

が予想されることから、我が国においても聞き取り調査を定期的を実施することが望ましい。このキャンペーンは SIDS なる疾患の啓発には有益であり、実際に発症率の低下には大きく貢献しているものと理解される。このことは、「今後の課題と提言」の 4) に明記された。

SIDS の発症予防に対するモニタリングに関して、米国の大々的な臨床試験が否定的な結果に終わっている。しかし、ポリグラフによる呼吸解析などからその予測の可能性が出てきており、今後も、それらのデータを利用したモニタリングシステムが開発されるべきである。我が国の、モニタリングシステムに使用するモニターの開発技術は現在でも高く、大いに期待される所であり、今後も積極的に支援する必要がある。また、モニタリングシステムは、本疾患で児を失った家庭にあってはまさに必須というべきものであり、家族全員で交代にて次の子を見張るという行為から解放される意味でも、その意義は大きいことがすでに判明している、これらのことは、「今後の課題と提言」の 6) に明記された。

次いで、SIDS に関する研究、その他の取り組みについて、以下の 4 項目が

提言された。

解剖検査の上、SIDS と診断された例の臓器を各施設で保管しつつ登録するシステム、いわゆる tissue bank を構築することで、将来的に遺伝子研究を含めて本疾患の病態解明の学術的研究の対象とすることが可能となり、その価値は極めて高い。その際、倫理的配慮は必須である。これらのシステムの構築を視野に入れた基本的な検討がまず必要である。このことは、「今後の課題」の 6) に明記された。

死亡診断書あるいは検案書に一旦記載された病名でも、その後の検索の結果、変更すべきと判断される場合がある。このような場合、不備照会ならびに記載事項訂正手続きの制度が存在しているが十分活用されているとは言えず、死因不詳と診断された場合には特に必須である。このことは、「今後の課題と提言」の 7) に明記された。

SIDS で児を失った家族を真にサポート出来るのは、医療関係者のみではなく、それを経験した家族の貢献が大きいとされている。諸外国では、これらのシステムが機能しており、新たに発生しているこれらの家族への支援体制が充実している。我が国では、「SIDS 家族の会」がその役割を果たし

ているが、その心理的、精神的サポートの充実は不可欠である。病院あるいは託児所などでの SIDS に対する正しい知識の啓発はきわめて重要である。このことは、「今後の課題と提言」の 8) に明記された。

SIDS は、生後 2 から 3 ヶ月をピークとして発症し、その多くは最も社会的に脆弱な生後 6 ヶ月未満の乳児である。またその発症に保育環境が関与するところから、適切な保育環境が重要であること、またその約 8 割が家庭で発症していることより、母親や父親はもちろん、その家族の存在が大きいこと、などを一般社会に啓発していくことはきわめて重要である。医療関係者は、家庭あるいは病院、託児施設などでこれら脆弱な乳児が本疾患の存在すら認識されないままケアされることのないように、十分な啓発の責務がある。このことは、「今後の課題と提言」の 9) に明記された。

以上、今回のガイドラインが全国の医療関係者ならびに広く社会に衆知徹底されることで、我が国の一般国民の全ての人に SIDS の疾患としての概念、窒息や虐待との異同に対する正しい知識の普及することが期待される。

【考案】

欧米を中心にはじまった、うつ伏せ寝廃止キャンペーンが、疫学的には SIDS の発生頻度を低下させたことが知られている。その後、SIDS の定義そのものにも新たな概念が導入されるようになり、2004 年に欧米の研究者を中心として新たな定義が提唱されるように至った。この定義では SIDS がいくつかの特徴をもつ疾患単位として認識されるようになってきたことが示されている。

一方、わが国の SIDS を巡る環境としては、うつ伏せ寝自体の生理学的な検討が十分になされないままの現状で、原因論と混同される傾向もみられる。諸外国においては乳幼児突然死症候群と虐待との異同が社会問題化する傾向を示しているが、現在、我が国においては乳幼児突然死症候群と窒息との異同が重要な問題となっている。将来的には我が国においても SIDS と虐待との鑑別も社会問題化することが予測される。世界的にみても社会問題として共通した重要課題に対して、国内および諸外国の実態を詳細に検討するとともに、その病態に対して科学的学術的に検討することが必要である。

本研究事業では生理学的にも病理組織学にも SIDS の発症に覚醒反応に異常が関与している可能性が示唆され

ており、SIDS の病態解明に一步近付いたものと考えられる。病態解明にむけてはさらなる研究が望まれるところである。

予防法においては現在のわが国におけるホームモニタリングの問題点を検討し、パルスオキシメータなど推奨されているモニターを用いてのホームモニタリングシステムが確立されることが望まれる。

