

E. 参考文献

- 1) Mondel H, Hofschneider PH: Isolation and characterization of retrovirus-like elements from normal human fetuses. Int J Cancer 30::281-7,1982
- 2) 北島博之、中山雅弘：“赤ちゃん、なぜ死ぬの？-各分野から見た突然死の景色”呼吸循環生理から見た乳児の死亡. 日本 SIDS 学会雑誌.3:40-47,2003
- 3) Landry J-R and Mager DL.:Functional Analysis of the Endogenous Retroviral Promoter of the Human Endothelin B Receptor Gene. J Virology, 77:7459-66,2003

F. 研究発表

なし。

学会発表

1. Hiroyuki Kitajima, Tadahiro Kanazawa, Rintaro Mori, Shinya Hirano, Tohru Ogihara, Masanori Fujimura. Long-term supplementation of vitamin E improves performance IQ in extremely low birth weight infants at school age. Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, May 5-8, Toronto, CA. 2006
2. Hiroyuki Kitajima. Long-term supplementation of vitamin E improves performance IQ in extremely low birth weight infants at school age. 第35回 胎児新生児神経研究会 (The 35th Fetal and Neonatal Neurological Conference) 大阪 2007. 5. 20
3. 北島博之、横尾京子ほか：NICU 感染予防対策ガイドラインについて第17回日本新生児看護学会ワークショップ（感染管理Ⅱ）
4. 北島博之：カンガルーケアから始まる親子の時間 第52回日本未熟児新生児学会 公開講座「メディアと育児環境-子どもの身体と心が危ない！
5. 北島博之、平野慎也、白石淳、南條浩輝、西澤和子、藤村正哲、金澤忠博：超早産の学齢期検診児における不妊治療の長期的影響について 第52回日本未熟児新生児学会ワークショップ3「不妊治療出生児の予後」
6. 北島博之、金澤忠博、北村真知子、末原則幸：分娩の母子関係に及ぼす影響に関する研究（平成15年～17年成育医療研究 EBMIに基づく分娩の安全性と快適性の確立に関する研究より）第52回日本未熟児新生児学会

論文

1. 北島博之 NICUにおける院内感染対策 小児科 2007, 48 ; 197-204
2. 北島博之：新生児集中治療（NICU）部門サーベイランス 特集. 病院感染対策にかかわるサーベイランス Medical Technology 2007, 35;485-492
4. Nagaya K, Tanaka S, Kitajima H, Fujimura M. The corrected blood urea nitrogen predicts the developmental quotient of extremely low-birth-weight infants at the corrected age of 36 months. Early Hum Dev. 2007 May;83(5):285-91.
5. Tanaka Y, Hayashi T, Kitajima H, Sumi K, Fujimura M. Inhaled nitric oxide therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics. 2007 Jun;119(6):1159-64.
6. 釧持学 北島博之、藤村正哲 Allgrove 症候群の臨床像を呈した超低出生体重児の1例 日本未熟児新生児学会雑誌 2007, 19 ; 49-53.
7. 木下大介、和田芳郎、田中真也、白石淳、北島博之、藤村正哲、川原央好 先天性気管狭窄・憩室症を合併した超低出生体重児の一例 日本周産期・新生児医学会雑誌、2007, 43:736-739.
8. Namba F and Kitajima H. Utility of a new transcutaneous jaundice device with two optical paths in premature infants. Pediatrics International 2007;49,497-501.

著書

1. 北島博之 第11章 安心して子育てを始めるために 松岡悦子編 産む・産まない・産めない 女性のからだと生きかた読本 講談社現代新書 1876 2007, p 220-235.
2. 北島博之 新生児感染症 岡部信彦 編集 小児感染症学 診断と治療社 2007, p181-190.

乳幼児突然死症候群の発症と予防に対する普及啓発に関する研究

分担研究者：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）

研究協力者：岩崎志穂（横浜市立大学医学部助教）

【要旨】

乳幼児突然死症候群（SIDS）の予防に対しては適切な保育環境が重要であることより、ご両親やご家族の存在が大きい。そこで出産を控えたご両親へのアンケートを行い一般社会における SIDS の認知度の実態調査および啓発活動に向けた研究を行った。対象は当院両親学級への参加者 202 名のうちアンケートへの回答のあった 195 名（父 75 名、母 120 名）。SIDS については 76.9%が「知っている」と答えたが、死亡順位で第 3 位であることや好発年齢について知っていたのは半数以下であった。危険因子の各項目についての認知度のばらつきも多かった。公共機関で作成した資料よりもテレビ、雑誌、新聞から知識を得ている割合が高く、マスメディアを通じた正しい啓発が必要であると思われる。また今回両親学級で SIDS の講義をしたが拒否反応は少なく、もっと詳しく知りたいと考えている人が多かった。お産を扱う医療機関での積極的な啓発活動を計画しても良いのではないかと思われる。

【目的】

平成 16 年度厚生労働省研究班は「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン」を公表した。この中で「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」と述べられている。このように SIDS は一般社会に啓発していくことが重要であるが、普及啓発に関しての研究は少ない。このためこれから出産を控えたご両親へのアンケートを行い一般社会における SIDS の認知度の実態調査および啓発活動に向けた研究を行うこととした。

