

本質を解明する必要があると共に、SIDS の微小な異常所見の中から、診断に役立つ因子を追求する必要がある。

E. 参考文献

1. Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Huber J: Cerebral white matter lesions in the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 62: 155-159, 1978
2. Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Bryan C: Cerebral hypoperfusion in SIDS: Brainstem gliosis and vascular architecture. *Ann Neurol* 4: 257-262, 1984
3. Yamanouchi H, Takashima S, Becker LE: Correlation of astrogliosis and substance P immunoreactivity in the brainstem of victims of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 24: 200-203, 1993
4. Obonai T, Takashima S, Becker LE, Asanuma M, Mizuta R, Horie h, Tanaka J: Relationship of substance P and gliosis in the medulla oblongata in neonatal sudden infant death syndrome. *Pediatr Neurol* 15: 189-192, 1996
5. Takashima S, Mito T, Becker LE: Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. *Neuropediatrics* 16: 79-79, 1985
6. Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S: Catecholaminergic neurons alteration in the brain of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101: 285-288, 1998

7. Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S: Catecholaminergic neurons in the diencephalons and basal ganglia of SIDS. *Pediatr Neurol* 21: 471-475, 1999

8. Takashima S, Becker LE: Delayed dendritic development of catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 22: 97-99, 1991

9. Jacobs BL, Azmitia EC: Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229, 1992

10. Obonai T, Niimi M, Nakamura T, Takashima S: Immunohistochemical alteration of monoaminergic neurons in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. (submitted)

11. McCall RB, Clement ME: Roles of serotonin 1A and serotonin 2 receptors in the central regulation of cardiovascular system. *Pharmacol rev* 46: 231-243, 1994

12. Ozawa Y, Okado N: Alteration of serotonergic receptors in the brainstems of human patients with respiratory disorders. *Neuropediatrics* 33:142-149, 2002.

F. 研究発表

1. 論文発表

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

表 1. 今までの SIDS の脳病理学的研究

1. SIDS 例にみられる脳病変
脳梁等における脂肪顆粒細胞の出現
脳幹反応性グリア増加の高頻度が対照より高い(Naeye RL, 1976)
皮質下白質軟化の頻度が対照より高い(Takashima S, 1978)
(脳低灌流説)
大脳白質の反応性アストログリア(Takashima S, 1978)、ミクログリアの増加
髄鞘形成の遅れ(Kinney HC, 1991)
新生児 SIDS の虚血 (Obonai T, 1997)、眼房水ハイポキサンチンの増加
→ 慢性又は反復性低酸素・虚血症、低換気
2. 延髄弓状核の低形成(Filiano JJ, 1992)
小脳皮質の神経細胞の減少(Cruz-Zanchez FF, 1997)
下オリーブ核の神経細胞の減少(Kinney HC, 2002)
→ 子宮内での形成異常
3. 延髄呼吸中枢の神経細胞樹状突起スパインの増加(発達遅滞)(Takashima S, 1985)
電頭による延髄シナプスの増加(発達の遅延)(O'Kusky JR, 1994)
→ 呼吸循環調節中枢の発達遅滞
4. 脳幹サブスタンス P の減少(Yamanouchi H, 1993)
延髄呼吸中枢のカテコラミンニューロンの減少(Obonai T, 1998)
橋、中脳縫線核のセロトニンニューロンの減少(Obonai T)
→ 神経伝達の異常
5. 延髄腹側のムスカリン受容体の減少(Kinney HC, 1995)
延髄腹側のセロトニン受容体結合の減少(Panigrahy A, 2000)
(延髄セロトニンネットワーク不全説、Kinney HC, 2001)
延髄呼吸中枢におけるセロトニン受容体の減少と中脳中心灰白質における増加
(Ozawa Y, 2002)
→ 受容体又はネットワークの発達遅滞
6. セロトニン受容体遺伝子(Narita M, 2001)
→ 神経伝達の遺伝子の異常: 素因
7. 心伝達システムの異常(Matturi L, 2000)
SCN5A チャンネル欠損(QT 延長症候群)(Ackerman MP, 2001)
KVLQT1 denovo mutation (Schwartz PJ, 2001)
→ 心機能調節因子の関与

新生児・乳幼児の突然死例の鑑別診断に関する法医学的研究

分担研究者 高津光洋 東京慈恵会医科大学法医学教室 教授

研究要旨

新生児・乳幼児の急死例について、死因の種類が外因死か、病死かを法医学的に鑑別診断するための具体的資料を得ることを目的として、慈恵医大法医学教室で解剖された新生児・乳幼児の剖検例について、剖検所見のみならず、死亡児の病歴、死亡時の状況を含めて retrospective 及び prospective に分析を進めている。初年度は症例の抽出を行った。その結果、現在までに 323 例の剖検例を抽出し、上述の分析を開始したところである。

A. 研究目的

突然死例の日常の法医解剖においては、病歴、死亡時の状況、剖検所見などを含めて総合的に死因、死因の種類等を診断しており、新生児・乳幼児の突然死においても例外ではない。但し新生児・乳幼児ではさらに詳細な妊娠・分娩の異常の有無、発育状態などの情報を加味しなければならないことは論を待たない。又、鑑別診断においては疾病間の鑑別の他、病死か外因死かの鑑別も要求される。そこで、これらの視点に立って、当教室における剖検例について、明らかな外因死を含めて retrospective および prospective に上述の情報を収集し、鑑別診断に役立つ資料を検索することを目的とする。

B. 研究方法

当教室で剖検された 1 歳以下の新生児・乳幼児死例を研究対象とする。

対象例について我々が既に報告した「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;54:233-40）に従って行う。

1. 情報の収集：従来使用している調査票に従って行っている。出来る限り解剖時に両親や家族と面談し、精度を高める。
2. 肉眼的所見：解剖時に problem-oriented に観察する。
3. 病理組織学的検査：従来行っている方法に従う。必要に応じて免疫組織学的検査を駆使する。
4. ウイルス抗原の検査：必要に応じて免疫学的手法で行う。

5. 血液生化学的検査、細菌学的検査：必要に応じて行う。従来行っている方法で症例数を増やす。

6. プロスタグランジン系の分析：従来行っている方法で症例数を増やす。

7. DNA 分析：今年度は導入を検討する（詳細を検討し、倫理委員会の承認を得る）。

これらの検査結果について上述の鑑別診断の視点から有用なパラメータを検討する。尚、上述の計画は継続性があるので、研究期間内に終了することを目指す。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、必要に応じて本学倫理委員会の承認を得てから行う。

C. 研究結果

本学の剖検記録から 1 歳以下の新生児・乳幼児の死亡例を抽出したところ、現在までに 323 例である。このうち明らかな外因死は約 28% を占めている。対象例の性別分布は男児が 194 例、女児が 129 例であり、男女比は 1.5 : 1.0 である。年齢別分布では生後 2 か月児にピークがあり、6 か月以下が約 70% を占めている。1 か月未満は 20 例

(6.2%)、1 歳児は約 14% である。

外因死の多くは虐待、あるいは無理心中やいわゆる育児ノイローゼによる殺児例であり、鼻口部閉塞による窒息死例が少なくない。

病死例では約 14% で解剖時に SIDS の疑いがもたれているが、その後の検査で死因が判明しているものも少なくない。呼吸器感染症が多く、検査した症例の約 40% でウイルス抗原が検出されてい

る。対象例は今後増加すると思われる。
これらの症例について前述の検討を加えている
が、まだ具体的に発表の段階ではない。

D. 考察

本年度は研究班発足から数ヶ月の期間であるの
で、対象例の抽出で終わった。対象例は病死、外
因死共に少なくないので、ある程度の成果が期待
できる。

E. 結論

今期は対象例の抽出に終わったが、抽出された
323例について、われわれの提言に従って再検討
すると共に、法医学的鑑別診断に役立つ資料を検
討してみたい。

新生児・乳幼児の突然死例の診断に関する病態生理行動学的研究

分担研究者 戸蒔 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:欧米を中心にはじまった、うつぶせ寝防止、母乳保育、禁煙、体温上昇を防ぐなどを主体とした乳幼児突然死症候群(SIDS) 予防キャンペーンが、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。我が国においても厚生労働省を中心にSIDS 予防キャンペーンとしてうつぶせ寝防止、母乳保育、禁煙がすすめられ、SIDS発症率が低下するなどその効果が認められている。しかし寝かせ方には様々な文化的社会的背景が関与するうえに、うつぶ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、我が国においては原因論と混同される傾向もみられている。欧米諸国からのこれまでの報告によれば、あおむけ寝に比較しうつぶせ寝では、覚醒反応が起こりにくい、体温上昇が起きやすい、自律神経系の調節異常などが考えられており、これらがSIDS発症のリスク因子となるのではないかと示唆されている。このような現状を踏まえて、実際に新生児を観察する機会の多い新生児科医を対象にうつぶせ寝に対する考え方の調査を行った。その結果、72%の新生児科医はうつぶせ寝だけでは窒息は起こらないと考えており、経験年数の多い医師ほど窒息しないと考える傾向があった。

