

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)における肺組織標本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）

研究協力者：伊野由季子（大阪大学大学院医学系研究科 法医学講座）

浜名圭子（大阪府立母子保健総合医療センター 検査科）

<目的>

乳児の突然死剖検例において正しく SIDS を診断するために感染(肺炎、敗血症) その他の死因を鑑別することは重要である。今回我々は大阪府監察医事務所の2歳未満の剖検症例について肺の炎症性サイトカイン(IL-1 β 、IL-6、TNF α 、IL-10、TGF β)の免疫染色を行い、従来の診断法で検出できなかった微細な初期変化をとらえられるかを検討した。

<方法>

対象：1992年から2001年までの10年間で大阪府監察医事務所の2歳未満の剖検症例のうち、肺のパラフィン包埋ブロックが入手可能であった53例に関して炎症に関与する各種サイトカインの免疫染色を行った。染色方法：サイトカインは抗IL-1 β ヤギポリクローナル抗体（Santa Cruz Biotechnology、USA）、抗IL-6

ヤギポリクローナル抗体（Santa Cruz Biotechnology、USA）、抗TNF α マウスIgM抗体（Cosmo Bio、日本）、抗IL-10 ウサギポリクローナル抗体（Santa Cruz Biotechnology、USA）、抗TGF β ウサギポリクローナル抗体（Santa Cruz Biotechnology、USA）の5種類を用いた。

染色方法はSAB法を用い、前処理としてオートクレーブを用いた。

監察医の剖検記録と肺のH.E.標本を元に乳幼児突然死症例・診断の手引き（日本SIDS学会症例検討委員会、2001）に従って、死因を乳幼児突然死のIからV型に分類した。死因以外に肺に病的所見を認めた場合には、それを記載した。染色性を(+)、(-)の2段階に評価し、各死因間における違いを検討した。

<結果>

53例の内訳は男児35人、女児18

人で、平均月齢は 5.0 ヶ月 (0-18 ヶ月) であった。死因は、乳児突然死の I 型 (SIDS) 12 例、II 型 (SIDS の疑い) 16 例、III 型 (既知の疾患による病死) 10 例、IV 型 (外因死) 5 例、V 型 (分類不能) 10 例であった。死因ごとの各種サイトカインの染色結果を表 1、表 2 に示す。

図 1・2 に示すように、肺胞内マクロファージ細胞質に各サイトカインの陽性所見が認められた。IL-1 β はすべての症例で陽性で、死因間の差を認めなかった。IL-6、TNF α 、TGF β はいずれも I 型での陽性率は順に 75%、75%、50% と他群と比較して一定の傾向を示さなかった。IL-10 は各死因間では染色性に差は認められなかったが、II 型、III 型群のうち H、E 標本にて肺の炎症所見が明らかであったものを抽出し、I 型群と比較したところ、IL-10 の陽性症例は肺に炎症所見のあった群に比べ I 型群で有意に多かった (Fisher's exact probability test、危険率 5%)。

<考察>

IL-1、IL-6、TNF α は炎症性サイトカインで、IL-10 および TGF β は、炎症反応において抑制的に働くサイトカインである。

これまでに SIDS とサイトカインの関連に関してはあまり報告されて

いない。Howat らの報告では肺の免疫組織学的検索において IL-10 陽性細胞は呼吸器疾患以外で死亡した症例より SIDS に多く認められ、IL-1 β ・TNF α 陽性細胞は差が認められなかった¹。また、肺炎の症例では全てのサイトカインについて陽性細胞が多数認められた²。また、Summers らは 23 例の SIDS 児において、脾臓と肝臓から抽出した DNA 検体で、IL-10、TNF α 、TGF β の遺伝子多型を調べ、SIDS 児では、健常コントロール症例と比較して IL-10 である特定の遺伝子アレルが多かったと報告している³。しかし、このアレルと IL-10 の発現の強さの関係は不明で、筆者は、IL-10 の免疫抑制に関連した作用が SIDS の発症に関連しているのではと考察している²⁾。一方、乳幼児における肺炎とサイトカインの関連では、Wang らが血清中の TNF α と IL-6 は急性期細菌性肺炎において正常対象と比べ有意に上昇すると報告している³⁾。

われわれの検討では、IL-1、IL-6、TNF α などの炎症性サイトカインは、SIDS 症例においても高率に陽性となり、当初の目的であった感染と SIDS の肺所見をサイトカインの免疫染色を用いて判別することは困難であった。

一方、SIDS 群では IL-10 のみが肺

に炎症を認めた群と比較すると、有意に陽性率が高く、これは、今までの報告されていたことと同様であった。炎症反応において抑制的に働くこのサイトカインが SIDS の原因に関与している可能性がある。

1 Howat WJ, Semper AE, Moore I. E. and Rpeche WR. Pulmonary production of cytokines in sudden infant death syndrome. *Biochem Soc Trans.* 1997; 25:298S

2 Wang CM, Tang RB, Chung RL, Hwang BT. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 profiles in children with pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 1999 Dec;32(4):233-8.

3 Summers AM, Summers CW, Drucker DB, et al. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Humm Immunol.* 2000; 61:1270

