

II. SIDS 児の血清中のテネイシン C、リウマチ因子・可溶性トランスフェリン受容体・E セレクチン・KL6 抗原などの含有量について

大阪府立母子保健総合医療センターに入院して乳児肺高血圧症のために死亡した7名のウィルソン・ミキティ症候群児と重症だが生存した長期在宅酸素療法児2名、その他の疾患生存中の血清と、乳幼児突然死症候群(SIDS)の血清14検体を用いた。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時間の血清を用いた。

血清リウマチ因子(RF)定量は、デイドベ

ーリング社のN-ラテックスRFキットIIを用いたレーザーネフェロメトリー法で測定した。可溶性トランスフェリン受容体(STFR)はラムコラボラトリー社のポリクロナール抗体を用いたELISAキット、Eセレクチンは、R & D社のヒトELAM-1 ELISAキット、テネイシンC測定はIBL社のヒトテネイシンC高分子バリエーションELISAキットで各々測定した。KL-6抗原量測定はマウスのモノクローナル抗体(抗KL-6抗体)を用いたサンドイッチEIA法によるKL-6測定キット(エイテストKL-6R、エイザイ)を用いた。

1. SIDS 児のデータ

疾患名	テネイシンC	NラテックスRF-Ⅱ	STFR	Eセレクチン	KL-6抗原
SIDS	240	19.4	3.81	81.8	204.7
SIDS	240	17	11.2	77.4	277.9
SIDS	166	14.9	4.18	34.4	20>
SIDS	240	13.7	4.63	50.6	127.6
SIDS	95	11.3	3.97	37.4	127.6
SIDS	130	10.7	8.04	9.2	111.5
SIDS	232	10.5	5.34	43.4	263.5
SIDS	190	10.3	7.36	88.2	430.4
SIDS	213	<10.2	8.11	70.2	189.7
SIDS	184	<10.2	6.78	128	174.5
SIDS	170	<10.2	2.43	27.2	95.0
SIDS	154	<10.2	6.14	65.4	143.5
SIDS	150	<10.2	7.22	226	292.2
SIDS	111	<10.2	5.24	不足	78.1
突然死(参考)	239	<10.2	5.81	86.4	263.5
正常値	140ng/ml以下	10.2IU/ml未満	8.0 μg/ml以下	70ng/ml以下	500U/ml以下

SIDS 児の結果

症例14名のうちテネイシンC高値11/14(71.4%)RF高値8/14(57.1%)可溶性トランスフェリン受容体高値3/14(21.4%)、Eセレクチン高値7/13(53.8%)、KL-6抗原高値はなかった。

2. ウィルソン・ミキティ症候群(WMS)児のデータ (ND:検査なし、PH:肺高血圧症)

疾患名	テネイシンC	NラテックスRF-Ⅱ	STFR	Eセレクトチン	KL-6抗原
WMS死亡 重症PH	154	40.2	11	226	2061.3
WMS死亡 重症PH	147	17.5	7.38	226	5412.2
WMS死亡 重症PH	151	12.9	3.49	173	4298.2
WMS死亡 重症PH	240	<10.2	11	226	1743.7
WMS死亡 重症PH	192	<10.2	6.37	226	1429.2
WMS死亡 重症PH	88	<10.2	6.11	ND	95.0
WMS生存 軽症PH	127	31.3	6.69	199.4	111.5
WMS生存 PHなし	100	18.3	7.73	54.2	219.6
正常値	140ng/ml以下	10.2IU/ml未満	8.0μg/ml以下	70ng/ml以下	500U/ml以下

WMS 児の結果

WMS 児症例 8 名のうちテネイシン C 高値 4/8(50%)RF 高値 5/8(62.5%)、可溶性トランフェリン受容体高値 2/8(12.5%)、E セレクトチン高値 6/7(85.7%)、KL-6 抗原高値 5/8(62.5%)であった。その内、死亡例の重症 PH 児では、テネイシン C 高値 4/6(66.6%)、E セレクトチンは 7/7(100%)、KL-6 抗原は 5-6(83.3%)で更に頻度が高くなったが、RF 高値が 3/6(50%)であまり変化がなかった。ただし、PH が軽症あるいはなしの症例で、RF 陽性例が 2 例あった。内 PH がある症例では、E セレクトチンの値も高かったが、STFR や KL-6 抗原は正常であった。

3. その他の症例のデータ

(ND: 検査なし、RDS: 呼吸窮迫症候群、CMD: 先天性筋緊張性ジストロフィー、CLD: 新生児慢性肺疾患)

