

て発達による変化は認められなかった。

SIDS 症例と正常例では抗 HCRT1R 抗体陽性細胞の発現に差は認められなかった。

D. 考察

睡眠の発達は生後 3?4 ヶ月頃から昼夜の区別が付き、夜間の睡眠量が昼間より多くなり、nonREM 睡眠が入眠直後に現れ、覚醒時間が増え、睡眠時間に対する REM 睡眠時間の割合が減少し、2 歳以上の幼児では睡眠周期が完成する。小児期後期には 90 分周期が完成し、REM 睡眠時間の割合が成人の割合 (20%) に到達する。抗 HCRT-1, 2 抗体陽性線維の橋、中脳における発達は睡眠の発達と一致していた。青斑核ノルアドレナリン神経および縫線核群セロトニン神経は、脳幹の覚醒系としてあるいは運動ニューロンへの促通系として機能しており、それらに投射するヒポクレチン神経が正常に機能しないと覚醒障害や睡眠中の上気道閉塞などが出現すると考えられた。

HCRT 1 は青斑核のノルアドレナリン神経を脱分極させる。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。覚醒刺激によって興奮するのはノルアドレナリン神経だけである。SIDS の発生が最も多い 2 ヶ月頃より抗 HCRT1 抗体陽性線維の発現が正常に比し早期に増加していたことにより、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。

HCRT1R の分布に関しては rat における mRNA, protein の報告と一致していたが、発現の程度に関しては多少違いが認められた。発達に

関しては Northern blot analysis による rat の HCRT1R mRNA は生後から認められている。青斑核には HCRT1R mRNA の発現は認められているが、HCRT2R mRNA は認められていない。覚醒に関しては、HCRT1R が主に関与している受容体と思われる。HCRT1R はノルアドレナリン神経に強く発現が認められ、睡眠と呼吸循環調節に関して何らかの関与をしていると考えられている。

今回 HCRT1R 陽性細胞の脳幹における発現に関して、SIDS 症例と正常例では差違が認められなかったが、HCRT1 陽性線維は、SIDS 症例の青斑核において正常例より早期に発現が認められ、青斑核の神経調節に何らかの関与をしていると考えられる。

またノルアドレナリンは HCRT 神経細胞に対して negative feedback として作用する。HCRT2R は背側縫線核のセロトニン神経細胞に認められ、HCRT は HCRT2R を介して作用するという報告があり、またナルコレプシーにも関与しているので、さらなる検討が必要である。

E. 結論

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おり、抗 HCRT-1, 2 抗体陽性線維の橋、中脳における発達的变化は睡眠の発達と一致していた。SIDS 例と正常例における発現の発達的变化を比較すると、SIDS の橋の青斑核において、SIDS の発生が最も多い 2 ヶ月頃より抗 HCRT1 抗体陽性線維の発現が正常に比し早期に増加していた。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

が、発達による明らかな変化は認められなかった。SIDS 症例と正常例との比較では抗HCRT1R 抗体陽性細胞の発現に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。HCRT 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。

SIDS の病態をできるだけ解明し、よりよい診断の指標となることが重要である。

参考文献

1) Ozawa Y, Okado N: Alternation of serotonergic receptors in the brainstem of human patients with respiratory disorders. *Neuropediatrics* 33:142-149, 2002.

2) Nishida H, Takashima S: Quantification of trace elements in the brain of SIDS victims. *Forensic Sci Int.* 2002;130 Suppl:63.

3) Ozawa Y, Takashima S: Developmental neurotransmitter pathology in the brainstem of sudden infant death syndrome: a review and sleep position. *Forensic Sci Int.* 2002;130 Suppl:53.

4) Ozawa Y, Takashima S, Tada H: Alpha2-adrenergic receptor subtype alterations in the brainstem in the sudden infant death

syndrome. *Early Hum Dev* 75:Suppl:S129-38, 2003.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ozawa Y, Takashima S, Tada H: Alpha2-Adrenergic receptor subtype alterations in the brainstem in the sudden infant death syndrome. *Early hum Dev* 75 Suppl: 129-38, 2003

2) Ozawa Y, Takashima S, Tada H: α 2-adrenergic receptor subtype alterations in the brainstem in the sudden infant death syndrome. *Pathophysiology* 10:229-234, 2004.

3) 高嶋幸男：乳幼児の被虐待児症候群、*日本医事新報* No.4186:33-36, 2004.

2. 学会発表

1) Hypocretin-1, 2 のヒト脳における発達的变化に関する検討 小沢愉理、高嶋幸男、野中博子、多田裕 第48回日本未熟児新生児学会・学術集会 2003. 11. 28-30 群馬

2) Hypocretin-1, 2 のSIDSの脳幹における発達的变化に関する検討 検討小沢愉理、高嶋幸男、野中博子、多田裕 第40回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会 2004.

7. 11-13 東京

3) Takashima S: Developmental neurotransmitters pathology in SIDS (Plenary lecture). *SIDS International Conference in Canada, Edomonton, July 3, 2004.*

4) Takashima S:
Pathogenesis, plasticity and prevention
of perinatal hypoxic- ischemic brain
damage. 8th Asian and
Oceanian Congress of Child Neurology,
New Delhi, Oct 8, 2004.