家族への支援システムについては SIDS 家族の会と医療機関との互助関係を構築し、互いに連絡や情報交換を行うことで子供を失った家族への支

援体制が確立されることが望まれる。

新生児・乳幼児の突然死の発生機序の解明およびその予防を目的とした学術的研究は、世界各国のみならず我が国においても活発に行われている。しかし、未だ病態の完全解明には至っていない。本研究において、神経病理学的、呼吸循環生理学的研究から SIDS の病態に迫り、SIDS のリスク因子を明らかにすることで SIDS の発症率の軽減、乳児死亡率の減少が期待され、我が国の将来にとって乳幼児の障害の予防と健康保持増進対策の一助となることを期待する。

資料 1

乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン

(平成 17 年 3 月：厚生労働省研究班)

乳幼児突然死症候群 (SIDS: Sudden Infant Death Syndrome) は、それまで元気な乳幼児が、主として睡眠中に突然死亡状態で発見され、原則として 1 歳未満の乳児に起こる。日本での発症頻度はおおよそ出生 4000 人にひとりと推定され、生後 2 カ月から 6 カ月に多く、稀には 1 歳以上で発症することがある。従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げている。原因に関しては、睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在、等々種々のものが考えられているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明と予防法の確立にむけた研究がなされている。これまで、我が国では本疾患に対する認識が浅く、解剖率が必ずしも高くないことから、厚生省研究班（現厚生労働省研究班）は昭和 57 年に「広義と狭義の定義」を作成して疾患の認識の普及に努めた。平成 8 年の報告では、解剖されなかった例には「乳幼児突然死症候群 (SIDS) の疑い」という定義を用いて来た。しかし、平成 7 年から ICD-10 の採用により乳幼児突然死症候群 (SIDS) が独立して統計処理されるようになって、人口動態統計の 0 歳の死因順位では第 3 位に掲載されるようになり、疾患の重要性が認識されるようになった。この間、我が国では乳幼児突然死症候群 (SIDS)、窒息、虐待の診断を巡る混乱が生じ、社会的混乱を招く所となり、平成 14 年来の研究班では、国際的に討議されつつある定義も参照して、我が国における SIDS に関するガイドラインを作成することになった。

1 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の定義：

(Sudden Infant Death Syndrome: SIDS)：

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

II 診断に際しての留意事項：

- 1) 諸外国で行われている研究も考慮し、乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は原則として新生児期を含めて1歳未満とするが、1歳を超える場合でも年齢以外の定義をみだす場合に限り乳幼児突然死症候群(SIDS)とする。
*
- 2) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検に基づいて行い、解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、死因の分類が不可能であり、従って、死亡診断書(死体検案書)の分類上は「12. 不詳」とする。
- 3) 乳幼児突然死症候群(SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断の為に、乳幼児突然死症候群(SIDS)以外の乳幼児に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別診断が必要である。
- 4) 外因死の診断には死亡現場の状況および法医学的な証拠を必要とする。外因死の中でも窒息死と診断するためには、体位に関係なく、ベッドの隙間や柵に挟み込まれるなどで頭部が拘束状態となり回避出来なくなっている、などの直接死因を説明する睡眠時の物理的状況が必要であり、通常使用している寝具で単にうつぶせという所見だけでは診断されない。また、虐待や殺人などによる意図的な窒息死はSIDSとの鑑別が困難な場合があり、慎重に診断する必要がある。

* 諸外国では生後7日以上(あるいは1ヵ月以上)で生後9ヵ月未満の乳幼児突然死症候群(SIDS)とそれ以外の年齢の乳幼児突然死症候群(SIDS)とを区別して考える場合があるが、これはより典型的な乳幼児突然死症候群(SIDS)を集積して原因を解明することを目的とした研究推進のための分類である。

付記：少数意見として、高津光洋分担研究者より、乳幼児突然死症候群(SIDS)は疾患とすべきではない、及び本ガイドラインに窒息死と診断するための説明を記載すべきではない旨の意見があった。その提言は文部科学研究費研究成果報告書に記載されている。

今後の課題と提言：

乳幼児突然死症候群 (SIDS) を正しく診断するための取り組みについて：

- 1) 全国の小児医療の臨床現場で、乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関する知識の啓発と普及を行い、死因が明らかでない予期せぬ突然死を解剖検査なくして乳幼児突然死症候群 (SIDS) と診断せず、警察への届け出と解剖の必要性を家族に十分説明するように周知徹底する必要がある (小児救急医療を含む小児医療の臨床現場への適切なパンフレットの作成、配布が望ましい)。
- 2) 警察・警察医の死亡状況調査のためのプロトコール作成と普及および死体検案講習会の開催など、死体検案体制を早急に整える必要がある。
- 3) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) と窒息などの外因死との鑑別は、解剖所見のみでは困難な場合があり、病歴、生前の健康状態、状況証拠などを総合的に検討する必要があるところから、小児科医、病理医、法医の間で諸検査、解剖精度、死因診断などについて共通の認識のもとに行われることが望まれる。
- 4) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) のリスク因子に関しては、時代とともに変わることが報告されており、我が国においても解剖された乳幼児突然死症候群 (SIDS) を対象として、死亡児の病歴、発育、生前の健康状態、などに関して聞き取り調査を継続的に実施することでリスク因子を把握し、広くキャンペーンを展開し発症を軽減する必要がある。
- 5) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の病態解明および予防法の確立に関する研究を進め、呼吸循環系の異常を早期に発見するためのモニタリングシステムの開発などを検討する必要がある。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関する研究、その他の取り組みについて：