現在、我が国においてはうつぶせ寝において突然死が発症した場合、SIDS と窒息との鑑別が問題となることが多いが、今後さらに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していく予定である。

A. 研究目的

うつぶせという環境下で発生した突然死例の診断についての各国の実態を調査することで、SIDS発症の病態解明を目的とした。今年度は新生児を扱う機会の多い日本国内の新生児科医に対して、寝かせ方に関するアンケート調査を施行し、うつぶせ寝とSIDS、うつぶせ寝と窒息、吐乳吸引窒息などに関する考え方についての基礎資料の作成を行った。

B. 研究方法

新生児医療連絡会に所属する全国のNICU(Neonatal Intensive Care Unit)193施設に対して新生児医療に携わる医師への「新生児のうつぶせ寝」に関するアンケート用紙を送付し、その施設に勤務する新生児科医(複数)から得た505回答を集計し、うつぶせ寝に対する考え方について新生児科医としての経験年数別に比較検討した。

C. 研究結果

対象は新生児科医としての経験年数5年未満

140名、6-10年112名、11-20年154名、20年以上109名の計505名からの回答である。

厚生労働省のうつぶせ寝防止指導については全体で90%が知っていた(設問1)。このうちこの指導がSIDS、ALTE防止のためであることを認識していたのは78.9%、窒息防止のためと理解していたのは2.0%、両方のリスク因子と理解していたのは18.9%であった(設問2)。国民に対してこの指導が普及しているかどうかについては全体で85%が普及していると考えていた(設問3)。しかし、SIDS、ALTEのリスク因子として正しく理解されていると考えているのは31.3%、窒息の因子と理解されていると考えているのは30.6%、その両方が32.2%で指導の意図が正しく理解されていないことを危惧する新生児科医が多いことが示唆された(設問4)。これまでに新生児をうつぶせ寝で管理した経験があるのは全体の約60%(設問5)、現在でもうつぶせ寝で管理を行うことがあると回答したのは約30%であった(設問6)。うつぶせ寝で管理した経験がある、あるいは現在もうつぶせ寝にすることがあると回答した中で、約90%

は寝かせ方によりマットを区別することはなく、通常のマットを用いてうつぶせ寝を行っていた(設問7)。アンケート調査を行った新生児科医の中で、通常のマットを使用した状態で、健康な新生児がうつぶせ寝により鼻口腔が閉塞し窒息する可能性があると考えるのは24.0%、窒息はしないと考えるのが72.0%であった。このうち経験年数の少ない医師では約30%が窒息する可能性があると考えのに対し、経験年数の多い医師では窒息すると思えるのは7.6%で、85.7%は窒息しないと考えていた(設問8)。

うつぶせ寝による吐乳吸引窒息については、77.4%がその可能性はない、19.0%が可能性があると思っており(設問9)、遷延性低酸素状態からの窒息については77.1%が可能性はない、17.4%が可能性があると思(設問10)、ストレートフェイスダウンの状態からの窒息については51.7%が回避できる、12.6%が窒息の可能性はある、35.7%が状況によると考えていた(設問11)。

また、新生児・乳幼児の突然死の場合に病理法医学的にしばしば見られる「鼻口腔閉塞による窒息」、「吐乳吸引窒息」、「遷延性窒息」という診断名について新生児科医の認識を調査したところ(設問12)、「鼻口腔閉塞による窒息」、「吐乳吸引窒息」では新生児科医の約50%が、「遷延性窒息」では約95%が知らないと思っていた。

D. 考察

今回の検討からうつぶせ寝防止の指導が新生児科医については比較的理解されているものの一般国民においては指導の意図が十分に理解されていない可能性が考えられた。また、うつぶせ寝と窒息との関連に関しては新生児を扱う機会の多い新生児科医においては多くの医師がうつぶせ寝だけでは新生児が窒息することはないと思っており、さらには新生児を扱う経験年数が多い医師ほど窒息しないと考える率が高かった。また、うつぶせ寝による吐乳吸引窒息、遷延性低酸素状態あるいはストレートフェイスダウンからの窒息の可能性についても窒息はしないと考える医師が多かった。しかし、72%が窒息しないと考えている一方で、24%が窒息する可能性があると思

えていることもあり、新生児を扱う専門医の中でも混乱をきたしている状況であることも示唆された。

また、法医、病理でしばしば使用される「鼻口腔閉塞による窒息」、「吐乳吸引窒息」、「遷延性窒息」という診断名については、「鼻口腔閉塞による窒息」、「吐乳吸引窒息」では約50%の新生児科医が、「遷延性窒息」では約95%の新生児科医が知らないと思っており、新生児科医と法医病理医との間に認識の相違がある可能性が考えられた。

今後、国内および諸外国の実態をさらに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していく予定である。

E. 結論

厚生労働省を主体としたSIDS予防キャンペーンは新生児科医についてはその意図がおおよそ理解されているものと思われたが、国民全体においてはその意図が十分に理解されていない可能性が危惧されていることが判明した。また、多くの新生児科医はうつぶせ寝だけでは窒息は起こらないと思っており、新生児科医と法医病理医との間にうつぶせ寝に対する考え方の相違があることが示唆された。

F. 研究発表

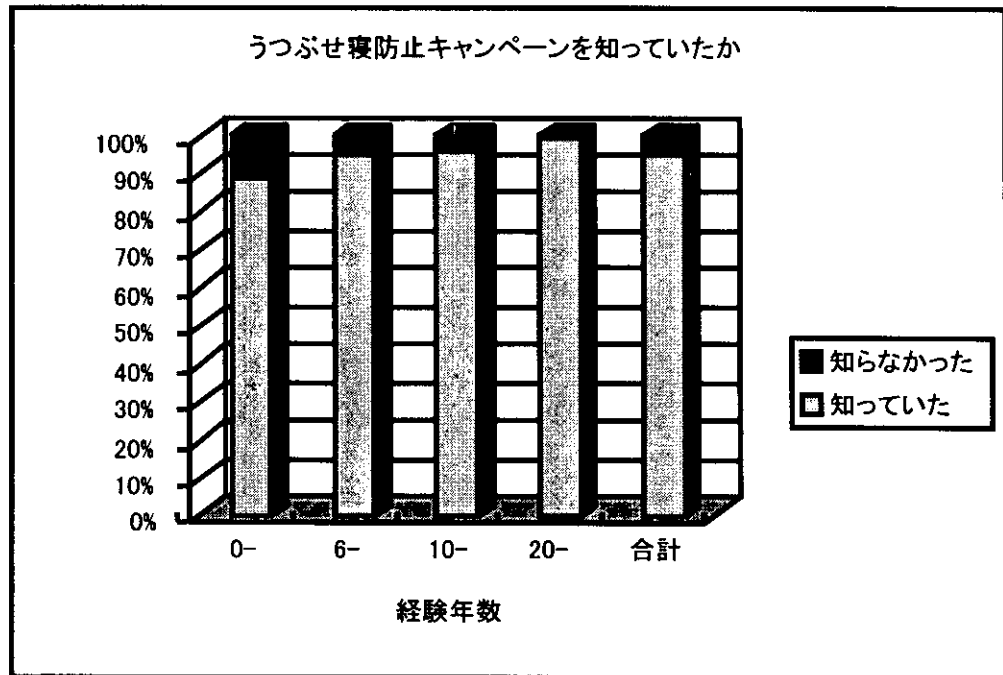
論文発表

1. 戸苅 創、加藤稲子、齋藤紀子 突然死を経験して：SIDSからの復帰と予防への視点—SIDS外来から—日本SIDS学会雑誌 2003. 3: 59-64
2. 加藤稲子、齋藤紀子、宮口英樹、戸苅 創 ホームモニタリングのresearch toolとしての利用 臨床モニター学会雑誌 2002, vol13 No.2 79-85
3. 加藤稲子 睡眠時随症の診断と治療(6) 乳幼児突然死症候群 臨床脳波 2002, vol.44 No.6 376-381
4. 加藤稲子、齋藤紀子、戸苅 創 乳幼児突然死症候群 小児科 2002 43:1366-1368
5. 加藤稲子、齋藤紀子、戸苅 創 乳幼児突然死症候群 小児内科 2002, 34:146-149