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

乳幼児法医学解剖検例における窒息死の実態

分担研究者 高津光洋（東京慈恵会医科大学法医学講座）
研究協力者 重田聡男（東京慈恵会医科大学法医学講座）
研究協力者 阿部俊太郎（東京慈恵会医科大学法医学講座）

研究要旨

SIDS の定義から、SIDS 診断には外因死の可能性が完全に否定されることが基本的な前提条件である。従って事故や虐待、殺児などによる窒息死は SIDS から除外されている必要がある。一方、本研究班の研究者の間でも窒息死に対して死因論的に乖離がみられ、法医学領域からは乳幼児急死における窒息死を過小視しているのではないかと危惧される。そこで当教室で法医解剖された乳幼児死亡例のうち窒息死と診断された症例を分析し、その実態を紹介した。また、外因死の死因診断の基本的概念を臨床医、病理学者、法医学者などが共有することが重要と思われるので、法医学領域における死因論についても概説した。

A. 研究の目的

SIDS の定義から、SIDS 診断には外因死の可能性が完全に否定されることが基本的な前提条件である。従って事故や虐待、殺児などによる窒息死は SIDS から除外されている必要がある。一方、本研究班研究者の間でも窒息死に対して死因論的に乖離がみられ、法医学領域からは乳幼児急死における窒息死を過小視しているのではないかと危惧される。そこで当教室で法医解剖された乳幼児の窒息死について分析し、その実態を紹介することを目的とする。また、外因死の死因診断について法医学的に概説することによって、ガイドラインにおける窒息死への対応がより適切になるとと思われる。

B. 調査対象と資料

東京慈恵会医科大学法医学教室で法医解剖（司法解剖及び承諾解剖）された乳幼児死亡例のうち、死亡児の信頼できる情報が収集できたのは 109 例であった。このうち解剖検査所見、死亡児の情報、死亡現場や異常発見現場の調査などから窒息死と診断された 45 例を対象とした。解剖検査所見は解剖プロトコールのほか、全例で病理組織学的検査及び必要に応じて細菌学的検査、ウイルス学的検査、臨床生化学的検査などを行ったものを対象とした。死亡児の妊娠、分娩、病歴、生前の健康状態等の情報は、著者らの提言に基づく調査票と母子手帳を用い、できるだけ両親に直接インタビューして死亡児の情報を補った。死亡現場や異常発見現場の調査は警察の捜査記録や現場写真を参考とし、不十分な点があれば指示して再度調査を依

頼した。又、救急病院搬入後救急処置が行われた場合は死亡児の診療録などの臨床記録も参考にした。なお必要に応じて、異常発見時の体位がうつ伏せであった群をうつ伏せ群、あお向けをあお向け群。また、窒息死を窒息死群、窒息死以外の死因を非窒息死群と呼ぶことにする。

C. 調査結果

1. 対象例の概要

窒息死 45 例の月齢別分布では（表 1）、2 ヶ月児が 13 例（28.9%）と最も多く、次いで 3 ヶ月児及び 4 ヶ月児の各 6 例（13.3%）であった。生後 6 ヶ月以内が 90%以上を占めていた。窒息死及び非窒息死を月齢別に比較すると、2 ヶ月児、4 ヶ月児及び 6 ヶ月児で窒息死の方が多かった。

生後 7 日以上 1 ヶ月未満の症例は 3 例（6.7%）であった。性別分布では（表 2）、男児が 29 例（64.4%）を占め、男女比は 1.8:1 であった。うつ伏せ群、あお向け群の間で出生月及び死亡月に著しい傾向はみられなかった。

2. 妊娠・分娩時の異常（表 2）

窒息死 45 例中 8 例が帝王切開で出生していた。帝王切開で出産した中で、早産、切迫仮死及び低体重が各 1 例ずつ認められた。生下時体重 2500g 以下が 2 例、3500g 以上が 2 例であり、いずれも非窒息群より少なかった。母親の出産年齢は 20 歳未満が 2 例、35 歳以上が 6 例であった。

3. 発育

Kaup 指数が 13 以下のものがうつ伏せ群に 2 例、あお向け群に 2 例認められ、残りは発育に問題はなかった。発達に特記すべき異常を指摘されていた症例は認められなかった。栄養は混

合と人工栄養がそれぞれ 20 例（44.4%）で母乳栄養は 5 例のみであった。

4. 既往症・生前の健康状態

1) 既往歴は 6 例に認められ、気管支喘息と未熟が各 2 例、アトピー性皮膚炎と神経疾患が各 1 例であった。

2) 生前の健康状態は風邪症状が 6 例（13.3%）に認められ、このうち 5 例がうつ伏せ群であった。

5. 死亡時の状況

1) 異常発見の場所と状態

45 例中 40 例が自宅で異常が発生しており、残りは託児所、病院、乳児院、乗用車内、親戚宅が各 1 例であった。発見時の状態は、28 例（62.2%）が心肺停止状態（CPA）であり、残りが死亡状態であった。