- 6) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の病態を究明するために、運営の倫理基準を定めて症例登録システムあるいは解剖で得られた臓器を集積する tissue bank システムの構築を検討する必要がある。
- 7) 死亡診断書 (死体検案書) の分類上、「12. 不詳」と記載された場合、およびその後正確な死因が確定した場合には、不備照会ならびに記載事項訂正手続きが迅速に遂行される必要がある。
- 8) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) で児を失った家族、特に母親に対する精神的

なサポートの重要性の社会的認知を高め、そのサポートを行っていくことが重要である。

- 9) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の大半は、最も社会的に脆弱な生後 6 ヶ月未満の乳児であり、またその発症に保育環境が関与するところから、適切な保育環境が重要であること、母親や父親、その家族の存在が大きいこと、などを一般社会に啓発していくことが重要である。

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

「新生児・乳幼児の突然死例の診断に関する臨床法医病理学的研究」
日本 SIDS 学会「乳幼児突然死例診断の手引き」による新生児・乳幼児突然死症例の
死因分類の再検討

分担研究者 齋藤 一之（埼玉医科大学・教授）
研究協力者 高田 綾（埼玉医科大学・講師）

A. 研究の目的

日本 SIDS 学会は、2001 年に、「乳幼児突然死症例の診断の手引き」（以下、「手引き」）を作成、公表した。現在、その改訂作業が進行中であり、2005 年には改訂版が公表される予定となっている。筆者は「手引き」原案の作成に関わり、また、現在の改訂作業にも参加させていただいているが、SIDS の病態が未解明であることもあり、その内容には、なおかなり過渡的な部分を含んでいることは否めない。

今回、厚生労働省の研究班の一員として「SIDS の診断のためのガイドライン」を作成するにあたり、「手引き」の改訂案をもとに、自験例を再検討し、乳幼児症例診断における問題点を抽出することを試みた。

B. 研究方法

埼玉医科大学法医学教室において、1997～2004 年に剖検された、2 歳未満の全症例を対象とした。症例はすべて自験例である。ただし、遺棄死体として発見されたいわゆる嬰兒殺の症例は除外した。

各症例は、死亡状況調査、剖検記録、記録写真、プレパラート標本等をすべて再度

検討し、剖検時の死因の妥当性を検討するとともに、「手引き」（改訂案）中の「乳幼児突然死の分類指針」に基づいて分類した。プレパラートの観察は、別に報告する「組織標本観察チェックリスト」に基づいて行った。

なお、同分類指針（案）は、現在検討中であり成案が確定するに到っていない。そこで、2005 年 2 月末日現在での素案に基づき、分類することとした。すなわち、I 型が乳幼児突然死症候群（SIDS）で、そのうち、典型的 SIDS を I a、I a 以外の SIDS を I b とする。II 型が内因性急死（既知の疾患による病死）、III 型が外因死、IV 型が分類不能の乳幼児突然死で、IV a が剖検実施例、IV b が剖検不実施例である。

（倫理面での配慮）今回の研究には、倫理上問題となるような内容は含まれていない。

C. 結果

1997～2004 年の乳幼児剖検例は 101 例あり、「分類指針」により再検討した結果などは表 1～5 に示すとおりである。

典型的 SIDS（I a）と分類しえた例は全体の約 4 分の 1 に過ぎず、I b や II（病死）

がほぼ同数みられ、一方でIVa (分類不能) とせざるを得ない症例も 16.8%存在していた (表 1a、b)。

I 型については、ほとんどが睡眠中の死亡で、3~4ヶ月に発生のピークが見られる点で共通しているが、典型的 SIDS (I a) では性差がほとんどないのに対し、それ以外の SIDS (I b) では男性例が多い点が異なっていた (表 2)。また、発見時の体位については、I a、I b に共通して仰臥位、腹臥位が相半ばしていた。また、腹臥位で発見された児のなかには、仰臥位から腹臥位に体位が変化していた症例がみられた (表 3)。

病死例 (II 型) では、急性脳症と診断された例が最も多く、心奇形、呼吸器疾患 (感染症、喘息など) がこれに次いでいた (表 4)。外因死例 (III 型) では、頭部外傷と窒息で大半を占めていた (表 5)。

