratory Control Disorders in Infants and Children*. in: Beckerman, R. C., Brouillette, R. T., Hunt, C. E. (Eds.), Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp. 190-211.
- [7] Hoppenbrouwers, T., Hodgman, J. E., Cabal, L., Obstructive apnea, associated patterns of movement, heart rate, and oxygenation in infants at low and increased risk for SIDS, *Pediatr Pulmonol*. 15 (1993) 1-12.
- [8] Franco, P., Groswasser, J., Sottiaux, M., Broadfield, E., Kahn, A., Prone sleep and decreased cardiorespiratory response to auditory stimulation in healthy infants, *Pediatrics*. 97 (1996) 174-178.
- [9] Waters, K. A., Gonzalez, A., Jean, C., Morielli, A., Brouillette, R. T., Face-straight down and face-near-straight-down positions in healthy, prone-sleeping infants, *J. Pediatr*. 128 (1996) 616-625.
- [10] Takashima, S., Mito, T., Becker, L. E., Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants, *Neuropediatrics*. 16 (1985) 76-79.
- [11] Takashima, S., Becker, L., Developmental abnormalities of medullary "Respiratory Centers" in sudden infant death syndrome, *Experimental Neurology*. 90 (1985) 580-587.
- [12] Becker, L. E., Neural maturation delay as a link in the chain of events leading to SIDS, *Can. J. Neurol Sci*. 17 (1990) 361-371.
- [13] Takashima, S., Becker, L. E., Delayed dendritic development of catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla of children who died of sudden infant death syndrome, *Neuropediatrics*. 22 (1991) 97-99.
- [14] Takashima, S., Armstrong, D., Becker, L. E., Huber, J., Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome, *Pediatrics*. 62 (1978) 155-159.
- [15] Takashima, S., Armstrong, D., Becker, L. E., Bryan, C., Cerebral hypoperfusion in the sudden infant death syndrome? Brain stem gliosis and vasculature, *Ann Neurol*. 4 (1978) 257-262.
- [16] Takashima, S., Developmental changes of glial fibrillary acidic protein and myelin basic protein in perinatal leukomalacia; relationship to a predisposing factor, *Brain Develop*. 6 (1984) 444-450.
- [17] Naeye, R. L., Hypoxemia and the sudden infant death syndrome, *Science*. 186 (1974) 837-838.
- [18] Naeye, R., Sudden infant death syndrome, *Sci Am*. 242 (1980) 56-62.

- [19] Naeye, R. L., Olsson, J. M., Combs, J. W., New brain stem and bone marrow abnormalities in victims of the sudden infant death syndrome, *J. Perinatol.* 9 (1989) 180-183.
- [20] Waters, K. A., Meehan, B., Huang Roy, J. Q., Gravel, A., Michaud, J., Cote, A., Neuronal apoptosis in sudden infant death syndrome, *Pediatric Research.* 45 (1999) 166-172.
- [21] Cote, A., Waters, K., Meehan, B., Neuronal apoptosis in watershed areas in SIDS victims: Evidence for hypotensive episodes before death ?, *Pediatric Res.* (1999) 45 (5) part 2 of 2: 27A.
- [22] Kinney, H. C., Burger, P. C., Harrell, F. E., Hudson, R. P., Reactive gliosis in the medulla oblongata of victims of the sudden infant death syndrome, *Pediatrics.* 72 (1983) 181-187.
- [23] Kinney, H. C., Filiano, J. J., Brainstem Research in Sudden Infant Death Syndrome, *J. Neuropathol Exp Neurol.* 15 (1988) 240-250.
- [24] Kinney, H. C., Filiano, J. J., Harper, R. M., The neuropathology of the sudden infant death syndrome, A review. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 51 (1992) 115-126.
- [25] Takashima, S., Mito, T., Yamanouchi, H., Developmental brain-stem pathology in sudden infant death syndrome, *Acta Paediatrica Japonica.* 36 (1994) 317-320.
- [26] Rognum, T. O., Saugstad, O.D., Oyasaeter, S., Olaisen, B., Elevated levels of hypoxanthine in sudden infant death syndrome, *Pediatrics.* 82 (1983) 615-618.
- [27] 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 (1994) 115-122.
- [28] Petito, C.K., Roberts, B., Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. *Am J Pathol.* 146(1995)1121-1130.
- [29] Feinsilver, S.H., Wong, R., Raybin, D.M., Adaptions of neurotransmitter synthesis to chronic hypoxia in cell culture. *Biochimica et Biophysica Acta.* 928(1987)56-62.
- [30] Vaccari, A., Brotman, S., Cimino, J., Timiras, P.S., Adaptive changes induced by high altitude in the development of brain monoamine enzymes. *Neurochemical Research.* 3(1978)295-311.
- [31] Hedner, T., Lundborg, P., Engel, J., Effect of hypoxia on monoamine synthesis in brains of developing rats. III. Various O<sub>2</sub> levels. *Biology of the Neonate.* 34(1978)55-60.
- [32] Mattson, M.P., Duan, W., "Apoptotic" biochemical cascades in synaptic compartments: roles in adaptive plasticity and neurogenerative disorders. *J of Neuroscience Research.* 58(1999)152-166.
- [33] Kirkwood, A., Serotonergic control of developmental plasticity. *Proc Nat Acad Sci.* 97(2000)1951-1952.
- [34] Azmitia, E.C., Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology.* 21,2 Suppl(1999)33S-45S.
- [35] Kojic, L., Gu, Q., Douglas, R.M., Cynader, M.S., Serotonin facilitates synaptic plasticity in kitten visual cortex: an in vitro study. *Brain Res.* 101(1997)299-304.
- [36] Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, C. V., *The Human Central Nervous System Synopsis and Atlas*, Springer-Verlag, Berlin, 1998, pp. 186-204. 302-303. 318.
- [37] Heyler, G., Stoltenburg-Didinger, G., Landeghem, F., Bajanowski, T., Histopathology of thalamic and hypothalamic centers of arousal in sudden infant death (SID) victims, *Pediatric*

Res. (1999) 45 (5) part 2 of 2: 21A.

[38] Rye, D. B., Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep, *Sleep*. 20 (1997) 757-788.

[39] Blessing, W. W., The lower brainstem and bodily homeostasis. Oxford University Press, New York & Oxford, 1997, pp. 269-321.

[40] Willinger M, James S, Catz C: Defining the sudden infant death syndrome (SIDS). *Pediatr Pathol* 11(1991)677-684.