2) 寝具

布団、特に大人用布団が 21 例（46.7%）と最も多く、次いでベビーベッド 19 例、大人用ベッド 3 例の順であった。残りはソファー、小児用布団などであった。タオルを敷く、あるいは添い寝の際大人用枕を使用していた例が少なからず認められた。

うつ伏せ群と寝具との関係では、27 例中 13 例（48.1%）が大人用布団であり、このうち 8 例（61.5%）は仰向けに寝かせたがうつ伏せ体位で発見されていた。これに対しベビーベッドではうつ伏せ群が 10 例（37.0%）であり、このうち 7 例（36.4%）が仰向けに寝かされ寝返り等でうつ伏せになっていた（あお向け→うつ伏せ）。

6. 死亡時の状況

1) 発見時の体位

異常発見時の体位はうつ伏せ群が 27 例、あお向け群が 15 例、その他（横向きなど、以下

その他)が3例であった(表2)。うつ伏せ群27例中20例(74.1%)は顔面が真下、あるいはほぼ真下を向いていた(以下 facedown)。日常の睡眠体位と発見時の体位との関係であるが(表3)、あお向け→うつ伏せは45例中15例(33.3%)に認められた。

2) 添い寝の実態(表2)

あお向け群15例中8例(53.3%)、うつ伏せ群27例中5例(18.5%)、その他3例中2例、合計15例に添い寝がみられた。添い寝していた人の約半数である7例が母親であり、授乳中に寝込んだ例が4例あった。次いで多いのは父、兄弟等、両親の真中でいわゆる「川の字」の順であった。発見時うつ伏せ5例中4例はあお向け→うつ伏せであった。発見時の状態であるが、発見者や家族の説明から、添い寝者、あるいはその身体の一部が死亡者に覆い被さっていたのが12例(80%)、facedownが3例であった。

3) 鼻口閉塞(表2)

窒息死の診断の根拠となっていることもあって、鼻口閉塞は45例中37例(82.2%)に認められ、うつ伏せ群27例全例で認められた。あお向け群15例中8例(53.3%)、その他3例中2例であった。うつ伏せ群で鼻口閉塞が認められた27例の寝具別分布では、和式大人用布団13例(48.1%)、ベビーベッド10例(37.0%)、大人用ベッド2例の順であった。

4) 吐乳吸引

ここでの吐乳吸引は発見場所に吐乳があった場合のみならず、解剖検査で気道内に吐乳の吸引が認められた場合も含まれている。吐乳吸引は15例(33.3%)に認められ、発見時の体位との間に著しい傾向は認められなかった(表2)。このうち吐乳吸引が死因と判断されたのは

4例(8.9%)にすぎず、いずれもあお向けで1例は蘇生術で多量の吐乳が吸引された。

6. 窒息の原死因

45例中32例が鼻口閉塞と診断され、発見時の体位との関係ではうつ伏せ群が26例(81.3%)、あお向け群が5例(15.6%)、その他が1例であった。次いで胸部圧迫6例、吐乳吸引4例の順であった。

窒息死45例中6例(13.3%)が遷延性窒息であった。ここでの遷延性窒息とはCPAOAであったが蘇生し、その後低酸素性脳症で意識を回復することなく死亡した症例をいう。うつ伏せ群が4例、あお向け群が2例であり、うつ伏せ群のうち3例は大人用布団でfacedownで発見され(1例は頭の上に1.8kgの布団がのっていた)、1例はベビーベッドの横に畳んで置いてあった布団の間に顔面を突っ込んでいた(wedging)。あお向けの1例は母親が発作的に大人用枕を死亡児の顔面に押し当て、その後15分位放置した例、もう一例は救急処置で多量の吐乳が気道から吸引され、臨床的に吐乳吸引による窒息と診断された例である。

7. 機械的窒息死の原因

吐乳吸引を除く機械的窒息死41例について原因を表4にまとめた。うつ伏せによるfacedownが20例(48.8%)と半数近くを占め、次いで添い寝による覆い被さり(overlain)が12例(29.3%)、顔面狭圧(wedging)が4例(9.8%)の順であった。他殺以外では四つ折りにした大人用布団3枚の下敷きになった例、入浴中浴槽内に落として溺死した例が1例ずつ認められた。

8. 死因の種類

死体検案書の「死因の種類」別分布では、「6 窒息」が41例(91.1%)、「11 不詳の外因死」

が2例, 「4 溺水」「10 他殺」が各1例であった。

9. 溢血点

45例中, 溢血点の認められた部位及び分布(発現率)は, 頭皮下5例(11.1%), 眼瞼結膜下10例(22.2%), 口腔粘膜下1例(2.2%), 胸腺被膜下38例(84.4%), 肺肋膜下41例(91.1%), 心外膜下39例(86.7%), 腎盂粘膜下3例(6.7%)であった。鼻口閉塞32例に限ると, 頭皮下3例(9.4%), 眼瞼結膜下6例(18.8%), 口腔粘膜下0例, 胸腺被膜下29例(90.6%), 肺肋膜下31例(96.9%), 心外膜下30例(93.8%), 腎盂粘膜下3例(9.4%)であった。