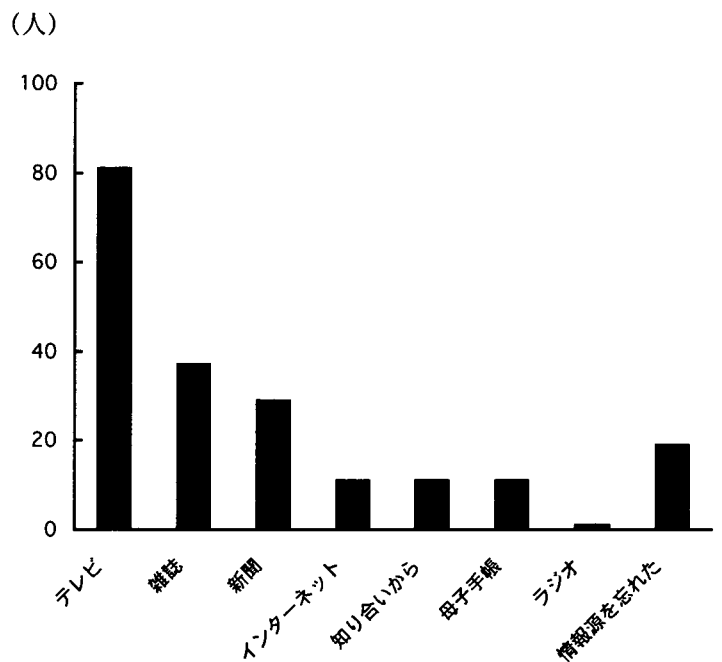
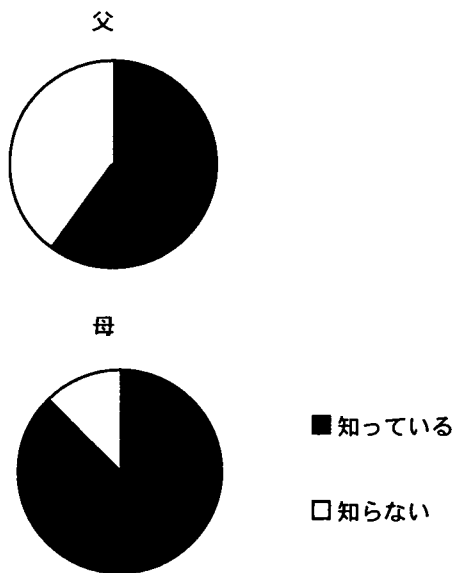
【対象および方法】

対象は平成 19 年 8 月から平成 20 年 1 月までに横浜市立大学病院産婦人科で分娩前に行われた両親学級への参加者 202 名（父 77 名、母 125 名）。両親学級で SIDS についての簡単な講義を行い、あわせて SIDS に関する質問および講義への感想に関するアンケートを配布した。回収数は 195（父 75、母 120）、96.5%であった。

【結果】

1. 乳幼児突然死症候群(SIDS)という言葉をご存知ですか。

知っている 150: 76.9%
(父 45: 60%、母 105: 87.5%)
知らない 45: 23.1%
(父 30: 40%、母 15: 22.5%)



「知っている」答えた方（150名：父45名、母105名）には2番以降の質問にすべて答えていただき「知らない」と答えた方には2-6番をとばし7番以降の質問に答えていただいた。

2. 乳幼児突然死症候群についてどこで知りましたか？（複数回答可）

テレビ	81
雑誌	37
新聞	29
インターネット	11
知り合いから	11
母子手帳	11
ラジオ	1

どこで知ったか忘れた 19

その他（自由記載）

職場（5）、授業（5）、前回出産のとき（3）、
芸能人の事件で、市の両親学級、病院で、
ポスター、市役所で配布された資料

3. 乳幼児突然死症候群が0歳児の死亡原因の3位であることをご存知ですか。

知っている 21: 14.0%

（父 4: 8.9%、母 17: 16.2%）

知らない 129: 86.0%

（父 41: 91.1%、母 88: 83.8%）

4. 乳幼児突然死症候群がおきやすいのは生後2から6ヶ月であることをご存知ですか。

知っている 48: 32.0%

（父 14: 31.1%、母 34: 32.4%）

知らない 101: 67.3%

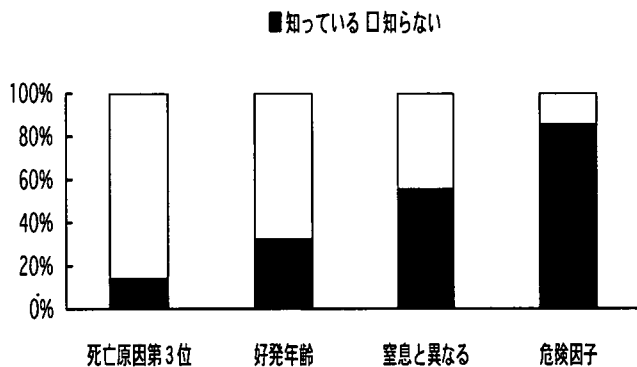
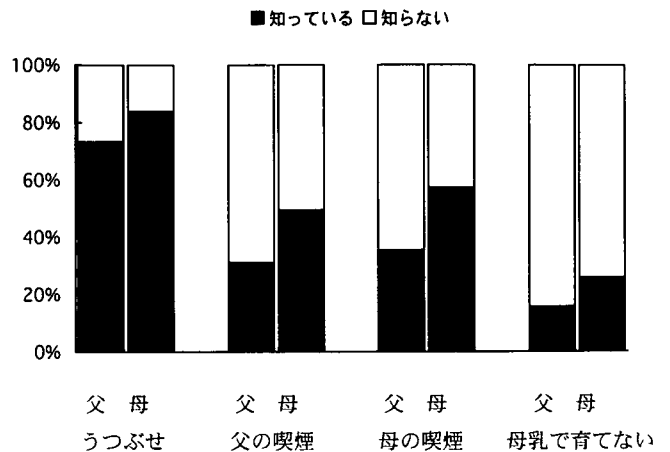
（父 30: 68.9%、母 71: 67.6%）

無回答 1: 0.7%

5. 乳幼児突然死症候群と窒息は違う事をご存知ですか？

(この質問のみ 10 月に追加)

知っている 55: 55.6%
 (父 12: 42.9%、母 43: 60.6%)
 知らない 44: 46.4%
 (父 16: 57.1%、母 28: 39.4%)



6. 乳幼児突然死症候群の危険因子として知っているものにマルを付けてください。(複数可)

うつぶせ寝 121: 80.7%
 (父 33: 73.3%、母 121: 83.8%)
 父親の喫煙 66: 66.0%
 (父 14: 31.1%、母 31: 49.5%)
 母親の喫煙 76: 50.7%
 (父 16: 35.6%、母 60: 57.1%)
 母乳で育てない 34: 22.7%
 (父 7: 15.6%、母 27: 25.7%)
 危険因子については知らない 22: 14.7%
 (父 11: 24.4%、母 11: 10.5%)

7. 本日は乳幼児突然死症候群についてのお話をしました。どのような感想を持たれましたか。

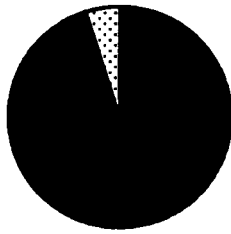
縁起でもないのでやめてほしかった 1: 0.5%
 ためになった 184: 94.4%
 出産後に知る方が良い 0: 0%
 無回答 10: 5.1%