[41] Kahn, A., Grosswasser, J., Rebuffat, E., Sottiaux, M., Blum, D., Foester, M., Franco, P., Bochner, A., Alexander, M., Bachy, A., Richard, P., Verghote, M., LePolain, D., Wayenberg, J. L., Sleep and cardiorespiratory characteristics of Infant Victims of Sudden Death: A Prospective Case-Control Study, *Sleep*. 15 (1992) 287-292.

[42] Kahn, A., Blum, D., Rebuffat, E., Sottiaux, M., Levitt, J., Bochner, A., Alexander, M., Grosswasser, J., Muller, M. F., Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome, *Pediatrics*. 82 (1988) 721-727.

[43] Guilleminault, C., Souquet, M., Sleep states and related pathology. in: Korobkin, R., Guilleminault, C. (Eds.), *Advances in perinatal neurology* (1). Spectrum Publications, New York, 1979, pp. 225-247.

[44] Guilleminault, C., Souquet, M., Ariagno, R. L., Korobkin, R., Simmons, F. B., Five cases of near-miss sudden infant death syndrome and development of obstructive apnea syndrome, *Pediatrics*. 73 (1984) 71-78.

[45] Kelly, D. H., Golub, H., Carley, D., Shannon, D. C., Pneumograms in infants who subsequently died of sudden infant death syndrome, *J. Pediatrics*. 109 (1986) 249-254.

[46] Kelly, D. H., Shannon, D. C., Periodic breathing in infants with near-miss sudden infant

death syndrome, *Pediatrics*. 63 (1979) 355-360.

[47] Gavrieli, Y., Sherman, Y., Ben-Sasson, S. A., Identification of programmed cell death in situ specific labeling of nuclear DNA fragmentation, *J. Cell Biol.* 119 (1992) 493-501.

[48] Sawaguchi, T., Jasani, B., Kobayashi, M., Knight B., Post-mortem analysis of apoptotic changes associated with human skin bruises. 108(2000)187-203.

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

[50] Pravdenkova, S. V., Basnakian, A. G., James, S. J., Anderson, B. J., DNA fragmentation and nuclear endonuclease activity in rat brain after severe closed head injury, *Brain Res.* 729 (1996) 151-155.

[51] Brockhaus, J., Ilschner, S., Banati, R.B., Kettermann, H., Membrane properties of amoeboid microglial cells in the corpus callosum slice from early postnatal mice. *J Neurosci.* 16(1993)4412-4421.

[52] Kinney, J.C., Brody, B.A., Finkelstein, D. M., Vawter, G.F., Mandell, F., Giles, F.H., Delayed central nervous system myelination in the sudden infant death syndrome. *J Neuropathology & Experimental Neurology.* 50(1991)29-48.

[53] Naeye, R.L., Olsson, J.M., Combs, J.W., Bew brain stem and bone marrow abnormalities in victims of sudden infant death syndrome. *J perinatology.* 9(1989)180-183.

[54] Kawai, N., Neuronal death and survival in the brain. *Science of living body.* 47 (1996) 33-38.

[55] Mito, T., Takashima, S., Ohama, E., Brainstem pathology in the severe motor and

intellectual disabilities patients with sudden death. Annual Report of Study of situation, long term convalescence and functional improvement of severe psycho-somatal disorder by Ministry of Health and Welfare, 1997, pp. 33-37.

[56] Becker, L. E., Takashima, S., Chronic hypoventilation and development of brain stem gliosis, *Neuropediatrics*. 16 (1985) 19-23.

[57] Rey, D. B., Contribution of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 20(1997)757-788.

[58] Kohyama, J., Shimohira, M., Iwakawa, Y., Maturation of motility and motor inhibition in rapid-eye-movement sleep. *J Pediatrics*. 130(1997)117-122.

[59] Kohyama, J., Sleep as a Window on the Developing Brain. *Curr Probl Pediatr*. 28(1998)73-92.

[60] Kayama, Y., Koyama, Y., Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness, *Eur Urol*. 33, Suppl. 3 (1998) 12-5.

[61] Pijnenburg, A. J. J., Honig, W. M. M., Van der Heyden, J. A. M., Van Rossum, J. M., Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity, *Eur J. Pharmacol*. 35 (1976) 45-58.

[62] Ciriello, J., Caverson, M. M., Direct pathway from neurons in the ventrolateral medulla relaying cardiovascular afferent information to the supraoptic nucleus in cat, *Brain Res*. 292 (1984) 221-228.

[63] Mogenson, G. J., Limbic-motor integration-with emphasis on initiation of exploratory and goal-directed locomotion. in: Bandler, R. (Ed.), *Modulation of sensorimotor activity during alterations in behavioral states*, Liss, New York, 1984, pp. 121-137.

[64] Mogenson, G. J., Swanson, L. W., Wu, M., Evidence that projections from substantia

innominata to zona incerta mesencephalic locomotor region contribute to locomotor activity, *Brain Res*. 334 (1984) 65-76.

[65] Swanson, L. W., Mogenson, G. J., Gerfen, C. R., Robinson, P., Evidence for a projection from the lateral preoptic area and substantia innominata to the Mesencephalic Locomotor Region' in the rat, *Brain Res*. 295 (1984) 161-178.

[66] Swanson, L. W., Mogenson, G. J., Simerly, R. B., Wu, M., Anatomical and electrophysiological evidence for a projection from the medial preoptic area to the 'mesencephalic and subthalamic locomotor regions' in the rat, *Brain Res*. 405 (1987) 108-122.

[67] Obonai, T., Takashima, S., Abstracts of 4th Meeting of Japanese SIDS association, 1988, p. 28.

[68] Senba, J., Brain and homeostasis, *Hoso Daigaku Kyoikushinkokai*, Tokyo, 1998, pp. 22-23, 79-94, 192-193.

[69] Neve, R. L., Finch, E. A., Bird, E. D., Benowitz, L. I., Growth-associated protein GAP43 is expressed selectively in associative regions of the adult human brain, *Proc Natl Acad Sci*. 85 (1998) 3638-3642.

[70] De la Monte, S. M., Federoff, H. J., Ng, S. C., Grabczyk, E., Fishman, M. C., GAP-43 gene expression during development: Persistence in a distinctive set of neurons in the mature central nervous system, *Dev Brain Res*. 46 (1989) 161-168.