D. 考察

当教室で法医解剖, 主として承諾解剖された乳幼児急死例のうち著者らの提言[2]に従って死亡児の情報が収集された109例の中から窒息死と診断された45例を分析した。本研究の対象は法医解剖例であり, 更に担当地域での剖検率は監察医制度非施行地域で特に高くないので, かなりの偏りがあることは避けられない。一方では, 家庭内での死亡例が多く, 両親をはじめ家族はなぜ死亡したか原因をはっきりさせたいと願っているので, 発見時の状況等死亡児の情報収集には協力的である点はアドバンテージといえる。

死因の診断には積極的な診断根拠に基づいてなされる場合とこれがないために除外診断によらざるを得ない場合があり, この点は臨床医学における疾病や病態診断の場合と同様である。しばしば問題となるSIDSはその定義から除外診断であって, 現在のところ積極的診断根拠がないためにやむなく診断されるべき便

宜的死因名といえる。乳幼児急死例における積極的診断根拠には単に剖検所見のみならず, 死亡児の生前の健康状態や死亡時の状況なども含まれる事を銘記すべきである。

わが国の死因統計をみても, 成人, 乳幼児を問わず, また事故, 殺人(児)を問わず, 窒息死の頻度は決して少なくない。乳幼児急死の死因を歴史的にみても, 前世紀中頃までは窒息死が主体であった。乳幼児急死の全てが窒息死では説明できない事から乳幼児急死の科学的な死因究明が始まり, その経過の中でどうしても死因が説明できない一群に対して便宜的にSIDSと呼ぶことが国際会議で提言された。この事はSIDSが登場しても窒息死する乳幼児がいなくなった事を意味する訳ではない。今回の分析は乳幼児の窒息死の実態を知るうえで有用と思われる。

今回の窒息死の対象例は45例で決して多くはないが, 剖検所見のみならず, 妊娠, 分娩, 既往歴, 発育, 生前の健康状態, 死亡時の状況など死亡児の情報が収集された症例である。今回の分析で注目される点をまとめると以下のようなものである。

1. 窒息死の発生日齢は2-4ヶ月児で55.6%と半数を越え, 6ヶ月以内が90%以上を占めていた。あお向け群は40%であった。
2. 発見時の体位は60%がうつ伏せで, 全例facedownであった。このうち半数以上があお向けに寝かされたがうつ伏せで発見された。
3. 寝具は大人用布団が約47%であり, ベビーベッドは42%であった。
4. うつ伏せ群の48%が大人用布団に寝かされ, このうち62%はあお向け→うつ伏せの体位変換をしていた。

5. あお向けに寝かせた 33 例中 15 例(45.5%)がうつ伏せで発見された。
6. 添い寝は 33%に認められ、うつ伏せ群の 19%、あお向け群の 53%を占めていた。添い寝者は 母親が半数を占め、授乳中寝込んで覆い被さがり 4 例あった。
7. 発見時の鼻口閉塞は 82%に認められ、うつ伏せ群では facedown が全例に認められた。
8. 吐乳吸引は 33%にみられ、うつ伏せ群、あお向け群の間で著しい傾向はなかった。
9. 原死因分布では鼻口閉塞が 71%と多く、このうちうつ伏せ群が 81%を占めていた。次いで胸部圧迫、吐乳吸引の順であった。遷延性窒息が 6 例認められた。
10. 機械的窒息の原因は facedown が 49%、覆い被さがりが 29%、顔面狭圧が 10%であった。
11. 眼瞼眼球結膜下溢血点は鼻口閉塞でも 20%弱にしか認められなかった。

これらの結果は、窒息死は大人用布団、うつ伏せ寝（寝返りによるものも含む）、鼻口閉塞、facedown、添い寝、吐乳、身体状況などの要因が組み合わさって発生していることを示唆している。表 5 に窒息死（吐乳吸引を除く）と診断された例について主な項目の有無をまとめて示した。この表からも窒息死と診断された例ではこれらの要因がいくつか合わさって複合的に発生することがわかる。

アメリカの NICHD では SIDS をなくす計画の中で、25-50%の乳幼児が facedown を伴ううつ伏せで窒息や高体温で死亡している、柔らかい寝具にうつ伏せに寝かせるのは危険である、疫学的には SIDS が 0.7/1,000 出生児に対し窒息死は 0.1-0.5/1,000 と SIDS より少し少ない程度である、大人用ベッドやソファにうつ伏せ

に寝かせるのは危険であるなどと記載している [17]。また、普段あお向けに寝ている乳幼児が寝返りやうつ伏せ寝させられて、突然うつ伏せになると facedown による鼻口閉塞や再呼吸を避けることが出来ないから死亡しやすいとも記載している。さらに Drago らは乳幼児の機械的窒息死 2178 例を分析し、その原因として顔面狭圧 (wedging) 40.4%、鼻口閉塞 23.5%、覆い被さがり (overlain) 8.3%を上位三つとして報告している [16]。