無回答の方の自由記載から

もっと詳しい方がよかった
 不安をあおらない程度の説明は必要
 怖いと思った
 出来ることには気をつけようと思う
 原因不明のものの話ではしょうがない

その他の自由記載

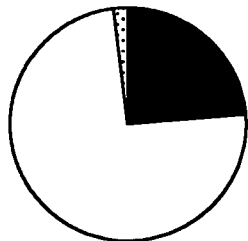
発見したときの対処も教えてほしい
 煙草をやめようと思った
 人ごとだと思っていたが気をつけよう
 煙草が悪いと言ってきて良かった。
 夫にやめさせたいので。
 もっと詳しく知りたかった



- ためになった
- やめてほしかった
- ▨ 無回答

8. 赤ちゃんの蘇生（呼吸や心臓の動きが停止した時の応急処置）についての話を聞いた、または読んだことがありますか。

ある	46: 23.6%
ない	145: 74.4%
無回答	4: 2.0%



- ある
- ない
- ▨ 無回答

【考察】

乳幼児突然死症候群（SIDS）という言葉については約3/4の御両親が知っていると答えていた。しかし、SIDSが乳児の死亡原因の第3位である事や好発年齢が生後2ヶ月から6ヶ月である事について知っていたのは「SIDS」という言葉を知っている」と答えた方の中でも半分以下であった。危険因子では「うつぶせ」を知っていると答えた方は8割に上り「うつぶせ」がSIDSの危険因子として一般知識に定着している事が判明した。しかし、他方、「非母乳保育」を危険因子とし

て認識している御両親は少なかった。自由記載には「講義を聴いてSIDSが身近になった」「危険因子に気をつけようと思う」とあり、死亡順位として高い事、「うつぶせ」以外の危険因子もある事などを伝えて行っても良いのではないかとと思われる。

SIDSを知ったきっかけとしてはテレビが群を抜いて多く雑誌、新聞がそれに次いで多かった。自由記載には「芸能人の子が亡くなったのをきっかけに」と言うものが散見され、「テレビ」と答えた方の中にも同様の事件を扱った放送を見て知った方もおられるのではないかと推察された。行政や医療側が配布する資料や情報をあげている人は少なく、マスメディアを使った正しい知識の啓発活動が望まれる。

今回の調査ではSIDSを知っている割合が父60%、母87.5%で父母の間で知識の差が見られた。危険因子についても特に「禁煙」を知っている率は母の方が高く、自由記載の中でも「夫に禁煙を勧めやすくなった」という意見が複数見られた。父親を巻き込めるような啓発活動を考えるべきである。

最後に蘇生についての知識を問いかけてみたが、赤ちゃんの蘇生についての話を聞いた、または読んだ事があると答えた人は23.6%であった。そのなかでも「でも忘れた」「覚えていない」と但し書きが書いてある物が多く、蘇生についてはあまり普及していない印象があった。「発見した時の対処法が知りたい」という意見もあり、SIDSを啓発するにあたって蘇生法を併せて知らしめるのも良いのではないかと考えた。両親学級でSIDSの話をした事についての拒否反応は少なく、もっと詳しく知りたいと考えている人が多かった。お産を扱う医療機関での積極的な啓発活動を計画しても良いのではないかとと思われる。

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

SIDS における代謝状態のメタボロームによる検索

分担研究者：

的場 梁次（大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻法医学講座）

研究協力者：

林 義之（大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻法医学講座）

杉本 香奈（大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻法医学講座）

黒木 尚長（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】

鼻口腔閉塞による窒息死との鑑別を中心に SIDS の病態解明に焦点が向けられてきているが、先天性代謝異常の一部では SIDS 様の発症形態をとるものもあり、各種代謝物質濃度が剖検所見とどのように関係するかを調査することが SIDS の病態解明に大きく寄与するものと考えられる。従って、各代謝因子にも焦点をあて、剖検所見との相関を調査した。17 年度の研究では、ウレアーゼ処理凍結乾固法を用いた GC/MS での検索により、窒息死を疑う所見と血中乳酸値が相関関係を持つことがわかり、18 年度の研究では乳酸やその他の代謝物質濃度と剖検所見との関連性を多角的に検討することを目的に、さらに詳細な検索を行った結果、SIDS 群—窒息群間で血中アミノ酸値に特徴的な差異が認められた。アミノ酸は、代謝されて TCA サイクルへ入り好気呼吸に使われるため、嫌気解糖産物である乳酸と深く関わっている。従って、アミノ酸一斉分析を行った結果、いくつかのアミノ酸の濃度は諸臓器溢血点・鼻口腔圧迫の有無・諸臓器の鬱血などの窒息死の所見と相関関係を示した。窒息死が疑われる状況でアミノ酸の濃度は低くなっており、乳酸値と負の相関が見られたアミノ酸もあった。窒息になるような状況において嫌氣的解糖系が働く前に好気呼吸が活発に行われた結果、各種アミノ酸代謝物が TCA 回路において大量に利用され、低濃度になった可能性や、血中アミノ酸がもともと乏しい状態で酸素が欠乏した際に TCA 回路に何らかの影響を及ぼし嫌気解糖経路が働き乳酸値が上昇を引き起こした可能性などが考えられる。乳酸値を含め、これらアミノ酸について更に詳細に検討することが、SIDS の病態の一要因を解明することにつながると考えられる。

【研究目的】

本年度は 17・18 年度の研究に引き続き血中乳酸値・各種アミノ酸濃度と剖検所見との関連性を多角的に検討することに加え、更に凍結保存した延髄組織における各種アミノ酸濃度とカテコラミン 3 分画の測定を

行う。フェニルアラニンやチロシンなど、一部のアミノ酸はモノアミンの前駆体の役割を担う。特にエピネフリン及び、ノルエピネフリンは動脈血圧及び、その他の自律や痛覚機能を調節する中枢神経伝達物質として働くと考えられている。また、延髄に

おける迷走神経孤束核や外背側核のカテコラミン含有神経細胞も広範な上行神経系を作り、自律的および行動的な機能に役割を果たしている。視床下部や、視床核への放射は神経内分泌機能を自動調節し、これは睡眠覚醒サイクルと関連しており、カテコラミン分泌の異常は呼吸循環調節の異常を引き起こし、睡眠時無呼吸や突然死の発生に重要な意味をもっていると考えられる。従って、血中におけるアミノ酸濃度—脳幹におけるアミノ酸濃度—脳幹におけるカテコラミン濃度間のバランス異常を詳細に検索することは SIDS の病態解明に大きく寄与するものと考えられる。

