

を賦活化している可能性が示唆された。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、そこから循環系へ自律神経活動が伝えら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(3)。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(4)。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(5)。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(6)。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(7)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(7)。また、フラクタル成分から求めたスペクトル指数である β 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きと言える。今回の検討からは日齢1の新生児においてNNS負荷により安静覚醒時よりも交感神経系の賦活化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が、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、今後のPacifierを用いた負荷による研究を評価していく必要がある。

E. 結論：

特殊な Suckometer の機能を兼ね備えた Pacifier を作成し、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、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し、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) 竹内治恵、加藤稲子、戸苺 創：乳幼児突然死症候群の病因と病態、小児看護、22:51-54,1999
 - (2) 戸苺 創、加藤稲子、斉藤紀子、竹内治恵、宮口英樹：乳幼児突然死症候群：小児の呼吸生理からみた発症病態、法医病理. 5:70-74, 1999
 - (3) 加藤稲子、戸苺 創：乳幼児突然死症候群 (SIDS) の臨床、病理と臨床、17: 353-357, 1999
 - (4) 戸苺 創：SIDS と睡眠時体位、小児耳鼻咽喉科。20:13-17, 1999
 - (5) 加藤稲子、斉藤紀子、戸苺 創：SIDS ハイリスク児：スクリーニングとモニタリング、Eden Trace II によるスクリーニング、12: 15-22, 1999
 - (6) 戸苺 創：ミステリアスな病気：乳幼児突然死症候群 (SIDS)、Emergency、巻頭言、12:1, 1999
 - (7) 宮口英樹、加藤稲子、戸苺 創：SIDS リスク児に対するホームモニタリング、春季増刊、132-1140,1999
 - (8) 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
 - (9) 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
- ### 2. 学会発表
- (1) 加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹、戸苺 創：小児における呼吸モニタリングデータの保存と解析利用。臨床モニター学会。平成 11 年 4 月。東京。
 - (2) 加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹、戸苺 創：SIDS ハイリスク児のスクリーニング/モニタリングシステムはかくあるべき。第 2 回新生児呼吸療法・モニタリングフォー

ラム。平成 12 年 1 月。長野。

(3) 斉藤紀子、加藤稲子、戸苺 創、早野順一郎：新生児の自律神経機能の検討～Non-nutritive sucking と心拍変動～。第 6 回日本 SIDS 学会。平成 12 年 2 月。東京。

G. 知的所有権の取得状況

特になし

文献

1. Klonoff-Cohen HS, Edelstain SL. A case-control study of routine and death scene sleep position and sudden infant death syndrome in Southern California. JAMA 273:790-4, 1995
2. 田中哲郎 他。乳幼児突然死症候群の育児環境因子に関する研究—保健婦による聞き取り調査結果。平成 9 年度厚生省心身障害研究 乳幼児死亡の防止に関する研究。35-56、1998
3. Takashima S, et al. Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. Neuropediatrics 16:76-79. 1985
4. Takashima S, et al. Delayed dendritic development of catechoramnergic neurons in the ventrolateral medulle of sudden infant death syndrome. Neuropediatrics 22:97-99, 1991
5. 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
6. Patzak A, et al. Development of heart rate power spectra reveals neonatal perculiaritires of cardiorespiratory control. Am J Physiol 271:R1025-1035, 1996.
7. 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.

図1 Non-nutritive sucking 時 (NNS)および安静覚醒時 (Cont)におけるRR 間隔(RRI)、sucking 圧(Pres)、呼吸曲線(Resp)

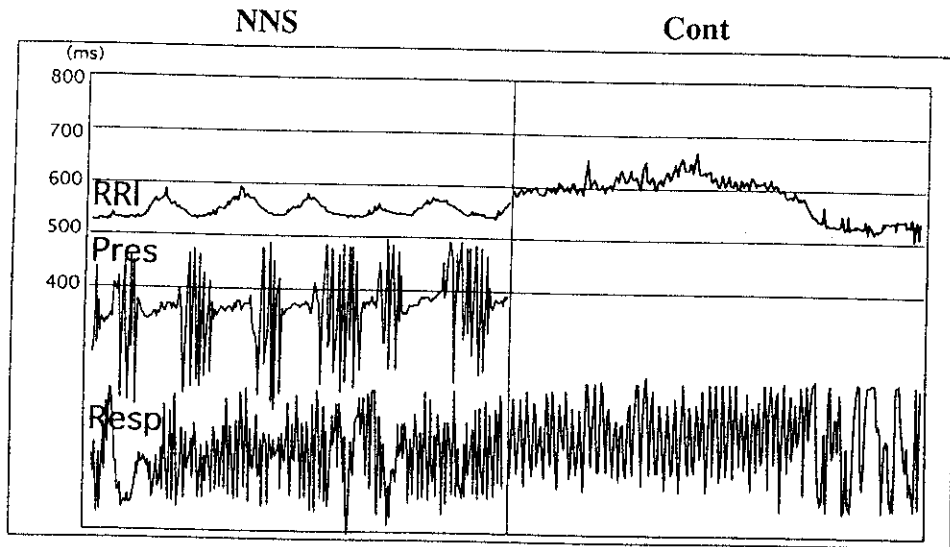
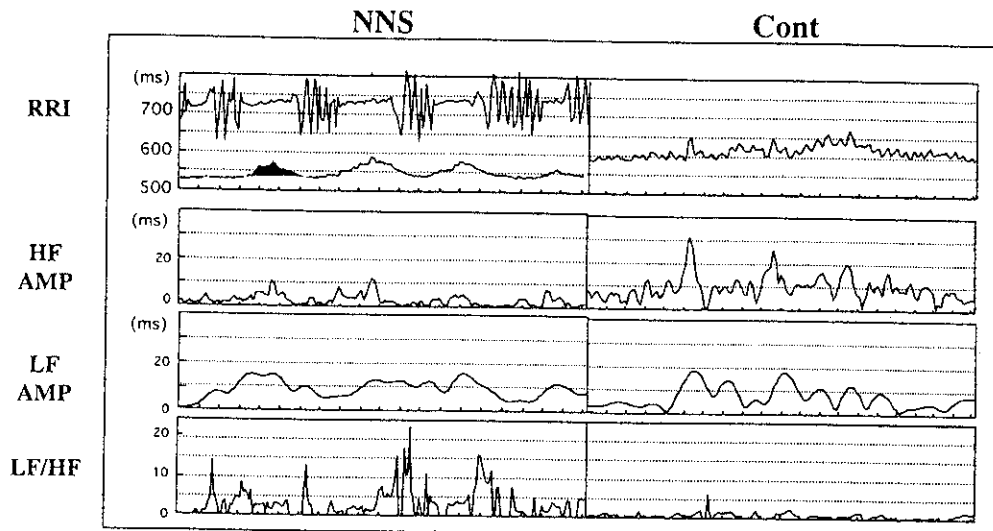