[71] Skene, J. H. P., Axonal growth associated proteins. *Annu Rev Neurosci* 12 (1989) 127-156.

[72] Benowitz, L. I., Perrone-Bizzozero, N. I., The relationship of GAP43 to the development and plasticity of synaptic connections, *Ann. NY Acad Sci*. 627 (1991) 58-74.

- [73] Pfenninger, K. H., De la Houssaye, B. A., Helmke, S. M., Quiroga, S., Growth-regulated proteins and neuronal plasticity, *Molecular Neurobiology*. 5 (1991) 143-151.
- [74] Mahalik, T. J., Apparent apoptotic cell death in the olfactory epithelium of adult rodents: death occurs at different developmental stages, *J. Comp Neurol*. 372 (1996) 457-464.
- [75] Raff, M.C., Barres, B.A., Burne, J.F., Coles, H.S., Ishizaki, Y., Jacobson, M.D., Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science*. 262(1993)695-700.
- [76] Dickson, D.W., Apoptosis in the Brain. *Am J Pathology*. 146(1995)1040-1044.

Table1. General details of each case

Case no.	Sex	Gestational age(weeks)	Postneonatal age(weeks)
(SIDS cases)			
1	F	40	16
2	F	38	13
3	M	40	12
4	F	41	18
5	F	37	19
6	M	40	16
7	M	39	12
8	F	40	14
9	M	39	21
10	M	38	10
11	F	40	11
12	M	39	22
13	M	40	40
14	M	38	36
15	M	40	10
16	F	36	19
17	F	40	3
18	M	38	4
19	M	39	6
20	M	37	18
21	M	35	6
22	M	40	22
23	M	40	31
24	F	40	31
25	F	37	20
26	M	31	20
(control cases)			
1	M	39	24
2	M	40	11
3	F	40	6
4	M	33	21
5	M	40	14
6	M	37	4
7	F	37	5
8	M	39	6
9	M	40	7
10	F	37	7
11	M	39	9
12	F	40	9

Table 2-A. Inner correlation coefficients and their significant values of physiological data in the total group, SIDS group and non-SIDS group

Group	physiological factor	physiological factor	correlation coefficient	significant value of correlation analysis	coefficient of determination
Total group	FCA	FOA	-0.3355	0.024	0.1126
	FCA	PB	0.748	<0.001**	0.5595**
SIDS group	FCA	DCA	0.390	0.025	0.1521*
	DCA	PB	0.431	0.012	0.1858*
	FCA	PB	0.738	<0.001**	0.5446**
Non-SIDS group	FOA	PB	0.346	0.049	0.1197
	FCA	FOA	-0.718	0.009**	0.5155
	FCA	PB	0.837	0.001**	0.7006**

FCA:frequency of central apnea, DCA:duration of central apnea, FOA:frequency of obstructive apnea, PB:periodic breathing, \*:statistical significance with less than 0.05 level by non-correlation tests, \*\*: statistical significance with less than 0.01 level by correlation analyses or non-correlation tests

Table 2-B. Inter-correlation coefficients and their significant values between physiological data and pathological data in total group, SIDS group and non-SIDS group

Group	physiological factor	pathological factor	correlation coefficient	significant value of correlation analysis	coefficient of determination
Total group	DOA	TrypH-TPt	-0.459	0.048	0.2107
	DCA	Tunel-DRN	0.709	0.049	0.5024**
SIDS group	DCA	TrypH-DRN	0.811	0.027	0.6577**
	FCA	Gap43-TPt	-0.900	0.006**	0.8100
Non-SIDS group	FCA	Gap43-TPc	-0.900	0.006**	0.8100
	FOA	Gap43-TPt	0.829	0.021	0.6872**
	FOA	Gap43-TPc	0.829	0.021	0.6872**

FCA:frequency of central apnea, DCA:duration of central apnea, FOA:frequency of obstructive apnea, DOA:duration of obstructive apnea, PB:periodic breathing, TrypH-TPt:number of Tryptophan Hydroxylase(TrypH)-positive neurons in total part of pedunculopontine tegmental nucleus, Tunel-DRN: number of Tunel-positive glias in dorsal raphe nuclei in midbrain, TrypH-DRN:number of TrypH-positive neurons in dorsal raphe nucleus in midbrain, Gap43-TPt:average number of spines in Gap43-positive neurons in total part of pedunculopontine tegmental nucleus, Gap43-TPc:average number of spines in Gap43-positive neurons in compact part of pedunculopontine tegmental nucleus, \*:statistical significance with less than 0.05 level by non-correlation tests, \*\*: statistical significance with less than 0.01 level by correlation analyses or non-correlation tests

Table 2-C. Inner correlation coefficients and their significant values of pathological data in the total group, SIDS group and non-SIDS group

Group	pathological factor	pathological factor	correlation coefficient	significant value of correlation analysis	coefficient of determination
Total group	Gap43-TPd	Tunel-PG	0.830	0.041	0.6889**
	Gap43-TPt	Tunel-TPd	0.830	0.041	0.6889**
	Gap43-TPd	Tunel-TPt	0.830	0.041	0.6889**
SIDS group	Tunel-TPt	Tunel-TPc	0.999	<0.001**	0.9980**
	Tunel-Tpt	Tunel-TPd	0.999	<0.001**	0.9980**
	Gap43-TPt	Tunel-TPd	0.830	0.041	0.6889**
	Gap43-TPd	Tunel-TPt	0.830	0.041	0.6889**
	Gap43-TPc	Tunel-TPd	0.830	0.041	0.6889**
	Gap43-TPd	Gap43-TPt	0.999	<0.001**	0.9980**
Non-SIDS group	Gap43-TPt	Gap43-TPc	0.999	<0.001**	0.9980**
	TrypH-TPc	Gap43-TPc	0.999	<0.001**	0.9980**
	TrypH-TPt	Gap43-TPt	0.782	0.038	0.6115*
	TrypH-TPt	Gap43-TPt	0.782	0.038	0.6115*
	TrypH-TPc	Gap43-TPc	0.782	0.038	0.6115*
	TrypH-TPt	Gap43-TPc	0.782	0.038	0.6115*