疾患名	テネイシンC	NラテックスRF-Ⅲ	STFR	Eセレクトチン	KL-6抗原
原発性PH 死亡	231	10.4	4.89	129.4	430.4
原発性PH 死亡	180	<10.2	3.07	51.2	765.7
PH死亡 重症RDS	199	<10.2	9.61	226	1128.2
PH死亡 CMD	189	<10.2	8.81	78.4	1497.4
PH死亡 ダウン症	177	ND	9.71	ND	ND
PH死亡 CLD	66	10.3	4.76	226	997.5
正常値	140ng/ml以下	10.2IU/ml未満	8.0μg/ml以下	70ng/ml以下	500U/ml以下

その他の PH 死亡症例では、テネイシン C 高値 5/6(83.3%)、RF 高値 2/6(33.3%)、可溶性トランフェリン受容体高値 3/6(50%)E セレクトチン高値 4/5(80%)、KL-6 抗原高値 4/6(66.6%)であった。WMS 死亡例と同様に、テネイシン C・E セレクトチン・KL-6 が高率に高値を呈した。一方 RF の高値は頻度が低かった。また前回の報告書で、テネイシン C 血中濃度の死後変化を検討した ALTE 症例では、RF は死後 18 時間経過しても陽性所見は呈さなかった。

4. SIDS 症例、乳児致命的肺高血圧症例における RF 陽性頻度について

	RF 陽性	RF 陰性	RF 陽性%
SIDS	8	6	57.1
致命的PH WMS	4	5	44.4
致命的PHその他	2	4	33.3

上記の SIDS 症例における RF 陽性の頻度は 8/14(57.1%)、2 で述べた WMS の致命的肺高血圧症例の 6 例中 3 例と、過去の 3 例中 1 例に陽性所見があるので、4/9(44.4%)、3 で述べたその他の致命的肺高血圧症例では 2/6(33.3%)であった。

III. 内在性レトロウイルスの新生児・乳児期における存在について

1. 早産児血清中のレトロウイルスの存在について

1982年に Mondel らにより、正常胎児血液中にレトロウイルス様粒子の存在と、胎児各組織の逆転写酵素 (Reverse transcriptase :RT) 活性が報告された。5) 彼らの方法に従って、大阪府立母子保健総合医療センターに入院した超早産児 8 名の臍帯血清を 10 万gで超遠心し、その沈渣を再度シヨ糖密度勾配 (10-60%) の超遠心で分画した。Mondel らのデータに近似した比重 1.200 付近の画分に、最も強い RT 活性をみとめた。これは Mondal らの報告で、胎児血清中のウイルス様粒子由来の RT 活性の peak と一致した。

2. 早産児血中のレトロウイルス由来の蛋白の同定

上記の RT 活性の高い画分 B と C を集めて、蔗糖をセファデックスカラムで除去し濃縮したのち、この B と C を合わせた画分を SDS-PAGE を行なった。

次いで研究協力者である東京都老人研究所の丸山直記先生により作製された以下の抗血清を使用して免疫沈降反応を行なった。バキュロウイルス遺伝子に clone4-1 (図 1) の env と gag のそれぞれの遺伝子を組み込ませて特異蛋白を作り、抗 env 抗体 (env 蛋白を用いて家兎に抗血清を作製: 抗 SU41B) と抗 gag 抗体 (gag 蛋白を用いてヤギに作らせた抗血清: 抗 CA41B) が作られた。その各々の抗体を用いて、免疫沈降反応を行なった所、約 50K 付近の蛋白が env 蛋白であると考えられた。(図 2)