図2 Complex Demodulation 解析の結果



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睡眠時体位の関係

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 バ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 を用いた生理学的解析がなされた。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 に生理学解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。生理学的解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。生理学的データと病理学的データを症例毎にリンケージさせ、各々の生理学的データを従属変数とし、各々の病理学的データおよびうつぶせ寝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、うつぶせ寝は閉塞性無呼吸の長さと同中枢性無呼吸の頻度に有意に影響すること、うつぶせ寝と同脳背側縫線核の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に有意に影響すること($P<0.01$)が示された。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の背景即ち覚醒経路の低酸素負荷に対する fragility を、間接的に反映し描写したものとみなすことができる。

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、生理学的解析結果と病理学的解析結果とを症例毎にリンケージし、これまでの SIDS に関する疫学的研究成果を反映させた、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。生理学的及び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解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、今回は更にうつぶせ寝であったかなかったかという視点から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うつぶせ寝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うつぶせ寝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、うつぶせ寝は閉塞性無呼吸の長さと同中枢性無呼吸の頻度に有意に影響すること、うつぶせ寝と中脳背側縫線核の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に有意に影響すること ($P<0.01$)、うつぶせ寝と中脳中心灰白質の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に影響すること($P<0.1$)が示された。

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。

うつぶせ寝は疫学的に SIDS のリスクファクターの一つであるとされ、欧米においてはうつぶせ寝キャンペーンの施行に伴ってうつぶせ寝が減少し、更に SIDS の発症率が 30%-90%減少したことが報告されている(7,8,9)。また、うつぶせ寝にした健康乳幼児では音に対する覚醒閾値が上昇することその他循環系や呼吸系の変化があることも報告されている (10,11)。しかし、うつぶせ寝と睡

眠時無呼吸との関連についてはこれまでに報告がなく、又、うつぶせ寝によって病理組織学的に可視化されるような器質的変化がもたらされるかどうかについても未だ報告がなかった。

最終的に SIDS でなくなった乳児の死亡前に prospective に記録したデータを解析し、SIDS 児の生存中には、正常の乳児と比較して、中枢性無呼吸の時間が長いこと、閉塞性無呼吸や混合型無呼吸の頻度が多いことが報告されている(3,12)。今回の分散共分散分析の結果、うつぶせ寝は閉塞性無呼吸の長さや中枢性無呼吸の頻度に有意に影響することが示された。双方の結果より、SIDS 児の無呼吸に関連する体質素因が、うつぶせ寝によって加重される結果、死を引き起こすという無呼吸仮説が間接的に支持することが可能となる。即ち、本来、閉塞性呼吸の頻度が高いという SIDS 児の体質素因が、うつぶせ寝にすることによって、頻度の多い閉塞性呼吸の長さが長くなるという二重の負荷を受け助長されることになる。同様に、本来、中枢性無呼吸の時間が長いという SIDS 児の素因が、うつぶせ寝にすることによって、長さの長い中枢性無呼吸の頻度も多くなるという結果が招かれることが予想される。よって、SIDS 児をうつぶせ寝にすることにより、閉塞性無呼吸・中枢性無呼吸の双方がその頻度も増加し長さも延長するという結果になり、児の死亡につながるのではないかと。

又、今回の解析結果では、うつぶせ寝と中脳背側縫線核の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に有意に影響すること ($P<0.01$)、うつぶせ寝と中脳中心灰白質の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に影響すること ($P<0.1$) が示された。これらの二重相関が、覚醒経路それもその一部においてのみ認められたことは極めて興味深い。縫線核群において、背側縫線核からは上行性神経繊維がおこる。特に中脳から橋上部に存在する背側縫線核から脚橋被蓋部に主な入力があり、この経路は覚醒過程において重要である。また、中脳中心灰白質は、網様体から直接投射を受け、内臓性覚醒反射の遂

行に重要な役割をはたすことが知られている。中脳中心灰白質からも脚橋被蓋部に主な入力があり、背側縫線核からの経路と同様、この経路は覚醒過程において重要である。以上から、覚醒経路の入力系における低酸素負荷に対する fragility が示唆されるように思われる。

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、直接支持するものではない。しかし、SIDS のリスクファクターとして認識されるうつぶせ寝と睡眠時低酸素状態との関連性を示唆し、更に一部の覚醒経路が低酸素負荷に対して fragil であることを示唆している。この意味において、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の背景即ち覚醒経路の低酸素負荷に対する fragility を、間接的に反映し描写したものとみなすことができる。

E. 結論

うつぶせ寝は閉塞性無呼吸の長さや中枢性無呼吸の頻度に有意に影響すること、うつぶせ寝と中脳背側縫線核の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に有意に影響すること ($P<0.01$)、うつぶせ寝と中脳中心灰白質の GFAP 陽性 reactive astrocyte 数は閉塞性無呼吸の長さと共に有意に影響すること ($P<0.1$) が示された。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、直接支持するものではない。しかし、SIDS のリスクファクターとして認識されるうつぶせ寝と睡眠時低酸素状態との関連性を示唆し、更に一部の覚醒経路が低酸素負荷に対して fragil であることを示唆している。この意味において、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の背景即ち覚醒経路の低酸素負荷に対する fragility を、間接的に反映し描写したものとみなすことができる。

本研究において、SIDS の病因仮説の基礎研究として、疫学・生理学・病理学の3分野が初めて統合されたことになる。

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, Kahn A et al. Apnea and neural apoptosis in arousal pathway. The VIIIth ESPID (European Society for the Study and Prevention of Infant Death) Conference. Jerusalem 5.30-64, 1999

Sawaguchi T et al. The potential relationship between apneas, apoptosis & brainstem plasticity. The sixth SIDS International Conference. Conference Handbook for the Sixth SIDS International Conference. Auckland p.47.2000

Sawaguchi T et al. 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. Auckland 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, 1992.

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、小林慎雄、清水悟. 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.

7. Britt T Skadberg, Inge Morild, Trond Markestad. Abandoning prone sleeping:effect on the risk of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 132:340-343, 1998.