Gap43-TPd: average number of spines of Gap43-positive neurons in dissipated part of pedunculoopontine tegmental nucleus, Gap43-TPc: average number of spines of Gap43-positive neurons in compact part of pedunculoopontine tegmental nucleus, Tunel-PG: number of TUNEL-positive glia in periaqueductal gray matter in midbrain, Tunel-TPd: number of TUNEL-positive glia in dissipated part of pedunculoopontine tegmental nucleus, Tunel-TPt: number of TUNEL-positive glia in compact part of pedunculoopontine tegmental nucleus, Tunel-TPc: number of TUNEL-positive glia in compact part of pedunculoopontine tegmental nucleus, TrypH-TPt: number of TrypH-positive neurons in compact part of pedunculoopontine tegmental nucleus, TrypH-TPc: number of TrypH-positive neurons in compact part of pedunculoopontine tegmental nucleus, TrypH-TPt: number of TrypH-positive neurons in total part of pedunculoopontine tegmental nucleus, \*\*: statistical significance with less than 0.05 level by non-correlation tests, \*: statistical significance with less than 0.01 level by correlation analyses or non-correlation tests

Table 3-A. Double common significant inner correlation within physiological data in the total group, SIDS group and non-SIDS group

Group	physiological factor	physiological factor	characteristics of correlation
Total group & Non-SIDS group	FCA	FOA	negative correlation
Total group & Non-SIDS group	FCA	PB	positive correlation

FCA:frequency of central apnea, FOA:frequency of obstructive apnea, PB:periodic breathing

Table 3-B.Double common significant inner correlation within pathological data in the total group, SIDS group and non-SIDS group

Group	pathological factor	pathological factor	characteristics of correlation
Total group & SIDS group	Gap43-TPt	Tunel-TPd	positive correlation
Total group & SIDS group	Gap43-TPd	Tunel-TPt	positive correlation
SIDS group & non-SIDS group	Gap43-TPc	Gap43-TPt	positive correlation

Gap43-TPd:average number of spines of Gap43-positive neurons in dissipated part of pedunclopontine tegmental nucleus, Gap43-TPc: average number of spines of Gap43-positive neurons in compact part of pedunclopontine tegmental nucleus, Gap43-TPt: average number of spines of Gap43-positive neurons in total part of pedunclopontine tegmental nucleus, Tunel-PG:number of TUNEL-positive glias in periaqueductal gray matter in midbrain, Tunel-TPd:number of TUNEL-positive glias in dissipated part of pedunclopontine tegmental nucleus, Tunel-TPt: number of TUNEL-positive glias in total part of pedunclopontine tegmental nucleus

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教授  
研究協力者 加藤稲子, 齊藤紀子 名古屋市立大学医学部小児科  
早野順一郎 名古屋市立大学医学部第3内科助教授  
Andre Kahn ブリュッセル自由大学附属小児病院 Sleep Unit

研究要旨：睡眠時の体位のうち、うつおせ寝が 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)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。初年度は、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。昨年度は、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。今年度は NNS 負荷により賦活化された自律神経系の変化が心臓迷走神経活動の消退と関与することを明らかにしたことで、覚醒反応に与える睡眠時体位の影響を解析するための基礎データを作成した。

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おせ寝が挙げられている。うつおせ寝がどのようなメカニズムによって SIDS 発症の危険因子となっているのかについての研究はほとんどなされていないが、うつお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(1)。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。乳幼児、新生児の自律神経系の評価として心拍変動解析が行われているが、特に新生児領域では呼吸リズムや行動状態の影響の標準化が困難であることなどを含め、この方法の妥当性や有用性は未だ確立

されていない。NNS は新生児に特徴的な律動的生理活動であり、しかも行動状態の水準低下を伴うため、NNS に対する R-R 間隔 (RRI)反応の心拍調節における自律神経バランスを解析することで覚醒反応に対する自律神経系の賦活化について検討した。初年度は、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。昨年度は、同様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 が自律神経系を賦活化することを明らかにした。今年度

は NNS 負荷による自律神経系賦活化が交感神経系の影響か、あるいは副交感神経系の影響によるものかを検討した。

## 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、まず 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初年度に検証した。昨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。今年度は日齢 1~3 の正常正期産新生児を対象として、NNS 負荷をおこない、その expression pressure (Suck)、ECG、呼吸 (Resp) を同時記録し、A/D 変換器により、ECG は 1KHz、Suck は 10Hz でサンプリングしコンピューターに取り込んだ。得られた ECG より RRI 時系列を作成し、Suck 曲線との関係を見た。Fig.1 に示すように、NNS の周期に一致した RRI の変動を認めた。この RRI の NNS 開始前 3 秒より開始後 7 秒、計 10 秒の時系列を抽出した。解析は以下のようにおこなった。

処理 1) Fig.2 の如くパラメーターを設定した。RR-0 は burst 開始点に相当する RRI 値、

RR-b はプラトーに達した RRI 値、time of RR-b は RR-0 から RR-b までの時間、Amplitude は RR-0 と RR-b の差とした。RR-0 は burst 開始点における自律神経バランスをあらわす。

処理 2) Resp および NNS について、Time Series Analysis System (NCU 版) による自己回帰スペクトル分析による周波数領域の決定をおこなった。得られた Resp 周波数領域を用い、RRI について Time Series Analysis System (NCU 版) の Complex Demodulation (CDM) による解析をおこなった。つまり、呼吸性洞性不整脈 (RSA) の振幅の変化を求めた。CDM とは特定の周波数帯内の振動の中心周波数と振幅の時間的変化を追跡する時間領域の解析法である。得られた RSA の振幅の CDM データから、NNS の各 burst について、その開始前 3 秒から開始後 7 秒の時系列を抽出した。RSA の振幅は心臓迷走神経活動、呼吸数、1 回換気量によってその変動は規定されるため、呼吸についても CDM を用い同様の処理をおこない、呼吸数 (RR) および 1 回換気量 (BA) の NNS burst に相当する時系列を作成した。

## C. 研究結果

1) 横軸に RR-0、縦軸に amplitude をとり、仰臥位および腹臥位の 2 体位のデータをプロットした直線回帰を Fig.3 に示す。体位別および total の相関係数はここに示すとおりで、いずれも有意な相関がみられた。RRI 値、ここでは RR-0 は自律神経バランスを示すものであり、その変化は NNS に対し関連があることを示している。

2) Resp と Suck は次の周波数領域に分離できた。Fig.4 に示す。Resp 周波数領域:0.5-1.25 Hz、suck 周波数領域:1.25-2.5 Hz。この得られた Resp 周波数領域を用い、CDM により RSA の振幅の抽出をおこなった。