分類不能例 (IV a 型) には、死亡状況調査や剖検所見などから、外因死の疑いがある、あるいは完全には否定できないものの、診断が確定できない症例がみられる。

なお、1歳以上の症例は 15 例みられたが、典型的 SIDS (I a) はなく、II (9 例) と III (5 例) がほとんどで、I b 型 1 例のみ (1 歳 7 日目) であった。各型の 1 歳以上の割合は、I a : 0%、I b : 4.2%、II : 36%、III : 41.7%、IV a : 0% であった。

D. 考察

1. 乳児突然死症例の heterogeneity について

今回の再検討で明らかなように、病的な原因による乳児突然死例は、きわめて heterogeneous な集団であるといえる。す

なわち、これらの突然死症例群は、典型的 SIDS (I a)、それ以外の SIDS (I b)、内因性急死 (II) がほぼ同じ割合で混在している。しかも、この 3 群は、一部の症例を除き、剖検診断上はきわめて微妙な差異を呈する場合が多く、診断精度が低い場合、すべて同一疾患群と誤診される可能性すら否定できないように思われる。

I b にあたる症例群は、死亡状況調査や剖検所見からみると、典型的 SIDS (I a) とは異なる病態を有する可能性が高い印象があり、今後の研究や診断精度の向上により、SIDS のグループ (I 型) から分離して内因性急死群 (II 型) へ移行していく可能性を含んでいるものと考えられる。

2. 1歳以上の症例について

SIDS と診断した症例群 (I a、I b を含めて) のなかで 1 歳を超えた例は 1 例のみであり、しかも剖検所見、死亡状況調査上からは典型的 SIDS ではなく、I b 型に分類された例である。一方で内因性急死 (II) の 36%、外因死 (III) の 41.7% が 1 歳以上であった。

今回の再検討からみて、1 歳以上では典型的 SIDS の発症はほとんどないとみてよく、かりにあったとしても典型的 SIDS とは異なる病態の突然死である可能性が高い。

3. SIDS と鑑別すべき「急性脳症」などについて

内因性急死 (II 型) で最も多かったのは急性脳症である。死亡前に発熱などの感染症状を呈する例が多いが、死亡までの経過が速やかで、一見典型的 SIDS (I a) との鑑別が困難である。昨年度、我々は、急性脳症の形態学的診断手法として、脳組織の GFAP 免疫染色法を提案したが、このよう

な手技を併用することにより、少なからぬ急性脳症例を鑑別診断することが可能となってきた。急性脳症は、剖検時に疑い、GFAP 染色などの必要な診断手技を行わない場合には SIDS (I a あるいは I b) と診断される可能性がある。

一方、現時点では、代謝異常などによる死亡例は、診断手法が確立されていないため、典型的 SIDS と鑑別し得ていない。剖検例での診断が可能となれば、I b の多く (あるいは IV a の一部) が II へ移行していく可能性が高いものと思われる。

4. 同胞例について

101 例のなかに同胞例が 2 例みられている。1 例は生後 3 週間の男児で、双子の同胞が代謝性アシドーシスを起こして治療を受けた既往がみられている (転帰は不明)。いま 1 例は、生後 2 週間の男児で、剖検所見上は典型的 SIDS とは異なる印象があり I b としたが、同胞が生後 3 週間で突然死している。いずれも警察を通じて詳細な状況調査を実施したが、虐待などの状況は認められなかった。

これらの症例はいずれも 1 ヶ月未満の新生児で、剖検所見上も典型的 SIDS とは一線を画する印象があり、なんらかの代謝異常が基盤となっている可能性が高い。

5. 診断困難例について

IV a と分類した症例は、剖検を実施しながら最終診断に到らなかった症例群であり、死亡状況調査からは外因死の可能性が否定できないものの、死体所見上整合性を確認できないような例も散見される。このような症例群には、外因死 (III)、内因性急死 (II)、SIDS (I) が混在しているものと思われ、さらなる診断精度の向上が必要である。

また、乳児突然死症例のなかには、このような診断困難例が少なからず含まれていることを臨床医、家族、法曹関係者に周知し、乳児突然死症例の診断が困難なことを認識していただくよう努力すべきであろう。

6. さらに検討すべき病態について

過去 7 年間の 101 例の自験例を再検討して、乳幼児突然死症例にはなお多くに解明すべき問題があることをあらためて痛感した。その主旨は上述のとおりであるが、そのほかの病態についても整理しておきたい。

(1) 発見時、仰向け→うつ伏せと体位が転換している症例が少なからずみられ、その一部は首の据わらない乳児である。このような体位転換が死因といかなる関係があるのか、さらに検討が必要である。

(2) 従来診断が確立されていない代謝異常症が存在している可能性が高い。とくに、剖検時有機酸代謝の異常が示唆される症例が散見されており、剖検時の診断手法の確立が急がれる。

(3) 乳児の睡眠時無呼吸症候群が示唆される症例が散見され、多くの場合、父母のいずれかにも同様の病態が示唆される。成人にみられる睡眠時無呼吸症候群と SIDS との関連について検討が必要であろう。

(4) いわゆるオーバーヒートが示唆される症例が稀にみられる。

(5) 乳児あるいは 1 歳以上の症例で、致死的な不整脈を鑑別する必要があるのかどうか、検討が必要である。剖検例のなかに致死性不整脈を強く示唆する症例はきわめて稀な印象である。

文献

- 1) 齋藤一之、高田綾、濱松晶彦：乳幼児期の急性脳症の剖検診断に関する研究—GFAP 染色の有用性について、平成15年度厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書、259～260、2004.