わが国とアメリカでは育児環境に違いがあることを差し引いても、これらの記載は、分布の違いはあるものの、今回の分析結果の傾向と大きな違いはなさそうである。

乳幼児の窒息死の診断に消極的であったり、成人とは異なった特別の熱心さで窒息死を否定する立場からは今回のわれわれの窒息死の診断も否定され、SIDS と診断されるかも知れない。このような混乱を避けるためには、死因論について共通の認識をもつ必要がある。

乳幼児急死の死因診断は死亡児の尊厳や関係者の権利と密接に関係するので、常に法医学的問題、即ち社会的、法的問題を内包している。法医学の主たる領域は thanatology であり、中でも死因と死因の種類診断は法医学の最も重要な課題である。法医学的死因診断の基本は、臨床診断における病名診断と同様に、積極的な診断根拠と除外診断である。このためには、医学的根拠とともに信頼できる（客観的）状況証拠（発見時や死亡時の状況や死亡者の病歴など）の両者を総合的に検討する必要がある。特に病死か、外因死かの鑑別について、解剖所見のみで判定できない症例は法医学の領域では日常的に経験している。人が死亡するためには個体の側にのみ原因のある場合、外因による場

合、あるいは両者の競合（複合的関与）による場合があり、特に外因の関与については解剖所見のみから判断できないことが多い。窒息死に限らず法医学的診断のためには、死亡現場や異常発見時の状況の調査が重要視されている。この点に関しては国際的にも強調されている。

ところが、状況証拠は伝聞であり、故意に真実が語られていないこともあるから信頼できない、あるいは死体しか判断資料として与えられていないなどの理由から、剖検所見のみで死因を診断すべきであるとの意見がある。一方で、異常発見時の状態がわかっても死へのプロセスを説明することは不可能である、あるいは発見時の状態、あるいは睡眠時の体位変換は死亡の原因か結果かわからないとの意見もある。これらの意見に従えば、今回の窒息死のほとんどは否定され、SIDS と診断しなければならない。SIDS 診断には都合がよいかもかもしれないが、この考えに従えば、日常の法医鑑定ほとんどが死因判定不能となり、法医学的判断の否定、更には法医学の自己否定でもある。われわれに求められているのはこのような意見を肯定することではなく、解剖の精度の向上とともに客観的状況証拠が得られるシステムの構築に努力すべきであると思われる。

E. まとめ

以上、当教室の乳幼児急死剖検例 109 例から窒息死 45 例を抽出しその実態を紹介した。著者らの最大の目的は乳幼児急死の予防にある。今回の結果からも明らかなように、乳幼児急死のうち窒息死はいくつかの要因が複合的に作用して発生しているようであるが、特に大人の布団でのうつ伏せ寝と添い寝が重要な因子と思われる。「うつ伏せ寝をやめよう」キャンペー

ンに、歴史的にも問題とされてきた「添い寝もやめよう」を加えて徹底し、一人でも乳幼児が死なないように努力すべきと思われる。

F. 文献

1. 高津光洋, 三澤章吾, 吉岡尚文, 中園一郎, 佐藤喜宣, 栗原克由, 西克治, 前田均, 倉田毅. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の法医病理学的原則に関する提言. 日法医誌 2000 ; 54 : 247-55.
2. 高津光洋, 吉岡尚文, 中園一郎, 前田均, 佐藤喜宣, 西克治, 福永龍繁. 「乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の法医病理学的原則に関する提言」補遺, 2005 年度改訂版. 文科省科研費「乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断に関する提言の検証と病理学的基準の構築」研究成果報告書. 2004. 17-34.
3. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human development. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 677-84.
4. 高津光洋. 乳幼児突然死. 救急医学 1994 : 18 ; 159-65.
5. 高津光洋. 突然死-法医病理学的視点から-. 日法医誌 1995 : 49 ; 432-46.
6. 高津光洋. 小児救急医療と法医学. 小児外科 2000 ; 32 : 483-7.
7. Meadow R. Unnatural sudden infant death. *Arch Dis Child* 1999; 80: 7-14.
8. Drago DA, Dannenberg AL. Infant mechanical suffocation deaths in the United States, 1980-1997. *Pediatrics* 1999; 103: 1-8.

9. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Targeting Sudden Infant Death Syndrome (SIDS): A Strategic Plan. 2001;14-15.
10. Krous HF, et al.. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. Pediatrics 2004;114:234-8.
11. Byard RW, Krous HF. Diagnostic and medicolegal problems with sudden infant death syndrome. In: Forensic Pathology Reviews. Vol. 1. Tsokos M (ed.) Humana Press, Totowa, 2004; pp. 189-98.

