

厚生労働科学研究費補助金
子ども家庭総合研究事業

乳幼児突然死症候群(SIDS)における科学的根拠に
基づいた病態解明および
臨床対応と予防法の開発に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成18(2006)年3月

主任研究者 戸 莉 創

目 次

I. 総括研究報告	戸苅 創 … 1
II. 分担研究報告	
1. 乳幼児突然死症候群—SIDS—(及び乳児[1歳未満]突然死)の 現場対応に対する全国調査	市川光太郎 … 15
2. 乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き(改訂第2版)作製	中山 雅弘 … 33
3. 「乳幼児突然死症候群(SIDS)における科学的根拠に基づいた 病態解明および臨床対応と予防法の開発に関する研究」	中山 雅弘 … 37
4. SIDSにおける睡眠・呼吸循環調節機構の発達神経病理学的研究： 脳幹における抑制系イオンチャネルの発達	高嶋 幸男 … 41
5. SIDSにおける代謝状態のメタボロームによる検索	的場 梁次 … 45
6. 乳児肺高血圧症とSIDSとの関連について	北島 博之 … 53
7. 乳幼児突然死症候群(SIDS)に関わるグリア細胞と 脳内サイトカイン・ストームの研究	横田 俊平 … 58
8. 乳幼児突然死症候群(SIDS)等で短期入院の後に亡くなった児の 家族への精神的サポートの検討	横田 俊平 … 61
9. 乳幼児突然死症候群における予防ならびにモニターの 開発に関する研究	中川 聡 … 67
参考文献	…………… 71

乳幼児突然死症候群（SIDS）における科学的根拠に 基づいた病態解明および 臨床対応と予防法の開発に関する研究

主任研究者：

戸茱 創（名古屋市立大学大学院医学研究科教授）

分担研究者：

高嶋 幸男（国際医療福祉大学大学院教授）

中山 雅弘（大阪母子総合保健医療センター検査科部長）

的場 梁次（大阪大学大学院医学系研究科法医学教室教授）

横田 俊平（横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授）

市川光太郎（北九州市八幡病院救命救急センター センター長）

北島 博之（大阪母子総合保健医療センター新生児科部長）

中川 聡（国立成育医療センター手術集中治療部 部長）

【研究要旨】

乳幼児突然死症候群（SIDS）の発症率軽減は、「すこやか親子21」の中でも取り上げられ、我が国が進める乳幼児の障害の予防、健康の保持増進対策の重要課題のひとつと位置付けられている。これまでの研究から日本での発症頻度は出生1000人に対して0.2であり、おおよそ出生5000人にひとりと推定され、生後2ヵ月から5ヵ月に多いことが明らかにされている。リスク因子としては、喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝が挙げられており欧米諸国、オーストラリア、ニュージーランド、日本を中心としてこれらのリスクを軽減する運動が展開され、発症率の軽減が報告されている。病態に関しては、これまでに発症前の慢性低酸素の存在、睡眠中に起こる無呼吸との関連、睡眠に関連する覚醒反応の異常、脳幹部での神経伝達の異常、循環調節の異常など種々の原因が考えられているにもかかわらず未だ解明に至っていない。乳幼児突然死症候群の病態解明のためには、新生児・乳幼児の睡眠中の呼吸循環生理学的検討、SIDS死亡例での神経病理を含

めた病理組織学的検討など科学的根拠に基づいた検討が必要である。さらに救急現場の臨床医および警察等関連機関における理想的な対応の検討と予防的モニタリングシステムの開発などが重要課題である。

本研究事業においては小児科学、病理学、法医学の協力のもと、平成14年～16年度の厚生労働科学研究によって作成された乳幼児突然死症候群のガイドライン(資料1)の普及および小児救急医療現場におけるSIDS症例に対する理想的対応の構築を目的として全国の臨床現場へのアンケート調査を施行した。また病態解明を目的として、呼吸生理学的検討、免疫組織学的検討、病理解剖学的検討を施行した。さらには予防法の確立を目的としたパルスオキシメータによるモニタリングについての検討およびSIDSで子どもを失った家族へのサポート・システムの確立などについての検討を行った。

臨床対応に関しては小児救急医療の現場で臨床医および警察等関連機関の対応の現状について独立型・管理型研修指定病院925施設を対象にアンケート調査を施行し、ガイドラインの認知度、突然死症例に対する臨床対応、警察および検視官との協力、剖検率、家族への対応などについて検討した。

新生児・乳児の呼吸循環生理学的検討から、睡眠中の覚醒反応の異常、乳幼児突然死症候群の発症が胎生期からの異常に起因する可能性を追求した。病理組織学的にはSIDSの発生病態を追求するため、プロスタグランジンおよびサイトカインと突然死の関連、サイトカイン・ストームとの関連、代謝状態の解析について検討した。

乳幼児突然死症候群の発症予防については現在世界各国でホームモニタリングが検討されている。本研究では低酸素症の早期発見に最も有効であるパルスオキシメータを用いて発症予測に関する検討を行い、ホームモニタリングとしての有用性についても検討した。一部の国ではホームモニタリングの有効性が問題になっているが、わが国としても科学的根拠に基づいて詳細に検証し、ホームモニタリングの対象となる児や使用方法などを検討していく必要がある。