【対象と方法 1】

最近 6 年間に当教室で解剖された症例のうち、Sudden Unexpected Death in Infancy を含めた 5 歳未満の小児の剖検例 19 例とコントロールの剖検例 2 例について血中乳酸値、血清アミノ酸濃度及び、髄液中アミノ酸濃度、延髄組織中アミノ酸濃度、延髄組織中カテコールアミン 3 分画値の分析測定を行った。

〈5 歳未満の小児の症例〉

SIDS 3 例、窒息 9 例、感染症 3 例、失血死 2 例、溺水 2 例

〈コントロールの症例〉

首つり 2 例、16 歳男性、26 歳男性

血液中の乳酸値は平成 17 年度と同様に簡易測定器（アークレイ社のラクテートプロ）を用いた。アミノ酸に関しては、高速アミノ酸分析計（日立 L-8500）を用いた、アミノ酸一斉分析を行った（図 1）。測定対

象となるアミノ酸は Asp（アスパラギン）、Thr（トレオニン）、Ser（セリン）、AspNH₂（アスパラギン）、Glu（グルタミン酸）、GluNH₂（グルタミン）、Sar（サルコシン）、a-AAA（ α -アミノアジピン酸）、Gly（グリシン）、Ala（アラニン）、Cit（シトルリン）、a-ABA（ α -アミノ酪酸）、Val（バリン）、Cystine（シスチン）、Met（メチオニン）、Ile（イソロイシン）、Leu（ロイシン）、Tyr（チロシン）、Phe（フェニルアラニン）、b-Ala（ β -アラニン）、b-AiBA（ β -アミノイソ酪酸）、g-ABA（ γ -アミノ酪酸）、Trp（トリプトファン）、EOHNH₂（エタノールアミン）、Orn（オルニチン）、Lys（リシン）、1Mehis（1-メチルヒスチジン）、His（ヒスチジン）、3Mehis（3-メチルヒスチジン）、Ans（アンセリン）、Car（カルシトニン）、Arg（アルギニン）、Hypro（ヒドロキシプロリン）、Pro（プロリン）の 34 種類である。

アミノ酸分析の前処理方法

（血清前処理法）

1. 血清 200 μ l に対し、5%スルホサリチル酸 200 μ l を加える
2. よく混合する
3. 氷中で 10 分間
4. 遠心（10,000rpm, 15 分間）
5. 上清（150 μ l）を分取する

（延髄組織前処理法）

1. 試料 1（0.1g）に対し、0.5N PCA（過塩素酸）（0.1ml）を加える
2. ガラス棒を用いて試料をすりつぶす
3. 氷中で超音波処理（1 分間）
4. 氷中で 10 分間
5. 遠心（10,000rpm, 15 分間）
6. 上清（200 μ l）を分取する
7. PH2.2 に調整（LiOH 水溶液）万能 PH 試

- 験紙, PH メーター
8. 水中で 10 分間
 9. 遠心 (10,000rpm, 15 分間)
 10. 上清を分取する

更に凍結保存した延髄組織における各種アミノ酸濃度とカテコラミン 3 分画の測定を行う。

延髄組織中カテコラミン抽出液作成方法

1. ①～④の試薬の調整を行う
 - ① 4N 過塩素酸
: 70%過塩素酸 40ml と超純水 67ml を混和
 - ② 4%EDTA-2Na 溶液
: EDTA-2Na 4g を超純水 100ml で溶解
 - ③ 10%アスコルビン酸溶液
: アスコルビン酸 10g を超純水 100ml で溶解
 - ④ 5.45%過塩素酸 (除タンパク溶液)
: 60%過塩素酸 10ml と超純水 100ml を混和
 - ⑤ 1.5mol 酢酸ナトリウム溶液
: 酢酸ナトリウム 123.06g を超純水 1000ml で溶解
2. 1. で作製した①～③と精製水を以下の割合で混和してホモジネート液とする

① : ② : ③ : 超純水 = 1 : 2 : 1 : 6
(=0.25:0.5:0.25:1.5)
3. 組織 0.1g をハサミで細かく切り、5ml 用チューブ内につぶす
4. 3000rpm、15 分間遠心する

5. 上清 (2ml) を 15ml 用遠心管に分離し、④2.95ml、⑤100 μ l を加える
6. 3000rpm、15 分間遠心する
7. 上清を分離する
8. HPLC 分析

測定条件 (HPLC)

検出: 蛍光検出 励起波長 340nm、蛍光波長 470nm

カラム: TSKgel Catechol Column Set II (東ソー株式会社)

移動相: 溶離液 A II (東ソー株式会社)

溶離液 C II (東ソー株式会社)

(A II 液: 1.0ml/min, C II 液: 0.7ml/min)

【対象と方法 2】

以上の症例に過去の研究に用いられた小児剖検症例を加えた 82 症例について、出生状況・発見状況・家庭状況などの状況調査項目、死体検案所見 (顔面の鬱血、眼瞼結膜溢血点など)、剖検所見 (臓器病変、溢血点、臓器血量、臓器重量など)、前回の回帰式で求められた正常重量に基づく相対臓器重量値をデータベース化した。さらに、今回および過去に測定された、血中乳酸値 (82 例)、血液アミノ酸濃度 (59 例)、血清アミノ酸濃度 (8 例)、髄液中アミノ酸濃度 (7 例)、延髄組織中アミノ酸濃度 (21 例)、延髄組織中カテコラミン 3 分画値 (21 例) の値を加え、統計解析を行った。

【統計手法】

統計処理には、SPSS 社 SPSS 11.5J for windows (SPSS Base 11.5J, SPSS Regression Models 9.0J) を用いた。