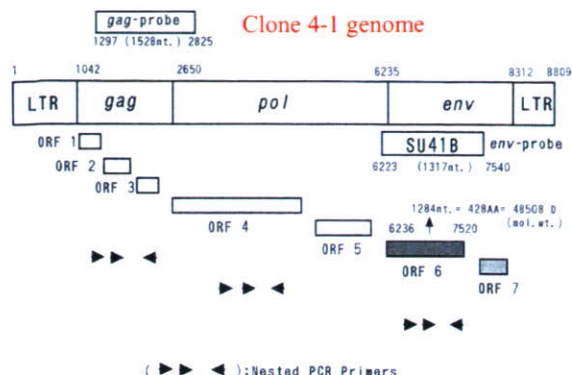


図 1. Clone4-1 の遺伝子構造

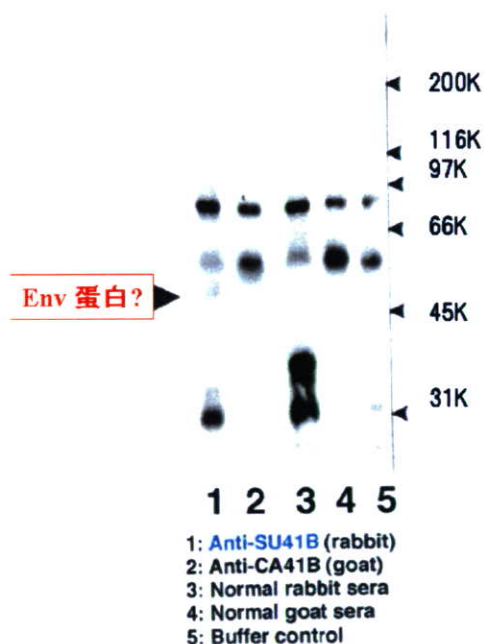


図 2. 免疫沈降法による clone4-1 の env 蛋白

3. 早産児血中のレトロウイルス由来のゲノムの同定

一方、12 名の極低出生体重児の臍帯血清各々 2ml を用いて、上記と同様の処理をした 10 万gのペレット画分から、RNA を抽出し、オリゴdT セルロースを用いて精製し、ノザンブロットを行なった。

Clone4-1 の gag と env の DNA プローブを用いて染色すると、950 残基くらいのサイズの RNA が 5 人以上から検出できた。

以上から、早産児の血清中には、clone4-1 の env 蛋白と gag のゲノムが存在することが推測された。(図3)

Clone4-1 gag probeを用いたNorthern blotting(1)

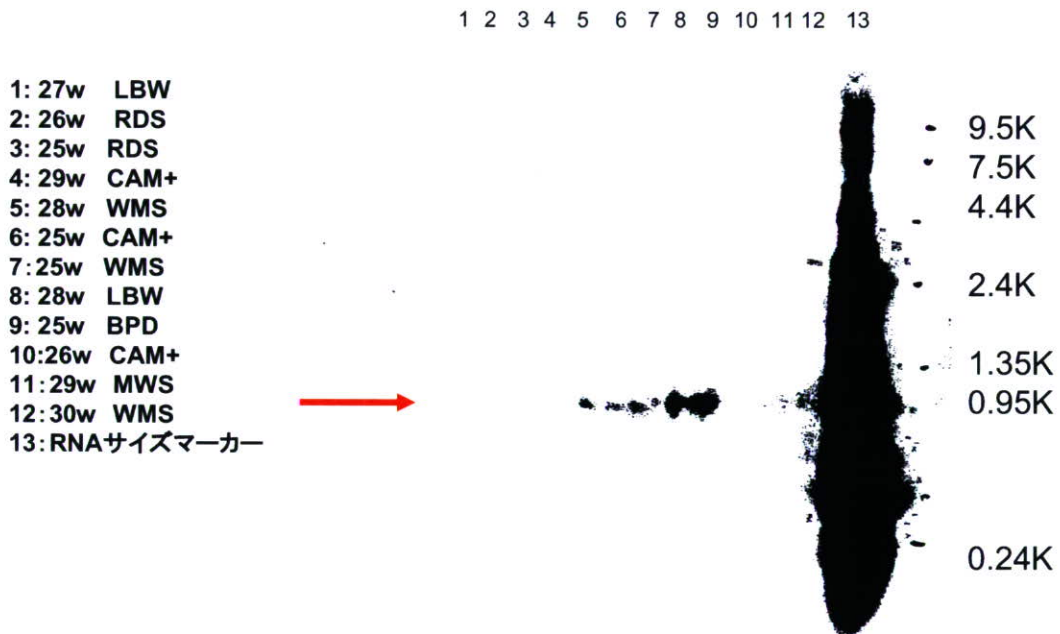


図3. VLBW 臍帯血漿の超遠心分画から抽出した RNA のノザーンプロットパターン

C. 結論と考察

1. SIDS 児の血中テネイシン C 濃度について

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。しかしこれら重症の肺高血圧症児と同様に SIDS に隠されているかもしれない潜在的な肺高血圧症でも生前から高値をとるとは限らない。ただ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ある。血清テネイシン C の血清濃度については今後のさらなる検討が望まれる。