SIDSで突然子どもを失った家族に対する対応については、小児科医を対象に行われた全国的なアンケート調査、および救急医療現場を対象にしたアンケート調査から、家族への短期的・長期的なサポートは十分とはいえ、今後はサポート・システムの確立方法についても検討していく必要がある。

以上のような観点から本研究事業を遂行することにより、科学的根拠に基づいて乳幼児突然死症候群の病態に迫り、ガイドラインを啓発し、診断の向上に努め、さらには有効な予防法を確立していくことで、その発症の軽減をめざすものである。

一方、日本SIDS学会の諮問機関である乳幼児突然死症候群(SIDS)診断基準検討委員

会は、法医、病理医ならびに臨床医を対象として「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き」を検討しているが、本研究班では、平成17年度の研究班で作成した一般医師、一般国民に解り易く解説した「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン」と整合性をとり、医療従事者、とりわけ実際に解剖を行う法医、病理医、検案に關与する警察、臨床医など、關係各位へ広く啓発普及する必要がある。

【研究目的】

SIDS(乳幼児突然死症候群)の発症率軽減は、「すこやか親子21」の中でも取り上げられ、我が国が進める乳幼児の障害の予防、健康の保持増進対策の重要課題のひとつと位置付けられている。

平成10年6月1日には、厚生省心身障害研究(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)において明らかになった、うつぶせ寝、人工栄養、喫煙の3つの育児環境因子が高いリスクをもつことが発表され、厚生省指導型のキャンペーンが開始されている。キャンペーンは全国で展開され、毎年11月をSIDS防止強化月間とするなど、本疾患名の普及啓蒙に効果を發揮している。一方で、死亡の瞬間が目撃されることがほとんどないこと、病理解剖、法医解剖によってもその死亡原因が不明であることなどから、我が国では乳幼児突然死症候群(SIDS)か窒息かを巡って社会的問題に發展している現実を踏まえて、平成14年～16年度の厚生労働科学研究によりガイドラインの作成がなされてきた。ガイドラインのなかで、

乳幼児突然死症候群は原則として1歳未満と定義された。ただし、1歳を越える場合でも年齢以外の条件をみたまつ場合に限り乳幼児突然死症候群とすることとなった。また、乳幼児突然死症候群は一つの疾患単位であり、その診断には乳幼児に突然の死をもたらす他疾患との鑑別診断が必要である。診断は死亡状況調査と解剖検査に基づいて行い、それらが実施されていない場合には死因は不詳とすることとなった。

一方で、日本SIDS学会による解剖者のための診断基準も改訂がなされることで、我が国における乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断精度の向上が諮られることとなった。そこで、新しい診断基準によって診断された乳幼児突然死症候群(SIDS)における、科学的根拠に基づいた病態の解明ならびに、予防法の確立に向けた具体的な研究が必要となり、今回の計画に至った。ことに、睡眠呼吸生理学的な研究、神経病理学的研究、法医学的研究、神経生化学的研究、循環呼吸生理学的研究、などの病態に迫る研究の他に、救急医両現場での現状を調査し臨床

現場でのガイドラインに基づいた理想的な対応を検討することでガイドラインの普及に努め、子どもを急に亡くした家族に対するパルスオキシメータを利用したモニタリングシステムの構築に関する研究を加えることで本疾患の予防をも視野に入れた研究を目的とした。

【研究方法】

本研究は主任研究者を含めて8名の研究者からなり、主任研究者はそれぞれの専門分野における分担研究課題についての研究報告をもとに、分担研究者とともに乳幼児突然死症候群のガイドラインの普及と臨床現場での理想的な対応に関する討議、および病態解明と予防法の確立に向けた科学的根拠に基づいた検討を行う。

分担研究者の市川光太郎は、「小児救急医療現場における乳幼児突然死症候群(SIDS)症例に対する理想的対応に関する研究」を担当した。全国の独立型・管理型研修病院925施設を対象に乳幼児突然死症例に対する臨床現場での対応についてのアンケート調査を行った。

その結果、厚生労働省研究班による「SIDSに関するガイドライン」のさらなる普及に必要性、突然死症例に対する対応の均一化を目的とした地域単位でのネットワーク構築の必要性、警察への届け出と剖検を施行する体制の構築の必要

性などが明らかになった。

分担研究者の中山雅弘は、「乳幼児突然死症候群(SIDS)における病理組織学的研究」を担当した。日本SIDS学会の診断基準検討委員会に協力して「SIDS診断の手引き」に関して改訂版作成ための検討を行った。

また、病態解明のための研究として、SIDS剖検脳における中枢神経で最も多いプロスタグランジンであり、炎症作用に関与しているプロスタグランジンD2について、リポカイン型プロスタグランジンD2合成酵素の発現について解析を行った。

分担研究者の高嶋幸男は「乳幼児突然死症候群(SIDS)における神経病理学的研究」を担当した。近年、乳幼児突然死の遺伝的素因に関する研究が行われており、心臓に関してチャンネル関連の異常が注目されている。乳児期の年齢依存性てんかん関連因子であるGABAトランスポーターGAT-1、カリウムチャンネルKCNQ2および3の発達の発現について検討した。