表 1 : 症例と染色結果

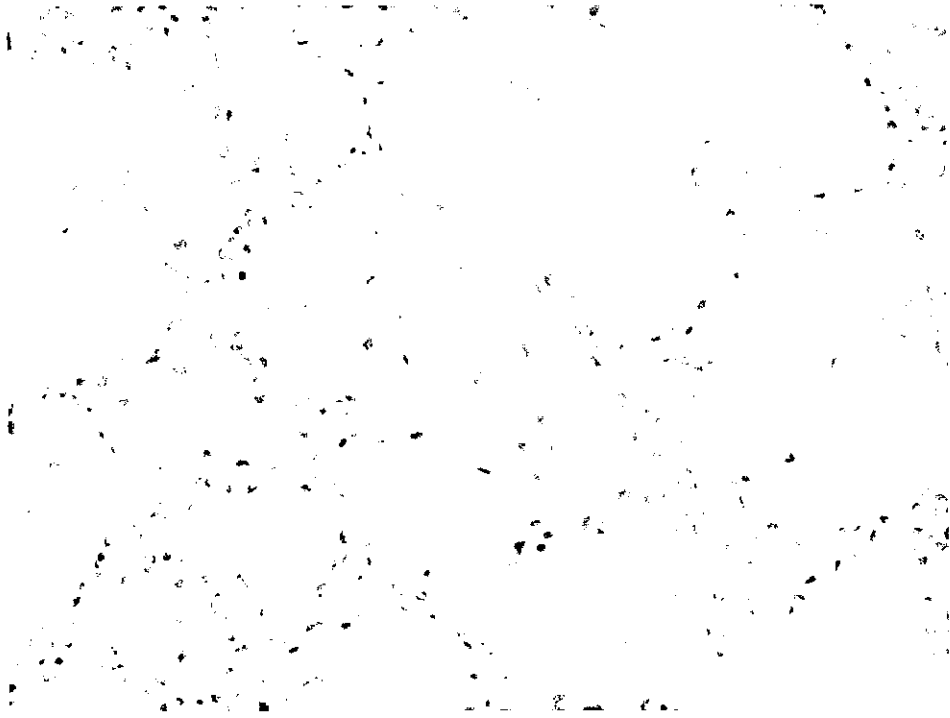
症例	死因	月令	性別	サイトカイン染色結果					付記事項	肺組織所見
				IL-1 β	IL-6	TNF α	IL-10	TGF β		
1	I	1	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
2	I	2	M	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)		軽度肺出血
3	I	2	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)		軽度肺炎、肺水腫
4	I	2	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
5	I	3	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		肺浮腫、うっ血
6	I	4	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
7	I	5	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)		
8	I	5	F	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)		
9	I	7	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)		
10	I	7	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
11	I	9	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)		うっ血
12	I	12	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)		軽度肺浮腫
13	II	0	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	肺出血	肺出血
14	II	1	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	心疾患	肺浮腫
15	II	1	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	肺出血	肺出血
16	II	1	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	軽度肺炎	軽度肺炎
17	II	2	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	疑い	肺出血、うっ血
18	II	3	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	心疾患	肺浮腫
19	II	3	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	気管支炎	気管支炎
20	II	3	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	軽度肺炎	肺炎
21	II	4	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	肺水腫強い	肺水腫
22	II	4	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	肺出血	肺出血、うっ血
23	II	4	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	軽度肺炎	軽度肺炎
24	II	4	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	気管支炎	気管支炎
25	II	5	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	気管支炎	気管支炎
26	II	5	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	ネグレクト	気管支炎
27	II	5	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	軽度肺炎	肺炎
28	II	7	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	気管支炎	気管支炎
29	III	1	M	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	肺出血	肺出血
30	III	1	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	肺炎	肺炎
31	III	2	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	肺炎	肺炎
32	III	2	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	心臓死	肺出血、肺浮腫
33	III	4	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	気管支肺炎	気管支肺炎
34	III	4	F	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	肺炎	肺炎
35	III	5	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	心筋炎	
36	III	8	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	肺炎	肺炎
37	III	10	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	肺炎	肺炎
38	III	12	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	気管支肺炎	気管支肺炎
39	IV	2	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	誤嚥、窒息	
40	IV	5	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	ミルク誤嚥	
41	IV	6	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	頭部外傷	
42	IV	8	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	頭部外傷	肺炎
43	IV	11	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	頭部外傷	軽度気管支炎
44	V	1	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	詳細不明	
45	V	1	F	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	詳細不明	肺出血
46	V	2	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	窒息の疑い	軽度肺炎
47	V	5	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	詳細不明	肺出血
48	V	6	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	窒息の疑い	軽度肺炎
49	V	7	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	心疾患あり	肺出血、肺浮腫
50	V	7	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	事故の疑い	肺出血
51	V	8	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	窒息の疑い	軽度肺炎
52	V	18	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	詳細不明	肺うっ血
53	V	18	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	詳細不明	気管支炎

表 2

死因別サイトカイン染色結果

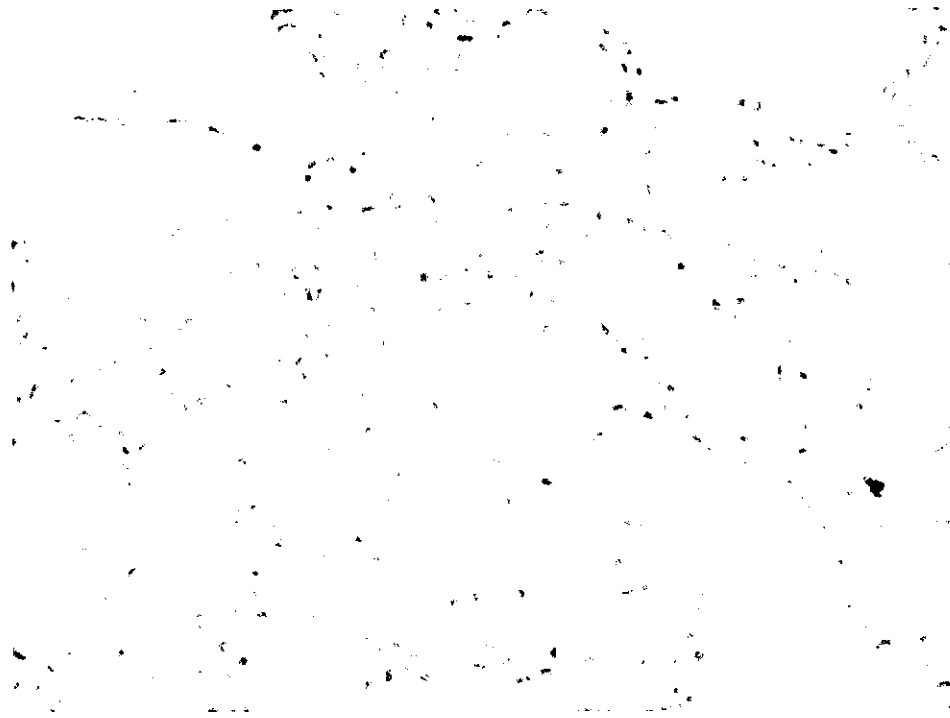
	IL-1 β		IL-6		TNF α		IL-10		TGF β	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
I 型 (12例)	12	0	9	3	9	3	8	4	6	6
II型 (16例)	16	0	15	1	8	8	5	11	10	6
III型 (10例)	10	0	7	3	5	5	4	6	7	3
IV型 (5例)	5	0	4	1	3	2	3	2	4	1
V型 (10例)	10	0	7	3	7	3	4	6	4	6