CDMにて処理したNNS burstに対する各々の時系列をFig.5に示す。burst開始にともないRSAの振幅は低下するが、呼吸数および1回換気量は変化していない。さらに共分散分析を用い、呼吸数および1回換気量の影響を考慮したRSAの振幅を検討したところ、NNSに伴う有意な低下反応であった。

#### D. 考察：

今回検討したNNSは刺激の入力、そして得られたRRI時系列は効果器の反応に相当すると考えられる。今回みられた反応は、成人における起立試験やValsalva試験で見られる反応と類似している。また、自律神経の働きは全体として交感、副交感神経のバランスによって保たれており、さらに測定環境、体位、精神的緊張、睡眠覚醒などのさまざまな要因により変化するため、新生児ではとくに一定の状態での測定することは困難と考えられる。成人でおこなわれている起立、深呼吸、Valsalvaは新生児では不可能であり、一方NNSは児を泣かせることなく、むしろ落ち着かせる方向へもっていくことができる。したがってNNS負荷時の乳児の心拍変動（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有用であると考えられた。

昨年度までの研究でNNS負荷により安静覚醒時よりも交感神経系の賦活かあるいは副交感神経系の抑制が起こることが明らかになった。今年度の研究により、心周期がNNSの周期に対して特徴的な応答を示すことがわかり、suckingによる自律神経系に賦活化は少なくとも心臓迷走神経活動の消退と関与することが示唆された。Sucking centerは延髄両側側部に存在することが知られており、顔面神経核、舌下神経核、三叉神経核が包含されている。自律神経調節、呼吸循

環調節の中枢はこのsucking centerに隣接して存在することから密接な関係があるものと考えられている。つまり、今回suckingにより心拍変動が認められた理由としては、sucking負荷により求心性にsucking centerへ伝達された神経入力とその周辺の核を干渉し、そこから副交感神経系への抑制が惹起された可能性が考えられた。

SIDS発症因子として呼吸循環中枢の未熟成、無呼吸などの生命を脅かす事態に対する覚醒反応の低下あるいは欠如が示唆されている。病理組織学的検討からSIDS例では自律神経調節、呼吸循環調節に重要な役割をもっている延髄腹外側網様体、迷走神経背側核、孤束核のカテコラミン含有神経細胞の低下を認めることが報告されている(2)。また、延髄腹外側網様体でのニューロンの発達遅滞、延髄呼吸中枢での神経細胞樹状突起シナプスの未発達なども報告されており、いずれも呼吸循環調節など自律神経系の発達遅滞、睡眠覚醒機構の異常と関連しているものと考えられている(3)。今回の検討において見ているものは自律神経そのものの活動というよりは、ある条件下で与えられた負荷に対するresponsivenessということになる。SIDSがこのような適応能力の欠如した折りに発症するという観点からすると、今回と同様の検討においてsuckingを介した自律神経系の反応に何らかの変化がある可能性が示唆され大変興味深いとも言える。

乳児の心拍数は生後2カ月頃まで増加し、その後低下する(4)。このピークがSIDSの発症のピークと重なることを指摘するものもあるが明解な説明はなされていない。新生児や乳児では、低周波域のパワー(LF)が優位で高周波域のパワー(HF)はきわめて微少かみられないこともある。生後一カ月までLF、HFともに減少していき、その後

6カ月頃まで増加すると言われている(5)。この一カ月頃の低下を副交感神経系の賦活低下で説明されている(6)が、これも明解な説明を欠く。sympatho-vagal balanceの指標として使われるLF/HFの生後変化は、生後増加していき一カ月でピークを認め、6カ月まで低下していくことが判明している(6)。また、フラクタル成分から求めたスペクトル指数である $\beta$ の値は、生後日数の経過とともに直線的に減少していくと言われている。つまり、生直後は交感神経優位で徐々に副交感神経系が賦活化し、一方で心拍変動の複雑性が増していくと言える。以上のような新生児乳児期での自律神経系の発達状況を踏まえたうえで、NNSを用いた心拍変動解析により新生児における自律神経活動の評価、さらには睡眠時体位による自律神経系活動の変化を解析することで今後SIDSの原因究明にも役立つものと考えられた。

#### E. 結論：

特殊なSuckometerの機能を兼ね備えたPacifierを作成し、NNS負荷時の心拍変動をスペクトル解析し、新生児の自律神経系の評価を行った。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、データを収集解析した結果、NNS負荷時に交感神経系賦活化あるいは副交感神経系抑制が起こることが明らかになった。。今年度の研究結果からこの交感神経系の賦活化は心臓迷走神経系の抑制により起こることが証明された。。さらには、児の体位を変換させた折りのデータを比較検討することで交感神経賦活化に及ぼす睡眠体位の影響を検討する基礎資料とすることが可能と思われる。

#### F. 研究発表：

##### 1. 論文発表

1. 戸苺 創、加藤稲子、斉藤紀子：SIDS近縁疾患：ALTE, SAS, 窒息。小児科診療、63：347-351, 2000
  2. 加藤稲子、斉藤紀子、戸苺 創：SIDS発症前の呼吸機能の異常。小児科診療、63：373-377, 2000
  3. 齋藤紀子、加藤稲子、戸苺 創：睡眠と生活リズム。からだの科学212号。2000
  4. Kato I, Franco P, Groswasser J, Kelmanson I, Togari H, Kahn A.: Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1023 infants. Sleep. 23(4): 487-492, 2000
  5. Togari H, Kato I, Saito N, Yamaguchi N.: The healthy human infant tends to sleep in the prone rather than the supine position. Early Hum Dev. 59 (3) :151-158, 2000
- #### 2. 学会発表
1. 齋藤紀子、他：新生児の自律神経系機能の検討 第2報～Non-nutritive suckingに対する心拍数応答～。第36回日本新生児学会。平成12年7月
  2. 齋藤紀子、他：新生児の自律神経系機能の検討 第3報～Non-nutritive suckingに伴うtachycardiaの自律神経機序～。第45回日本未熟児新生児学会。平成12年11月。新潟。
  3. 斉藤紀子、加藤稲子、戸苺 創、早野順一郎：Non-nutritive suckingに伴うtachycardiaの自律神経機序。第7回日本SIDS学会。平成13年2月。東京。

#### G. 知的所有権の取得状況

特になし

#### 文献

- 1 Franco P, et al. Decreased autonomic responses to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death

- syndrome. *Pediatr Res.* 46:33-39. 1999
- 2 Takashima S, et al. Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. *Neuropediatrics* 16:76-79. 1985
  - 3 Takashima S, et al. Delayed dendritic development of catechoramenergic neurons in the ventrolateral medulle of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 22:97-99, 1991
  - 4 Harper RM, et al. Polygraphic studies of normal infatns during the first six month of life. I. Heart rate and variability as a function of state. *Pediatr Res* 10:945-951, 1976.
  - 5 Patzak A, et al. Development of heart rate power spectra reveals neonatal peculiaritires of cardiorespiratory control. *Am J Physiol* 271:R1025-1035, 1996.
  - 6 Schechtman VL, et al. Development of heart rate variation over the first 6 months of life in normal infants. *Pediatr Res* 26:343-346, 1989.