分担研究者の的場梁次は「乳幼児突然死症候群(SIDS)における代謝状態のメタボロームによる検索」を担当した。一部の先天代謝異常症では生来元気に過ごしていた乳児が一見SIDS様の症状で急

死することが知られてきている。窒息因子だけでなく、各代謝因子にも焦点をあて、各種代謝物質濃度が死因および死体検案所見、剖検所見とどのように関連するかについて検討した。

分担研究者の北島博之は「乳幼児突然死症候群(SIDS)における循環呼吸生理学的研究」を担当した。SIDSの死亡には心停止までの時間が早い、呼吸停止後の心肺蘇生に非常に反応が悪い、あえぎがほとんど見られないなど、一般的な乳幼児の病死に見られない特徴がある。このことから、SIDSの死亡原因として、心臓原性の肺高血圧に起因する心停止との関連について検討した。細胞外マトリックスの成分であるテネイシンCの血清中濃度測定により、乳児肺高血圧症児とSIDS児の病態について検討を行った。

分担研究者の横田俊平は、「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関わるグリア細胞と脳内サイトカイン・ストームの研究」を担当した。SIDSの病態として脳内に炎症との関連について検討した。脳内のグリア細胞は活性化するとNOや種々の炎症性サイトカインを産出することが知られている。SIDSとこの炎症性サイトカインとの関連を検討するため、SIDSの剖検組織において免疫組織学的検索を行うことを目的とした。

また、突然子どもを失った家族に対す

る対応については、医療現場における家族への短期的・長期的なサポートについて小児科医を対象に全国的なアンケート調査を行い、現状の把握と今後のサポート・システム確立の必要性について検討した。

分担研究者の中川 聡は「乳幼児突然死症候群(SIDS)における予防ならびにモニターの開発に関する研究」を担当した。SIDSの予防を目的としたモニター開発にあたっては、乳児の呼吸循環中枢の成熟パターンを認識することが重要である。乳児期の無呼吸やApparent Life Threatening Event (ALTE)を呈する乳児から得られる生理学的指標をもとにSIDS予防のモニタリング方法を構築していく必要がある。今回は乳児期に上気道閉塞をきたすアデノイド増殖症の症例でパルスオキシメトリを行い解析を行った。

以上の分担研究の成果を踏まえ、乳幼児突然死症候群(SIDS)のガイドラインの普及方法についても検討した。

【研究結果】

「小児救急医療現場におけるSIDS(突然死)症例に対する理想的対応に関する研究」

アンケート回答施設は404施設43.8%であり、うち有効回答施設は384施設41.5%であった。平成17年3月の厚労省

研究班「SIDSに関するガイドライン」を配布したが、ガイドラインを知っているのは70.8%に留まった。今後、いかにガイドラインの実施・遵守を徹底していくかを考慮する必要がある。また、この数年間の乳児突然死症例の経験数では数年に1例の施設が63.8%、年に1~2例が21.3%であった。このことは、多くの施設で体系的な同一対応ができない危険があり、地域単位でネットワーク構築を行い、対応の均一化と症例把握と対応を含めての全ての検討を行う必要があることを示唆している。警察届出に関して、必要症例のみ届ける施設が多かったことは突然死対応を考える場合、大きな問題である。司法解剖・行政(承諾)解剖に関しては、監察医制度のある地区以外での解剖率は低く、乳児突然死症例は司法行政解剖を行う全国的な体制を構築すべきであると言える。乳児突然死の家族への対応に関しても、突然死症例の家族への対応が、十分に行われていないことが判った。この点も対応スキルなどを今後十分に関係職種と議論して改善していく必要があると思われた。

「乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き(改訂第2版)作製」

1995年に乳幼児突然死症候群(Sudden Infant Death Syndrome; SIDS)の研究會(現:日本SIDS学会)の発足とともにSIDS症例検討會が全国規模で開催され

るようになった。その後、臨床・病理・法医といった異なる分野の専門家が症例検討委員會において共通症例の討議を重ねながらできあがったものが、「SIDS診断の手引き」であった。その後、厚生労働科学研究班の「SIDSに関するガイドライン」が作成されたことに伴って、日本SIDS学会診断基準検討委員會において改訂版のための検討を行っている。今回、改訂された要点は、次の2点である。

1. SIDSの診断には剖検が必須であり、剖検を行わないものを「SIDS」または「SIDSの疑い」と診断してはいけない。
2. SIDSの発症年齢を原則として1歳未満とする。

また、本改訂に伴い、乳幼児突然死の死因分類も一部変更を行った。

「SIDS剖検脳におけるプロスタグランジンD₂合成酵素の発現解析」

大阪府立母子保健総合医療センターで剖検により診断されたSIDS剖検脳とコントロール脳を対象として、リポカリン型PGD₂合成酵素(PGDS) [4]の免疫染色を行い、大脳および脳幹における発現部位と程度を解析した。またGFAP染色とCD68染色によりアストログリア、マクログリアの活性化との関係の検討およびストレス蛋白としてHIF-1 α 、アポトーシス関連分子としてp53やcaspase3の免疫染色結果との関連性を比較した。