表 1 a 「SIDS 学会の診断の手引き」による死因分類
 新生児・乳幼児突然死症例（埼玉医大、1997～2004）

分類	症例数	%
I a (SIDS)	23	22.8
I b (SIDS± α)	24	23.8
II (病死)	25	24.7
III (外因死)	12	11.9
IV a (不詳)	17	16.8
合計	101	100

表 1 b 「SIDS 学会の診断の手引き」による死因分類
 新生児・乳幼児突然死症例（埼玉医大、1997～2004）

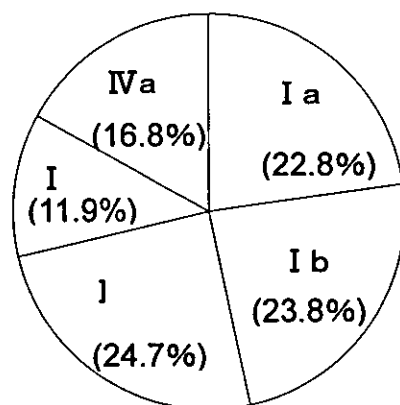


表2 Ia, Ib, IVaのプロフィール

	I a	I b	IV a
症例数 (%)	23 (22.8)	24 (23.8)	17 (16.8)
平均月齢	3.13	4.25	2.88
性比 (M/F)	0.89	2.43	0.89
睡眠時発症の割合	91.3	95.8	76.5

表3 発見時の体位

	I a	I b	IV a
睡眠時 (%)	21 (91.3)	23 (95.8)	13 (76.5)
仰臥	10	8	6
腹臥 (転換)	10 (2)	12 (5)	5 (2)
その他	1	3	2
非睡眠時等	2 (8.7)	1 (4.2)	4 (23.5)
合計	23	24	17

転換：仰向けに寝かせた児が、うつ伏せで発見

表4 病死例のプロフィール

- 症例数: 25例 (全症例の24.7%)
- 年齢: 新生児～1歳10ヶ月
- 性差: 男:女=14:11 M/F=1.27
- 死因
 - 急性脳症 11例 (44%)
 - 心奇形等 5例 (20%)
 - 呼吸器疾患 3例 (12%)
 - その他 4例 (16%)

表5 外因死例のプロフィール

- 症例数: 12例 (全症例の11.9%)
- 年齢: 1ヶ月～1歳1ヶ月
- 性差: 男:女=6:6 M/F=1
- 死因
 - 頭部外傷 5例 (41.7%)
 - 窒息 4例 (33.3%)
 - 溺死など 3例 (25%)

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

「新生児・乳幼児の突然死例の診断に関する臨床法医病理学的研究」
乳幼児突然死剖検例の組織学的所見に関するチェックリストの試作

研究協力者 高田 綾（埼玉医大学・講師）
分担研究者 齋藤 一之（埼玉医科大学・教授）
研究協力者 濱松 晶彦（東京都監察医務院・監察医）

A. 研究の目的・方法

乳幼児突然死症例を診断する場合には、精密な死亡状況調査、詳細な剖検（肉眼観察、組織学的観察、免疫組織学的検索など）、生化学的・細菌学的検索等が必須である。

我々は、従来、乳幼児突然死症例の組織学的観察を行う場合に、その精度を管理し、所見の見落としをなくすため、チェックリストを試作してきたが、今回、実際例に適用して改良を加え、試案を作成したので提示し、各位のご叱正を請いたいと思う。

B. 結果・考察

次ページ以下に、乳児突然死剖検例の組織学的所見に関するチェックリスト（「乳幼児ミクロ所見」）の私案を示した。

基本的には、臓器別に最低限観察すべき所見を列挙したが、免疫組織化学的所見については、原則として入れ込んでいない。なお、スペースの都合上、略語等を使用した項目もある。

このようなチェックリストは、既知の所見を見落とさないようにするには大きな威

力を発揮するが、一方でチェックすることに専念すると、未知の新知見に対して盲目的となる危険をはらんでいることは先人の等しく警告するところである。これを肝に銘じつつ、さらに新たな知見を見出すべく努力したい。