8. Willinger M, Hoffman JH, Wu KT, Hou JR, Kessler RC, Ward SL, Keens TG, Corwin MJ. Factors associated with the transition to nonprone sleep position of infants in the United States:the National Infant Sleep Position Study. *JAMA*, 280:329-335, 1998.

9. Malloy MH. Effectively delivering the massage on infant sleep position. *JAMA*, 280:373-374, 1998.

10. Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broadfield E, Kahn A. Prone sleeping and decreased cardiorespiratory responses to auditory stimulation in healthy infants. *Pediatrics*, 97:174-178, 1996.

11. Franco P, Pardou A, Hassid S, Lurquin P, Kahn A. Auditory arousal thresholds are higher when infants sleep in the prone position. *J Pediatr*, 132:240-243, 1998.

12. Kahn A, Blum D, Rebuffat E. Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 82:721-727, 1988

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 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部長
研究協力者 伊藤雅之 国立精神神経センター第二疾病部
北村明子・澤口彰子 東京女子医科大学医学部法医学教室

研究要旨：乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する本格的な分子生物学的な検索は未だ施行されていない。本報告においては、SIDS の責任遺伝子を検索する試みとして、近年日本で開発された DNA の二次元電気泳動法である Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS)法を施行し、その初期結果を報告する。年齢4か月の SIDS 児の脳皮質と年齢3か月の対照児の脳皮質に対して、各々別個に RLGS 法を施行し、SIDS 児のみに出現する特異的なスポットを検索した。その結果、SIDS 児 non-SIDS 児間のスポット一致率は 98.12%であり、ヒトの平均スポット一致率が 99.07%であることに比較すると、SIDS 児 non-SIDS 児間のスポット一致率は低率であることが確認された。又、SIDS 児のみにみられるスポット出現率は 1.19%、non-SIDS 児のみにみられるスポット出現率は 0.6%であった。以上より、RLGS 法により、複数の SIDS 児に共通して出現し non-SIDS 児には出現しない SIDS 特異スポットを探索できる可能性が確認された。これらの SIDS 特異スポットを打抜き、スポットクローニング法に持ち込むことによって、SIDS に特異的な責任遺伝子をクローニングすることが可能である。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS)に関する本格的な分子生物学的な検索特にその責任遺伝子に関する検索は未だ施行されていない。そこで、本報告においては、SIDS の責任遺伝子を検索する試みとして、Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS) 法を施行した。

RLGS 法は、近年日本において開発された DNA の二次元電気泳動法であり(1,2)、高速スキニング能を有している。展開されたスポットは個々の遺伝子の座位を示し、スポットを打抜いてスポットクローニングを行うことが可能である(3)。又、本法においては、ハイブリダイゼーションも PCR も行う必要がなく、ただ cutter base の異なる3つの制限酵素

を組み合わせ DNA を切断するのみである。

このため、SIDS 児および対照児のゲノミック DNA を RLGS 法にて泳動し、SIDS 児に共通して出現するスポットで、かつ対照児に出現しないスポットを選択し、スポットクローニングに持ち込む事で、SIDS の責任遺伝子をクローニングすることが可能と思われる。

今回はこれら RLGS 法からスポットクローニングを施行する一連の過程の中で、その初期過程を施行したので、ここに報告する。

B. 研究方法

4か月の SIDS 事例及び3か月の対照事例について脳皮質の凍結組織 500mg

から、及び成人血液から、Blin N 等の方法(4)によってゲノミック DNA を抽出した。

RLGS 法の原理は図 1 に示す通りである(5)。抽出したゲノミック DNA について、RLGS 法の 8 段階の工程（ブロッキング、NotI によるランドマーク分割、ラベリング、ラベルされた DNA の PvuII による断片化、アガロースゲルによる第一次元電気泳動、ラベルされた DNA の PstI による断片化、ポリアクリルアミドゲルによる第二次元電気泳動、オートラジオグラフィー）を施行した(5)。各工程の概要は次の通りである(5)。

(1)ブロッキング：非特異反応を防ぐ為に、dGTP α S · dCTP α S · ddATP · ddTTP の存在下に Ecoli DNAPolymerase10unit を、ゲノム DNA に作用させる。

(2)NotI によるランドマーク分割：ブロックされた DNA を NotI20unit で消化する。これがランドマーク（分割標識）となる。

(3)ラベリング： α -³²P デオキシヌクレオチド(dGTP,dCTP)をシーケナーゼ(ver2.0)13unit とともに、デイチオスレイトール存在下に反応させる。

(4)ラベル化 DNA の PvuII による断片化：PvuII20unit · ddGTP · ddCTP · MgCl₂ をラベル化 DNA とともに 37°C60 分間インキュベートする。

(5)アガロースゲルによる第一次元電気泳動：そうめん状の 1%アガロースゲルにて、100Volts2 時間 · 230Volts24 時間電気泳動する。

(6)ラベル化 DNA の PstI による断片化：アガロース電気泳動ゲルを PstI760unit で断片化する。

(7)ポリアクリルアミドゲルによる第二次元電気泳動：平板状の 5%ポリアクリルアミドゲルにて、100Volts2 時間 · 150Volts24 時間電気泳動する。

(8)オートラジオグラフィー：最終的なゲルを乾燥させ、オートラジオグラフィーにて可視化する。

可視化されたフィルム（図 2、図 3）について、全判読可能スポット数、SIDS 事例のみに出現したスポット数および出現率、non-SIDS 事例のみに出現したスポット数および出現率、SIDS · nonSIDS 間のスポットの一致率、成人ヒトにおけるスポットの平均一致率を算出した。

C、結果

SIDS 事例について、判読可能スポット数は 335、SIDS 事例のみに出現したスポット数は 4 個(1.2%)であった。non-SIDS 事例について、判読可能スポット数は 333、non-SIDS 事例のみに出現したスポット数は 2 個(0.6%)であった。

SIDS · non-SIDS 間のスポット一致率は 98.12%であった。

ヒト成人事例について、判読可能スポット数は 542~1105 スポット、スポット一致率は平均 99.07%であった。

D、考察

SIDS に関する分子生物学的な解析については、ミトコンドリア DNA 解析を行ったもの(6,7)、神経系のアポトーシスを解析したもの(8)、脂肪酸代謝との関係を解析したもの(9,10)、cytochrome P-450 との関係を解析したもの(11,12)、heat shock protein の遺伝子多型を解析したもの(13)、ウイルス感染との関係を解析したもの(14,15,16)、HLA 遺伝子との関係を解析したもの(17,18)があるが、いずれも本格的な責任遺伝子の検索とは言い難い。