①Pearson の相関係数による検討

上記変数間の相関関係を求めるために、

Pearson の相関係数を用いた。

2 組の数値からなるデータ列
 $(x, y) = \{(x_i, y_i)\}$

$(i = 1, 2, \dots, n)$ が与えられたとき、相
関係数 r は以下のように求められる。

$$\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

ただし、 \bar{x} 、 \bar{y} のデータ $x = \{x_i\}$ 、 $y = \{y_i\}$ の相
加平均である。

r および t 値を求め、この t が自由度 $n-2$
の t 分布に従うことを利用して、相関関係
の有意性を判定した。

年、月、日齢、性別、解剖までの死後経
過時間、ベッドの種類、発見体位、鼻口部
圧迫の有無、口腔内異物の有無、気管内異
物の有無、溢血点の有無（気管内、眼瞼結
膜、胸腺、心臓、肺、腎盂、横隔膜）、心臓
血性状、腐敗色変性の有無、四肢チアノー
ゼの有無、死斑強度、顔面色調、結膜色調、
溢血点の数（眼瞼結膜、横隔膜、胸腺）に
ついては前項目との関係について相関係数
を求め確認した。また、血中乳酸値（82 例）、
血中アミノ酸濃度（59 例）、血清アミノ酸
濃度（8 例）、髄液中アミノ酸濃度（7 例）、
延髄組織中アミノ酸濃度（21 例）のアミノ
酸同士の相関関係は強く、大半の項目で相
関があった（表 1、表 2、表 3）。

②ロジスティック回帰分析による検討

上記項目のうち 1 つを目的変数として、
たとえば、眼瞼結膜の溢血点があるときは
1、ないときは 0 と入力した項を目的変数
（従属変数）としたうえで、他の入力項目

との関係（臓器重量、顔面色調、脳幹の種々
のアミノ酸濃度など）を多変量であっても
分析できる。もっとも一般的に使用されて
いる、尤度比統計量に基づく変数増加法で
検討した。

ロジスティック回帰分析は「量的変数か
ら質的変数を推定する」統計分析手法で、
特殊なタイプの多変量解析であるが、変数
がどのような数値をとったとしても、標準
化補正をする必要がなく、容易に判別分析
できる点で、極めて有用な統計手法といえ
る。

【研究結果】

(1) 血中乳酸値（82 例）

2006 年の報告と比べ、大幅に症例が増
えたため、Pearson の相関係数で有意な変
数は、鼻口部圧迫の有無との関連であり、
 $p=0.000423878$ と有意で Pearson の相関係
数は、 -0.570745142 であった。乳酸値が
7.0 以下の低値では、SIDS が死因となる
ことが多かった（表 4）。

(2) 血中アミノ酸濃度（59 例）、

血清アミノ酸濃度（8 例）

血中アミノ酸濃度と血清アミノ酸濃度
は、測定例を見た限りでは、数値に大き
く差がみられ、同一に扱って統計学的に
検討を加えるのは不可能と判断された。

血中アミノ酸濃度については、Pearson
の相関係数で $p < 0.05$ を満たす項目は、多
くみられたが、相関係数自体が大きな数
値をとるものは少ない。A-ABA（ α -アミ
ノ酪酸）では、 $p=0.028$ で相関係数 0.548
と比較的高く、横隔膜溢血点の有無と関
係していた。これまで検討した印象とし
ては、血中アミノ酸濃度から関連を求め

るのは難しそうである。(表5)

血清アミノ酸濃度(8例)については、Pearsonの相関係数で $p < 0.05$ を満たす項目は、数十項目にみられたが、 $n=8$ と極めて少ないこと、ロジスティック回帰分析を行っても、有意な情報が得られなかったため、意味のある所見はないと判断した。各アミノ酸ごとに分散傾向が異なっており、今後症例を増やすことにより、相関がみられる可能性を秘めている(表6)。

(3) 髄液中アミノ酸濃度(7例)

髄液中アミノ酸濃度(7例)については、血清アミノ酸濃度(8例)と同様で、Pearsonの相関係数で $p < 0.05$ を満たす項目は、数十項目にみられた。

比較的最近の事例7例について行っているが、これらの死因の大半が鼻口部閉塞による窒息であった。Pearsonの相関係数で $p < 0.05$ を満たす項目は、数十項目にみられたが、 $n=7$ と極めて少ないこと、ロジスティック回帰分析を行っても、有意な情報が得られなかったため、意味のある所見はないと判断した。各アミノ酸ごとに分散傾向が異なっており、今後症例を増やすことにより、相関関係がみられる可能性を秘めている(表6)。

(4) 延髄組織中カテコールアミン3分画値(21例)

延髄組織のカテコールアミン3分画値の定量(21例)においては、数値の分布がかなり分散傾向にあり、その結果、Pearsonの相関係数で $p < 0.05$ を満たす項目は、多くみられたが、相関係数自体が

大きな数値をとるものは少なかった。アドレナリンでは、 $p = 0.0091$ で相関係数 -0.611 と比較的高く、顔面色調(鬱血度)と関係していた。ノルアドレナリンでは、 $p = 0.013$ で相関係数 0.689 と比較的高く、横隔膜溢血点の有無と関係していた。ただ、ロジスティック回帰分析を行うも有意な因子は発見できなかった(表5)。

(5) 延髄組織中アミノ酸濃度(21例)

延髄組織中のアミノ酸濃度を定量したところ、多くの項目で有意差のみられる所見が得られた。Ser(セリン)においては、鼻口部圧迫の有無とはPearsonの相関係数が 0.583 ($p=0.077$)と高く、気管内溢血点とは相関係数 -0.567 ($p=0.011$)で、気管内溢血点については、ロジスティック回帰分析でセリン濃度の多寡で、気管内溢血点を完全に判別することができた(表8-1)。

同様に、His(ヒスチジン)では、鼻口部圧迫の有無とはPearsonの相関係数が 0.583 ($p=0.077$)と高く、ロジスティック回帰分析でヒスチジン濃度の多寡で、鼻口部圧迫の有無を完全に判別することができた(表8-2)。Trp(トリプトファン)、Cystine(システイン)は、チアノーゼの有無と関係しており、ロジスティック回帰分析でこれらの多寡により、 $(\text{Cystine} \times 256.2 + \text{Trp} \times 268.8 - 147.23)$ の回帰式でチアノーゼの有無を推定できることがわかった(表8-3)。また、EOH₂NH₂(エタノールアミン)は、鼻口部圧迫の有無とPearsonの相関係数が 0.696 ($p=0.025$)で、気管内溢血点の有無とPearsonの相関係数が -0.552

($p=0.014$) となっており、ロジスティック回帰分析では、エタノールアミン濃度の多寡で胸腺溢血点の有無を判別することができた (表 8-4)。 α -ABA (α -アミノ酪酸) は、ベッドの種類と Pearson の相関係数が 0.554 ($p=0.040$) と比較的高く、ロジスティック回帰分析では、 α -アミノ酪酸濃度の多寡でベッドの種類が完全に判別することができた (表 8-5)。