Fig.1

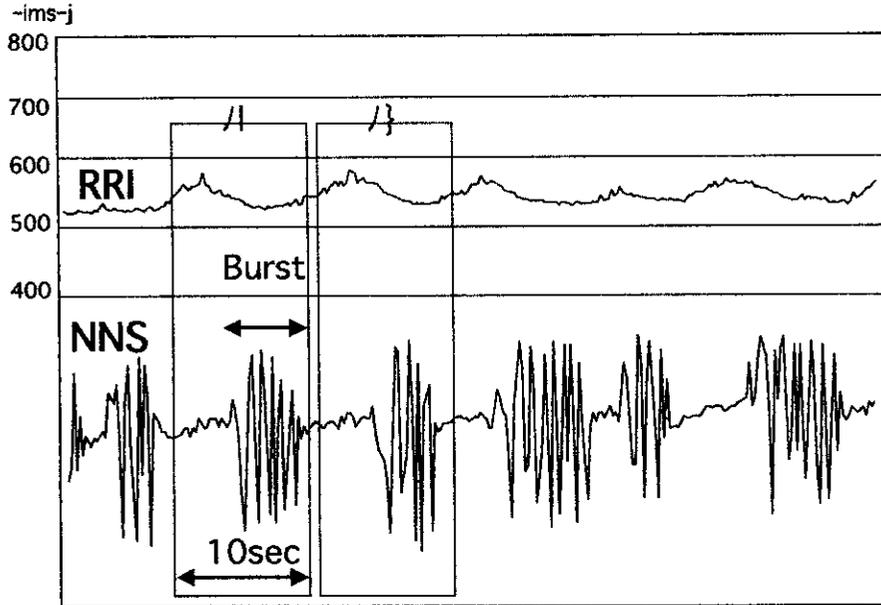


Fig.2

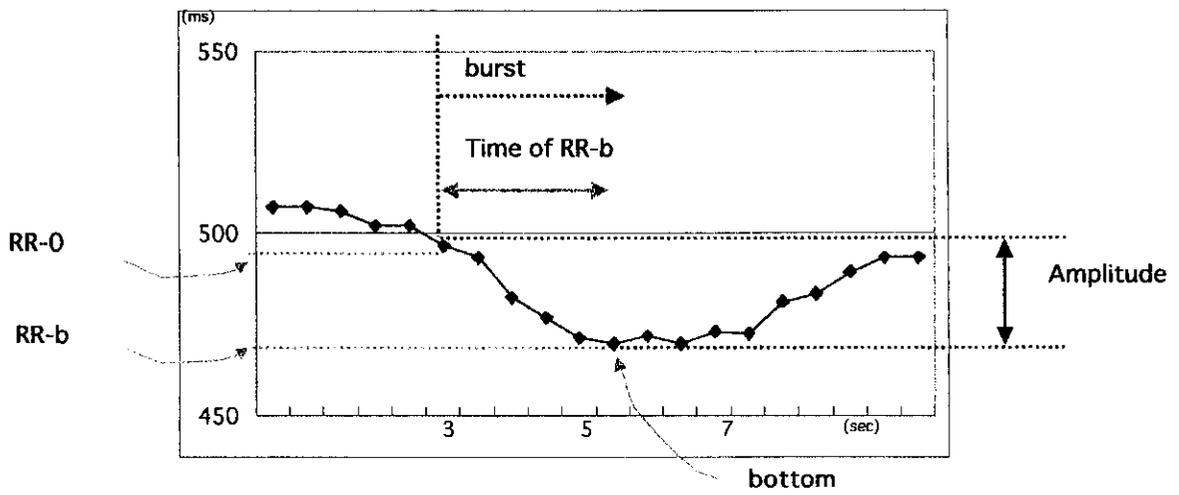


Fig.3

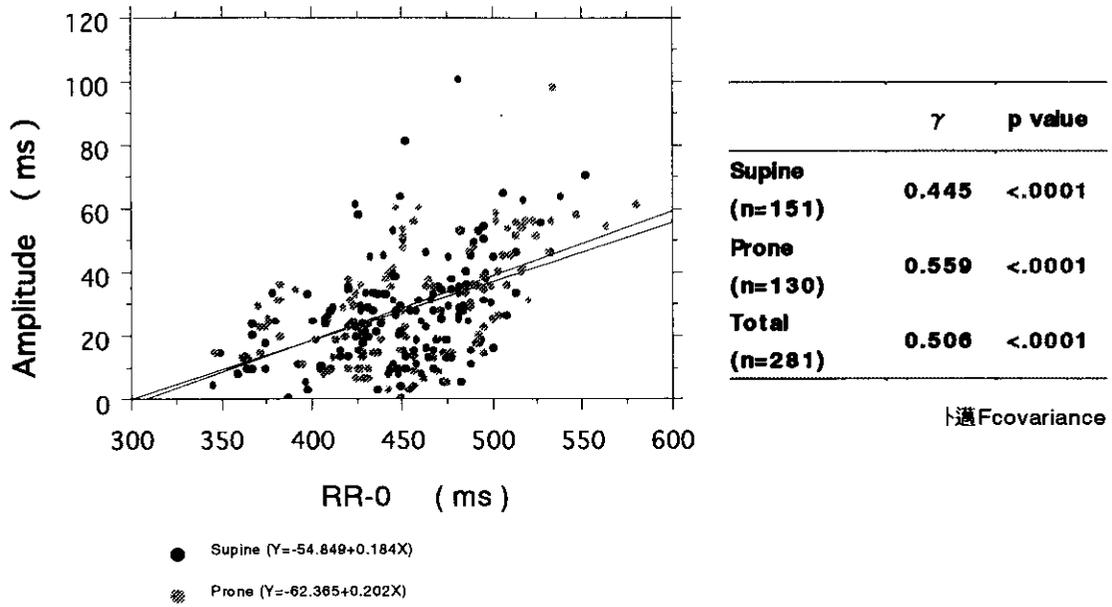
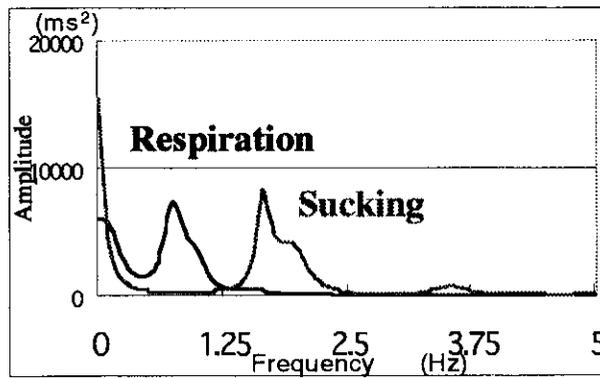