今回の RLGS 法を用いた予備実験の結果、SIDS · non-SIDS 間のスポット一致率は 98.1%であり、人におけるスポット

一致率 99.1%より 1%低いことから、SIDS・nonSIDS 間で特異的なスポットが発現している可能性がある。更に、SIDS 児のみに発現したスポットが 4 個 (1.2%)、nonSIDS 児のみに発現したスポットが 2 個 (0.6%)であることから、SIDS・nonSIDS 間の非一致スポットの中から、SIDS 児に特異的なスポットを選び出すことが可能と思われる。更に、SIDS 特異的スポットを打抜きスポットクローニングに持ち込むことで、SIDS 特異的遺伝子をクローニングすることが可能となる。

しかし、SIDS の病因について再考するなる、SIDS が単一責任遺伝子によってもたらされる疾患であるという確証はない。現在、臨床状態・死亡状況調査・剖検所見によって SIDS であると診断された事例には、代謝異常等の複数の病因によるものが混在していることが予想される。そのような事例を除外した時に、初めて真の SIDS が浮かびあがってくることになる。この為、RLGS 法により SIDS 特異的スポットを把握する前提としては、試料の対象となる SIDS 児数及び対照児数ができるだけ多数であることが望ましい。高嶋らは現に SIDS 臓器バンクを構築しているが、SIDS 児及び対照児の凍結臓器を入手することは非常に困難であり、十分な必要数を入手するのは困難な状況にある。

また、今回予備実験を施行した RLGS 法は DNA を試料とするものであり、RNA を試料とする Microarray 法及び DNA チップ法による責任遺伝子解析の施行も今後検討されるべきである。

E、結論

RLGS 法により、複数の SIDS 児に共通して出現し non-SIDS 児には出現しない SIDS 特異スポットを探索できる可能

性が確認された。これらの SIDS 特異スポットを打抜き、スポットクローニング法に持ち込むことによって、SIDS に特異的な責任遺伝子をクローニングすることが可能である。

F、研究発表

1、学会発表

1)澤口聡子、北村明子、王秀玲、金井孝夫、高橋政照、澤口彰子. DNA 多型率の亜種間差違及び亜種内差違に関する検討. 第 8 回 DNA 多型学会、千葉、抄録集 p75,1999.

2)Sawaguchi T, Kitamura A, Wang X, Sawaguchi A. The possibility of forensic application of restriction landmark genomic scanning.18th ISFH International Congress.SanFrancisco Abstracts,p.76,1999

3)北村明子、澤口聡子、王秀玲、澤口彰子. 親子鑑定における Restriction Landmark Genomic Scanning 法の応用. 第 83 次日本法医学会総会、広島、日法医誌、53:54,1999.

4)北村明子、澤口聡子、王秀玲、手塚弓紀子、山下ケサ子、福島康子、後藤厚子、澤口彰子. 採血経過時間における Restriction Landmark Genomic Scanning スポットパターンの変化の検討. 第 68 回日本法医学会関東地方会、千葉、要旨集、p19,1999.

5)北村明子、澤口聡子、王秀玲、澤口彰子. 人獣間における Restriction Landmark Genomic Scanning Pattern の相違に関する検討. 第 8 回 DNA 多型学会、千葉、抄録集、p47,1999.

2、論文発表

1)澤口聡子、北村明子、王秀玲、澤口彰子. Restriction Landmark Genomic Scanning 法の法医学的応用の可能性. 東京女子医科大学総合研究所紀要、19:35,1999.

2) 澤口聡子、北村明子、王秀玲、金井孝夫、高橋政照、澤口彰子. DNA 多型率の亜種間差違及び亜種内差違に関する検討. DNA 多型、8,2000(in print)

3) 北村明子、澤口聡子、王秀玲、澤口彰子. 人獣間における Restriction Landmark Genomic Scanning Pattern の相違に関する検討. DNA 多型、8, 2000 (in print)

文献

1) Hatada I, Hayashizaki Y, Hirotsune S et al. A genomic scanning method of higher organisms using restriction sites as landmarks. Proc Natl Acad Sci, USA, 88:9523-9527, 1991.

2) Hayashizaki Y, Hirotsune S, Okazaki Y et al. Restriction landmark genomic scanning method and its various application. Electrophoresis, 14:251-258, 1993.

3) Hirotsune S, Shibata H, Okazaki Y et al. Molecular cloning of polymorphic markers on RLGS gel using spot target cloning method. Biochem Biophysics Res Com, 194:1406-1412, 1993.

4) Blin N, Stafford DW. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. Nucleic Acids Res, 3:2303-2308, 1976.

5) Sawaguchi T, Wang X, Sawaguchi A, Okazaki Y, Hayashizaki Y. Application of Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS) to the detection of DNA polymorphisms. DNA polymorphism, 3:79-83, 1995.

6) Opdal SH, Rognum TO, Torgersen H, Vege A. Mitochondrial DNA point mutation detected in four cases of sudden infant death syndrome. Acta Paediatrica, 88:957-960, 1999.

7) Opdal SH, Rognum TO, Vege A, Stave AK, Dupuy BM, Egeland T. Increased

number of substitutions in the D-loop of mitochondrial DNA in the sudden infant death syndrome. Acta Paediatrica, 87:1039-1044, 1998.

8) Waters KA, Meehan B, Huang JQ, Gravel RA, Michaud J, Cote A. Neuronal apoptosis in sudden infant death syndrome. Pediatric Res, 45:166-172, 1999.

9) Penzien JM, Molz G, Wiesmann UN, Colombo JP, Buhlmann R, Wermuth B. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency does not correlate with apparent life-threatening events and the sudden infant death syndrome: results from phenylpropionate loading tests and DNA analysis. European Journal of Pediatrics, 153:352-357, 1999.

10) Arens R, Gozal D, Jain K, Muscati S, Heuser ET, Williams JC, Keens TG, Ward SL. Prevalence of medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in the sudden infant death syndrome. J Pediatrics, 122:715-718, 1993.

11) Treluyer JM, Cheron G, Sonnier M, Cresteil T. Cytochrome P-450 expression in sudden infant death syndrome. Biochemical Pharmacology, 52:497-504, 1996.