2. SIDS 児の血清中のテネイシン C、リウマチ因子・可溶性トランスフェリン受容体・E セレ

クチン・KL6 抗原などの含有量について

リウマチ因子は SIDS 児 (8/14: 57.1%)、致死的な肺高血圧症児のうち新生児慢性肺疾患のウィルソン・ミキティ症候群児 (4/9: 44%)、ダウン症その他の疾患児 (2/6: 33.3%) と高頻度に陽性所見が見られた。さらに WMS やその他の致死的な肺高血圧症では、血清における E セレクチン、KL6 が異常に高く、血管内皮細胞障害や重症の肺実質障害が示唆されたが、SIDS 児においては半数で E セレクチンの上昇を認めたが、むしろこれらの症例ではリウマチ因子陰性の児において、高い値を呈していた。また全ての群において可溶性トランスフェリン受容体の高値を呈する症例を認めた。リウマチ因子と肺高血圧症の関連について示唆する報告は出ていないが、E セレクチン上昇は、血管内皮細胞障害を示

唆するものであり、血中のテネイシン C 高値と共に、重要なデータと考えている。以上のことから、乳児肺高血圧症の病態が一部の SIDS 児の背景に存在することを示唆している。

さて SIDS 児と乳児の致死性肺高血圧症児において、両者共に血清中テネイシン C 濃度が高値であり、さらに E セレクチンの濃度も高値であることは、血管内皮細胞障害が示唆され、後者は特に肺病変が重症であるための 2 次的な内皮細胞障害であると考えやすいが、SIDS 児においては、重度の肺病変はみられないため、その他の原因を考察する必要がある。ここで両者にみられた血清リウマチ因子陽性所見は、肺病変以外に何らかの内在性の血管内皮病変あるいは生理的な変化が、その場所に起こっていることを示唆する。リウマチ因子は、IgG の Fc あるいは H 鎖に対する抗体と言われている。一方、最近 HIV や SIV の retroviral envelope protein (REP) の一部のペプチドがヒトの IgG heavy chain variable region に似るという報告がでてきている。6) 我々はある内在性レトロウイルス (clone4-1) の envelope protein に対する抗体が早産を含めた臍帯血中には存在せず、生後 1~3 ヶ月以降の正常乳児血中には出現するが、乳児肺高血圧症で死亡してゆく児や SIDS 児の血中にはまだ出現していない状態だと報告している。5)

これらの抗体の意義は全く不明であるが、肺高血圧症の病態と何らかの関連がある可能性があり、更なる検討が待たれる。

3. 内在性レトロウイルスの新生児・乳児期における存在について

早産児臍帯血清中における内在性レトロウイルスとくに clone4-1 の存在が示された。それはウイルス粒子由来と思われる画分での逆転写酵素活性の存在と、それに由来すると思われる envelope 蛋白、そして個々の極低出生体重児の臍帯血清から RNA を抽出し oligo-dT セルロースによる精製、そしてノザン・プロットにおける gag-probe との結合が証明されたことから、少なくとも clone4-1

の gag genome は粒子の中に存在している可能性が高いことが判明した。

内在性のレトロウイルスとは、元来ひとの染色体上に乗っているトランスポゾンであり、それが、転写されてウイルス粒子となって胎児の血中を流れていると考えられる。しかし通常は免疫監視機構により自己の蛋白として認識されるため、その envelope 蛋白に対する抗体が胎児期に作られることは考えにくい。一方我々が 2003 年に報告しているように、正常新生児においてこれらの抗体が産生され、SIDS 児においては産生されていないとするなら、まだ胎児期の如く抗原過剰の状態にあるのかもしれない。つまりそれに対する抗体が産生されない個体は、まだ胎児期にあると考えられ、SIDS 児においてこれらの抗原過剰状態やあるいは gag ゲノムを含む粒子の存在などが証明されれば、乳児期でありながら胎児期の病態を意味しているのかもしれない。元来、胎児期は生理的な肺高血圧の状態にあり、SIDS 児に同様の状況が見られた場合には新たな病態解明が進むかもしれない。

最近、ERV-E (Endogenous Retrovirus-E) の LTR モチーフが、ヒトエンドセリンレセプター B の胎盤における DNA レベルのメチレーションを強く抑制することで、翻訳が特異的に進んでいることが判明した。8) Clone4-1 は ERV-E のグループに属するウイルスと考えられており、同じくこのような LTR モチーフの働きが、エンドセリンレセプター B の血管内皮細胞上での増勢に作用しているとするなら、肺高血圧症の原因を作っているのかもしれない。これから、肺高血圧との関係性が見つかってくることを期待する。