<設問 1>

現在厚生労働省が、「うつぶせ寝を避けるよう」指導していますが、このことをご存知でしたか。

(1)知っていた (2)知らなかった



<設問 2>

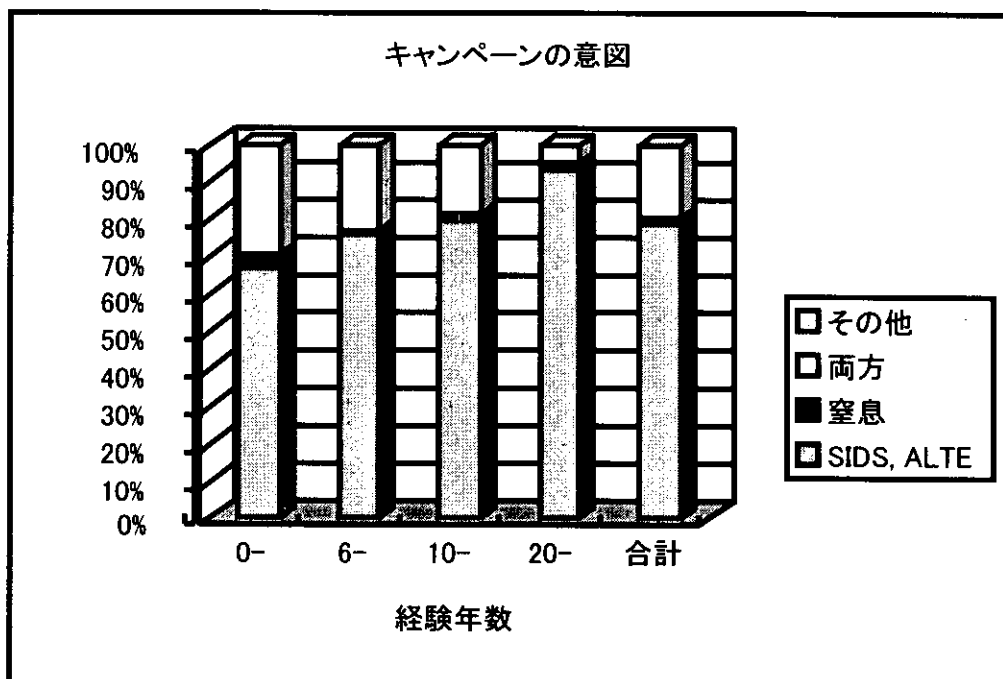
設問1で(1)知っていたと回答された先生に伺います。厚生労働省が「うつぶせ寝を避けるよう」指導している理由をどのように理解されていますか。

(1)うつぶせ寝はSIDSあるいはALTEのリスク因子だから

(2)うつぶせ寝をさせると鼻口腔閉塞、吐乳誤嚥などにより窒息するリスクがあるから

(3)その両方のリスクがあるから

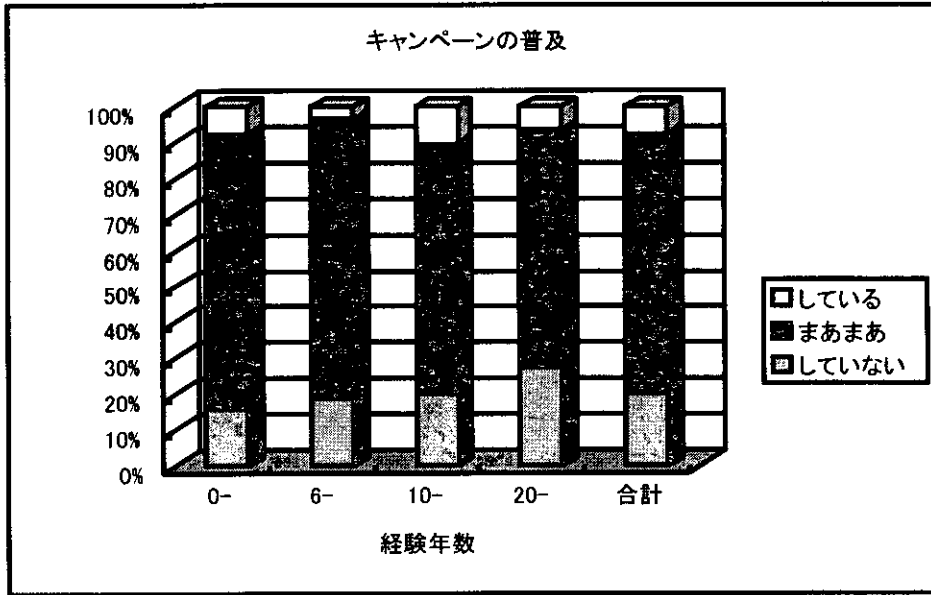
(4)その他



<設問 3>

厚生労働省の「うつぶせ寝を避ける」指導は、広く日本国民に普及浸透しているとお考えですか。

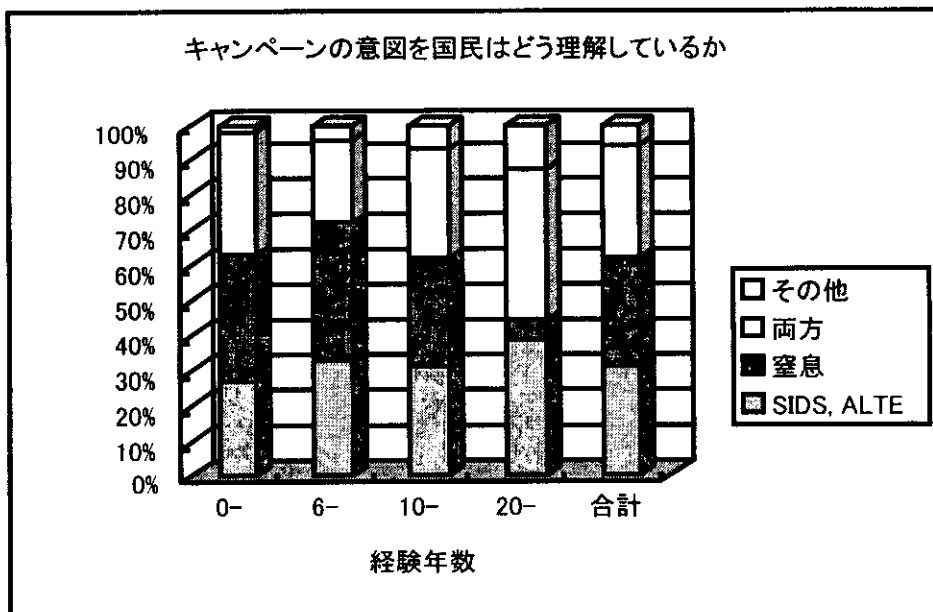
- (1)ほとんど普及していないと思う
- (2)まあまあ普及していると思う
- (3)よく普及していると思う



<設問 4>

日本国民の多くは、厚生労働省が「うつぶせ寝を避ける」指導をしている理由をどのように理解しているとお考えですか。

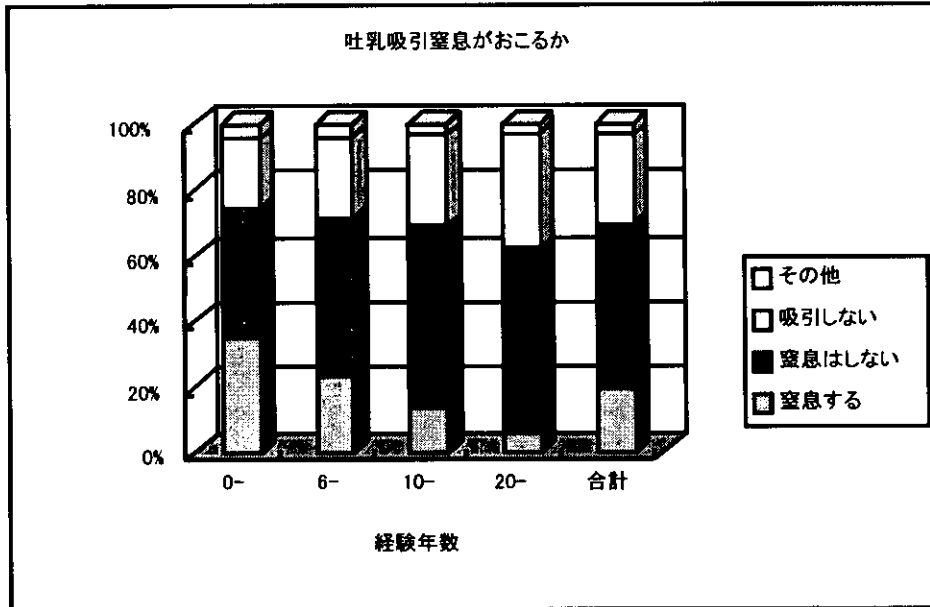
- (1)多くの国民は、うつぶせ寝はSIDSあるいはALTEのリスク因子だからと考えていると思う
- (2)多くの国民は、うつぶせ寝をさせると鼻口腔閉塞、吐乳誤嚥などにより窒息するリスクがあるからと考えていると思う
- (3)その両方があるためと考えていると思う
- (4)その他