12) Chen CL, Liu Q, Evans WE, Sander CH, Relling MV. Cytochrome P450 2D6 and glutathione S-transferase genotype in sudden infant death syndrome. J Pediatrics & Child Health, 33:31-37, 1997.

13) Rahim RA, Boyd PA, Ainslie Patrick WJ, Burdon RH. Human heat shock protein gene polymorphisms and sudden infant death syndrome. Archives of Disease in Childhood, 75:451-452, 1996.

14) Cecchi R, Bajanowski T, Kahl B, Wiegand P. CMV-DNA detection in parenchymatous organs in cases of SIDS, 107: 291-295, 1995.

15) Bajanowski T, Wiegand P, Cecchi R, Pring-Akerblom P, Adrian T, Jorch G, Brinkmann B. Detection and significance of adenoviruses in cases of sudden infant death. *Virchows Archiv*, 428:113-118, 1996.

16) Coumbe A, Fox JD, Briggs M, Tedder RS, Berry CL. Cytomegalovirus and human herpes virus-6 in sudden infant death syndrome: an in situ hybridization study. *Pediatric Pathology*, 10:483-490, 1990.

17) Schneider PM, Wendler C, Rispert T, Braun L, Schacker U, Horn M, Althoff H,

Mattern R, Rittner C. Possible association of sudden infant death with partial complement C4 deficiency revealed by post-mortem DNA typing of HLA class II and III genes. *European J of Pediatrics*, 149:170-174, 1989.

18) Keller E, Andreas A, Yeifel-Greding J, Baur C, Josephi E, Beer G, Albert ED, Liebhardt E. DNA analysis of HLA class II and III genes in sudden infant death (SIDS). *Beitrag zur Gerichtlichen Medizin*, 48:285-290, 1990.

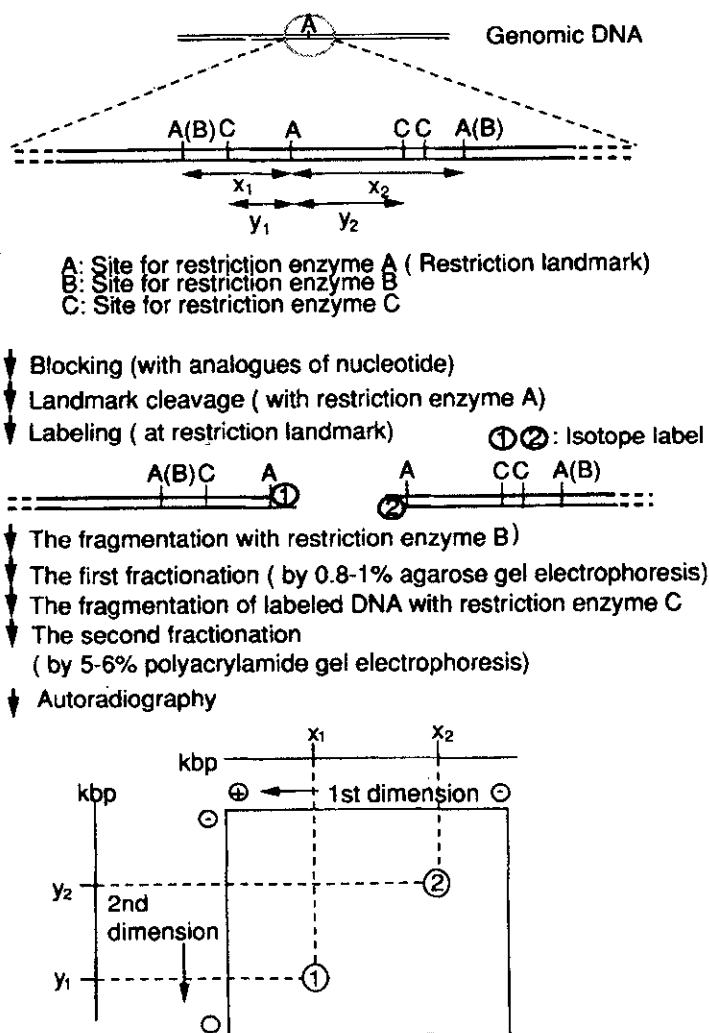
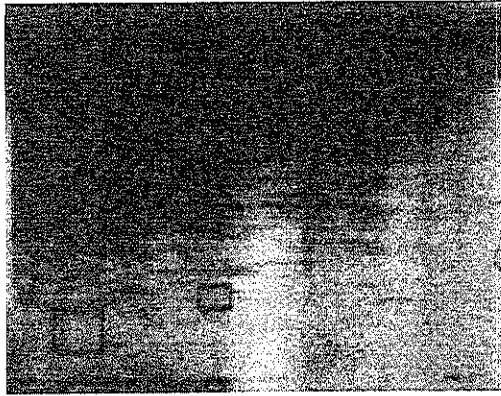