SIDS剖検脳の脳幹のニューロンにリポカリン型PGDS(L-PGDS)の強い発現が確認された。L-PGDSの発現の誘導はアストログリオシスやアポトーシスが起る以前の比較的早期の段階に起きていると考えられ、これはSIDSの病因を解明する上で重要な知見であると思われる。

「SIDSにおける睡眠・呼吸循環調節機構の発達神経病理学的研究：脳幹における抑制系イオンチャネルの発達」

インフォームドコンセントを得た胎児から成人までの病変のない剖検脳を対象に、延髄の切片を用いて、抗GAT-1抗体、抗GAD抗体、抗KCNQ3抗体と抗KCNQ2抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った。

GABA作動性神経細胞は胎児期後半の早期から、既に発現し、生後も持続していたが、GABAトランスポーターやカリウムチャネルは胎児期後半から乳児期に、発達の変動が激しく、この時期には、機能的に不安定であり、呼吸循環調節などの機能異常が起りやすいことと関連すると考えられた。

「SIDSにおける代謝状態のメタボロームによる検索」

最近7年間に当教室で解剖された症例のうち、Sudden Unexpected Death in Infancy (SUDI)を含めた10歳未満児の小児の剖検

例において、窒息死の症例のみで明らかなピークを認めた血中の乳酸値について、死体検案所見・剖検所見との相関を検討した。その結果、鼻口の圧迫状況の有無、暗赤色心臓血、粘膜・臓器の溢血点と乳酸値に相関関係が認められた。しかし、死因別に乳酸値を比較しても、幅広い値をとっており有意差が認められなかった一方で、所見ごとに乳酸値の相関関係を調べた場合には有意に相関が見られる項目があったということは、同様の所見があっても異なる死因が決定されている現状がうかがえる。今後さらにSIDSと、窒息死はじめその他死因の症例について検索し、まずは新たな異常代謝物質の発見を目指したい。

「乳児肺高血圧症とSIDSとの関連について」

大阪府立母子保健総合医療センターに受診した新生児・乳幼児例と乳児肺高血圧症のために死亡した症例の生存中の血清と、乳幼児突然死症候群(SIDS)の血清、また死後変化を調べるために、ALTEを発症し蘇生により部分的に回復したが、生後28日で死亡した児の、死亡3時間後と死後18時間の血清を用いて、血清テネイシンCを測定した。

テネイシンCは一般乳児に比べ、致死性の肺高血圧症乳児とSIDS児において高値を示していた。さらにALTE症例でのテネイシンCの検討からテネイシンCは

死亡後も約10ng/ml/時間の上昇がある可能性が考えられた。

今回の検討から、乳児肺高血圧症児において血清テネイシンC濃度は上昇していることが明らかになったが、SIDS症例については死後変化の一部として高値をとっている可能性も考えられた。しかし、死後早期に血清分離が行われれば、血清によるSIDS診断の一助になるかもしれないことと、SIDSの機序を解明する大きな手立てになる可能性も考えられた。

「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関わるグリア細胞と脳内サイトカイン・ストームの研究」

SIDSのさまざまな剖検組織について、免疫組織学的な検索を行うため、今年度は炎症性サイトカインの免疫染色法を確立した。同時に、血清・髄液のサイトカインのマイクロビーズとFACSを用いた測定法を確立した。剖検組織を用いた炎症性サイトカインの免疫染色法は、ベクトン-デッキンソン社の抗サイトカイン抗体を用い、アヴィジン-ビオチン法による高感度検出法を確立した。同時に、血清・髄液中の炎症性サイトカインについてはCBA法(マイクロビーズとFACSを用いた測定法)を確立した。今後は、インフォームドコンセントを得て現在集積しているSIDSの中核組織(特に延髄)について、各種炎症性サイトカイン(IL-

1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ)の免疫染色を行い、また、剖検時に採取した髄液中の各種サイトカインについてFACSを使用し定量を行うことで、SIDSにおける炎症の有無と関連性を調べる予定である。

「乳幼児突然死症候群(SIDS)等で短期入院の後に亡くなった児の家族への精神的サポートの検討」

乳幼児突然死症候群(SIDS)やインフルエンザ関連脳症、事故などで入院した乳幼児が短時間で亡くなる場合、小児科医は救命的治療に追われ、家族との信頼関係を築く時間もない。近年は児を失った家族のためのグリーフケア等の精神的支援が重要とされているが、アンケート調査をもとに実際の臨床現場での現状を調査した。その結果、家族への精神的支援は満足できるものではないと思われた。我が子を短時間で失った家族の精神的支援には、「SIDS家族の会」と医療施設との連携の向上が望ましい。

「乳幼児突然死症候群における予防ならびにモニターの開発に関する研究」

パルスオキシメトリの解析は、上気道閉塞の病態の改善や変化を追うのに有用である。国立成育医療センターでアデノイド切除術を受けた乳児症例を対象として、desaturation index (DI)、% desaturation time below 90 (%DT90)、

% desaturation time below 85 (%DT85)が、アデノイド切除術の術前と術後でどのように変化したのかを調査した。

乳児期のアデノイド切除術においては、術直後に上気道閉塞症状がすぐには改善されず、低酸素血症などの合併症も生じやすい。今回、術後1週間程度経過したところでパルスオキシメトリを行ったところ、desaturationの頻度が、術前に比べて減少していることがわかった。