<設問9>

先生ご自身は、健康な新生児でもうつぶせ寝にすると、自らの吐乳物を過って気道内へ吸引して窒息することがあるとお考えですか。

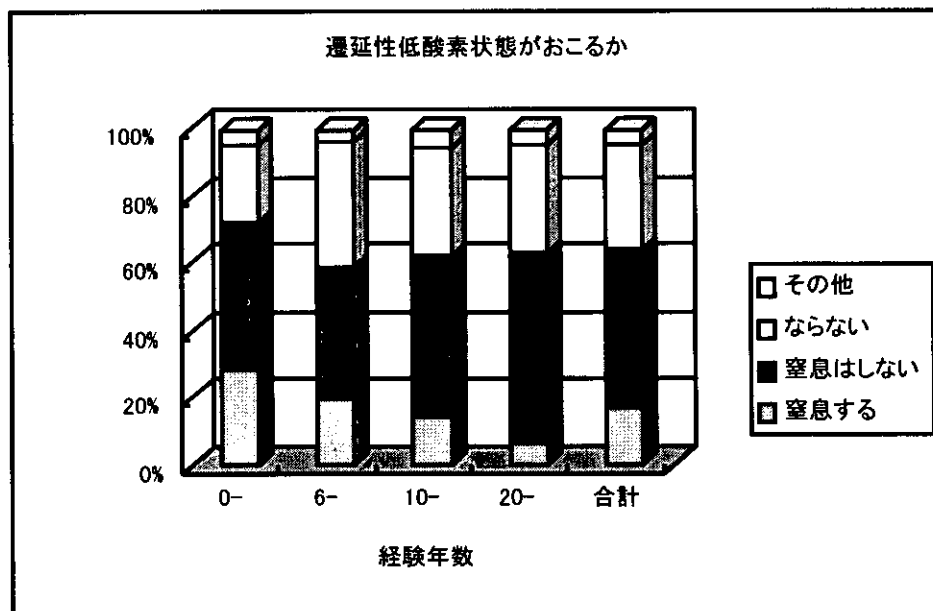
- (1) 過って気道内へ吸引して窒息することがあると思う
- (2) 過って気道内へ吸引することはあると思うが窒息はしないと思う
- (3) 過って気道内へ吸引することはないと思う
- (4) その他



<設問10>

先生ご自身は、あおむけの新生児で掛け布団が顔までかかっていたり、うつぶせ寝の新生児で鼻が部分的に圧迫されることにより、遷延性に低酸素状態となり窒息するとお考えですか。

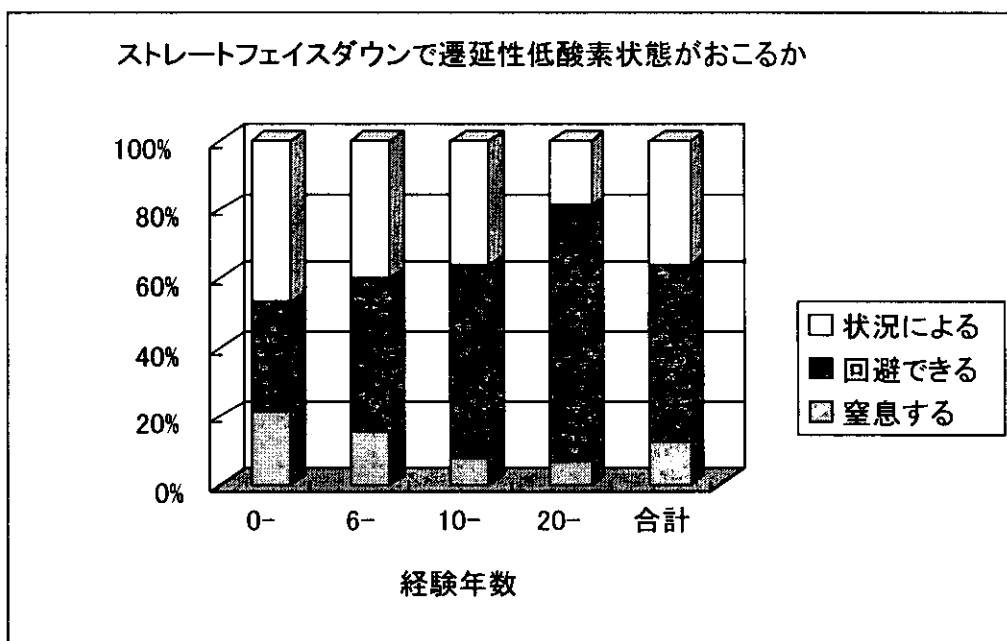
- (1) 遷延性低酸素状態になり窒息すると思う
- (2) 遷延性低酸素状態になることはあっても窒息はしないと思う
- (3) 遷延性低酸素状態にならないと思う
- (4) その他