新生児・乳幼児の突然死の診断に関する病態生理行動学的研究

分担研究者 戸苅 創（名古屋市立大学大学院医学研究科先天異常・新生児・小児医学分野）

研究協力者 加藤稲子（名古屋市立大学大学院医学研究科先天異常・新生児・小児医学分野）

研究要旨：乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態として脳幹部機能異常に起因する呼吸パターンの異常、化学受容器の感受性低下、自律神経機能異常などが指摘されており、これに覚醒反応の欠如、中枢神経抑制などが作用して無呼吸が遷延し SIDS が発症するのではないかと考えられている。SIDS 例では睡眠中の閉塞性無呼吸の頻度が高く、持続時間が長いことが報告されており、その原因として睡眠中の覚醒反応の異常が示唆されている。睡眠中の覚醒反応については皮質下（脳幹部）に限局するタイプ（Subcortical Activation）と皮質下から起こり皮質へ到達するタイプ（Cortical Arousal）に分類されている。ブリュッセル自由大学附属小児病院との共同研究により、SIDS 例と健康乳児例における覚醒反応の発現頻度について検討した結果、SIDS 例では覚醒反応の発現過程に異常があることが明らかになった。今回は SIDS リスク因子であるうつぶせ寝と覚醒反応の関連などについて検討した。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態として覚醒反応の異常あるいは欠如が示唆されている。ポリグラフ検査を用いた生理学的検討から SIDS 死亡例と健康乳児例で覚醒反応の発現過程を検討した結果、SIDS 例では健康乳児例に比較して Cortical Arousal の頻度が有意に低く、Subcortical Activation の頻度が有意に高かった。また Subcortical Activation の持続時間は

SIDS 例で有意に長いという特徴が認められた。今回は SIDS リスク因子であるうつぶせ寝で覚醒反応の発現にどのような特徴があるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ブリュッセル自由大学附属小児病院との共同研究にて、同病院においてポリグラフ検査を受けた乳児の中から、年齢、性別、在胎週数、出生体重、喫

煙の有無を一致させたうつぶせ寝12例、あおむけ寝12例で覚醒反応の発現について比較検討した。(表1) 覚醒反応の判定は、ポリグラフデータから呼吸・心拍数の変化および体動を認めるが、脳波上に変化のないものを Subcortical Activation、呼吸・心拍数の変化および体動に加え、脳波上に変化を認めるものを Cortical Arousal に分類し検討を行った。

C. 研究成果

Cortical Arousal および Subcortical Activation の頻度を表2に示す。全睡眠時間でみると Cortical Arousal および Subcortical Activation はうつぶせとあおむけで有意差は認めなかった。REM sleep では Cortical Arousal はあおむけで有意に頻度が高かったが、Subcortical Activation はあおむけとうつぶせで有意差は認めなかった。NREM sleep では Cortical Arousal も Subcortical Activation もあおむけとうつぶせで有意差は認めなかった。

D. 考察

SIDS 例と健康乳児の比較において SIDS 例では Cortical Arousal の頻度が低く、Subcortical Activation の頻度が高かったこと、Subcortical Activation の持続時間が長いという特徴を認めた。したがって、SIDS 例では覚醒反応の発

現頻度が低く、さらに覚醒反応が皮質下(脳幹部)で起こるものの皮質にまで到達しない可能性を報告した。今回、うつぶせ寝とあおむけ寝において覚醒反応の発現過程を検討した結果、うつぶせでは REM 睡眠期において Cortical Arousal の頻度が低かったものの、SIDS 例で認められたような Subcortical Activation の増加は認めなかった。これまでに SIDS の病態と関連して、病理組織学的研究から脳幹部のグリオーシス、低形成、apoptosis などが報告されており、またノルアドレナリン、セロトニン、ドパミン、コリン、ヒスタミンなどの神経伝達物質およびレセプターの機能異常なども示唆されており、これらの異常が覚醒反応異常に関与することが示唆されている。また、妊娠中の喫煙(ニコチン暴露)によっても覚醒反応が減弱することが報告されている。このような変化が乳児における覚醒反応の発達異常あるいは機能異常を引き起こし、SIDS を発症する可能性が考えられている。

今回の検討からうつぶせ寝だけでは SIDS 例で認められたような覚醒反応の特徴は認めなかったことから、SIDS 発症には何らかの中枢神経系異常あるいは自己蘇生メカニズムの異常が原因として存在している可能性が示唆された。

E. 参考文献

1. Hunt CE, Brouillette RT. 1987 Sudden infant death syndrome: 1987 perspective. *J Pediatr.* 110:669-678

2. McNamara F, Wulbrand H, Thach BT. 1998. Characteristics of the infant arousal response. *J. Appl. Physiol.* 85:2314-2321.

3. McNamara F, Lijowska A, Thach BT. 2002 Spontaneous arousal activity in infants during NREM and REM sleep. *J Physiol* 538.1:263-269

4. Kato I, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A. 2001. Developmental characteristics of apnea in infants who succumb to sudden infant death syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164:1464-1469.

5. Franco P, Groswasser J, Hassid S, Lanquart JP, Scaillet S, Kahn A. 1999. Prenatal exposure to cigarettes is associated with decreased arousal propensity in infants. *J. Pediatr.* 135:34-8.

6. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A. 2003. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1298-1303

F. 研究発表

1. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A. 2003. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1298-1303

表 1

対 象

	うつぶせ	あおむけ	p
症例数 (女児/男児)	12 (5/7)	12 (5/7)	
生後週数 (検査時)	11.3(9.7-19.3)	10.9(10.0-18.8)	NS
出生体重	3665(3200-4500)	3450(2470-4020)	NS
在胎週数	40(38-41)	39(38-41)	NS
睡眠持続時間 (分)	430.7(371.5-539.0)	390.0(341.0-485.5)	NS
Sleep Stage(%)			
REM sleep	56.1(47.7-65.6)	53.7(35.2-63.6)	NS
Non-REM sleep	43.9(34.3-51.0)	46.3(36.4-64.8)	NS

表2

うつぶせとあおむけにおける覚醒反応の頻度 (/hr sleep)

	うつぶせ	あおむけ	p
Total sleep			
Cortical Arousal	9.9(4.1-15.2)	14.0(7.9-18.4)	NS
Subcortical Activation	2.2(0.8-4.5)	2.2(1.0-6.7)	NS
REM sleep			
Cortical Arousal	15.2(6.4-25.6)	23.0(11.3-33.0)	0.04
Subcortical Activation	1.9(0.3-5.3)	2.8(0.4-6.1)	NS
Non-REM sleep			
Cortical Arousal	3.1(0.4-5.8)	3.2(1.3-8.5)	NS
Subcortical Activation	2.4(0.3-4.8)	1.9(0-8.5)	NS

厚生労働研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

「新生児・乳幼児の突然死症例の診断に関する臨床病理学的研究」
乳幼児突然死症候群（SIDS）と脳幹部虚血障害との関連について
-免疫組織学的検討-

分担研究者：中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力書：木本哲人（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

伊野由季子（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

目的

乳幼児突然死症候群（SIDS）は原因不明の疾病であるが、疫学的調査の結果から、うつ伏せ寝が危険因子の一つとされている。また、うつ伏せ寝との関連で、椎骨動脈の閉塞による脳幹部の hypoxia が SIDS の発症に関与しているとの仮説が近年報告されている¹⁾。そこで我々は、SIDS と脳幹部虚血障害との関連を検索するため、脳幹（延髄）神経細胞での hypoxia 及び apoptosis 関連蛋白の発現変化について免疫組織学的検討を行った。

方法

乳幼児突然死 13 例（SIDS 8 例）と対照 5 例の剖検例の延髄のホルマリン固定パラフィン切片を作成し、hypoxia 関連蛋白（HIF-1 α 、VEGF、Caspase3、Caspase8、MAP2）及び apoptosis 関連蛋白（p53、Bax、ssDNA）の免疫染色

を行った。

結果

HIF-1 α 、VEGF、Caspase3、Caspase8、p53、Bax、ssDNA は突然死例の多くで強陽性となり、対照例と比較して有意差が認められた。MAP2 は虚血特異的に染色性が消失する蛋白であるが²⁾、突然死例でも染色性が著明に消失している症例が多数認められた（図 1、2、3）。一方、SIDS と既知の疾患による突然死との比較では hypoxia 及び apoptosis 関連蛋白の発現に明らかな差は認められなかった（表 1）。

考察

今回の免疫組織学的検討で、突然死と脳虚血障害との関連が示唆されたものの、SIDS に特異的な結果は得られず SIDS と脳幹部虚血障害との直接的な関連性は評価できなかった。しかし、脳虚血の原因となるような基礎疾患

や解剖所見がほとんど認められない SIDS の延髄神経細胞で hypoxia 及び apoptosis 関連蛋白の発現変化が認められ、脳虚血障害の存在が示唆されたことは、SIDS の病態を解明するうえで重要な病理所見の一つとなる可能性が考えられた。

文献

- 1) Roger P et al. Vertebral artery compression resulting from head movement: a possible cause of sudden infant death syndrome, Pediatrics ; 103; 460-468 1999
- 2) Victor A et al. Quantitative analysis of MAP2 immunoreactivity in human neocortex of three patient surviving after brain ischemia, Neurochem. Res:28;373-378 2003

表-1 各症例の免疫染色の結果

	Age	Comment	HIF1- α	VEGF	HIF1- α	casp3	casp8	MAP2	p 53	Bax	ssDNA
1	3M	I型	+++	+++	+++	++	++	Low	+++	+++	+
2	3M	I型	++	++	++	++	+++	Low	+++	+	++
3	6M	I型	+++	+++	+++	++	+++	Low	+++	+++	+++
4	6M	I型	++	++	++	+	++	High	+++	+++	+++
5	11M	I型	+++	+++	+++	++	+++	Low	+++	+++	+++
6	1M	II型	+	+	+	-	-	High	-	-	-
7	2M	II型	-	+	-	+	++	High	-	+	-
8	3M	II型	+++	+++	+++	+	+	Low	+++	+++	+++
9	2M	III型	+	++	+	-	++	Low	++	+++	++
10	3M	III型	-	+++	-	++	+++	Low	+++	+++	+++
11	6M	III型	+++	+++	+++	+++	+++	High	+++	+++	+++
12	6M	III型	++	++	++	+	+++	Low	+++	+++	+++
13	11M	IV型	+++	+++	+++	-	+++	High	-	-	++
14	1M>	先天奇形	+	-	+	-	-	High	-	-	+
15	1M>	肺出血	+	+	+	+	+	Low	-	+	++
16	2M	心筋炎	++	++	++	+	+	High	-	-	-
17	3M	先天奇形	+	++	+	+	++	High	-	+	-
18	4M	筋疾患	++	-	++	-	+	Low	-	-	-