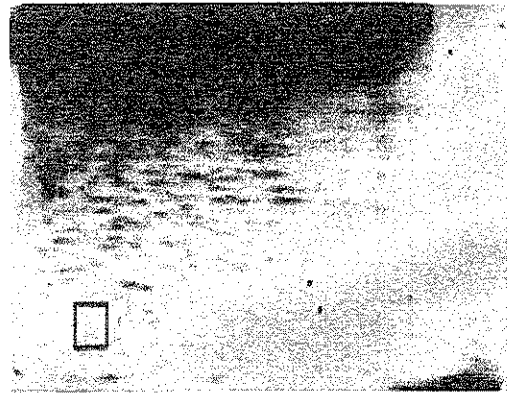
Fig. 1 Principle of the RLGS method

Fig. 2 SIDS 及び Non-SIDSRLGS パターン



SIDS

—— SIDS 出現スポット

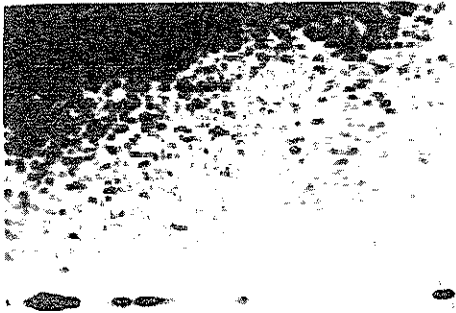


Non-SIDS

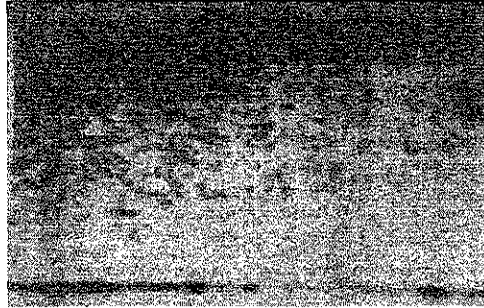
—— Non-SIDS 出現スポット

Fig. 3 人における RLGS パターン

1



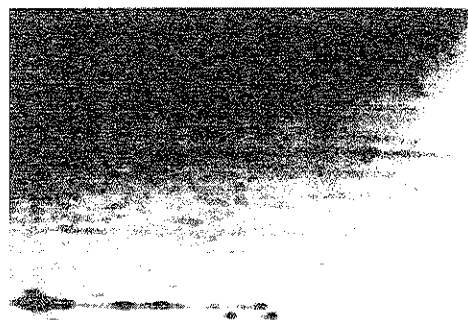
2



3



4



5



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事例の脳内微量元素その定量

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）
研究協力者：高嶋幸男（国立精神・神経センター神経研究所検査部長）

【目的】

乳幼児突然死症候群（SIDS）はこれまで多くの研究にも拘わらず、その基本的な病因は不明のままである。しかしその主たる病態は、睡眠時無呼吸からの回復の遅れによる低酸素血症が最終的な死をもたらすことに、ほぼ多くの研究者の意見が一致している。そのような病態に至るのは、睡眠時無呼吸は生理的な範囲の出来事であるが、その回復につながる覚醒反応が遅延するためと考えられており、その呼吸中枢である脳幹部の機能異常が病因として最も考えられている。今回の研究は、そのような脳幹部の機能異常と微量元素との関係について試験的ながら分析を試みた。

【対象】

表 1 に示す如く、SIDS で死亡した 2 例および SIDS 以外の原因（重症仮死 1 例・先天性心疾患 2 例の計 3 例）で死亡した 2 ヶ月から 11 ヶ月までの乳児を対象とした。病理解剖後保存されている脳組織ブロックのうち前頭葉部の一部を測定対象とした。

【方法】

(1) 資料作成

病理解剖時に極く微量（0.1 g 以下）の脳組織を硝酸 2 回洗浄後の石英管に入れ凍結乾燥し、東海村日本原子力研究所アイソトープ開発室において高純度ポリエチレン容器に収納後、正確に重量を測定した。

(2) 中性子照射と放射化分析各資料を定量精

度確認のため、MBS 標準試料（米国、国立標準研究所製、SRM-1577A）と共に、原子炉 GRR-3M を用い短寿命核種（Mg, Ca, V, Mn, Ca, Al）および中長寿命核種（Sc, Cr, Fe, Co, Zn, Se, Rb, Sn, Sb,）を測定するため、2 回に分け前者では熱中性子側束 $1.9 \times 10^{13} / \text{cm}^2 \text{秒}$ を 1 分間照射し、3 分間冷却時間をおき、後者においては熱中性子束 $1 \times 10^{14} / \text{cm}^2 \text{秒}$ で 2 時間照射し、2 日間以上冷却した後測定に供した。測定および分析は高純度ゲレマニューム検出器を用いたガンマー線スペクトロ自動測定装置を使用しガンマー線スペクトロの解析は、解析プログラム PC/GAMMA（東洋通商社製）を用いた。

【結果】

標準試料の定量結果は短寿命核種を対象としたものおよび、中長寿命核種を対象としたものいずれにおいてもその定量値は、NBS 保証値と定量誤差の範囲で一致したところから、測定法が適切であったことが確認された。検体試料の測定結果を表 2 に示す。検体 3 は測定試料があまりにも少なかったため（約 2 mg）検出原価以下の結果が多く定量性でも不十分と判断された。いずれの試料検体においても V, Ca, Cr, Sn, Sb, は認められず、Mg, Na, K, Fe, Zn, Br, は、いずれにも認められたが、4 社の定量コントロール群と SIDS 群の値に差は認められなかった。Mn, Fe, Co, Se, Rb については、いずれか一方については SIDS 群あるいはコントロール群のいずれか一方に認められ

たが、両者の間に有意な差は認められなかった。唯一カルシウム Ca においては、SIDS の2例において認められず、検体料不足の一例も含めたコントロール3例に明らかに認められ、両者間に差があることが伺われた。

【考案】

カルシウムは、低酸素状態で細胞膜のイオンポンプの機能が障害されることにより、細胞外から細胞内に流入し、*exitotoxin* として働きグルタミンやアスパラギン酸を遊離させ、細胞破壊を引き起こすと言われている。SIDS の2例の脳組織においてカルシウムが認められなかったことは、その死亡が極めて急激であり、低酸素状態においてカルシウムの細胞内の移動が十分に行われる時間がなかったことが考えられる。すなわち、SIDS による死亡はコントロール群の児の死亡に比べ、正常状態から死に至る過程が極めて短時間急激であることを示す極めて興味あるデータと結論されよう。

て働きグルタミンやアスパラギン酸を遊離させ、細胞破壊を引き起こすと言われている。SIDS の2例の脳組織においてカルシウムが認められなかったことは、その死亡が極めて急激であり、低酸素状態においてカルシウムの細胞内の移動が十分に行われる時間がなかったことが考えられる。すなわち、SIDS による死亡はコントロール群の児の死亡に比べ、正常状態から死に至る過程が極めて短時間急激であることを示す極めて興味あるデータと結論されよう。

表-1 対象

症例 (試料 NO.)	年齢	性別	臨床診断	神経病理所見
1 (97-5)	5ヶ月	男	SIDS	normal
2 (96-3)	2ヶ月	女	SIDS	minimal encephalitis
3 (96-29)	11ヶ月	男	仮死	eosinophilic neurons
4 (97-7)	3ヶ月	男	先天性心奇形	focal eosinophilic neurons
5 (A90-27)	2ヶ月	男	先天性心奇形	infarction of temporal lobe

表-2 検体試料の定量結果

試料No	97—5	96—3	96—29	97—7	A90—27
採取量	(6.84 mg)	(4.69 mg)	(~ 2 mg)	(40.55 mg)	(13.03 mg)
Mg (mg/g)	0.65±0.11	0.79±0.14	(+)	0.68±0.04	0.78±0.09
Ca (mg/g)	N. D.	N. D.	1.32±0.85	0.57±0.35	0.97±0.59
V (μg/g)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Mn (μg/g)	2.51±0.63	N. D.	N. D.	1.02±0.07	(+)
Cu (μg/g)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Na* (mg/g)	13.5±0.2	11.4±0.2	21.2±0.4	11.0±0.1	18.5±0.2
K* (mg/g)	13.0±2.5	13.1±3.4	N. D.	18.8±1.0	12.8±1.9