Fig.4

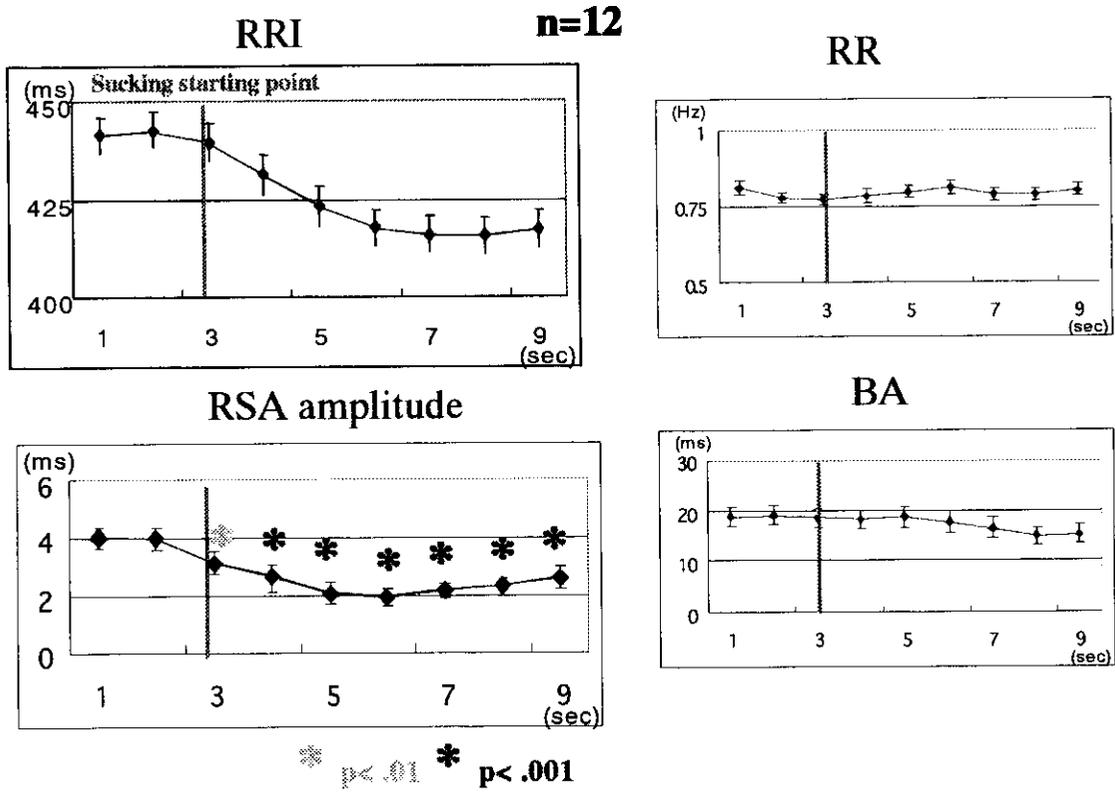
**AR Spectral Analysis (n=12)**



**Respiration Frequency band : 0.5-1.25 Hz**

**Sucking Frequency band : 1.25-2.5 Hz**

Fig.5  
**Complex Demodulation (n=12)**



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（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代行）  
研究協力者：宮坂勝之、田口信子（国立小児病院小児医療研究センター病態生理研究室）  
近藤陽一、鈴木康之（国立小児病院麻酔集中治療科）

**研究要旨：** 乳幼児突然死症候群の予防のためのモニタリング法の開発を目的に、従来の呼吸循環モニタリングの有用性を評価するとともに、新しいモニタリング法の開発を試みた。

今回検討した従来法は、米国の collaborative home infant monitoring evaluation と呼ばれる大規模研究に用いられた方法であるが、無呼吸の検出、その無呼吸の鑑別、無呼吸時の心拍や酸素飽和度といった情報が解析でき、有用であると思われた。この方法を用い、未熟児網膜症の手術を受ける乳児の周術期のモニタリングを前年度に引き続き行ったが、手術当夜の無呼吸を検出することができた。前年度の結果とあわせると、約 40% に術後の無呼吸が観察されたことにより、未熟児出生の乳児が安全に全身麻酔下の手術を受けられる従来の基準の見直しが必要であろうと考えられた。また、突然死した同胞を有する乳児でモニタリングをしたところ、混合性無呼吸を検出した。また、突発性危急事態を呈した乳児でも混合性無呼吸の存在を見出した。

新しいモニタリングの方法としては、多チャンネル圧センサーベッドとマイクロ波レーダーを検討したが、いずれも将来の可能性が期待される。今回は、実用化にむけて克服すべき問題点を抽出した。

## A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（sudden infant death syndrome; SIDS）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 予防の可能性の検討

米国の collaborative home infant monitoring evaluation (CHIME) で用いられたモニターとほぼ同様の機能を有する呼吸循環のモニター（SensorMedics 社 SomnoStar PT）を用いて、乳児患者 22 症例で記録解析を試みた。SomnoStar PT は、respiratory inductance

plethysmography、パルスオキシメトリ、心電図、体位センサーからなる複合モニターであり、無呼吸の検出のみならず、その無呼吸が閉塞性なのか中枢性なのかの鑑別、その時の心拍数や酸素飽和度、体位を知りうる。

### 2. 非侵襲的な新しいモニタリング法の開発

患者にプローブを全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、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、圧センサー 384 個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し