图 1



症例10 IL-1 β (+)

图 2



症例10 IL-10 (+)

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・乳幼児の突然死の予防についての啓蒙活動の国際比較に関する研究」
乳幼児突然死症候群（SIDS）の定義およびガイドランの歴史的変遷とその意味

分担研究者： 仁志田博司（東京女子医大母子センター所長・教授）

【研究趣旨】

すでに国内・国外の主要研究グループより幾つかの乳幼児突然死症候群（SIDS）の定義が提示されてきたが、その学問の進歩および予防キャンペーンの劇的な効果によって SIDS が減少し疫学的データが大幅に変化した事などから、近年になってその定義の見直しの必要性が指摘されるようになった。本研究は、これまでの文献上に記載されている「SIDS の定義およびガイドライン」をレビューし、その歴史的変遷の意義を検討し、本研究班が目的としている新たな SIDS の定義・ガイドライン作成の糧とした。

【研究目的】

人類の歴史と共に存在していた SIDS に学問の目が向けられるようになったのは高々半世紀前に過ぎない。先人が、元気と思っていた幼い児が突然亡くなるのは、弱い子ども乳幼児なので、肺炎・ミルクの誤嚥・窒息などで亡くなると考えていたが、医学の進歩によって実は多くの乳幼児の死はそれだけでは説明のつかない例が多い事に気づかれるようになった。1969年に最初に SIDS の病名が提唱されたのは、そのような背景があることを思い出さなければならない。

その後、多くの学者・臨床家によって SIDS の本体に迫るべく多くの研究が積み重ねられ、そのリスク因子が解明されて発生率が大幅に改善され、多くの幼い児の命を救う事が出来たことは大きな成果であったと評価される。しかし、SIDS の基本病

因・病態に関しては依然不明の点が多く残されているばかりでなく、近年は SIDS と虐待による乳児死亡および窒息事故との鑑別が重要となり、前者は主に西欧諸国で後者は本邦で訴訟を巡った社会問題とさえなっている。SIDS は突然の死ということでは情報が不十分であるのに加え、虐待や窒息事故以外にも多くの疾患が幼い乳児に突然の死をもたらしうるところから、その鑑別診断の為には本疾患の適切な定義が重要となる。さらに、SIDS の適切な定義は、その原因を究明する学問的研究見地のみならず、死亡した児や家族に対する適切な対応の為にも不可欠である事は明らかである。

一方、SIDS 診断のガイドラインの多くは、その内容のほとんどをどのような検査、特に解剖学的・病理学的検査が行われるべきかに割かれている。その意味では、それらはガイドラインというよりは診断・解剖

マニュアルと呼ばれるべきものであろう。このように SIDS の適切な診断に導くガイドラインの根幹は適切な疾患の定義に連なるものであり、学問の進歩や SIDS を取り巻く環境の変化によってその定義が変化し、それに連動してガイドラインも変化してゆく。このように SIDS のような多岐に渡る複雑な背景を有する疾患であるところから、疾患の定義の意味するところの重要性が極めて大きい事が理解できる。

【研究方法】

過去の文献および正書に記載されている SIDS の定義およびガイドラインを抽出し検討を加えた。

【研究結果及び解説】

1. 諸外国の主たる SIDS の定義の変遷

(1) 1969年 : Dr. Beckwith's proposal at Seattle meeting.

Beckwith JB. ; Discussion of terminology and definition of sudden infant death syndrome. In: Bergman AB, Ray CG eds. Sudden Infant Death Syndrome: Proceedings of the Second International Conference on Causes of Sudden Death in Infancy at Seattle, USA. Washington Press; 1970:18

『定義』

[the sudden death of any infant or young children which is unexpected by history, and in which a thorough post-mortem examination fails to demonstrate an adequate cause of death.]

『解説』

これまで、養育者の不注意による添い寝中の圧死や寝具による窒息と考えられていた乳幼児の睡眠時の死亡が、それだけでは説明できない事に気づかれ、世界で最初に

第1回の乳幼児の突然死 (sudden death in infancy) の国際会議が行われたのは1963年であり、その6年後の1969年の第2回国際会議で提言されたのが、この歴史的な SIDS の定義である。乳幼児を超えた小児全体を対象としていること、死亡状況の記載がない事が現在の定義との大きな相違点であるが、すでに「元気な子どもが突然死亡して解剖を含めてその原因が不明」という、基本的な内容を含んでいる。

(2) 1989年: Expert Panel Meeting at National Institute of Child Health and Human Development(NICHHD)

Willinger M, James LS, Catz C. ; Defining the sudden infant death syndrome(SIDS): deliberation of an expert panel convened by the NICHD. *Pediatr Pathol* 1991;11(5): 677-684

『定義』

[the sudden death of an infant under one years of age, which remains unexplained after a thorough case investigation, including performance of a complete autopsy, examination of the death scene, and review of the clinical history.]

『解説』

Beckwith等による最初の SIDS の定義が示されてから20年後、SIDS が low socioeconomic class に多い疫学調査の結果などから劣悪な育児環境とその発症の関連が、また虐待による乳幼児の突然死が注目されるようになった事から、死亡状況の調査が定義に加えられるようになった。また、SIDS の発症のピークが2-4ヶ月であり、その大半が生後6ヶ月以内である疫学データから、SIDS は発達途上の乳児に起こる疾患と考えられるようになり、その診断を

1歳以下の児に制限されるようになった。

(3) 2004年 Experts meeting in San Diego, Calif. ,following Beckwith JB's proposal of stratification of the definition of SIDS to typical with positive diagnostic criteria and atypical groups.