【考察】

今回、17 年度の研究と同様、血中乳酸値と鼻口部圧迫の有無の間に相関関係があることが確かめられ、圧迫がある症例ほど血中乳酸値が高くなることが分かった。鼻口部圧迫があれば、窒息死が疑われるのが一般的であり、また、血中乳酸値低値で SIDS が死因となることが多いと分かったので、鼻口部圧迫の有無が SIDS と窒息死とを鑑別する指標の一つとなる可能性が示唆された。また、延髄組織中のいくつかのアミノ酸は諸臓器溢血点の有無や鼻口部圧迫の有無など窒息死を疑う所見と相関があり、窒息死が疑われるような状況でそれらのアミノ酸の濃度は低くなっていた。このアミノ酸のうち、ヒスチジンはグルタミン酸を経て α -ケトグルタル酸をつくり、セリン、システイン、トリプトファンはピルビン酸となり、TCA 回路に入っていく。窒息になるような状況で嫌気解糖系が働く前に好気呼吸が活発に行われた結果、各種アミノ酸代謝物が TCA 回路において大量に利用され、低濃度になった可能性が考えられており、このような場合には、窒息死の指標としてアミノ酸が利用できる可能性が考えられる。また、トリプトファンは肝臓チロシンヒド

ロキシラーゼにより 5-ヒドロキシトリプトファンへ水酸化されたあと脱炭酸反応により、セロトニンへと変換される。セロトニンは脳内でセロトニンニューロンにより産生され、このセロトニンニューロンは主として中脳の縫線核に局限しているが、この背側縫線核に発するセロトニン作働性投射は汎性投射系と呼ばれ、脳の広い領域の活動を同時に調節する構造をつくり、睡眠・覚醒をコントロールしていると考えられている。よって、これらのアミノ酸が SIDS などの突然死に関係する可能性が示唆された。また、これらのアミノ酸がアミノ酸代謝異常に関連している可能性も考えられる。

血中アミノ酸濃度は凍結した血液の濃度を測定しており、凍結血液では血清分離ができず、全血を用いたが、血清ではなく血液を用いた場合、一部のアミノ酸では 100% 抽出することはできない。また、血中アミノ酸濃度のデータは血清アミノ酸濃度と大きな差異が見られるので、今後は血清アミノ酸濃度のデータを収集していくことが望ましい。また、髄液中アミノ酸濃度についても症例数が極端に少ないので、今後、症例数を増やしていくことで、窒息死を反映するアミノ酸が発見できる可能性がある。

いまだ症例数がそれほど多くはないので、今後症例数を増やすことで、今回相関が分かったアミノ酸に加え乳幼児の突然死の病態を反映するアミノ酸が見つかる可能性がある。また今回、延髄組織中アミノ酸については有意な結果が得られたので、カテコールアミンについても何か発見できるかもしれない。従って、引き続き、窒息や各アミノ酸代謝異常症、脳幹におけるアミノ酸濃度－カテコールアミン濃度のバランスの

異常などを詳細に検索していくことが、SIDSの病態解明につながっていくものと考えられる。

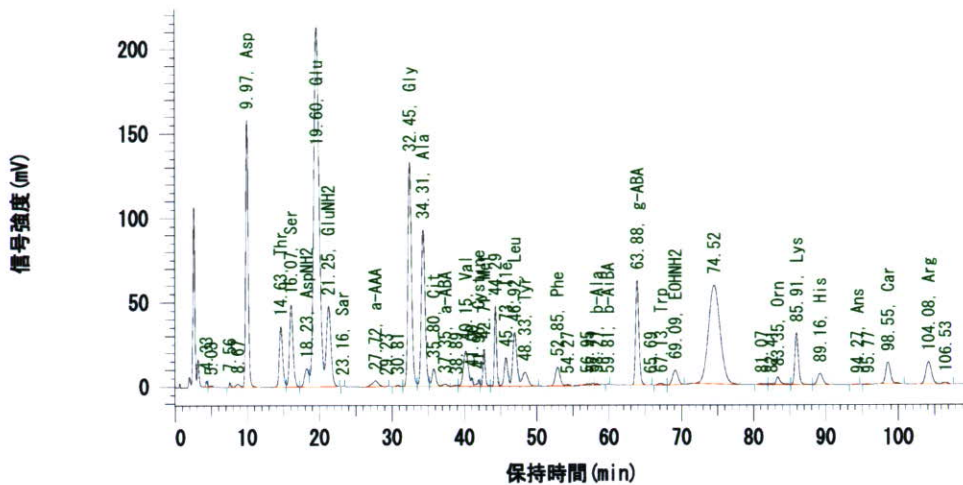
【参考文献】

- 1) Matoba R: A study on how to increase the sudden infant death syndrome (SIDS) autopsy rate. *Forensic Sci Int.* 2002 Sep 14;130 Suppl:S104-8
- 2) Butterworth J, Tennant MC: Sudden infant death syndrome: pH and lactate in brain. *Biochem Soc Trans.* 1990 Jun;18(3):439-440
- 3) 住田亮: 乳幼児突然死症候群 (SIDS) (総説). *小児保健いしかわ* 11: 14-19, 1999
- 4) 西克治: 法医解剖例から見た乳幼児突然死症候群 (SIDS) と窒息. *法医病理* 5: 83-86, 1999
- 5) 加藤稲子, 戸苅創: 【SIDS 最前線】 SIDSをめぐる生理学的研究の現状と未来. *日本SIDS学会雑誌* 2(1):85-88, 2002
- 6) 的場梁次, 黒木尚長, 磯部一郎, 林義之, 伊野由季子, 三ツ国洋一, 辻野正樹: 過去10年間 (1992-2001年) の乳幼児突然死剖検例における窒息死の所見についての疫学的研究- 特に溢血点について. *日本SIDS学会雑誌* 6(2):44-50, 2006
- 7) Moon RY, Horne RS, Hauck FR: Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007; 370: 1578- 87.
- 8) Paterson DS, Trachtenberg FL et al. Multiple Serotonergic Brainstem Abnormalities in Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA* 296(17):2124-2132, 2006
- 9) 坂上正道, 齋藤一之, 澤口聡子, 高嶋幸男, 高津光洋, 戸苅創, 中山雅弘, 仁志田博司, 平林勝政, 藤田利治, 的場梁次, 宮坂勝之, 横田俊平, 厚生労働省研究班: 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. *日本SIDS学会雑誌* 6(1):52-54, 2006
- 10) 中山雅弘, 中川聡, 青木康博, 加藤稲子, 齋藤一之, 高嶋幸男, 戸苅創, 的場梁次, 小保内俊雅, 北島博之, 小林庸次, 仁志田博司, 武内康雄, 山南貞夫, 日本SIDS学会診断基準検討委員会 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の手引き改訂第2版. *日本SIDS学会雑誌* 6(2) 73-97, 2006
- 11) 小澤澁司, 本郷利憲: 標準生理学 第6版, 東京. 医学書院, 2005
- 12) Robert K. Murray, Daryl K. Graner, Victor W. Rodwell: ラストレイテッド ハーパー・生化学 原書 27 版 上代 淑人訳, 東京. 丸善, 2007
- 13) 的場梁次, 近藤稔和編: 死体検案ハンドブック, 京都. 金芳堂, 2005