パルスオキシメトリの解析は、上気道閉塞の病態の改善や変化を追うのに有用である。今後のSIDS予防のモニター開発は、これを基本としたうえで発展させることが重要だと考えられた。

【考 案】

ガイドライン普及のための調査として、全国の小児救急医療現場を対象に行ったアンケート調査からは、平成16年度の厚生労働科学研究(主任研究者：坂上正道)にて完成した「SIDSに関するガイドライン」の認知度がまだ低いことが判明した。

今後は「SIDSに関するガイドライン」の全国の医療関連施設への普及啓発のための方法について検討していく必要がある。

また、日本SIDS学会の診断基準検討委員会にて作成中の「SIDS診断の手引き」についても、その改訂作成に協力し、完成をめざす。

ガイドラインおよび診断の手引きの普及方法としてはパンフレット等を作成し、全国の医療関連施設に対して周知徹底を行うことを検討する。

パンフレット作成に関しては、全国の小児関連学会、小児救急の現場、都道府県自治体、保健福祉団体、警察および保健所、等々を視野に入れ、最も本疾患に遭遇する機会が多いと考えられる全国の救急医療現場を重点対象領域として、実際に啓発運動を展開する。その結果を踏まえ、「SIDSに関するガイドライン」の解り易いパンフレット原案を複数作成し、対象に合わせて配布啓発する方法を検討する。

パンフレットの種類としては以下の3種類について検討していく。

- ・ SIDSに関するガイドライン」医療関係者用と一般用の2種類
- ・ 「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き」医療関係者用と一般用の2種類
- ・ 医療関係者に向けたフローチャート形式のもの

さらに、今回の小児救急医療現場におけるSIDS症例に対するアンケート調査で得られた「乳児突然死における対応」の問題点を検討し、その課題を抽出し、その課題点に対する対応方法の検討を行

う必要もある。これらの検討を元に、乳児突然死における臨床現場での対応マニュアルの作成を行い、全国均一な対応を行えるように周知徹底を行い、基本的対応の啓発を行っていく必要があると考えられる。

本研究事業においては、SIDSの発生病態を解明するために、神経病理学的にSIDSにおける睡眠関連物質および受容体の発達動態ならびに呼吸循環調節に関連する神経細胞の興奮性と抑制性の発達動態を解析した。呼吸循環調節の面からは間質細胞によってつくられる糖タンパクの一つであるテネイシンCがSIDS患児血清中のが高値である事を見出した。SIDS児の病因の背景に肺高血圧症が潜在化していることを示唆するものである。また鑑別診断の観点からはインフルエンザ脳症やその他の脳症などではほぼ必発所見である神経膠細胞の断片化(casmatodendrosis)は乳幼児突然死症候群においては認めなかった。乳幼児突然死の鑑別診断および病態把握に重要な事実であることを確認した。急性脳症との鑑別についてはSIDSの剖検組織について検討するため、炎症性サイトカインの免疫染色法を確立した。同時に、血清・髄液のサイトカインのマイクロビーズとFACSを用いた測定法を確立した。窒息との鑑別については血中乳酸値が窒息死を反映する可能性を示唆しており、更な

る検討が必要である。

家族への支援システムについてはSIDS家族の会と医療機関との互助関係を構築し、互いに連絡や情報交換を行うことで子供を失った家族への支援体制が確立されることが望まれる。

予防法の確立についてはSIDSと生前の閉塞性の呼吸パターンとの関連が示唆されており、アデノイド肥大にともなう乳児の睡眠時無呼吸患者での検討から簡便なパルスオキシメータがSIDSの病態のモニターとして使用される可能性を示した。

SIDSの発生機序の解明およびその予防を目的とした学術的研究は、世界各国のみならず我が国においても活発に行われている。しかし、未だ病態の完全解明には至っていない。

これまでの研究からは、SIDSを発症した児では睡眠中の閉塞性無呼吸の頻度が高いことが報告されている。SIDSリスク因子として、喫煙があげられているが、母体の喫煙により、出生した児では睡眠中の閉塞性無呼吸の頻度が喫煙しない場合よりも多い高いことが報告されている。

また、睡眠中の覚醒反応についての研究からは、覚醒反応の発現頻度についてSIDS症例と正常乳児との比較検討を行い、SIDS発症例で覚醒反応の低下が関与していること、さらにSIDS発症

例では正常乳児に比較して皮質での覚醒反応(Cortical Arousal)の出現頻度が低く、皮質下での覚醒反応(Subcortical Activation)の頻度が高く、さらに皮質下での覚醒反応の持続時間が長いことが報告されており、SIDSの発症には覚醒反応の発達過程に異常がある可能性が示唆されている。リスク因子である母体の喫煙のある児やうつぶせ寝では睡眠中の覚醒反応が減少することが報告されている。以上のことから考えると、何らかの理由で覚醒反応の発達過程に異常のある児が、SIDSリスク因子などの環境下におかれた場合に、SIDSを発症する可能性が示唆される。