Krous HF, Beckwith JG, Roger W, et al. ; Sudden Infant Death Syndrome and Unclassified Sudden Deaths: A definition and Diagnostic Approach. Pediatrics 2004; 114(1): 234-238

『定義』

PROPOSED NEW DEFINITIONS

The panel has proposed the following definitions and criteria for subsets of SIDS and other cases of sudden infant death:

SIDS-General Definition

「The sudden and unexpected death of an infant under 1 year of age, with onset of the lethal episode apparently occurring during sleep, that remains unexplained after a thorough investigation including performance of a complete autopsy, and review of the circumstances of death and the clinical history.」

Category IA SIDS – Classical Features of SIDS Present and Completely Documented

An infant death that meets the requirements of the general definition and also all of the following:

Clinical:

- Older than 21 days and under 9 months;
- A normal clinical history, including full term pregnancy (≥ 37 weeks

gestational age);

- Normal growth and development;
- No similar deaths in siblings, close genetic relatives (uncles, aunts and 1st degree cousins), or other infants in the custody of the same caregiver;

Circumstances of death:

- Investigation of the various scenes where incidents leading to death may have occurred, and determination that they do not provide an explanation for the cause of death;
- Found in a safe sleeping environment with no evidence of accidental death;

Autopsy:

- Absence of potentially lethal pathological findings. Minor respiratory system inflammatory infiltrates are acceptable. Intra-thoracic petechial hemorrhages are a supportive but not an obligatory or diagnostic finding.
- No evidence of unexplained trauma, abuse. Neglect or unintentional injury;
- No evidence of substantial thymic stress effect (thymic weight less than 15 gms, and/or moderate to severe cortical lymphocyte depletion). Occasional “starry sky” macrophages or minor cortical depletion are acceptable.
- Toxicology, microbiology, radiology studies, vitreous chemistry and metabolic screening studies are negative.

Category IB SIDS – Classical Features of SIDS Present, But Incompletely Documented

- An infant death that meets the requirements of the general definition and also meets all of the above criteria for Category IA except that:
- Investigation of the various scenes where incidents leading to death may have occurred was not undertaken, and /or;
- One or more of the following analyses was not performed: toxicology, microbiology, radiology, vitreous chemistry and metabolic screening.

Category II SIDS

An infant death that meets Category I criteria except for one or more of the following:

Clinical :

- Age range – outside Category IA or IB, that is 0 to 21 days and 270 days (9 months) through first birthday;
- Similar deaths of siblings, close relatives, or other infants in custody of same care giver that are not considered suspicious for infanticide or for recognized genetic disorders;
- Neonatal and perinatal conditions (for example those resulting from preterm birth) that have resolved by the time of death;

Circumstances of death:

- Mechanical asphyxia or suffocation caused by overlaying not determined with certainty

Autopsy:

- Abnormal growth and development not thought to have contributed to death;
- More marked inflammatory changes

or abnormalities not sufficient to be unequivocal causes of death.

USID(Unclassified Sudden Infant Death)

Deaths not meeting the criteria for Category I or II SIDS, but where alternative diagnoses of natural or unnatural conditions are equivocal. This includes cases where autopsies have not been performed.

Post – Resuscitation Cases

Infants found in extremis who are resuscitated and later die (“temporarily interrupted SIDS”) may be included in the above categories depending on the fulfillment of relevant criteria.

『解説』

1990年代から世界的に行われた、仰向け寝にする(sleep to back)を含めたSIDS予防キャンペーンの目覚しい効果によって、SIDSの発生頻度が大幅に減少したことなどから、SIDSの病態が睡眠時無呼吸からの覚醒反応の遅延であると考えられるようになり、睡眠時に起こるという文節が加えられた。しかし、これまでSIDSを覆っていた児に突然死をもたらす多くの未知の病因病態が取り除かれるに従い、典型的なSIDSの姿が浮かび出されると期待に反し、それにオーバーラップする多くの病因病態が存在する事が明らかとなった。それゆえ、SIDSという疾患をもっと広い範囲で捉えようという考えから、典型的なSIDSのクライテリアに準じているCategory1 SIDSとし、少しそのクライテリアから外れているがSIDSと呼んでも良いと判断されるCategory2 SIDSもSIDSの範疇に含んでいる。解剖がなされていない

い例は、USID(unclassified Sudden Infant Death)の名称としている。

すなわち SIDS というのは、乳幼児に突然死をもたらす比較的 common の疾患であり、知られているその他の児に突然死をもたらす得る外因死・感染症・代謝疾患などの鑑別が成されれば診断可能というスタンスになったのである。

これまで、SIDS は疾患単位としては確立されたものであった (represent a distinct syndrome) のに、除外診断の名の下に SIDS が確立された疾患である事が忘れられていた。(The elements of presumptive syndrome were ignored during formulation of the previous exclusion-based definitions.) 原因の分からない突然死を、しかたなく waste basket のように SIDS と呼ぶのではなく、SIDS という疾患の臨床像が明確になっている現在、積極的に SIDS と診断するために、その他のやはり良く知られている突然死をもたらす得る疾患や窒息・虐待との鑑別診断が済めば SIDS と言い得るという考えである。

SIDS 病因病態究明の学問的な観点からは、厳しいクライテリアの診断で症例を選別することが有効であろうが、疫学的研究とその結果の医療行政へのフィードバックにはより広い範囲をカバーする診断のクライテリアが有効である。

2. 我国における主たる SIDS の定義の変

- (1) 1981 年：厚生省心身障害研究・乳幼児突然死研究班 (馬場一男・坂上正道)、昭和 56 年度「乳幼児突然死 (SIDS) に関する研究報告書、7-9 ページ

『定義』

- 1) それまでの健康状態および既往歴から、その死亡が予想出来なかった乳幼児に、

突然の死をもたらした症候群 (広義)

- 2) それまでの健康状態および既往歴からは、全く予想できずしかも剖検によってもその原因が不詳である、乳幼児に突然の死をもたらした症候群 (狭義)

『付記』

- 1) これらの定義は将来訂正される可能性もあり得るという含みを残す。
2) 患児の年齢は厳格な制限は行わないがとりあえず「2週以降2歳未満」を中核として研究し、逸脱する例は年齢を明記し別掲とする。
3) 疫学的・法医学的・病理学的研究や症例検討の過程で、乳汁吸引・鼻孔・閉鎖間質性肺炎などの病変を、死因との関連において如何に評価にすべきかという点に大きな問題があることが明らかにされた。

『解説』

狭義の定義は、1969 年の Dr. Beckwith の定義を基にされている。しかし本邦における乳幼児突然死例の剖検率が 20% 前後であった為、剖検を含む狭義の定義では、80%以上の症例が対象外となることに配慮して、問題があることを承知の上で、剖検がない広義の定義を併記した。