アミノ酸分析計（日立 L-8500）を用いたアミノ酸一斉分析

チャンネル 1

クロマトタイプ: HPLC チャンネル : 1



チャンネル 2

クロマトタイプ: HPLC チャンネル : 2

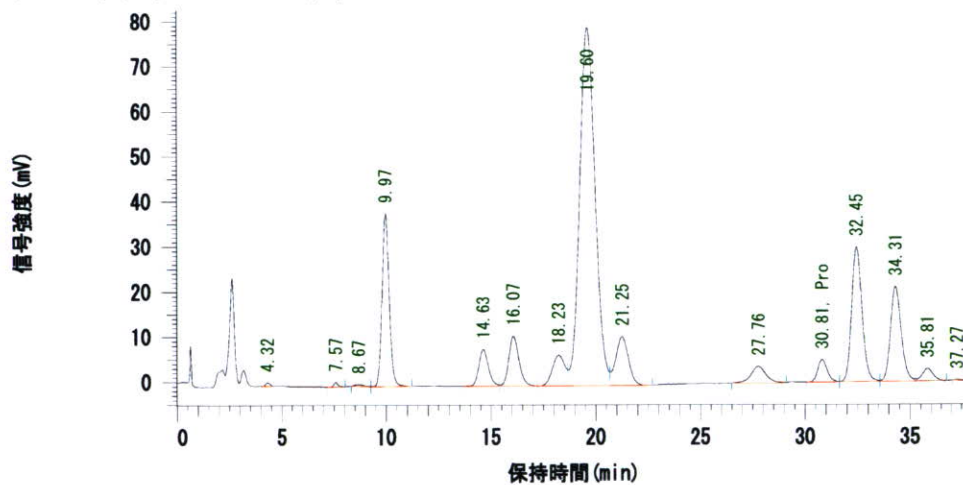


図1 延髄でのアミノ酸分析 の一例 (D-7000 HPLC システム使用 10.0 μ l 注入)