消化管：胃； 小腸； 大腸；
autolysis () 炎症 () その他：
顎下腺：うっ血 () 皮髄境界(明瞭・不鮮明) 胸腺細胞 () MΦ () 血球貪食 ()
ハッサル小体； その他：
口蓋扁桃：リンパ小節 () 陰窩；上皮のリンパ球・形質細胞浸潤 () 陰窩膿瘍 ()
その他； 口蓋垂；厚さ mm
リンパ節：頸部；hyper-normo-hypo-plastic MΦ ()；S/M 血球貪食 ()
腸間膜；hyper-normo-hypo-plastic MΦ ()；S/M 血球貪食 ()
リンパ球の核のくびれ ()
その他：
骨髓：細胞密度 (%) M:E= (:) Meg (/400x) MΦ () 血球貪食 ()
その他：
筋肉：腸腰筋； opaque () 融解 () 間質狭小化 ()
横隔膜； opaque () 融解 () 間質狭小化 () 厚さ mm
後輪状披裂筋； SPM () 大小不同 () 融解 () 変性 () 赤玉 ()
opaque () 小角化 () 間質狭小化 ()
その他：
頸小体：L ()； R ()；
脳：くも膜／くも膜下腔；
大脳皮質；浮腫 () 基質の粗しょう化 () 海綿状化 () ミクログリアの胞体腫大 ()
神経細胞の虚血変性 ()；好酸性変性 ()・水腫様腫大 ()
大脳白室；
脳室周囲グリア () グリア結節 () アストログリア胞体 ()
白室の浮腫 () 血管周囲腔の拡大 () 血管周囲腔の淡染体 ()
脂肪染色；血管内皮 ()
基底核；
被殻； 尾状核；
淡蒼球；外節； 内節；
視床；血管周囲腔の淡染体 ()
小脳
皮質；外顆粒層／分子層 (/) プルキンエ細胞； 顆粒層；
髄質；浮腫 ()
歯状核
虫部；
中脳；
橋；
延髄；
脊髄；
その他；

分担研究報告書

乳幼児突然死症候群(SIDS)およびオレキシンノックアウトマウスにおける覚醒不全の相同性の検討- オレキシン KO マウスにおけるセロトニン及びセロトニン・レセプターの動態変化-

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

研究協力者 森 友久 東京女子医科大学医学部法医学教室

伊東 忍 東京女子医科大学医学部法医学教室

桑木共之 千葉大学大学院医学研究院教授

研究要旨

SIDS において及びオレキシンノックアウトマウスの双方において、その基盤に覚醒不全がある。SIDS においては児が死亡しているのに比較して、オレキシンノックアウトマウスはナルコレプシーの状態を示しながらもマウスは生存している。覚醒不全のみでは死亡に至らないが、SIDS において児を覚醒不全から死亡に導く要因は何かを検討する為に、両者について、その相違点と共通点を明らかにすることを本研究の目標とする。オレキシンノックアウトマウスについての行動薬理的な研究と、SIDS に関する神経病理学的な研究成果を比較したところ、セロトニン神経系については SIDS で減弱傾向、オレキシンノックアウトマウスで亢進傾向にあること、5-HT1AR 及び 5-HT2AR については、オレキシン KO マウスと SIDS の間に、ある程度の相同性が認められることが確認された。

A. 研究目的

SIDS において及びオレキシンノックアウトマウスの双方において、その基盤に覚醒不全がある。本来、覚醒不全のみでは死亡に至らない。覚醒不全があっても死亡に至る SIDS と、覚醒不全があっても生存しているオレキシンノックアウトマウスを比較することで、SIDS において児を覚醒不全から死亡に導く要因は何かを検討することが可能と思われる。両者について、その相違点と共通点を明らかにすることを本研究の目標とする。

セロトニンは、発達期のシナプス形成・維持・機能や睡眠覚醒反応等に関与する。セロトニンの活動に、抗セロトニン 1A レセプター (5-HT1AR) 及び抗セロトニン 2A レセプター (5-HT2AR) は重要である。5-HT1AR は autoreceptor としてセロニ

ン神経に抑制的に作用し、5-HT2AR と相互的に呼吸循環調節、神経伝達物質調節、睡眠覚醒反応調節、体温調節等に作用する。双方の陽性細胞は、胎児期には、中脳中心灰白質や延髄腹外側網様体等に強く認められ、発達と共に陽性の程度が低下する (小沢、高嶋)。

オレキシンは、視床腹外側野に散在する特定のニューロンに特異的に発現する神経ペプチドであり、モノアミン神経系の起始核 (青斑核・縫線核・結節乳頭体核) や橋のコリン作動性神経系の起始核 (外背側被蓋核、脚傍核) ヒスタミン神経系の結節乳頭体核等の睡眠覚醒関連領域に投射し、覚醒レベルの維持、覚醒・睡眠リズムの制御に関わる。更に、オレキシン KO マウスは、ナルコレプシーのモデルマウスとして注目される。オレキシン陽性線維の橋、中脳における発達に伴う変化は、睡眠の発達と一致している (小沢、高嶋)。

本報告では、高嶋等により既報告された SIDS の脳幹におけるセロトニン合成酵素及びオレキシンの免疫組織化学的検討結果を参考として、オレキシンノックアウトマウスにおけるセロトニン、セロトニン代謝産物及びセロトニン・レセプターの動態について、行動薬理学的及び生化学的に検討した。