<設問11>

先生ご自身は、健康な新生児が一時的にせよストレートフェイスダウン(顔が真下に向いている状態)になった場合、回避できず鼻口腔閉塞による窒息が起こるとお考えですか。

- (1)回避できず窒息が起こると思う
- (2)回避できるので窒息は起こらないと思う
- (3)状況によると思う

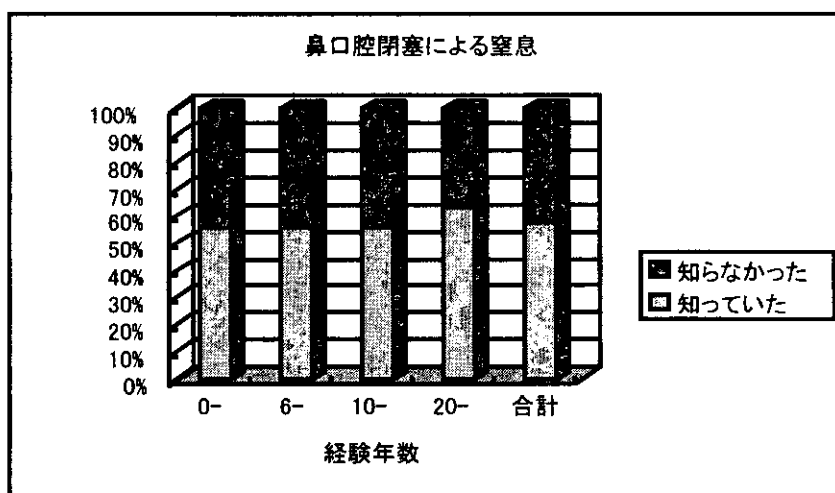


<設問12>

以下の3つの法医診断名をご存知でしたか。

「鼻口腔閉塞による窒息」

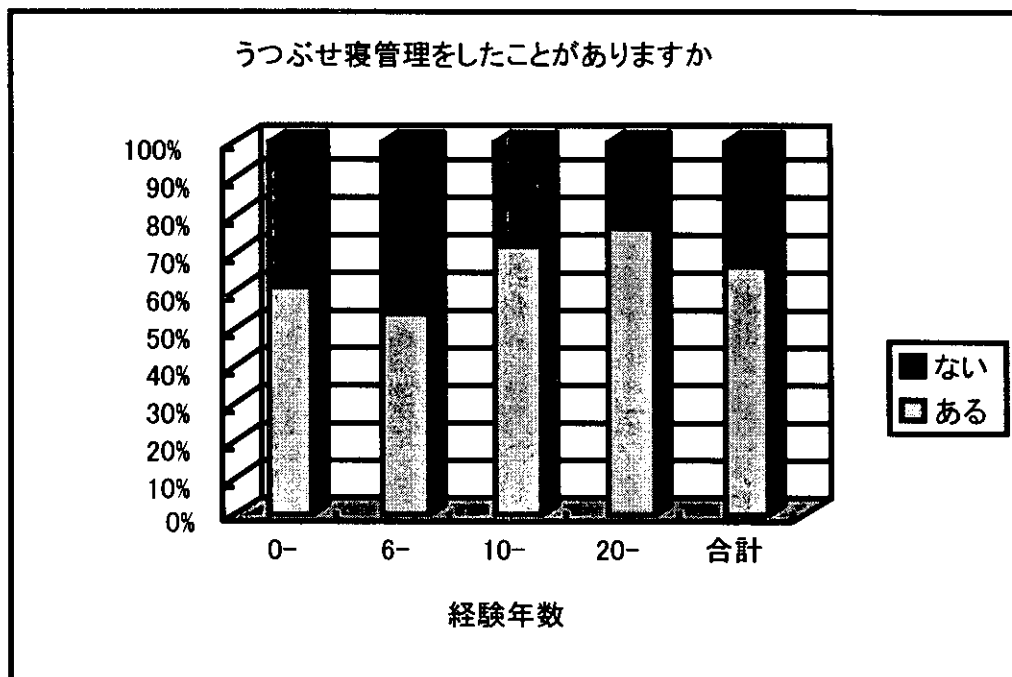
- (1)知っていた (2)知らなかった



<設問 5>

先生の病院では、医学的に必要である症例以外に、新生児をコット内でうつぶせ寝で管理した経験がおありですか。

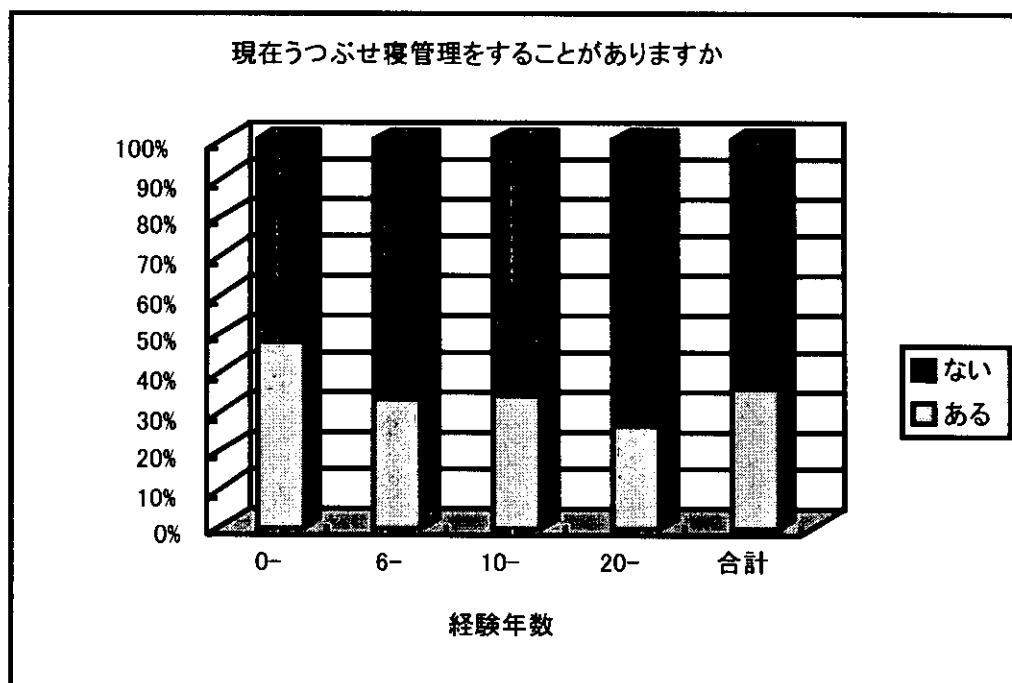
- (1)うつぶせ寝で管理したことがある
- (2)うつぶせ寝で管理したことはない



<設問 6>

先生の病院では、医学的に必要である症例以外に、現在でも新生児をコット内でうつぶせ寝で管理することがありますか。

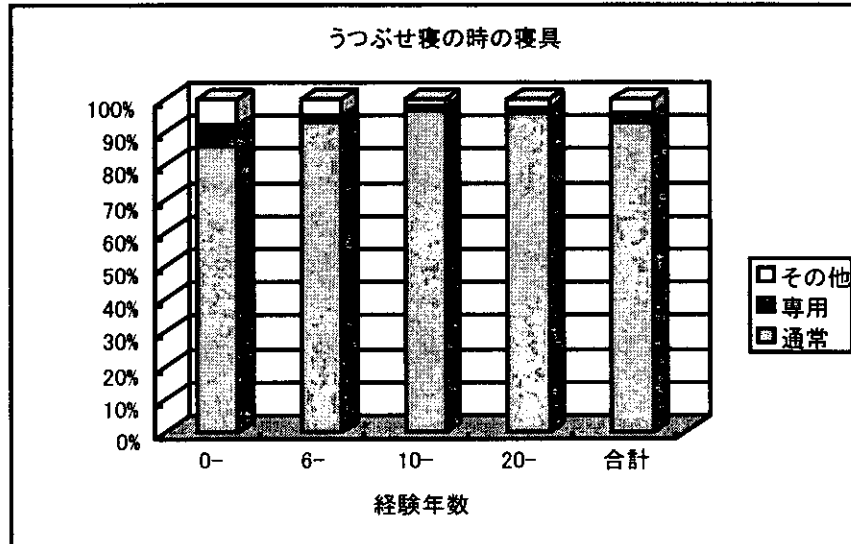
- (1)現在でもうつぶせ寝で管理することがある
- (2)現在はうつぶせ寝で管理することはない



<設問 7>

設問5で(1)コット内でうつぶせ寝で管理したことがある、および設問6で(1)現在でもうつぶせ寝で管理することがあると回答された先生に伺います。新生児をコット内で管理した(する)場合、寝具(マット)はうつぶせ寝専用のものをお使いになりましたか(お使いになっていますか)。

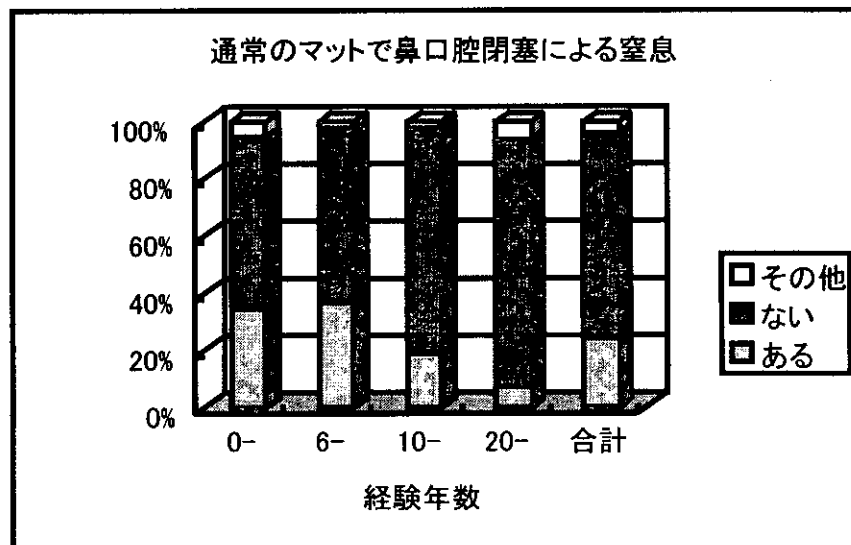
- (1)仰臥位、腹臥位、側臥位で使用する寝具を区別せず、通常のマットを使用していた(使用している)。
- (2)うつぶせ寝専用のマットを用いていた(用いている)。
- (3)その他



<設問 8>

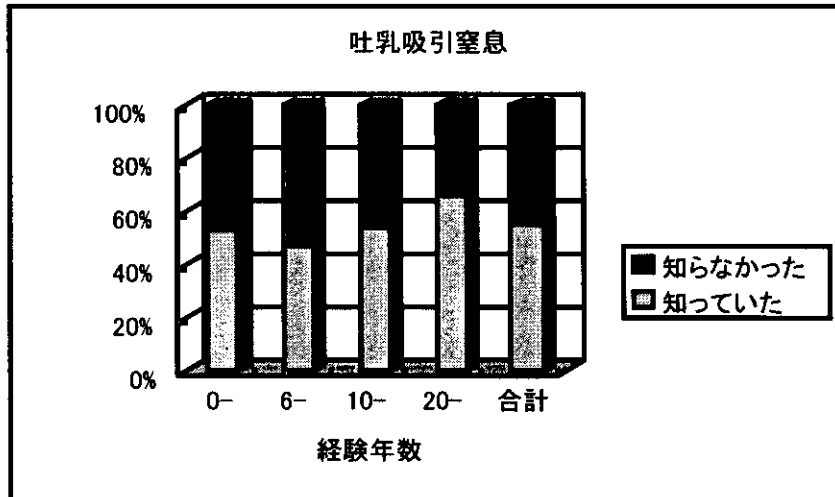
先生ご自身は、通常のマット(病院のコットを想定)を使用している場合、健康な新生児でもうつぶせ寝にすると、鼻口腔が閉塞されて窒息することがあるとお考えですか。

