【238】

氏　名（本籍）	相田久美（栃木県）（あいたくみ）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 2678 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	乳幼児突然死症候群における肺神経内分泌細胞の分布に関する研究 —発育およびウィルス感染症との関連について—
主　査	筑波大学教授　医学博士　中谷陽二
副　査	筑波大学教授　医学博士　戸村成男
副　査	筑波大学助教授　医学博士　大塚盛男
副　査	筑波大学助教授　医学博士　柴崎正修

論文の内容の要旨

（目的）

乳児の主な死亡原因の一つである乳幼児突然死症候群（sudden infant death syndrome：SIDS）の病因・病態に関して，近年，呼吸中枢の未熟性や機能障害による睡眠時の呼吸調節障害が考えられてきた。一方，末梢気道の機能調節に注目し，肺神経内分泌細胞（pulmonary neuroendocrine cells：PNEC）の過形成あるいは分布の異常，機能異常を指摘する報告がある。さらに，呼吸調節障害に影響を及ぼす因子として，ウイルス感染症をはじめとする気道感染症についての検討もなされている。本研究は，剖検例を対象とし，SIDS群と対象乳児におけるPNECの分布の差異を発育段階および気管支部位を考慮に入れて検討すること，SIDS群におけるウイルス感染の有無を検索することを目的とした。

（対象と方法）

1980年から1999年までに行われた胎児剖検例25例および乳児剖検例40例（SIDS23例，対象17例）を対象とした。chromogranin A（CGA）をマーカーとするPNECの免疫組織染色を施行し，胎児肺における週齢に伴うPNEC分布密度の計測，SIDS群と対照群のPNEC分布密度の比較を行った。また，SIDS群と対照群のPNEC分布の差異と下気道のウイルス感染の関連を検索するため，それぞれの群の各症例についてパラフィン包埋切片を作製し，PCR法を用いてadenovirus，cytomegalovirus，herpes simplex virusのウイルスDNAの検出を試みた。

（結果）

胎児姉のPNEC分布密度はsaccular stage初期に急激に上昇した。出生後1か月でのPNEC密度をsaccular stageと比較すると，対照群ではやや低下しているのに対し，SIDS群ではやや高い値を示した。出生後1～3か月では，SIDS群のPNEC密度は対照群と比較して著しく高い値を示した。気管支のサイズごとに検討すると，直径100～150μm以下の細い気管支では月齢が進んでもPNEC密度はわずかしか低下しないことが明らかになった。太い気管支では，対照群では発育にともなってPNEC密度が著明に低下したのに対して，SIDSでは出生後1年近くになっても高値のままであった。

SIDS群および対照群のいずれの症例のパラフィン包埋切片からもウイルスDNAは検出されなかった。またいず

れの群においても，間質性肺炎像や細胞内封入体など，ウイルス感染を疑わせる組織学的所見は認められなかった。

（考察）

胎児期から生後１年までのPNEC分布密度の変化を連続的に見ると，PNECの高値の持続する時期が肺胞などのガス交換領域が発達する時期と一致し，PNECが胎児肺・乳児肺の発育・成熟に関与することが示唆された。出生後１～３か月でのSIDS群のPNEC分布密度が対照群と比較して著明な高値を示したことにより，SIDSでは呼吸器官の外部環境への適応過程に異常のあることが示唆された。このSIDSにおけるPNEC分布密度の高値は退縮不全によって生じていると推定され，それが肺の末梢神経の成熟に障害を来したり，生理活性物質の分泌によって換気や血流に影響を及ぼし，慢性の低酸素状態を引き起こすことによって，呼吸中枢の機能異常の一因となる可能性が示された。従って，乳幼児の突然死に際して，その他の病理組織学的所見や死亡状況の情報の検討に加えて，PNEC分布密度を計測することがSIDSの診断の一助になり得ると考えられた。

パラフィン包埋切片からPCRによってウイルスDNAが検出されなかったこと，ウイルス感染を疑わせる組織学的所見が認められなかったことから，末梢気道にウイルス感染が存在し，PNEC分布密度に直接の影響を与えた可能性は低いと考えられた。しかし今回使用したサンプルはRNAウイルスを検出できないパラフィン包埋切片であり，より頻度の高い乳児の気道感染症の原因であるrespiratory syncytical virus等のRNAウイルスの検出のためには解剖時の凍結標本採取等を行う必要があると考えられた。

審査の結果の要旨

本研究は，完全に解明されていないSIDSの病因・病態を末梢気道のPNEC密度およびウイルス感染に注目して検討したものである。その結果，SIDSでは太い気管支のPNEC密度が月齢が進んでも低下しないことが明らかにされ，PNECの退縮不全が慢性の低酸素状態を引き起こすことによって呼吸中枢の機能障害の一因となる可能性が示唆された。本研究は，SIDSにおけるPNEC密度を発育段階および気管支部位との関連ではじめて詳細に検討したもので，学位論文として十分な内容をもつと判断される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。