試料No	97—5	96—3	96—29	97—7	A90—27
採取量	(4.16 mg)	(1.97 mg)	(0.72 mg)	(28.71 mg)	(9.05 mg)
Sc (μg/g)	N. D.	N. D.	0.50±0.05	N. D.	N. D.
Cr (μg/g)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Fe (mg/g)	0.63±0.12	N. D.	N. D.	0.19±0.03	0.47±0.06
Co (μg/g)	N. D.	N. D.	2.50±0.58	0.15±0.04	N. D.
Zn (μg/g)	81.9±8.1	72.0±13.5	(+)	76.5±4.5	135±6
Se (μg/g)	N. D.	N. D.	N. D.	0.90±0.22	N. D.
Rb (μg/g)	(+)	N. D.	N. D.	16.4±2.4	N. D.
Sn (μg/g)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Sb (μg/g)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Br (μg/g)	12.2±1.3	58.4±3.6	N. D.	12.5±0.4	3.1±0.7

* Na, K, Br の定量値は、NBS-Bovine Liver SRM-1577a を標準として求めた。

* (+) : 微量存在

N.D. : 感度以下

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： 田口信子、麻生正美、近藤陽一（国立小児病院麻酔集中治療科）
長谷川恵子（国立小児病院新生児科）

研究要旨：乳幼児突然死症候群（SIDS）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法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。従来法は米国の CHIME と呼ばれる大規模研究で用いられた方法であるが、呼吸心拍の解析の手段としては優れていると考えられた。特に、この方法を用い、SIDS のハイリスク群であると考えられる未熟児出生の乳児における全身麻酔下手術の術後の無呼吸を捉えることができた。これまでは未熟児出生の乳児では受胎後 50 週を越えると術後の無呼吸は見られないとされていたが、我々の観察では、受胎後 50 週を越えても無呼吸を呈する症例が存在することを明らかにした。このことにより、未熟児出身の乳児の周術期管理基準を再検討する必要があるといえる。一方、新しいモニタリングの方法では、対象者を単にベッドの上に寝かせるだけで呼吸の信号を捕らえられる可能性が確認できた。SIDS のリスクを有する者に対して、以上のモニターがスクリーニングとして用いられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

米国で行われた collaborative home infant monitoring evaluation (CHIME) を参考にパルスオキシメトリー、心電図、respiratory inductance plethysmography、体位といった情報から、SIDS が予防できるかどうかを前年度に引き続き検討した。国立小児病院の入院患者で無呼吸が疑われる乳児患者 27 名に使用し、無呼吸の有無、そして無呼吸が存在する場合は、その無呼吸が閉塞性なのか中枢性なのかの鑑別をした。

2. 非侵襲的な新しいモニタリング法の開発

患者にプローブをまった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、我々は、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、呼吸の信号を検出する方法である。この方法で、乳児患者 51 名の呼吸信号が検出できるか否かを検討した。

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

CHIME と同じ方法のモニタリングを 27 名の乳児患者で行った。その中で、未熟児出生乳児 9 症例（計 11 回の手術）で全身麻

醉下の眼科手術（未熟児網膜症に対する水晶体切除・硝子体切除術）の術前と術後にモニタリングをした結果、術前に無呼吸が検出できたものは1例のみであったが、術後には全9症例11回の手術のうち、6回の術後で無呼吸を記録上確認した。無呼吸は、中枢性、閉塞性、混合性のいずれのパターンも認められた。無呼吸を呈した群を無呼吸を呈さなかった群と比較したところ、在胎週数（9症例全体で全体で22週から27週、平均25週；無呼吸群で 25 ± 1.9 週、非無呼吸群で 25 ± 1.3 週、いずれも $\text{mean} \pm \text{SD}$ ）、出生体重、手術時受胎後週数、手術時体重、手術時間、術中のフェンタニール使用量、術前ヘモグロビンに有意差を認めなかった。

1. 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法による検討は、51名の乳児で行った。そのうち31名が生後6か月未満であった。自発呼吸での計測は47名、人工呼吸中の計測は4名で行った。

この方法では、全例で呼吸運動が検知できた。また、体位の識別や寝返りなどの体位変換の識別も可能であった。

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

従来法によるモニタリングでは、昨年と同様の方法を用い、症例の蓄積を図った。

その結果、SIDSのハイリスク群と考えられる未熟児出生の乳児で、全身麻酔下の手術の術前と術後にモニタリングを行った（全9例、11回の手術）ところ、全例、受胎後50週を越えて手術しているにもかかわらず、11回の手術のうち6回で術後に無呼吸を発生した。受胎後50週というのは、これまでの検討では無呼吸を起こさない安全と考えられていた時期である。今回の我々の観察

は、従来の観察とは異なり、受胎後50週を過ぎても全身麻酔の後に無呼吸を呈しうることを示している。

我々の観察がこれまでの報告と異なる理由としては、次の3点が考えられる。

- モニタリングの方法が異なる。今回我々が用いた方法がより正確に無呼吸を検出できる可能性がある。
- 我々が対象とした乳児の在胎週数が、従来の報告の対象よりも若い。すなわち、従来の対象が平均で在胎29週以降であったのに対し、我々の対象は平均で在胎25週である。
- 麻酔法の影響。今回全例で麻薬であるフェンタニールを使用しており、無呼吸はこの影響であった可能性がある。

この中で我々は、今回の検討の対象となった症例が従来の検討よりもさらに早く生まれた乳児を対象としたことに注目している。新生児医療が進歩し、いわゆる超早産児でも救命可能な我が国では、未熟児出生の乳児に対する全身麻酔を行う基準や術後管理の指針を再検討する必要があると考えられる。

また、全身麻酔下の手術という侵襲により容易に無呼吸が誘発される未熟児出生の乳児は、SIDSのハイリスク群として、注意深い養育が要求されることがわかった。

今後は、対象をさらに広げ、無呼吸のパターン、徐脈合併の有無などについても検討を進めたい。さらに、当院以外の医療施設でのデータ収集や解析にも積極的に協力し、我が国におけるデータベース作りの基礎とする。また、米国南カリフォルニア大学のKeens教授の協力を得、米国におけるCHIMEの情報を提供していただき我々の研究をさらに効果的なものになりたい。