- (1)窒息することがあると思う
- (2)窒息することはないと思う
- (3)その他



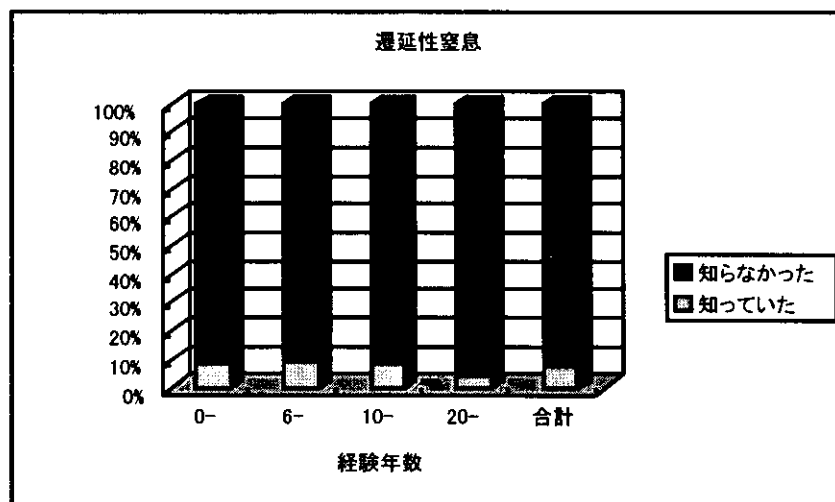
「吐乳吸引による窒息」

(1)知っていた (2)知らなかった



「遷延性窒息」

(1)知っていた (2)知らなかった



新生児・乳幼児の突然死例の診断に関する臨床病理学的研究

その1—乳幼児突然死の剖検脳における ORP-150 の発現についての免疫組織学的検討

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 検査科部長

研究協力者 伊野由季子 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻法医学講座

研究要旨；ORP150 (150 kDa oxygen regulated protein) は強い低酸素によって小胞体に誘導されるストレス蛋白 (分子シャペロン) である。ストレス蛋白とは生体に何らかのストレスが暴露された時に合成、誘導される蛋白質の総称であり、ORP-150 は低酸素時のみに蛋白の非可逆的な変性を防御するために小胞体に大量に誘導される。我々は乳幼児突然死症候群と考えられる事例について、この ORP150 の発現の違いを免疫組織学的に検討し、低酸素状態の有無について解析した。乳幼児突然死症候群の多くが低酸素状態にあったことが示唆された。比較的短時間の窒息の疑いがあるもの、脳内出血を認めたものなどでは、死因に他の要因が関与していると考えられた。

目的；

ORP-150は低酸素時のみに蛋白の非可逆的な変性を防御するために小胞体に大量に誘導される。我々は乳幼児突然死症候群と考えられる事例について、このORP150の発現の違いを免疫組織学的に検討し、低酸素状態の関与の有無をみた。

方法；

対象は、大阪府母子総合保健医療センター・大阪大学法医学教室・大阪府監察医事務所において解剖を行った事例のうち、乳幼児突然死症候群20例、感染症10例、窒息4例、その他5例の計39例。各々の大脳皮質および延髄におけるORP150の免疫組織学的検討を行った。染色方法はSAB法を用い、前処理としてmicrowave 5分を行った。染色性を(+)、(±)、(-)の3段階に評価し、各死因間における神経細胞の染色性の違いを検討した。

結果；

乳幼児突然死症候群20例のうち15例が(+)、3例が(±)、2例が(-)であった。感染症で死

亡した10例のうち6例が(+)、3例が(±)、1例が(-)であった。窒息4例のうち3例が(+)、1例が(±)、(-)はなかった。その他5例のうち2例が(+)、3例が(±)であった。

また、大部分の症例で大脳よりも延髄に陽性細胞が多く認められた。

結論；

乳幼児突然死症候群の多くが低酸素状態にあったことが示唆された。弱陽性、陰性であった症例については比較的短時間の窒息の疑いがあるもの、脳内出血を認めたものなど、死因に他の要因が関与していると考えられた。明らかな外因死の症例も含めて今後さらに検討する。

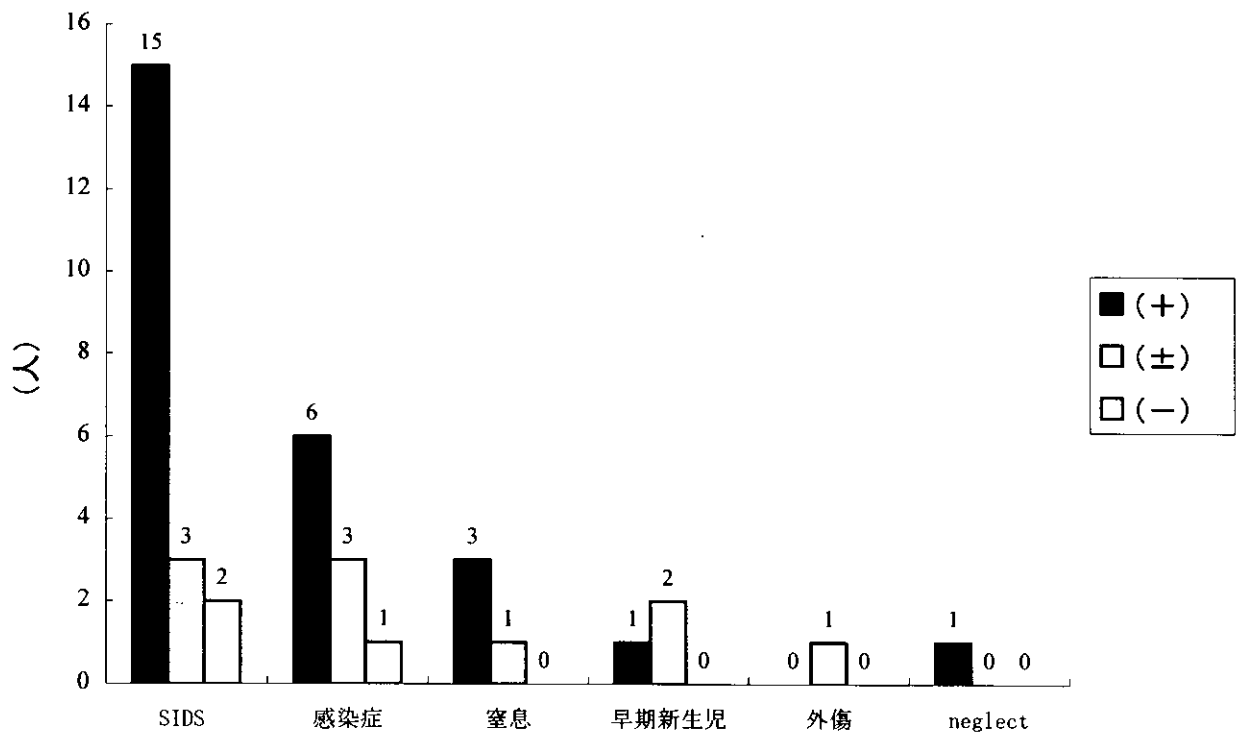
研究発表；

学会発表 伊野由季子、中山雅弘、的場梁次
乳幼児突然死の剖検脳における ORP-150 の発現
についての免疫組織学的検討 第9回日本SIDS学会 2003年3月 北九州

表；

	(+)	(±)	(-)	計
SIDS	15	3	2	20
感染症	6	3	1	10
窒息	3	1	0	4
早期新生児	1	2	0	3
外傷	0	1	0	1
neglect	1	0	0	1

図；ORP150 免染と各疾患



新生児・乳幼児の突然死例の診断に関する臨床病理学的研究

その2—突然死—特に新生児突然死の病理学的検討

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 検査科部長

研究協力者 竹内真 大阪府立母子保健総合医療センター 検査科医長

研究要旨；当センターでは、病理解剖の際に通常の解剖に加え、全例に胎盤検査および骨疾患や横隔膜ヘルニアなどの診断に有用な全身X線検査を施行している。さらに、必要であれば細菌およびウイルス培養、血清学的検査、尿中有機酸分析、承諾を得て絨毛の染色体検査、迅速診断やさらなる詳細な解析のために凍結検体の保存を行っている。これにより臨床上、原因不明の突然死症例であっても新たな情報を得ることができ、死因の同定や診断の手がかりとなっている。

目的；

原因不明の早期新生児死亡症例の剖検所見を解析することにより、突然死を診断するにあたり重要な因子を推測する。

方法；

当科で1991-2000年の10年間に病理解剖となった原因不明の早期新生児死亡症例21例(0-5日：うち搬送例15例)について、その剖検記録を後方視的に検討した。