D. 参考文献

- 1) Rabinovitch M: Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *NATURE MEDICINE*. 6: 698-702, 2000.
- 2) Jones P L, Rabinovitch M et al: Tenascin-C Proliferation and Subendothelial Fibronectin in Progressive Pulmonary Vascular Disease. *American Journal of*

- Patbology. 150:1349–1358, 1997.
- 3) Jones P L, Rabinovitch M et al: Regulation of Tenascin-C, a Vascular Smooth Muscle Cell Survival Factor that the $\alpha\beta$ Integrin to Promote Epidermal Growth Factor Receptor Phosphorylation and Growth: The Journal of Cell Biology. 139: 279–293, 1997.
 - 4) Chung C Y, Erickson H P: Cell Surface Annexin II Is a High Affinity Receptor for the Alternatively Spliced Segment of Tenascin-C. The Journal of Cell Biology. 126: 539–548, 1994.
 - 5) 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
 - 6) Mondel H, Hofschneider PH: Isolation and characterization of retrovirus-like elements from normal human fetuses. Int J Cancer 30::281–7, 1982
 - 7) Ziment-Reed LM, Fairley CA, Chow KH, Yucel F, Cirakoglu B, Thompson KM, Suleyman S, Pinchuk GV: Cross-Reaction of Anti-Simian Immunodeficiency Virus Envelope Protein Antibodies with Human Immunoglobulins. Scandinavian Journals of Immunology 57:239–245, 2003
 - 8) 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
- E. 研究成果**
本研究に関しては特になし

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

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 西巻 滋 横浜市立大学医学部小児科助教授

研究要旨

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。我々は2003年5月に、全国の100床以上の病床を有し小児科医が常駐する2,415の医療施設を対象に、1次アンケート調査を施行し、1,070(44.3%)の医療施設からの回答を得た。続いて回答のあった885施設を対象に、2005年1月に2次アンケート調査を施行し、622施設(70.3%)の医療施設からの回答を得た。

100床以上を有する病院の約26%で短期間の入院後に亡くなった児を経験していた。その症例の中でSIDSは約27%を占めた。短期間の入院後に亡くなった患児に接した小児科医の約43%は、家族への精神的サポートを意識していなかった。一方、小児科医の約54%が短期間の入院後に亡くなった児の家族への精神的サポートを行っていたが、自己評価では「やや不十分だった」「不十分だった」が約53%であった。

病状の説明や死亡宣告に際して、また退院後などに家族への精神的サポートをする専門職員が常勤している施設は7%のみであった。専門職員のない施設では、約83%がその配属の必要性を認識していた。

「SIDS家族の会」を知っている小児科医は約61%だった。「SIDS家族の会」によるグリーフケアの活動を知っている小児科医は約58%であった。SIDSなど短期間の入院後に亡くなった症例を経験した場合に、「SIDS家族の会」にコンタクトをとる希望は約74%の小児科医が持っていた(「SIDS家族の会」によるグリーフケアを知っている小児科医に限る)。

短期間の入院後に亡くなった児の家族への精神的サポートは主治医ではなく、専門職員が行うべきである。精神的サポートは家族の会の介入(例えばピフレンダー)が望ましい。臨床現場の要請によってサポートを行うシステムを構築するため、「SIDS家族の会」と医療機関との互助関係を築き、連絡や情報交換、小児科へのキャンペーンも望まれる。

【研究目的】

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、家族への精神的サポートの必要性を認識するも、忙しい臨床現場で小児科医がその仕事を担う事は難しい。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、実際の臨床現場での現状を把握する。

【対象】

2003年5月に、全国の100床以上の病床を有し小児科医が常駐する2,415の医療施設を対象に、1次アンケート調査を施行し、1,070(44.3%)の医療施設からの回答を得た。続いて回答のあった885施設を対象に、2005年1月に2次アンケート調査を施行し、622施設(70.3%)の医療施設からの回答を得た。

1次アンケート回答施設の内訳

(1) 一般病院：861施設(87.9%)、(2) 大学病院・こども病院：65施設(6.6%)、(3) 療育施設

等：53施設（5.4%）であった。

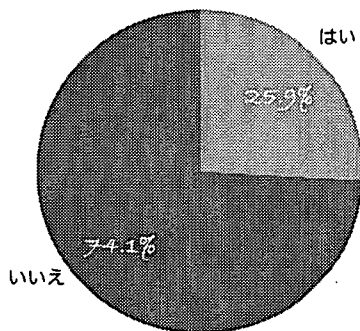
病床数別にみると、(1) 100～199床：333施設（34.5%）、(2) 200～299床：194施設（20.1%）、(3) 300～399床：182施設（18.9%）、(4) 400～499床：92施設（9.5%）、(5) 500床～：163施設（16.9%）であった。