- (2) 1994 年：わが国における乳幼児突然死症候群 (SIDS) の定義ならびに診断に関する検討」(戸苅 創、加藤 稲子)、平成 6 年度厚生省心身障害研究「小児の心身障害予防・治療システムに関する研究」報告書 p 221-225

『定義』

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、しかも死亡状況および剖検によってもその原因が不詳である、乳幼児に突然の死をもたらした症候群

『付記』

- 1) SIDS の診断は剖検に基づいて行うが、やむを得ず剖検なくして死亡診断書(検案書)に記入する場合で SIDS の可能性が高い場合は「乳幼児突然死症候群の疑い」とする。
- 2) SIDS は6ヶ月未満が殆どであるが、2歳まで発症する可能性がある。

『解説』

1989年:の Expert Panel Meeting at National Institute of Child Health and Human Development(NICHHD)に基づいている。死亡診断書の記載様式が改定され、これまでも死因診断名として挙げられていた「急性呼吸・循環不全」に類した名称を使用しない事となり、SIDS の診断名が我国の死亡診断統計に急浮上してきた為、診断の精度が問われるようになった。

前回の定義に比して大きな改定のポイントは、(1)剖検を診断の絶対条件としたこと、(2)死亡状況が必要条件に加わった事、である。

(2) 1999年: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(高津光洋他)、文部省科学研究費補助金研究「乳幼児突然死症候群(SIDS)の法医病理学的診断基準の作成」成果報告書 p19-98

『定義』

1歳未満の乳幼児の突然死うち、その死亡が生前の病歴や健康状態から予測できず、死亡時の状況や精密な剖検検査によっても死亡の原因が説明できないもの。(NICHHDの定義を翻訳したもの)

『付記』

- 1) 原則とした理由は、SIDSには特徴的

病理組織学的所見・症候・状況は存在せず、総合的判断でも死因を説明できない症例に、やむを得ず診断すべきものであるからである。

- 2) SIDSは解剖診断名であり、精度の高い解剖の実施(解剖検査プロトコール)が必要で、解剖されていない場合は{SIDS}または{SIDSの疑い}と診断してはならない。

- 3) 乳幼児突然死調査票の提言

- 4) SIDSと診断する為には、外因子が完全に否定されなければならない。否定されない場合は、「病死」でなく「不詳の死」とする。

- 5) 伏せ状態で死亡していた場合、安易にSIDSと診断してはならない。(うつ伏せ寝は、それ自身いくつかの窒息死に連なる因子を含んでおり、そのみで(窒息の)原死因と考える意見もある。)

- 6) 病変が軽微だからという理由で、安易にSIDSと診断してはならない。

- 7) 異物が認められた場合、死線期や蘇生術に伴うものと、安易にSIDSと診断してはならない。

- 8) 幼児突然死の多くは死因が明らかでない死体で発見されるところから、異常死体であり、医師法21条規定により24時間以内に警察に届けなければならない。安易に「SIDS」または「SIDSの疑い」とすると、病死扱いとなり、適切な死亡状況や法医病理学的検査などの死因解明の活動に齟齬をきたす。

『解説』

本提言は、タイトルに法医病理学的原則とされているように、小児科医などの臨床医を含まない法医学者によって纏められたものであるが、その内容は、乳児の突然死にかんする一般的病

理解剖にも適応されるべき解剖プロトコールおよび臨床医にとっても有用な乳幼児突然死調査票などを含んでいる。詳細な議論に基づいて構築された提言は、死亡した児の死因解明を法医病理学的に検討する立場にある法医学者と、生きていた子どもとその家族との関わりおよび子どもという発達学的途上に有る特性を重視する臨床医との、SIDSに関する基本的な考え方の相違を明確にした点で極めて有用な内容となっている。

- (3) 2001年：乳幼児突然死例・診断の手引き。日本SIDS学会症例検討委員会（中山雅弘他）、日本SIDS学会雑誌1(1)：63-83

『定義』

「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、しかも死亡状況および剖検によってもその原因が不詳である、乳幼児に突然の死をもたした症候群」（1994年の「平成6年度厚生省心身障害研究報告書（p221-225）より」

しかし、上記の定義は実務を担当する病理医・法医にとっては概念的定義であり、種々の状況下にある事例の診断に難渋するところから、乳幼児突然死全体像を対象として、以下のごとく分類した。

《乳幼児突然死の死因分類》

- ①乳幼児突然死I型（SIDS）
- ②乳幼児突然死II型（SIDSの疑い）
 - IIa型（剖検施行例）
 - IIb型（剖検未施行例）
- ③乳幼児突然死III型（既知の疾患による病死）
- ④乳幼児突然死IV型（外因死）
- ⑤乳幼児突然死V型（分類不能）

Va型（剖検施行例）

Vb型（剖検未施行例）

『付記』

- 1) SIDSが何らかの病因を有する疾患であるが、形態学的には診断に結びつく所見が認められない、という立場で作成された。
- 2) この手引きは、SIDSの診断は剖検が原則であるところから、基本的に病理診断を中心として作成された。
- 3) SIDSとは、剖検所見上、死因とするに十分な異常所見が見出されない2歳未満の突然死を言う。
- 4) 基礎疾患が存在し、その疾患により突然死になる可能性が高いが場合はSIDSと診断しない。
- 5) 生後1週間以内の早期新生児の突然死(early neonatal sudden death, ENSD)もSIDSとして扱うが、その診断は慎重に行う。2歳以降の原因不明の突然死はSIDSとしては取り扱わない。
- 6) 窒息死と診断するためには、法医病理学的に必要な十分条件が充足されることが原則である。（窒息の三大徴候：粘膜の点状出血・諸臓器の急性鬱血・血液の暗赤色流動性、は非特異所見である。）
- 7) 鼻口部閉塞による窒息は剖検所見のみでは鑑別不能である。うつ伏せ寝のみによる鼻口部閉塞による窒息は本検討委員会ではほとんど見られていない。

『解説』

本邦においては、SIDSに関わる医療関係者の間で、SIDSの診断のアプローチのみならず、その基本的な病因・病態に関する理解に大きな隔たりがあるところから、この乳幼児突然死例・診断の手