結果；

1. 診断は1例を除き可能であった(図)。その内訳は呼吸器疾患8例(肺リンパ管拡張症、横隔膜ヘルニア各2例、肺出血、肺低形成、気胸、misalignment of pulmonary vessels各1例)、心疾患3例(心内膜線維弾性症2例、単心室/肺動脈閉鎖1例)、神経筋疾患3例(congenital myotonic dystrophy：CMD2例、脳幹部出血1例)、感染症2例(敗血症、肺炎)、胎盤異常2例(胎盤早期剥離、臍帯断裂)、先天性代謝異常(holocarboxylase synthetase 欠損症)、染色体異常(18 trisomy)が各1例あった。

2. 小児科からの依頼は13例で、そのうち搬送例は7例あった。全例、生直後より症状を認め、進行性に経過した。剖検に加えCMDは詳細な病歴とDNA検査、胎盤異常は胎盤検査、先天性代謝異常は尿中有機酸分析が診断の一助となった。

3. 産婦人科からの依頼は8例で、全例、搬送例であった。そのうち生直後より症状を認めた症

例は3例で、他の5例は突然死であった。横隔膜ヘルニアはX線検査、感染症は細菌培養が診断の一助となった。

4. 臨床上、突然死の経過を示した症例は6例あった。そのうち小児科からの依頼症例は1例で、RDS・肺炎が改善していたにもかかわらず3日目に突然死した。剖検により脳幹部出血が判明し、その原因と考えた。産婦人科からの依頼症例は5例で、全例、生直後は問題なかったが1日目以降に症状が出現した。剖検により肺出血が、単心室/肺動脈閉鎖で動脈管の閉鎖がその原因と考えられ、肺炎、敗血症は細菌培養によりE. coli、Edwardshiiellaが同定された。3日目に突然死した症例はSIDSの可能性も示唆されたが、ごく軽度の肺炎とgliosisを認め、検討の結果、分類不能の突然死と考えた。

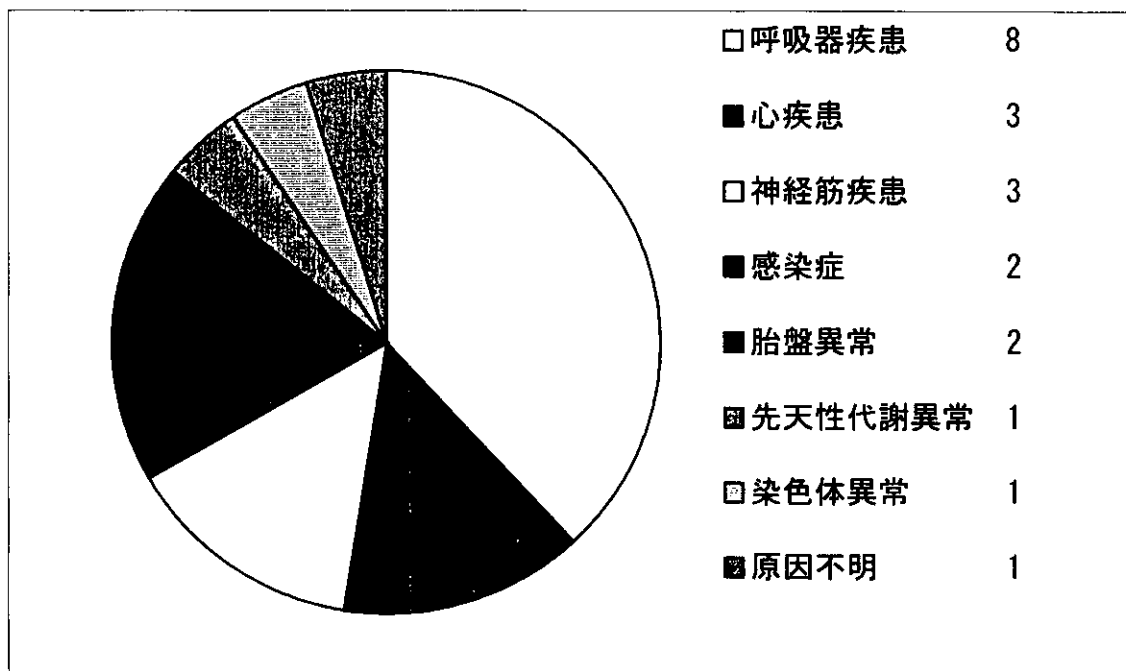
結論；

臨床的に原因不明の早期新生児死亡症例であっても病理解剖によりほぼ診断が可能であった。特に脳を含めた検索と詳細な病歴聴取、X線検査、胎盤検査、細菌培養、尿検査、凍結検体の保存が診断の手がかりとなった。

研究発表；

学会発表；竹内真、中山雅弘他 搬送された原因不明の早期新生児死亡の病理学的検討 第37回日本未熟児新生児学会 2001年11月 横浜
論文；竹内 真ほか 周産期死亡の原因 ネオネイタルケア 2002；15：27-33

図；原因不明の早期新生児死亡の病理解剖後の診断（計 21 例）



厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
研究報告書

乳幼児突然死症候群（SIDS）の文献学的研究
—教科書におけるSIDSの記載の経年的変化の検討—

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）

【研究要旨】

主に Nelson の教科書を 1975 年版から 2000 年版まで、中山の教科書を 1970 年版から 2000 年版までレビューし、SIDS の教科書的記載から、学問的進歩と社会的認知の変遷を見た。英文教科書では、1975 年版にすでにほぼ現在の SIDS に関する内容に匹敵する記載があるが、SIDS が疾患単位として認められたのは、1979 年版からであった。興味あることは、その当時、乳幼児の突然死を病因不詳とせず、SIDS の名称を使用することを薦める意図が読みとれたことである。和文誌では、1976 年版以前は、全く本疾患には触れられていなかった。1976 年から 1990 年版の間もその内容は欧文誌の転用のレベルであり、執筆者がその疾患の学問的および臨床的重要性に気づいたと読みとれるのは、1990 年版からであった。さらに 1992 年発行の本格的な小児科教科書の中に、本症の記載が見られていなかったことなどから、SIDS に関する小児科専門医の関心が欧米と 20 年以上の開きがあることが明らかとなった。

【研究目的】

SIDS が何年頃より教科書的一般知識となったか及びその記載内容の変遷を見る事により、本疾患が学問的のみならず小児医療の中で重要と認識されるようになった経年的変化を検討する。

【研究方法】医学図書館に保存している小児科学教科書、特に長期に渡って版を重ねている教科書を中心に SIDS の記載内容を検討した。

【研究結果】

1) Nelson, Textbook of Pediatrics

(W.B.Saunders Co., USA)

: 1993 年が初版で、その後ほぼ 4 年毎に改定されている世界的に最も歴史と権威がある小児科教科書である。入手可能であった 1975 年の第 10 版から 2000 年第 16 版まで、SIDS はいずれも Unclassified Diseases の category に分類されていた。

10 版 (1975) : 1969 年に行われた Second International Conference on Causes of Sudden Death in Infants を受け “the sudden and unexpected death of an infant who was either well or almost well prior to death and whose death remains unexplained after performance of an adequate autopsy” とそのままの

定義を使用しているが、その会議で提案された Sudden Infant Death Syndrome(SIDS)の名称は文中にもあえて使用しておらず、見出しも Sudden Unexpected Death in Infancy (Crib Death, Cot Death) とされている。疫学では、1.2～3.1/1000 live birth の発生し、2～4ヶ月が多く、さらに男児に・寒い季節に・若い母親に・二人目以上の児に・未熟児に・低社会層に・週末に多いことが挙げられている。臨床的には軽い風邪が先行すること・ほとんどが一人であること・泣いたり暴れたりした形跡がないこと、病理では急死以外の特別な所見がないこと・慢性低酸素を疑わせる肺動脈血管壁の肥厚が認められたこと、さらに家族への対応の重要性など、ほぼ現在のレベルの記載がされている。病因・病態としては、睡眠時無呼吸・強制的鼻呼吸の児に起こる上気道閉鎖・喉頭痙攣等が挙げられている。

11 版 (1979 年) : 見出しが Sudden Unexpected Death in Infancy (Sudden Infant Death Syndrome[SIDS]) とされたばかりでなく、SIDS は一つの疾患単位(clinical entity)として認められたものであり診断名(diagnostic term)として用いることを強調し、死亡診断書にも定義にマッチするならば SIDS と明記することをわざわざ挙げている (designate sudden infant death on the death certificate whenever indicated) 。さらに、児を失っ