相関係数		延髄アミノ酸																
延髄アミノ酸		M-ASP	M-THR	M-SER	M-ASP	M-GLY	M-ALA	M-CIT	M-ILE	M-LEU	M-TYR	M-PHE	M-B-A	M-B-A	M-G-A	M-ARGM	TOTAL	
M-ASP	相関係数	1	0.8762	0.8828	0.6165	0.9381	0.9043	0.8052	0.9028	0.8981	0.8612	0.8692	0.6693	0.6399	0.5914	0.8453	0.9334	
	有意確率		4E-07	3E-07	0.0038	1E-09	5E-08	2E-05	5E-08	8E-08	1E-06	7E-07	0.0012	0.0024	0.006	3E-06	2E-09	
M-THR	相関係数	0.8762	1	0.9897	0.6514	0.9285	0.9766	0.7703	0.9812	0.9724	0.9706	0.927	0.8522	0.6986	0.6668	0.9204	0.9835	
	有意確率	4E-07		1E-16	0.0019	4E-09	2E-13	7E-05	3E-14	8E-13	1E-12	4E-09	2E-06	0.0006	0.0013	9E-09	8E-15	
M-SER	相関係数	0.8828	0.9897	1	0.6264	0.9256	0.9573	0.8046	0.987	0.981	0.9789	0.9275	0.8575	0.665	0.6531	0.9249	0.9793	
	有意確率	3E-07	1E-16		0.0031	5E-09	4E-11	2E-05	1E-15	3E-14	8E-14	4E-09	1E-06	0.0014	0.0018	6E-09	6E-14	
M-ASPNH	相関係数	0.6165	0.6514	0.6264	1	0.5894	0.6261	0.3858	0.6174	0.5777	0.5814	0.5185	0.3212	0.281	0.2446	0.5859	0.641	
	有意確率	0.0038	0.0019	0.0031		0.0062	0.0031	0.0929	0.0037	0.0076	0.0072	0.0192	0.1673	0.2301	0.2986	0.0066	0.0023	
M-GLY	相関係数	0.9381	0.9285	0.9256	0.5894	1	0.9524	0.8234	0.933	0.9367	0.9081	0.8951	0.7526	0.7001	0.7027	0.9181	0.9735	
	有意確率	1E-09	4E-09	5E-09	0.0062		1E-10	8E-06	2E-09	1E-09	3E-08	1E-07	0.0001	0.0006	0.0006	1E-08	5E-13	
M-ALA	相関係数	0.9043	0.9766	0.9573	0.6261	0.9524	1	0.7623	0.9715	0.9627	0.9592	0.9505	0.7815	0.6811	0.6225	0.9221	0.9829	
	有意確率	5E-08	2E-13	4E-11	0.0031	1E-10		9E-05	1E-12	1E-11	3E-11	1E-10	5E-05	0.0009	0.0034	8E-09	1E-14	
M-CIT	相関係数	0.8052	0.7703	0.8046	0.3858	0.8234	0.7623	1	0.8058	0.8445	0.7677	0.761	0.8042	0.5967	0.521	0.7512	0.8048	
	有意確率	2E-05	7E-05	2E-05	0.0929	8E-06	9E-05		2E-05	3E-06	8E-05	1E-04	2E-05	0.0055	0.0185	0.0001	2E-05	
M-ILE	相関係数	0.9028	0.9812	0.987	0.6174	0.933	0.9715	0.8058	1	0.9942	0.9836	0.9629	0.8324	0.6657	0.631	0.9321	0.9801	
	有意確率	5E-08	3E-14	1E-15	0.0037	2E-09	1E-12	2E-05		7E-19	8E-15	1E-11	5E-06	0.0014	0.0028	2E-09	4E-14	
M-LEU	相関係数	0.8981	0.9724	0.981	0.5777	0.9367	0.9627	0.8445	0.9942	1	0.9801	0.9641	0.8558	0.688	0.6579	0.9284	0.9754	
	有意確率	8E-08	8E-13	3E-14	0.0076	1E-09	1E-11	3E-06	7E-19		4E-14	8E-12	2E-06	0.0008	0.0016	4E-09	3E-13	
M-TYR	相関係数	0.8612	0.9706	0.9786	0.5814	0.9081	0.9592	0.7677	0.9836	0.9801	1	0.9703	0.8258	0.6349	0.6292	0.933	0.9662	
	有意確率	1E-06	1E-12	8E-14	0.0072	3E-08	3E-11	8E-05	8E-15	4E-14		2E-12	7E-06	0.0026	0.003	2E-09	5E-12	
M-PHE	相関係数	0.8692	0.927	0.9275	0.5185	0.8951	0.9505	0.761	0.9629	0.9641	0.9703	1	0.7707	0.6646	0.5809	0.8965	0.9411	
	有意確率	7E-07	4E-09	4E-09	0.0192	1E-07	1E-10	1E-04	1E-11	8E-12	2E-12		7E-05	0.0014	0.0072	9E-08	7E-10	
M-B-ALA	相関係数	0.6693	0.8522	0.8575	0.3212	0.7526	0.7815	0.8042	0.8324	0.8558	0.8258	0.7707	1	0.7401	0.6807	0.7057	0.8116	
	有意確率	0.0012	2E-06	1E-06	0.1673	0.0001	5E-05	2E-05	5E-06	2E-06	7E-06	7E-05		0.0002	0.001	0.0005	1E-05	
M-B-AIBA	相関係数	0.6399	0.6986	0.665	0.281	0.7001	0.6811	0.5967	0.6657	0.688	0.6349	0.6646	0.7401	1	0.707	0.5788	0.6979	
	有意確率	0.0024	0.0006	0.0014	0.2301	0.0006	0.0009	0.0055	0.0014	0.0008	0.0026	0.0014	0.0002		0.0005	0.0075	0.0006	
M-G-ABA	相関係数	0.5914	0.6668	0.6531	0.2446	0.7027	0.6225	0.521	0.631	0.6579	0.6292	0.5809	0.6807	0.707	1	0.6482	0.6917	
	有意確率	0.006	0.0013	0.0018	0.2986	0.0006	0.0034	0.0185	0.0028	0.0016	0.003	0.0072	0.001	0.0005		0.002	0.0007	
M-ARG	相関係数	0.8453	0.9204	0.9249	0.5859	0.9181	0.9221	0.7512	0.9321	0.9284	0.933	0.8965	0.7057	0.5788	0.6482	1	0.9295	
	有意確率	3E-06	9E-09	8E-09	0.0066	1E-08	8E-09	0.0001	2E-09	4E-09	2E-09	9E-08	0.0005	0.0075	0.002		3E-09	
M-TOTAL	相関係数	0.9334	0.9835	0.9793	0.641	0.9735	0.9829	0.8048	0.9801	0.9754	0.9662	0.9411	0.8116	0.6979	0.6917	0.9295	1	
	有意確率	2E-09	8E-15	6E-14	0.0023	5E-13	1E-14	2E-05	4E-14	3E-13	5E-12	7E-10	1E-05	0.0006	0.0007	3E-09		

表3 延髄アミノ酸の相関係係数
相関係係数の二乗(R²) > 0.3 で赤色塗り
有意確率 p < 0.05 で黄色塗り

表8 ロジスティック回帰分析

表8-1 分類表(a)

	観測値	予測値		正分類パーセント	
		PETECIA			
		0	1		
ステップ 1	PETECIA	0	10	0	100
		1	0	6	100
全体のパーセント				100	

a 分割値は .500 です

方程式中の変数

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)
ステップ 1(a) M-SER	15.68566	2573.913	3.71E-05	1	0.995138	6489259.392
定数	-192.946	31596.53	3.73E-05	1	0.995128	1.60233E-84

a ステップ 1: 投入された変数 M-SER

表8-2 分類表(a)

	観測値	予測値		正分類パーセント	
		ASPHYXIA			
		0	1		
ステップ 1	ASPHYXIA	0	3	0	100
		1	0	6	100
全体のパーセント				100	
ステップ 2	ASPHYXIA	0	3	0	100
		1	0	6	100
全体のパーセント				100	

a 分割値は .500 です

方程式中の変数(c)

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)
ステップ 1(a) M-HIS	-270.633	33491.48	6.53E-05	1	0.993553	2.9223E-118
定数	506.8358	62646.62	6.55E-05	1	0.993545	1.3061E+220
ステップ 2(b) M-B-ALA	112.2086	57740.73	3.78E-06	1	0.998449	5.38968E+48
M-HIS	-109.307	32493.33	1.13E-05	1	0.997316	3.37611E-48
定数	166.6426	47776.45	1.22E-05	1	0.997217	2.35476E+72

a ステップ 1: 投入された変数 M-HIS

b ステップ 2: 投入された変数 M-B-ALA

c 最小有意変数を削除した結果、直前に当てはめられたモデルが得られたため、ステップワイズ手続きが停止しました。

表8-3 分類表(a)

	観測値	予測値		正分類パーセント	
		CYANOSIS			
		0	1		
ステップ 1	CYANOSIS	0	1	3	25
		1	2	7	77.77778
全体のパーセント				61.53846	
ステップ 2	CYANOSIS	0	4	0	100
		1	0	9	100
全体のパーセント				100	

a 分割値は .500 です

方程式中の変数

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)
ステップ 1(a) M-TRP	21.28184	14.15266	2.261217	1	0.13265	1748169734
定数	-3.64288	2.907292	1.57005	1	0.2102	0.026176734
ステップ 2(b) M-Cystine	256.1637	82705.82	9.59E-06	1	0.997529	1.7803E+111
M-TRP	268.8244	97037.74	7.67E-06	1	0.99779	5.6098E+116
定数	-147.231	47438.76	9.63E-06	1	0.997524	1.14353E-64

a ステップ 1: 投入された変数 M-TRP

b ステップ 2: 投入された変数 M-Cystine