1. 非侵襲的な新しいモニタリング法の開発

一方、非侵襲的なモニタリング法としては、多チャンネル圧センサー法で呼吸運動と体位、体位の変換が検知できることを示したことは、意義が大きい。

しかし、今回の検討で明らかになったこととしては、呼吸のパターンが正常なのか陥没呼吸なのかをこの方法で鑑別することは困難だということである。近年、閉塞性の呼吸パターンや閉塞性無呼吸が SIDS の原因として考えられていることにより、もし、これが真実であれば、この方法は、ハイリスク群の選別には使えない可能性がある。しかし、明らかに中枢性の無呼吸を呈する患者では有効なモニターとなる可能性があることがわかった。

今後は、別の非接触モニターとして、マイクロ波レーダーを用いた呼吸のモニタリング法などを検討し、真の非接触でのモニタリング法を開発したい。

E. 結論

我々が検討している方法で、SIDS のリスクを有する乳児のスクリーニングが行える可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 田中哲郎、加藤則子、土井徹、市川光太郎、中川聡、ほか。乳幼児突然死章句群の育児環境因子に関する研究、保健婦による聞き取り調査結果。日本公衛誌 46:364-372, 1999.
- (2) 中川聡、長谷川恵子、宮坂勝之。新しい非侵襲的呼吸循環モニタリング。Neonatal Care 12:426-433, 1999.
- (3) 中川聡、麻生正美、長谷川恵子。SomnoStar PT を用いたモニタリング。Neonatal Care 12:1460-67, 1999.
- (4) 中川聡。呼吸のモニタリングと効果。

小児科診療 63: (in press), 2000.

2. 学会発表

- (1) Kouno A, Nakayama M, Togari H, Kitajima H, Kato I, Mizuta R, Yokoi T, Yoshinaga M, Niitsu N, Yamanaka T, Bunai Y, Takashima S, Okazaki E, Mito T, Obonai Y, Funayama M, Aoki Y, Saito K, Hamamatsu A, Nishimura M, Nakagawa S, et al. A new criterion of classification of sudden infant death cases of Japan SIDS Research Society. *Pediatr Res* 45:3A, 1999.
 - (2) Tanaka T, Kato N, Ichikawa K, Nakagawa S, et al. A case-control study of sudden infant death syndrome (SIDS) and child-rearing environmental factors. Abstract book of the 15th international scientific meeting of the international epidemiological association. p. 459, 1999.
 - (3) 中川聡、朝原章二、近藤陽一、ほか。受胎後 50 週以後に行った全身麻酔下手術の術後に無呼吸が観察された未熟児出生乳児の 2 例。Clinical Pediatric Anesthesia 5:71, 1999. (第 5 回日本小児麻酔学会、水戸市)
 - (4) 長谷川恵子、伊藤裕司、中川聡、ほか。SomnoStar PT (Sensormedics 社) による無呼吸発作の評価について。日本新生児学会雑誌 35:440, 1999. (第 35 回日本新生児学会、高松市)
- 麻生正美、中川聡、近藤陽一、ほか。未熟児出生乳児の全身麻酔後の無呼吸は受胎後 50 週以後でも起るか。日本未熟児新生児学会雑誌 11:338, 1999. (第 44 回日本未熟児新生児学会、岡山市)

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 東京女子医科大学医学部法医学教室助教授
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
研究協力者 福井ステファニー（日本 SIDS 家族の会）
堀内 勁（聖マリアンナ医科大学小児科学教室）

研究要旨:日本 SIDS 家族の会による SIDS 予防キャンペーンは医療関係者に対しては 1996 年から、母親に対しては 1997 年からはじめられた。1998 年半ばから、厚生省がこのキャンペーンを支持するようになった。これに平行して、厚生省研究班と日本 SIDS 家族の会の協力のもと、International Child Care Practices Survey の日本における調査が 1996 年から 1997 年にかけてと 1998 年から 1999 年にかけての 2 つの時期にかけて行われ、日本の育児環境における SIDS のリスク因子の動向が調査された。その結果、日本における SIDS 予防キャンペーンの施行後、神奈川県におけるうつぶせ寝・喫煙・人工乳等の SIDS リスクファクターは減少し、それと比較される日本の SIDS の発生率も減少していることが確認された。同時に、ノルウエー・アメリカ等と比較して、日本における SIDS の減少にはうつぶせ寝の減少以外の要因が関与している可能性が高いと考察された。

A. 研究目的

SIDS 予防キャンペーンは欧米では既に盛んであり、その効果に関しても多くの報告がなされている(1-8)。それらの報告の多くは、SIDS のリスク因子の動態と SIDS の発生率の動向を調査したものである。ノルウエーにおいては、うつぶせ寝の頻度が 64%から 15%に減少するに伴い、SIDS 発生頻度が出生 1000 に対し 3.5 から 0.3 と約 1/10 に減ったことが報告されている(8)。米国においても、1992 年から 1996 年までの 5 年間にうつぶせ寝の頻度が 66%減少し、それに伴って SIDS の発生頻度も 38%減少したことが報告されている(1,2)。

日本においても、SIDS 予防キャンペーンの効果を客観的に報告する必要があると思われる。日本 SIDS 家族の会による SIDS 予防キャンペーンは医療関係者に対しては 1996 年から、母親に対しては 1997 年からはじめられた。1998 年半ばから、厚生省がこのキャンペーンを支持するようになった。これに平行して、厚生

省研究班と日本 SIDS 家族の会の協力のもと、International Child Care Practices Survey (ICCPS) の日本における調査が 1996 年から 1997 年にかけてと 1998 年から 1999 年にかけての 2 つの時期にかけて行われ、日本の育児環境における SIDS のリスク因子の動向が調査された。そこで、この ICCPS に関する SIDS リスク因子の動向と日本における SIDS 発生率の動向とをここに報告する。

B. 研究方法

ICCPS は、多数の国において育児環境の疫学調査を行い、各国の SIDS の発生率との関係を把握し、新しい SIDS の原因仮説を提唱しようとする試みである(9)。そのパイロットスタディーは 1992 年に南ニューージーランド・日本・ミネソタで、1994 年に香港で行われた。現在までに 19 か国からのデータが既に集められており、日本もその中に含まれている。調査対象は、新しく児の生まれた家庭であり出産が