引きは、小児科・病理・法医のそれぞれの分野の専門家による乳幼児の突然死事例の症例検討会の intensive な議論に基づいて作成されたものである。SIDS はまだ不明ながたある病因を有する疾患である事が共通の consensus であり、診断の基本となる病理学的アプローチに関する詳細なマニュアル(手引き)が作成された。同時に SIDS と鑑別されるべき、乳幼児に突然の死をもたらさうる疾患群を含んだ乳幼児突然死の死因分類を作成し、SIDS 診断のための具体的思考のステップを示した。

【文献】

- 1) 厚生省心身障害研究・乳幼児突然死研究班(馬場一男・坂上正道): 昭和 56 年度「乳幼児突然死(SIDS)に関する研究報告書、P7-9 1981
- 2) わが国における乳幼児突然死症候群(SIDS)の定義ならびに診断に関する検討(戸莉 創、加藤稲子): 平成 6 年度厚生省心身障害研究「小児の心身障害予防・治療システムに関する研究」報告書 p 221-225 1994
- 3) 高津光洋、三澤章吾、吉岡尚文: 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 日本法医学雑誌 54 (2): 247-255 2000
- 4) 日本 SIDS 学会症例検討委員会: 乳幼児突然死症候群・診断の手引き 日本 SIDS 学会雑誌 1 (1): 63-83 2001
- 5) 仁志田博司: 乳幼児突然死症候群の診断の手引, 小児科臨床 55: 1372-1380 2002
- 6) Henry F. Krous, J. Bruce Beckwith, Roger w. Byard et al. Sudden Infant Death Syndrome and Unclassified

- Sudden Infant Deaths: A Definitional and Diagnostic Approach. PEDIATRICS: 114(1); 234-238 2004
- 7) John Kattwinkel, John G. Brooks et al. Changing Concepts of Sudden Infant Death Syndrome: Implications for Infant Sleeping Environment and Sleep Position. PEDIATRICS :105(3); 650-656 2000
 - 8) Wilinger 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 :11:677-684 1991
 - 9) Beckwith JB. Defining the sudden infant death syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 157: 286-290 2003

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・乳幼児の突然死の予防についての啓蒙活動の国際比較に関する研究」
乳幼児突然死症候群（SIDS）に関する文献学的研究

研究協力者： 小保内俊雅 （東京女子医科大学母子センター助手）
分担研究者： 仁志田博司 （東京女子医大母子センター所長・教授）

【研究要旨】

医学中央雑誌および Index Medicis に掲載されている、2004年に刊行された SIDS 関連の論文（邦文9、英文84）をレビューし検討した。邦文では原著論文は少なく、対象も家族の心理的サポートに関する論文が目立った。これは、日本では SIDS の病因病態の検討が充分に行える環境にないことを反映しているものと考えられた。一方英文では、疫学研究ではうつ伏せ寝以降の危険因子の検索に関心が移り、母体喫煙や大気汚染との関連などが中心に検討が加えられている。病態解明に関する研究は、脳幹の機能異常や未熟性とそれに伴う覚醒反射の異常を中心とした検討、また、炎症前駆状態の体内環境が呼吸循環調節に与える影響などを中心に研究が進められている。分子生物学的検索技術の進歩に伴い、今まで鑑別できなかった症例が診断可能になり、SIDS と診断されていたグループから鑑別除外されるようになった。2004年に刊行された論文で注目すべきは、新しい定義に関する提案であろう。うつ伏せ寝キャンペーン以後の SIDS 症例発症状況の変化により、今まで漠然としていた SIDS にひとつの統一された性格を示すグループが浮き彫りになってきた。このグループを抽出する目的で新たな定義が提案された。これにより、病因病態を研究するにはより対象が明確になったと考えられる。近年進歩が著しい医学研究手法を用いることで、SIDS の病因や病態が近い将来に明らかになる可能性が期待される。

【研究目的】

最新の文献を検索し、SIDS の最新事情を把握すること。さらに、研究動向を探り、SIDS 病院解明の糸口を探る。さらには、SIDS に対する社会や研究者の認識を把握する。これらのことを踏まえて、今後の研究の方向性を示唆する。

1. 方法

Pub-Med index medicis より 2004 年に刊行された SIDS 関連の文献を概観し、以前に刊行された文献との関連を考察し、今後の研究の方向性を検討した。

2. 結果

関連する項目ごとに関連する主要論文をあげて解説する。

(1) 総論

うつ伏せ寝キャンペーン以後の SIDS 症例発症状況の変化により、今まで漠然としていた SIDS にひとつの統一された性格を示すグループが浮き彫りになってきた。これにより、SIDS の定義そのものにも新たな概念が導入され、新定義が提唱されるに至った(36)。この新定義案の特徴は年齢範囲を死後 21 日から 9 ヶ月までとした。さらに、睡眠中に発

症していること。とする点が大変な変更点である。これらの定義に当てはまらないものは unclassified SIDS とする分類が設定された。これにより、臨床症状に基づいた均質な症例グループを分類することが可能になるであろう。所謂 SIDS が除外診断から鑑別診断へと、より積極的診断へと変化するのである。これはさらに、病因研究にはとても有効であるが、一方で unclassified SIDS が存在しており、除外診断による雑多な症例群も依然存在する。新たな危険因子の同定に伴い、これら雑多な症例のなかから新たな一群がキックアウトされるのであろう。

SIDS の診断がどの様にされているかを、診断に携わる法医学、病理学のそれぞれにアンケート方式で調査を行った (83)。結果、死亡状況や病歴などの情報不足が SIDS 診断を困難にしていることが明らかにされている。このように診断に関しても、病歴や死亡状況に関する情報の不十分な調査や、解剖率に関しても日本のみならず各国で困難に直面しているようである。この状況を克服するためにドイツでは地域センター方式を用いた全国統一 SIDS 研究システムを確立して運用している (76)。ドイツは日本と酷似した状況であり、その状況を克服するシステムは日本で研究システムを確立する際に非常に参考になると思われた。