本研究において、神経病理学的、免疫組織学的、呼吸循環生理学的研究からSIDSの病態に迫り、SIDSのリスク因子を明らかにすることでSIDSの発症率の軽減、乳児死亡率の減少が期待され、我が国の将来にとって乳幼児の障害の予防と健康保持増進対策の一助となることを期待する。

【資料 1】

乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン

(平成17年3月：厚生労働省研究班)

乳幼児突然死症候群 (SIDS: Sudden Infant Death Syndrome) は、それまで元気な乳幼児が、主として睡眠中に突然死亡状態で発見され、原則として1歳未満の乳児に起こる。日本での発症頻度はおおよそ出生4000人にひとりと推定され、生後2カ月から6カ月に多く、稀には1歳以上で発症することがある。従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げている。原因に関しては、睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在、等々種々のものが考えられているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明と予防法の確立にむけた研究がなされている。これまで、我が国では本疾患に対する認識が浅く、解剖率が必ずしも高くないことから、厚生省研究班(現厚生労働省研究班)は昭和57年に「広義と狭義の定義」を作成して疾患の認識の普及に努めた。平成8年の報告では、解剖されなかった例には「乳幼児突然死症候群(SIDS)の疑い」という定義を用いて来た。しかし、平成7年からICD-10の採用により乳幼児突然死症候群(SIDS)が独立して統計処理されるようになって、人口動態統計の0歳の死因順位では第3位に掲載されるようになり、疾患の重要性が認識されるようになった。この間、我が国では乳幼児突然死症候群(SIDS)、窒息、虐待の診断を巡る混乱が生じ、社会的混乱を招く所となり、平成14年来の研究班では、国際的に討議されつつある定義も参照して、我が国におけるSIDSに関するガイドラインを作成することになった。

I 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の定義：

(Sudden Infant Death Syndrome: SIDS)：

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、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

II 診断に際しての留意事項：

- 1) 諸外国で行われている研究も考慮し、乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は原則として新生児期を含めて1歳未満とするが、1歳を超える場合でも年齢以外の定義をみたく場合に限り乳幼児突然死症候群(SIDS)とする。*
- 2) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検に基づいて行い、解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、死因の分類が不可能であり、従って、死亡診断書(死体検案書)の分類上は「12.不詳」とする。
- 3) 乳幼児突然死症候群(SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断の為には、乳幼児突然死症候群(SIDS)以外の乳幼児に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別診断が必要である。
- 4) 外因死の診断には死亡現場の状況および法医学的な証拠を必要とする。外因死の中でも窒息死と診断するためには、体位に関係なく、ベッドの隙間や柵に挟み込まれるなどで頭部が拘束状態となり回避出来なくなっている、などの直接死因を説明している睡眠時の物理的状況が必要であり、通常使用している寝具で単にうつぶせという所見だけでは診断されない。また、虐待や殺人などによる意図的な窒息死はSIDSとの鑑別が困難な場合があり、慎重に診断する必要がある。

* 諸外国では生後7日以上(あるいは1ヵ月以上)で生後9ヵ月未満の乳幼児突然死症候群(SIDS)とそれ以外の年齢の乳幼児突然死症候群(SIDS)とを区別して考える場合があるが、これはより典型的な乳幼児突然死症候群(SIDS)を集積して原因を解明することを目的とした研究推進のための分類である。

付記：少数意見として、高津光洋分担研究者より、乳幼児突然死症候群(SIDS)は疾患とすべきではない、及び本ガイドラインに窒息死と診断するための説明を記載すべきではない旨の意見があった。その提言は文部科学研究費研究成果報告書に記載されている。

今後の課題と提言：

乳幼児突然死症候群(SIDS)を正しく診断するための取り組みについて：

- 1) 全国の小児医療の臨床現場で、乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する知識の啓発と普及を行い、死因が明らかでない予期せぬ突然死を解剖検査なくして乳幼児突然死症候群(SIDS)と診断せず、警察への届け出と解剖の必要性を家族に十分説明するよう

に周知徹底する必要がある(小児救急医療を含む小児医療の臨床現場への適切なパンフレットの作成、配布が望ましい)。

- 2) 警察・警察医の死亡状況調査のためのプロトコール作成と普及および死体検案講習会の開催など、死体検案体制を早急に整える必要がある。
- 3) 乳幼児突然死症候群(SIDS)と窒息などの外因死との鑑別は、解剖所見のみでは困難な場合があり、病歴、生前の健康状態、状況証拠などを総合的に検討する必要があるところから、小児科医、病理医、法医の間で諸検査、解剖精度、死因診断などについて共通の認識のもとに行われることが望まれる。
- 4) 乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク因子に関しては、時代とともに変わることが報告されており、我が国においても解剖された乳幼児突然死症候群(SIDS)を対象として、死亡児の病歴、発育、生前の健康状態、などに関して聞き取り調査を継続的に実施することでリスク因子を把握し、広くキャンペーンを展開し発症を軽減する必要がある。
- 5) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態解明および予防法の確立に関する研究を進め、呼吸循環系の異常を早期に発見するためのモニタリングシステムの開発などを検討する必要がある。