SIDS では、中脳中心灰白質において、セロトニン合成酵素である tryptophan hydroxylase 陽性細胞が減少し、5-HT1AR 及び 5-HT2AR 陽性細胞の陽性程度が強い例が多い (小沢、高嶋)。

SIDS では、橋の青斑核におけるオレキシン陽性線維の発現が、正常例より早く 2 か月から認められる (小沢、高嶋)。

B. 研究方法

- 1) foot shock 実験：1群 12 匹のマウスをペアとして、マウスの足底に 40mA の電流刺激を、30 秒あたり 10 秒を 1 サイクルとして、5 サイクル与えた。
- 2) MDMA10mg/kg を一群 8 匹 1 群のマウスに経皮的に投与し、自発運動を、アニメックスにより 180 分あたり 30 分間隔で測定した。
- 3) MDMA の作用機序を明確にするために、WAY100635 もしくは ritanserin、を MDMA10mg/kg の投与 15 分前腹腔内に前処置し、MDMA によって変化した自発運動量に与える影響を、アニメックスにより 120 分あたり 15 分間隔で測定した。

C. 研究結果

- 1) オレキシンノックアウト (KO) マウスにおいて、電流刺激による foot shock 実験を行うと、闘争反応が昂進した。
- 2) serotonin releaser である MDMA は、オレキシン KO マウスの自発運動を、ワイルドタイプに比べ、強く上昇させた。
- 3) オレキシン KO マウスにおける MDMA 誘発自発運動の亢進作用は、5-HT1AR 拮抗薬である WAY100635 及び 5-HT2R 拮抗薬である ritanserin により抑制された。

D. 考察

上記結果より、オレキシン KO マウスにおいては、SIDS と同様に、その覚醒不全にセロトニン系が関与している可能性が高い。foot shock による闘争反応昂進には、セロトニン系が関与していることが既に報告されている (Zaidi NF 1985)。セロトニン神経系については SIDS で減弱傾向、オレキシンノックアウトマウスで反応亢進傾向にある。

SIDS では、中脳中心灰白質において、セロトニン合成酵素である tryptophan hydroxylase 陽性細胞が減少し、5-HT1AR 及び 5-HT2AR 陽性細胞の陽性程度が強い例が多い (小沢、高嶋)。一方、本研究でオレキシン KO マウスにおいてセロトニン神経系を介した反応が亢進していることが、明らかとなり、この反応に 5-HT1AR 及び 5-HT2AR が関与していることが明らかとなった。5-HT1AR 及び 5-HT2AR については、オレキシン KO マウスと SIDS の間に、ある程度の、相同性が認められた。今後は、末梢におけるセロトニン動態等についても検討することが必要と思われる。

E. 結論

オレキシンノックアウトマウスについての行動薬理学的な研究と、SIDS に関する神経病理学的な研究成果を比較したところ、セロトニン神経系については SIDS で減弱傾向、オレキシンノックアウトマウスで亢進傾向にあること、5-HT1AR 及び 5-HT2AR については、オレキシン KO マウスと SIDS の間に、ある程度の相同性が認められることが確認された。このことから、SIDS において、覚醒不全から突然死へ導く鍵の一つとなるものは、セロトニン神経系の減弱傾向であると推測することができる。双方の相違に、オレキシン神経系がどのように又どの程度関与しているかは未知数である。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 澤口聡子、森友久、桑木共之：認知と覚醒。第 3 回日本赤ちゃん学会国際シンポジウム 抄録集。P. 13
- 2) 森友久、伊東忍、桑木共之、澤口聡子：乳幼児突然死症候群 (SIDS) およびオレキシンノックアウトマウスにおける覚醒不全の相同性の検討。第 11 回日本 SIDS 学会学術集会。2005. 3. 4-5 盛岡

新生児・乳幼児の突然死例の診断に関する神経病理学的研究

分担研究者 高嶋幸男 国際医療福祉大学大学院教授

研究協力者 小沢愉理 東邦大学医学部新生児学教室

研究要旨

SIDS において、現在最も考えられている病態は覚醒反応の異常である。HCRT は覚醒レベルの維持、覚醒・睡眠リズムの制御に関わっていると考えられている。HCRT-1, 2 の橋、中脳における発達の变化は睡眠の発達と一致していた。SIDS では、その発生が最も多い 2 ヶ月頃より HCRT 1 の発現が橋の青斑核において正常に比し早期に増加していた。HCRT 1 受容体に関しては明らかな差は認められなかった。HCRT 1 はノルアドレナリン神経を介して、SIDS の覚醒反応の異常になにかしら関与している可能性が示唆された。受容体に関してはモノアミンとのさらなる検討が必要である。また、SIDS の病態をできるだけ解明し、よりよいガイドラインとすることが重要である。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS）は 1 歳以下、特に 2?4 ヶ月の乳児の睡眠中におこることが多いという特徴をもっている。このことは睡眠中の呼吸循環の調節にかかわる中枢の発達機構に決定的な発生機序があることを示唆している [1]。現在、最も考えられている病態は覚醒反応の異常である。