(2) 疫学

疫学研究では、うつ伏せ寝のキャンペーンが SIDS 発症率低下に貢献したことが報告され (70)、さらに、その低下が頭打ちになっていることもあわせて報告されている (6)。その結果うつ伏せ寝以降の危険因子の検索が疫学研究の主題となっている。その第一候補に喫煙が挙げられることも報告されている (31, 40, 41)。それは、妊娠中の母体喫煙のみならず育児環境での受動喫煙も含めて

報告されている。また、喫煙以外の危険因子としては大気汚染が挙げられている。SO₂ や NO₂ の濃度と SIDS の発症頻度を都市間で比較した調査では、SO₂ と NO₂ の濃度が高いほど発症率が高いとし、大気汚染を危険因子として認定しているが (62)、一方ではあまり関与していないとする結果も出ている (4)。次に考えられる危険因子として感染が挙げられる。特に予防接種との関連から感染の関与を推定している (15, 73)。その他では妊娠中の異常と SIDS 発症の関連を調査したのが見られる (9, 69, 72, 邦文 5) ここでは、胎盤機能の異常、胎児ヘモグロビンの割合や胎児蛋白の量等を指標に子宮内環境と SIDS の関係を易学的に調査している。

家族状況や経済社会的ステータスと SIDS に関する報告も見られる。なかでも、週末に SIDS が高率に発症することが報告されており、これはうつ伏せ寝キャンペーンが実施された前後も変わることがなかった。これには、ハイリスク家族の存在が週末の発生率を高率に保っている原因とされている (38)。

(3) 診断

SIDS の診断は様々な疾病との鑑別が必要不可欠である。そのうち最も鑑別が必要になるのが殺人であり、窒息の所見と SIDS の鑑別の困難さを示す報告は今年度も見られる (68)。次に鑑別診断の検索で最も多く見られたのが感染症との鑑別である (5, 35, 46, 65)。診断技術の向上により、今まで同定し得なかった感染を診断可能にしたことが大きな要因として考えられる。これらの報告では、ホルマリン固定された標本から DNA を抽出し、PCR 法を行うことでウイルスの存在を証明するなど、方法論を知るにも大変興味のある内容である。

(4) 病因と病態

病因研究では2つの流れが見られた。第一は脳幹機能の未熟性や異常が覚醒反射の異常を招来することである。これらのなかには、神経伝達物質を免疫組織化学的に検索し、正常コントロールと比較しその発現の相違から脳幹神経核の未熟性や異常に迫るものである(7, 28, 44, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 77)。特に、カテコラミン、セロトニン、アセチルコリンを marker として検索されていた。脳幹は神経伝達物質により縦の系を構成しており、いずれか部位での異常と、SIDS 発症の関係を推察するものであるが、異なる伝達物質の系同士の相互関連に関する検索はあまり見られなかった。神経伝達物質の合成酵素や受容体さらにはトランスポーターとマーカーを様々に設定し、どのレベルでの異常かを検索する手法で、単一の系における詳細な検討はなされているが、生理学的ダイナミズムを前提としたグローバルな視野の研究が必要であろう。

また、古典的形態学の手法を用い結合腕傍核とケリカー布施核の発達を検索している。ケリカー布施核は呼吸リズムの調節に関与しており、この神経核の発達が胎生末期に起こり、新生児期に盛んに進むことが示された。このような仕事はすでになされていると思われたが、人に関するデータは今までには見られずこれが初めての報告である。

もうひとつの流れは、感染や炎症と SIDS 発症の関連に関する研究である(12, 13, 14, 16, 21, 22, 25, 26)。炎症前駆状態に伴う体内環境の変化が SIDS の発症要因となりえるとする仮説に基づき炎症前駆状態を制御する IL10 などサイトカインの転写調節領域の遺伝的多形と SIDS の発症の関連を、人種間の差と喫煙との関連で見ている。この検索でも喫煙者は IL10 の発現量は抑制されてお

り、炎症前駆状態が制御しきれない可能性が示唆され、喫煙が SIDS 発症の危険因子の一つと結論されている。また、上気道粘膜の IgA の量的比較を SIDS 症例と対照で行い、上気道粘膜の感染反応と SIDS 発症の関連を示唆する報告も見られる。

その他にも、喫煙と SIDS の関連を病因論的に検索するものが見られた(3, 4, 8, 12, 37, 邦文:9)ニコチンの暴露による抹消動脈の化学受容体の異変が SIDS 発症の原因となったとする報告や、中枢神経系のニコチン受容体に対する喫煙の影響などが研究されている。

人を対象とした生理学的研究では A. Kahn らの研究が今年度もパブリケーションされている(30,)。この研究は SIDS 発症前の症例の記録であり、実際の症例の生前の状態を記録した貴重な資料であり、今後の病因検討に重要な手掛かりを与えている。

(5) 動物実験

SIDS のモデル動物はいろいろと検討されている(4, 18, 24, 33, 34, 47, 75)ニコチン暴露されたラットの循環呼吸反応の変化や、高体温と旧制低酸素常態化の呼吸反射の実験。また、セロトニン受容体刺激と呼吸反射など様々な仮説に基づいた動物実験が試みられているが、いずれも、SIDS の本質に迫るのには困難であることをうかがわせている。

(6) 症例報告

SIDS には様々な症例が確定診断をされずに含まれてしまうことがある。特に、発症頻度の低い症例で、診断方法が確立していなかった症例などが、確定し診断の後に鑑別されていく。そのような疾患が症例報告として示されている(32, 78)。

(7) 教育

SIDS の危険因子を以下に普及するかに関する報告。低所得層や教育レベルの低い層に危険因子を浸透するのに、グループ教育を地域で実施した経験などが焼く風に関する報告。(74, 82 邦文3).