た家族の為にも、社会一般がこの SIDS という病気を理解させなければならないと記載されている。25年前のアメリカが SIDS に関して今の日本と同様な状態であったことが伺える。また、家族が本疾患を恐れるあまり問題となる“vulnerable child syndrome”に落ち入らないような小児科医の対応が述べられている。

病因病態として 脳幹機能・自律神経系機能の異常、食道胃逆流現象が挙げられている。

12 版 (1983 年) : 見出しが Sudden Infant Death Syndrome(SIDS) のみとなった。定義にまだ death scene investigation がないが、家族をサポートする為にも虐待と混同しないことが記載されている。リスク因子には母親の喫煙が挙げられ、遺伝的素因より環境因子がより重要である事が明記された。病因・病態として、無呼吸、聴性脳幹反応および換気機能の CO₂ への反応の遅れから推測される脳幹機能の異常、上気道狭窄、自律神経系異常、QT 延長症候群などが論じられている。ハイリスク児へのホームモニタリングがとりあげられた。

13 版 (1987 年) : 12 版とほぼ同じ記載であった。

14 版 (1992 年) : 疫学に「うつ伏せ寝」などの育児環境のリスク因子およびオーストラリアやニュージーランドでのドラマチックな予防キャンペーンの効果に触れられておらず、著者が同じこともあるが 12 版から内容の進歩はない。

15 版 (1996 年) : 著者が Carl Hunt に代わって、その内容も大幅に最新のものとなった。定義に death scene investigation が加わり、これまでの near miss / aborted SIDS の用語から idiopathic apparent life-threatening events(IALTE) となった。「うつ伏せ寝」が最も重要なリスク因子として独立した項目に取り上げられており、「うつ伏せ寝」を止める予防キャンペーンを行った国々で 50%以上の SIDS 発生の減少を見ていることを挙げ、その減少は窒息を含む SIDS 以外の疾患の増加を伴っていないことを強調している。病因・病態に関し、Cardiorespirator control hypothesis と題し、Brain stem dysfunction / immaturity が引き金となり覚醒反応 (arousal response) の遅延が睡眠時無呼吸を病的なレベルに延長させることによって SIDS が発生するシエーマが示されているが、それは現在でも最も受け入れられている考え方となっている。

16 版 (2000 年) : ほぼ 15 版と同様な記載で

あるが、1994 年に米国で行われた back-to-sleep campaign による予防キャンペーンでうつ伏せ寝が 70-80% (1992 年) であったのが 18-30% (1996 年) に減少し、平行して SIDS も 35%減少したことを述べている。さらにうつ伏せ寝が SIDS のリスク因子となっている理由は不明としながらも、いわゆる straight face down position と窒息との関係は明瞭に否定していることは重要である。(These healthy infants all aroused before the face-down or face-nearly-down position became life-threatening, but infants with insufficient arousal responsiveness to asphyxia would be at risk for fatal asphyxia.)

2) Rudolph's Pediatrics (Prentice-Hall International Inc., USA)
「Toxicology and Accidents」の category に分類されている」

19 版 (1991 年) : 定義、疫学、病理、鑑別診断、家族への対応などは現在のレベルとなっている。病因・病態に関しては apnea hypothesis ,chronic hypoxia ,upper airway obstruction が挙げられ、脳幹機能/覚醒反応に関する記載はほとんどない。

20 版 (1996 年) : SIDS と sleeping position の関連が記載。

3) Current Pediatrics Diagnosis & Treatment (Lange Medical Books, USA)

「Respiratory Tract & Mediastinum の category に分類されている。」

9 版 (1987 年) ,10 版 (1991 年) ,11 版 (1993 年) ,12 版 (1995 年) ,13 版 (1997 年) ,14 版 (1999 年) ,15 版 (2001 年)

: 9 版は young child も含まれていた

11 版より定義に death scene investigation が加わる、prone position との関係が記載
15 版より定義が一歳未満に、リスク因子にたばこが加わる。

【和文教科書】

4) 中山健太郎の小児科学 (文光堂、東京)
: 最も版を重ね広く読まれている標準的小児科教科書と考えられている。

第 1 版 (1970 年) : 「事故・中毒・急死」の章の「小児の急死」の項に入っている。
Valdes-depena,M.A.:Sudden and unexpected

death in infancy. Pediatrics, 1967

を文献に挙げているが、突然死の文字もない。

第2版(1972年)：第1版と同様

第3版(1976年)：「その他の疾患または状態」の章の「急死(Sudden unexpected death)」の項に入り、初めて sudden infant death syndrome の文字が見られ乳幼児急死症候群と訳している。

Nelson の10版(1975年)の転用と思われる数行の簡単なもので、「乳幼児の急死のうち、病歴上予知することが出来ず、しかも死後の十分な検索によって適切な死因がつかめないもの」としているが、「釈然としないものが多い」としているごとく、まだ疾患としての認知は不十分であった。松島らの「乳児突然急死の発生状況及び剖検所見の概要：日本総合愛育研究所紀要、1973年」が文献としてあげられているが、本邦の現状には触れていない。

第4版(1980年)：第3版と同文である。

第5版(1985年)：第3版と同文である。

第6版(1990年)：「事故・中毒・環境汚染」の章に含まれ、「乳児期の事故」の項で、乳幼児突然死症候群の見出しで記載され、「生前はほぼ健康と考えられた乳児が突然予想に反して死亡し、死後の詳細な病理解剖によっても死因となるべき所見が見出し得ないもの」と定義している。病態は無呼吸による呼吸死であり、その病因としては脳幹の機能、とくに覚醒反応の異常を挙げている。窒息とは病理解剖では区別出来ないこと、慢性低酸素血症の所見は特異的でないことが述べられているが、臨床的に全く異常を認めない児ではなく、元気がない・弱々しい等の気質的異常を疑わせる所見が認められるとする記載は、これまで及び諸外国の記載と異なる。

第7版(1994年)：第6版と同じである。

第8版(2000年)：項立ての扱いは第6版と同様であるが、内容は大幅に変わり、第7版では「乳児の事故の大部分が睡眠中・授乳中の窒息と分類されているが、その大部分は乳幼児突然死症候群による可能性が高い」と記載されていたのが、第8版では「その一部は乳幼児突然死症候群である可能性が高い」に変わっている。また鑑別に死亡状況の情報の重要性を強調している。1994年厚生省研究班のSIDS及びALTEの定義を記載し、うつ伏せとの関連を明記している。病因病態は脳幹部機能異常と覚醒反応の遅延を中心とした現在の考えのシェーマが示されている。窒息や虐待との鑑別及び家族への対応の重

要性が含まれた。

2) 小児科学(小林 登・鴨下重彦編、第2版、1992年、医学書院)

：750ページの本格的教科書であるが乳幼児急死症候群の記載が見当たらない。

【考察】

英文教科書においては、1975年よりほぼ現在と同じレベルの疫学的・病理学的・臨床学的記載がなされているが、SIDSをひとつの独立した疾患単位として認めるようになったのは、1979年版からである。1979年版は、むしろ乳児の突然死を死因不詳とせずにSIDSという名称を使用させる方向にあり、SIDSの疾患としての認知が欧米でもようやく始まった頃と考えられる。病因・病態においては、現在最も考えられている覚醒反応の遅延は、1983年版から記載されている。うつ伏せ寝を中心とした育児環境のSIDSへの係わりは1996年版になってからである。しかし、現在に至るまでも疾患分類は、NelsonではUnclassified Diseasesとされ、Rudolphの教科書では、Toxicology & Accidentsとされ、Cullent pediatrics Diagnosis & Treatmentでは、1987年版より呼吸器系に分類されている。

和文誌では、1972年版は事故・中毒・急死の章の小児の急死に入っており、1976年、1980年、1985年版では、Nelsonの教科書にならってその他の疾患に入っている。

1990年版以降は、ふたたび事故・中毒・環境汚染の項の乳児期の事故の中で記載されている。和文誌では、1970年版および72年版は、SIDSはおろか乳幼児の突然死の文字も無かったが、1976年版でNelsonの1975年版の引用が加わり、SIDSおよびその和訳の乳幼児突然死症候群の記載が初めてみられた。しかし、1990年版に至るまでは、欧文誌の引用のレベルで本邦におけるSIDSの存在や重要性に関する記載は見られない。1990年版よりその内容が厚生省班研究の成果なども踏まえ、現在のSIDSに関する内容の多くがカバーされている。興味あることは、1990年版と1994年版において、「乳児の睡眠中、授乳中の窒息事故の大部分は、乳幼児突然死症候群による可能性が高い」と記載されていたのが、2000年版になり、「その一部は乳幼児突然死症候群である可能性が高い」に代わってきたことである。すなわち2000年版以前は、「SIDSという疾患がある」と