うる方法である。ここのセンサーにかかる圧力を 4096 段階の値に対応させ、色の濃淡で表示（濃色のほうが圧力が高い）し、さらに、全センサーにおける圧力分布をコンピュータのモニター上に表示する。この方法で、昨年、乳児 51 名で呼吸信号が検出できるか否かを検討したが、その記録をさらに仔細に検討した。

これと平行して、マイクロ波レーダーによる呼吸検知の方法も試みた。マイクロ波レーダーによる方法は、対象者より 50 cm ほど高い位置にレーダーの発信装置をおき反射波を検知することによって呼吸と心拍を検知しようというものである。

## C. 研究結果

### 1. 現行のモニタリング法による SIDS 予防の可能性の検討

乳児 22 例で合計 38 回の計測を行った。男児は 12 例、女児は 10 例で、月齢は生後 1 から 11 か月までで、中央値は 7 か月であった。無呼吸が検出できたものは、6 例であった。そのうち 1 例では、同胞が 1 歳 2 か月で突然死したという家族歴を有していた。この症例では、混合性無呼吸が検出できた。もう 1 例は、突発性危急事態 (apparent life threatening events; ALTE) を呈して入院した乳児であるが、検査の結果、混合性無呼吸が検出された。この症例では、同時に行った胃食道逆流現象の評価のための検査により、無呼吸に伴い胃内容物の逆流が起こっていることが推察された。残りの 4 例は、早期産児であった。

全 22 例中 11 例が未熟児出生症例で、うち 10 例で未熟児網膜症に対する眼科手術（硝子体切除術）の前後での呼吸の評価のために計測を行った。この 10 例中、3 例で手術当夜に無呼吸を認めた。そのうち 1 例は中枢性無呼吸を呈し、2 例は混合性無呼

吸を呈した。

### 2. 非侵襲的な新しいモニタリング法の開発

多チャンネル圧センサーベッドでは、51 症例全例で呼吸運動と体動の認識が可能であった。衣類や寝具が測定に影響することはなかった。全圧センサーの単位時間あたりの値の変化量の絶対値の総和を activity score と定義したところ、activity score 値が高い時間帯は呼吸運動が激しいか体動があることが示された。

マイクロ波レーダーでは、小児患者 2 名で呼吸と心拍の検出を試みたところ、いずれの患者でも呼吸と心拍の検出が可能であった。しかし、呼吸と心拍を分離するためには、あらかじめ一定の値を外部から入力する必要があった。

## D. 考察

### 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 CHIME は、正常乳児の対照をも含む 1000 人以上を対象として行った大規模調査である。その調査の結果が、一昨年(1999 年)より論文として発表されつつある。今回我々は、同様のモニターを用い、入院患者を対象に無呼吸の検討を行った。その結果、突然死をした同胞を家族に有する乳児と ALTE の既往を有する乳児で混合性無呼吸を確認できた。

また、未熟児網膜症の手術適応のある乳児では、10 人中 3 人で手術当夜に無呼吸を検出することができた。昨年の結果とあわせると、約 40% の患者で術後に無呼吸が起こったことになる。現在、未熟児出生の乳児で安全に全身麻酔下の手術が行えるとされる基準が、受胎後 44 週以後におかれているが、今回の私たちの観察は、その基準の見直しに役立つと思われる。また、未熟児

出生の乳児が SIDS のハイリスク群に属することは洋の東西を問わず共通の事実であるが、未熟児出生の乳児は、全身麻酔や手術侵襲などにより、無呼吸が誘発されやすい可能性が遷延することが今回の検討から示唆された。

## 2. 非侵襲的な新しいモニタリング法の開発

多チャンネル圧センサーベッドは、非侵襲的に呼吸と体動を確認できる点で優れていると考えられた。しかし、呼吸の吸気と呼気の認識が困難なため、近年 SIDS との関与が指摘されている閉塞性無呼吸を検知できるか否かは更なる検討が必要である。また、呼吸運動を追跡する場合、現時点ではセンサーベッド上の特定の領域を使用者が指定しなければいけない。体動のために、一旦指定した領域から患者が動いてしまうことも観察された。このシステムをさらに広く用いられるようにするためには、胸部もしくは腹部を自動的に認識できるアルゴリズムを組み込むことが必要であろう。

マイクロ波レーダーによる呼吸と心拍の検出は、全くの非接触であることが最大の特徴である。しかし、今回試みたシステムは、比較的呼吸心拍数の遅い成人での測定を目的として試作されたものであり、乳児での早い呼吸数や心拍数にどれだけ追従できるかに関しては、更なる検討が必要である。また、現時点では、呼吸と心拍を分離するために一定の周波数を外から入力する必要がある。乳児の場合、細気管支炎などの気道感染症の場合、呼吸数が 100 回/分程度まで上昇することもあり、1 分間に何回以上が心拍でそれ以下は呼吸、という具合に単純に分離できないことも多い。したがって、このシステムが広く用いられるようになるためには、自動的に呼吸や心拍を分離できる方法を組み込むことが必要であ

る。

## E. 結論

従来の方法は、SIDS に関係が深いと考えられる無呼吸を的確に検出する。さらに、この方法により、無呼吸が中枢性か閉塞性かを鑑別することが可能である。また、無呼吸を呈した際の心拍数や酸素飽和度の変化も同時にとらえることができる。しかし、この方法は、モニタリングする項目が多く煩雑で、家庭で容易に使用する方法であるとは言えない。

一方、多チャンネル圧センサーベッドやマイクロ波レーダーなどの新技術は、非侵襲的に患者の呼吸を捕らえることが可能であるが、体動があったときに自動的に呼吸運動を追跡する方法や、呼吸と心拍を自動的に分離する方法が必要であり、今後の進歩に期待される。

## F. 健康危機情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中川 聡. 呼吸のモニタリングと効果. 小児科診療 63:391-394, 2000.
- 2) 中山雅弘, 青木康博, 濱松晶彦, 中川 聡, ほか. 乳幼児突然死症例診断の手引き. 日本 SIDS 学会雑誌 1:63-83, 2001.

### 2. 学会発表

- 1) 中川 聡. 実験室を出てベッドサイドに立とう, respiratory inductance plethysmography とパルスオキシメトリを用いた呼吸のモニタリング. 第 2 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム. 2000 年 1 月 30 日. 長野県大町市.
- 2) 麻生正美, 中川 聡, 近藤陽一, ほか.