(8) 家族のサポート

家族のサポートに関する報告は邦文に多く見られた。日本では諸外国に比べメンタルケアに関して立ち遅れたところがあり、一般得の普及を含め解説的な論文が見られた。

(邦文：1, 4, 8)

3. 考察

SIDS に関する研究動向は、うつ伏せ寝キャンペーンが大きな成果を達成して以後大きくその様相を変えていることがうかがえる。ひとつはうつ伏せ寝以外の次なる危険因子の探索に興味が移行している。さらに、うつぶせ寝キャンペーン以後の SIDS 症例発症状況の変化により、今まで漠然としていた SIDS にひとつの統一された傾向を示すグループが浮き彫りになったことである。これにより、SIDS の定義そのものにも新たな概念が導入され、新しい定義が提唱されるに至った。この結果、SIDS は除外診断から鑑別診断の時代に移行したといっても良いだろう。そして、この新しく提唱された概念は、病態病因を研究するには非常に都合の良いものとなるであろう。それまで雑多な症例を対象として扱っている可能性があったが、それらが整然と統一されてくるからである。

さて、うつ伏せ寝の次なる危険因子として関心がもたれているのが、妊娠時の母体喫煙が第一に挙げられている。これは、幾つかの疫学データで示されている。さらに、病態とも関連して様々な観点から母体喫煙との関連が検索されている。なかには強引とも見て

取れる仮説に基づいて、喫煙と SIDS 発症との関連を検索しているものもある。しかし、現段階では決定的証拠を見出しているものはない。うつぶせ寝と病態に関する研究でも、決定的に病体を明らかにするものは無く。SIDS の病態解明が非常に困難かつ微妙なものであることが、本年の文献的研究でも明らかになった。

病態研究では感染やそれによって起こる炎症メカニズムと自律神経調節の破綻をテーマに追及するものと、脳幹機能異常によってもたらされる覚醒反応の異常をテーマに研究を進めるものと大きく二つの流れが見られた。また、診断技術の進歩によって今まで。しかし、剖検症例を基にした研究では、いずれも決定的な証拠は得がたく推察に止まっている。一方、これらの推察を裏付けるような生理学的研究も数少ないながら見られる。生理学的研究は労多く困難を極めるが、病態解明には必要不可欠なものといえる。本年の刊行文献に、SIDS 研究システムを確立し解剖率の改善と研究用試料バンクの構築を果たしたドイツからの報告があった。わが国においては未だに解剖率や十分な疫学調査ができないなどの問題があり、この問題を解決する参考になるものと思われた。

【文 献】

1. Martin-Du Pan RC, Benoit R, Girardier L. The role of body position and gravity in the symptoms and treatment of various medical diseases. Swiss Med Wkly. 2004 Sep 18;134(37-38):543-51.

2. Sipp D. Reports of SIDS-virus link greatly exaggerated, experts say. *Nat Med.* 2004 Nov;10(11):1147. No abstract available.
3. Gingras JL, Mitchell EA, Grattan KJ, Stewart AW. Effects of maternal cigarette smoking and cocaine use in pregnancy on fetal response to vibroacoustic stimulation and habituation. *Acta Paediatr.* 2004 Nov;93(11):1479-85.
4. Neff RA, Simmens SJ, Evans C, Mendelowitz D. Prenatal nicotine exposure alters central cardiorespiratory responses to hypoxia in rats: implications for sudden infant death syndrome. *J Neurosci.* 2004 Oct 20;24(42):9261-8.
5. Kashiwagi Y, Kawashima H, Kanetaka Y, Ioi H, Takekuma K, Hoshika A, Matsubayashi J, Mukai K. Sudden infant death syndrome due to parainfluenza virus 2 associated with hemophagocytic syndrome. *J Infect.* 2004 Nov;49(4):329-32.
6. Montomoli C, Monti MC, Stramba-Badiale M, Marinoni A, Foglieni N, Carreri V, Amigoni M, Schwartz PJ. Mortality due to sudden infant death syndrome in Northern Italy, 1990-2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004 Sep;18(5):336-43.
7. Tong S, Colditz P. Air pollution and sudden infant death syndrome: a literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004 Sep;18(5):327-35.
8. McLemore GL, Cooper RZ, Richardson KA, Mason AV, Marshall C, Northington FJ, Gauda EB. Cannabinoid receptor expression in peripheral arterial chemoreceptors during postnatal development. *J Appl Physiol.* 2004 Oct;97(4):1486-95.
9. Opdal SH, Rognum TO. New insight into sudden infant-death syndrome. *Lancet.* 2004 Sep 4;364(9437):825-6. No abstract available.
10. Smith GC, Wood AM, Pell JP, White IR, Crossley JA, Dobbie R. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Sep 2;351(10):978-86.
11. Malloy MH. SIDS--a syndrome in search of a cause. *N Engl J Med.* 2004 Sep 2;351(10):957-9. No abstract available.
12. Moscovis SM, Gordon AE, Hall ST, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, Weir DM, Busuttill A, Blackwell CC. Interleukin 1-beta responses to bacterial toxins and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):139-45.
13. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, Hall ST, Weir DM, Busuttill A, Blackwell CC. Interleukin-10 and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):130-8.
14. Korachi M, Pravica V, Barson AJ,

- Hutchinson IV, B Drucker D. Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):125-9.
15. Toro K, Meszaros R, Meszaros A, Csukas Z. Change in immunisation schedule and sudden infant death syndrome in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):119-24.
 16. Gleeson M, Clancy RL, Cox AJ, Gulliver SA, Hall ST, Cooper DM. Mucosal immune responses to infections in infants with acute life threatening events classified as 'near-miss' sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):105-18.
 17. Harrison LM, Morris JA, Bishop LA, Lauder RM, Taylor CA, Telford DR. Detection of specific antibodies in cord blood, infant and maternal saliva and breast milk to staphylococcal toxins implicated in sudden infant death syndrome (SIDS). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):94-104.
 18. Blood-Siegfried J, Nyska A, Geisenhoffer K, Lieder H, Moomaw C, Cobb K, Shelton B, Coombs W, Germolec D. Alteration in regulation of inflammatory response to influenza a virus and endotoxin in suckling rat pups: a potential relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):85-93.
 19. Sherburn RE, Jenkins RO. Cot mattresses as reservoirs of potentially harmful bacteria and the sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):76-84.
 20. Pearce JL, Luke RK, Bettelheim KA. Infection and food: a factor in sudden infant death syndrome? *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):66-75.
 21. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, Weir DM, Busuttill A. Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):53-65. Review.
 22. Opdal SH. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and SIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):48-52. Review.
 23. Morris JA. Common bacterial toxins and physiological vulnerability to sudden infant death: the role of deleterious genetic mutations. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):42-7. Review.
 24. Blood-Siegfried J, Shelton B. Animal models of sudden unexplained death. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):34-41. Review.
 25. Gleeson M, Cripps AW. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Sep 1;42(1):21-33. Review.