SIDS

control

HIF1- α

HIF1- α

VEGF

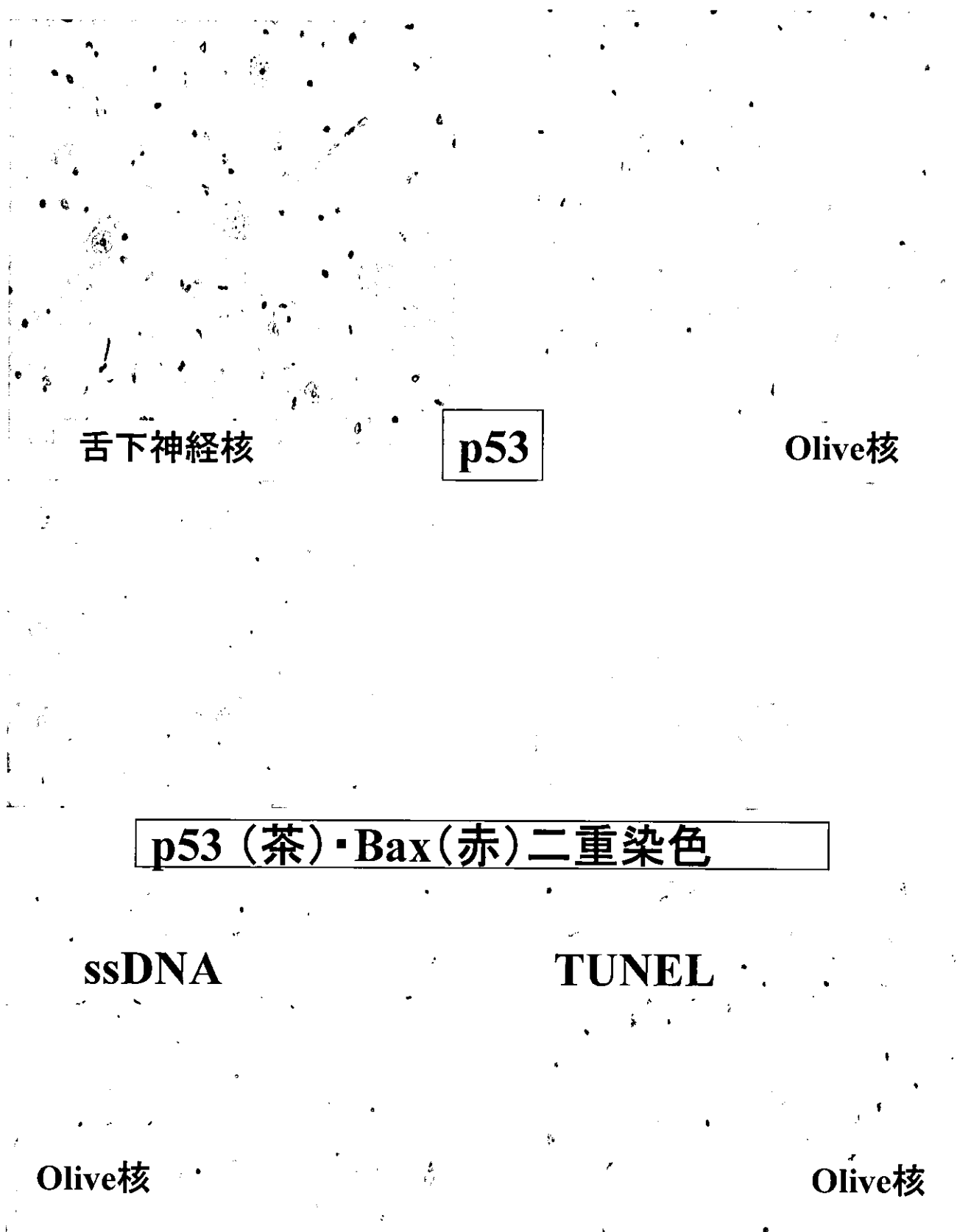
VEGF

Bax

图-1

Bax

SIDSにおけるapoptosis関連蛋白の発現



舌下神経核

p53

Olive核

p53 (茶)・Bax(赤)二重染色

ssDNA

TUNEL

Olive核

Olive核

図-2

Apoptosis

SIDS

control

MAP2

MAP2

caspase3

caspase3

caspase8

☒-3

caspase8