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する研究、その他の取り組みについて：

- 6) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態を究明するために、運営の倫理基準を定めて症例登録システムあるいは解剖で得られた臓器を集積するtissue bankシステムの構築を検討する必要がある。
- 7) 死亡診断書(死体検案書)の分類上、「12.不詳」と記載された場合、およびその後正確な死因が確定した場合には、不備照会ならびに記載事項訂正手続きが迅速に遂行される必要がある。
- 8) 乳幼児突然死症候群(SIDS)で児を失った家族、特に母親に対する精神的なサポートの重要性の社会的認知を高め、そのサポートを行っていくことが重要である。
- 9) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の大半は、最も社会的に脆弱な生後6ヶ月未満の乳児であり、またその発症に保育環境が関与するところから、適切な保育環境が重要であること、母親や父親、その家族の存在が大きいこと、などを一般社会に啓発していくことが重要である。

乳幼児突然死症候群—SIDS—（及び乳児〔1歳未満〕突然死） の現場対応に対する全国調査

分担研究者：

市川光太郎（北九州市立八幡病院・小児救急センター）

【研究要旨】

小児救急医療現場における乳幼児突然死症候群（SIDS）症例に対する理想的対応を構築するために、乳児突然死症例に対する現場対応に関する全国調査を、独立型・管理型研修指定病院925施設を対象に10月中旬から11月にかけて郵送による、施設名記入によるアンケート調査を行った。その結果、アンケート回答施設は404施設43.8%であり、うち有効回答施設は384施設41.5%であった。平成17年3月の厚労省研究班「SIDSに関するガイドライン」を配布したが、ガイドラインを知っているは70.8%に留まり、また、驚くことに知っているが実用していない施設が知っている施設中の65.8%（全体の46.6%）も占めていた。これは回答者の属性が93.2%は小児科医であったことを考慮すれば、きわめて由々しき問題であり、今後の、いかにガイドラインの実施・遵守を徹底していくかを考慮する必要がある。また、この数年間の乳児突然死症例の経験数では数年に1例の施設が63.8%、年に1～2例が21.3%で、散発的な経験しかできていなかった。逆にこのことは、多くの施設で体系的な同一对応ができない危険があり、地域単位でネットワーク構築を行い、対応の均一化と症例把握と対応を含めての全ての検討を行う必要があることを示唆している。警察届出に関して、必要症例のみ届けるが32.3%、届出の対応が不定やほとんど届けないが合わせて4.4%も存在したことは突然死対応の基本から、倫理的にも逸脱していると言え、大きな問題である。司法解剖・行政（承諾）解剖に関して、監察医制度や行政解剖が容易という施設は合わせて37.8%で、ほとんど不可能が40.4%もあり、不明や未回答施設も合わせると62.0%は非病理解剖が困難となる。これは監察医制度地区の少ないわが国の特徴だが、乳児突然死症例は司法行政解剖を行う全国的な体制を構築すべきであると言える。

検視官の臨床医への協力に関しては、未回答や不明を含めると34%弱が非協力的と感じていたが、現実的に不満の有無を尋ねると、ほとんどないが37.8%で、少しある、少なくない、多い、を合わせると40.0%となった。不満の内容は、事件性のある症例にのみ対応する、外傷のない症例には知識(理解)が少ない、乳児突然死の社会的原因調査の意識がない、親・家族の心情への配慮がみられない、などであり、警察の実務的対応と臨床医の考えに開きがあることが判る。理想の死体検案体制の確立に向けて、救急医療側と警察との協働活動が求められる。司法・行政(承諾)解剖での法医学教室の対応において、まあまあの対応以上は30.5%にしか過ぎず、判らないが50.8%、未回答の13.5%と合わせて、64.3%にものぼり、臨床(救急現場)と法医学の連携が不十分であり、乳児突然死症例における臨床法医間の連携強化は今後の大きな課題である。また、監察医制度や行政解剖のしやすい施設などとリンクしてみると、監察医制度があり(48施設)、法医学教室が乳児突然死に理解があるとの回答は15施設、まあまあの対応が12施設(この二者で56.3%)であり、不十分な対応が1施設(2.1%)、判らないが14施設(29.2%)であった。また、監察医制度のある地域や行政解剖を良くしてくれる地域と非病理解剖が不可能な地域での法医学教室の対応や理解度に差が明らかに認められた。これは今後の大きな課題であり、警察－法医との連携を臨床(救急)医側が積極的に行っていくかが重要な課題といえる。

解剖できない症例の死亡診断書の作成に関して、検視に関わらず「不詳死」とする施設はわずかに22.1%であり、臨床診断を53.2%の施設が未だに行っていた。この点を解決しなければ、SIDSの真の病因研究、或いは実際の突然死の社会医学的調査も成り立たないと思われる。ガイドラインの遵守をいかに強制していくかが早々の深刻な課題である。

乳児突然死の家族への対応に関して、その場の対応説明のみと希望者のみの後日説明の施設が合わせて72%以上もあり、突然死症例の家族への対応が、十分に行われていないことが判った。この点も対応スキルなどを今後十分に関係職種と議論して改善していく必要がある。