ヒポクレチン（HCRT）またはオレキシンは視床下部外側野に散在する特定のニューロンに特異的に発現する神経ペプチドである。特徴的なのは、モノアミン神経系の起始核である青斑核、縫線核、結節乳頭体核や橋のコリン作動性神経系の起始核（外背側被蓋核、脚傍核）に顕著な投射が認められることである。

覚醒時には、モノアミン作動性神経の活性が高まり、コリン作動性神経が抑制される。逆に REM 睡眠時にはモノアミン作動性神経の活性が抑制され、コリン作動性神経の活性が高まっている。ラット脳スライス標本において、HCRT 1 は青斑核のノルアドレナリン神経を脱分極させ、また HCRT 2 にも青斑核のノルアドレナリン神経を脱分極させる作用のあることが報告されている。HCRT の覚醒作用が青斑核のノルアドレナリン神経を介して誘起される可能性がある。また結節乳頭体核のヒスタミン神経を介して覚醒作用がおこる可能性も考えられる。さらに HCRT は、他の睡眠覚醒関連領域である外背側被蓋核、脚傍核のアセチルコリン神経、背側縫線核のセロト

ニン神経へも投射している。HCRT は覚醒レベルの維持、覚醒・睡眠リズムの制御に関わっていると考えられる。

HCRT 受容体も投射先に一致して脳内に広範に存在するがサブタイプによって組織分布はかなり異なっている。HCRT1 受容体 (HCRT1R) はラット脳において海馬、扁桃体、視床、視床下部 (前部)、脳幹の青斑核などに広く分布し、HCRT2R は視床下部 (外側野、弓状核)、縫線核、結節乳頭体核、外背側被蓋核、脚傍核などで発現している。HCRT1R は青斑核に高密度に分布しており、青斑核を介する覚醒の制御に関与すると思われる。HCRT1R は HCRT1 に対する親和性が HCRT2 に対する親和性より 50 倍程高い。HCRT2R は結節乳頭体核のヒスタミン神経、腹側被蓋野のドーパミン神経、縫線核のセロトニン神経などに分布しており、ナルコレプシーとの関連が言われており、その機能の重要性が示唆される。

よって、SIDS 症例と対照の正常例の脳幹における HCRT 1, 2 と HCRT 1 R の発達的变化に関して免疫組織化学的検討を行った。

B. 研究方法

対象は在胎 37 週から 8 ヶ月までの SIDS20 例と病理学的に異常の認められなかった在胎 20 週から 10 歳までのヒト剖検脳 19 例である。

方法はホルマリンまたはパラホルムアルデヒドで固定後パラフィン包埋された延髄、橋、中脳の切片を抗 HCRT-1, 2 抗体と抗 HCRT 1 受容体抗体を用いて免疫組織化学的に染色し、その発達的变化を検討した。

C. 研究結果

1. SIDS 症例と正常例の脳幹における HCRT 1, 2 の発達的变化

正常発達: 抗 HCRT-1, 2 抗体陽性線維は橋の青斑核、中脳の背側縫線核、中脳中心灰白質において胎児期早期からわずかに認められた。抗 HCRT-1 抗体陽性線維は青斑核、背側縫線核、中脳中心灰白質において乳児期まで発現の変化はなく、乳児期後半より陽性線維の増加が認められ、幼児期以後は変化がなかった。抗 HCRT-2 抗体陽性線維は、青斑核において抗 HCRT-1 抗体陽性線維と同様の変化であったが、背側縫線核、中脳中心灰白質において幼児期に陽性線維の軽度増加を認めるのみであった。延髄においては、抗 HCRT-1 抗体陽性線維は迷走神経背側核、孤束核において胎児期早期から、舌下神経核では胎児期中期からわずかに認められたが、発達による変化は認められなかった。抗 HCRT-2 抗体陽性線維は迷走神経背側核、孤束核、舌下神経核において、新生児期から軽度発現し、発達による変化は認められなかった。

正常例と SIDS 例における抗 HCRT-1, 2 抗体陽性線維の発達に伴う発現の検討で

は、SIDS 症例の橋の青斑核における抗 HCRT-1 抗体陽性線維の発現が正常例に比し、早期に 2 カ月から陽性に認められた。

2. SIDS 症例と正常例の脳幹における HCRT 1 受容体の発達的变化

正常発達: 抗 HCRT1R 抗体陽性細胞は延髄の迷走神経背側核、孤束核、橋の青斑核において胎児期早期から中等度認められた。孤束核において乳児期後半から染色性の減少を認めしたが、迷走神経背側核、橋の青斑核におい