【見出し語】

乳児突然死、突然死の臨床対応、死亡現場検証、司法(行政・承諾)解剖、病理解剖、死後対応

【研究目的】

小児の心肺機能停止症例(CPAOA)は成人を含めたCPAOAの約5%の頻度であるが、その中で乳児突然死症例は過半数を占める比率であり、多くの救急現場に搬送されている。煩雑な小児救急医療現場もしくは成人を中心とした救命救急医療現場において、その臨床対応が十分になされているのかは懐疑的な部分も少なくないと思われる。平成17年3月に、厚労省研究班から出されたSIDSガイドラインから半年を経た時点で、現実的にどのような対応がなされているのかの実態調査を知る目的で、全国調査を行った。特に、解剖が必須とされているにも関わらず、全国で監察医制度のある地区は稀少であり、多くの地区では臨床救急医と警察検視官に、その解剖の必要性を家族へ説明し承諾を頂く作業は一任されている状況である。このようなわが国の特徴の中で、実際にDeath scene investigation(DSI)は行われていないことがほとんどと予測され、いわゆる臨床的対応に終わっていると考えられる。そこで、臨床医(救急医)自身の対応状況と検視官を含めた警察との連携やその対応の現状を知り、理想的な乳児突然死症例の臨床対応にはどのような問題・課題点があるのかについての考察を行い、今後の対応改善の資料とすることを調査研究目的とした。

【研究方法】

全国の独立型・管理型研修指定施設(新臨床研修体制における)925施設に、郵送による施設名および所属科の記名アンケート調査を行った。ただし、乳児突然死症例が必ずしも小児科医のみによる対応されていないことも念頭において、施設内で対応している所属科(例えば救急部、小児科など)に別々に調査が行えるよう、施設長宛に郵送し、その旨、依頼する形を取った。アンケート内容は表1に示す内容とし、この数年にのける乳児突然死の経験数やその増減、突然死症例時のルチン検査、警察への届出の頻度、警察・検視官の対応の程度、解剖率やその実態、法医学教室の対応、病理解剖の状況、非解剖症例の死亡診断書作成の実態や作成方法、家族対応の状況などを設問した。

また、アンケート用紙と一緒に平成17年3月発表の厚労省研究班のSIDS診断ガイドラインを配布した。同時にアンケートの中で本ガイドラインの知識の有無とその実践の有無も設問した。

【研究結果】

アンケート調査の施設回答率は郵送した独立型・管理型新臨床研修指定施設の対象病院925施設中、404施設から回答を得て、回答率43.8%であった。このうち、小児科なし、小児救急医療未施行などによる無効回答が21施設あり、これ

を除いて、有効回答は384施設、41.5%であった。

回答者の属性では小児科医が358施設、93.2%で、救急医が11施設、救急部と小児科の合作が7施設であった。

(1) 平成17年3月の厚労省研究班SIDSガイドラインの知識とその実践

ガイドラインについて知識があり実践しているが93施設、24.2%で、知識があるものの実践していないが179施設、46.6%であった。ガイドラインを知らなかった施設が104施設、27.1%で、未回答が8施設、2.1%であった。

(2) SIDSを含む乳児突然死の増減の印象

増加していると感じている施設は4施設、変わらないとの印象の施設は138施設、35.9%であった。減少しているとの印象の施設が54施設、14.1%で、判らないとの施設が171施設、44.5%で、未回答が17施設の結果であった。

(3) この数年間の突然死症例経験数

数年に1例が245施設、63.8%、年に1~2例が82施設、21.3%で、年に5例以下が16施設、4.2%であった。年に5例以上の施設は0であり、症例なしが7施設、未回答が34施設であった。

(4) 突然死症例におけるルチーン検査

一般検血検査は94.8%、一般性化学検査は93.8%、胸部X線検査は81.5%、頭部CT検査は70.1%、心電図&心エコー検査は52.3%、乳酸などの特殊採血は30.2%、髄液検査は23.4%、血清・尿保

存は38.3%、その他では12施設でウイルス分離などであった(図1参照)。ルチーン検査を行っていない施設が4施設で、未回答が13施設であった。

(5) 突然死の警察への届出

24時間以内に医療機関受診していない死亡症例、すなわち多くの突然死は警察への届出が義務付けされているが、必ず届ける施設が233施設(60.7%)で、必要症例のみ届ける施設が124施設(32.3%)、ほとんど届けないが2施設(0.5%)で、届出が不定な施設が15施設(3.9%)で未回答が9施設であった。

これ以降の設問は内因死、外因死の区別が臨床的に判断できない症例と仮定して行なった。

(6) 医療側からの警察への対応

突然死における救急医の警察への対応状況を調べたが、死亡状況調査まで積極的に警察へ調査をお願いするが59.9%、検視に協力する程度が18.2%、外傷がなければ届けない施設が4.9%、担当医で対応がまちまちの施設が11.5%、未回答が5.2%であった。(図2参照)。

(7) 警察による非病理解剖の状況

警察による死因究明は刑事事件では容易に行われるが、乳児の突然死での非病理解剖の状況を調査した。観察医務制度があり、容易という施設は12.5%(回答なし・不明を除いて15.9%)、行政(承諾)解剖を良くしてくれるという施設が25.3%(回答なし・不明を除いて32.2%)