これらは2次アンケート回答施設でもほぼ同様であった。

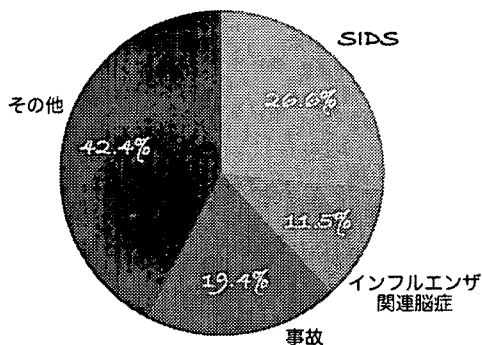
【結果】

質問1：貴施設でSIDSやインフルエンザ関連脳炎・脳症、事故などで短期間入院の後に亡くなった患者様は最近3年間（2000年1月～2002年12月）にございましたか（他施設へ生前に紹介したケースは含みません。ここで短期間とは数日から約1週間とします）（1次アンケート）。

(1) 症例の経験あり：254施設（25.9%）、(2) 症例の経験なし：727施設（74.1%）であった。



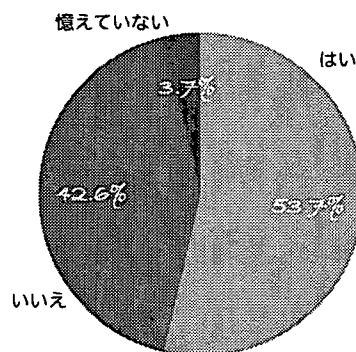
その症例の疾病をみると、(1) SIDS：174例（26.6%）、(2) 事故：127例（19.4%）、(3) インフルエンザ関連脳炎・脳症：75例（11.5%）、(4) その他：277例（42.4%）であった。その他には、先天性疾患（奇形、染色体異常等）、心筋炎、インフルエンザ以外の脳炎、けいれん重積、外科疾患、肺出血、頭蓋内出血等で多種であった。



SIDSを経験した施設を病床数別にみると、(1) 100～199床：12施設（7.1%）、(2) 200～299床：14施設（7.1%）、(3) 300～399床：28施設（16.7%）、(4) 400～499床：22施設（13.5%）、(5) 500床～：92施設（54.8%）であった。

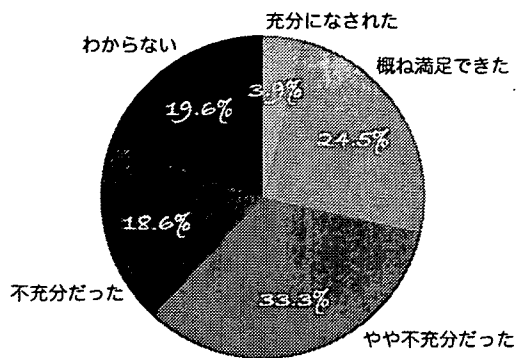
質問2：病状の説明や死亡宣告などに際し、主治医として家族への精神的支援（ここでは慰め、カウンセリング、心理相談などを意味します）を意識して行いましたか（1次アンケート）。

(1) はい：102名（53.7%）、(2) いいえ：82名（42.6%）、(3) 覚えていない：7名（3.7%）であった（「主治医でないのだからわからない：62名」を除く）。



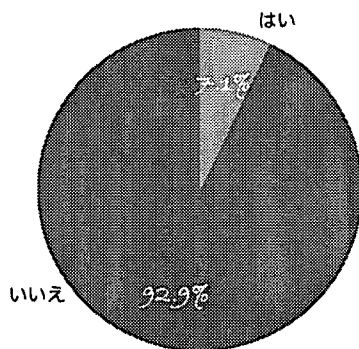
質問3：その精神的支援は御自身で評価されるとうかがえましたか（1次アンケート）。

(1) 充分になされた：4名（3.9%）、(2) 概ね満足できた：25名（24.5%）、(3) やや不十分であった：34名（33.3%）、(4) 不十分であった：19名（18.6%）、(5) わからない：20名（19.6%）であった。



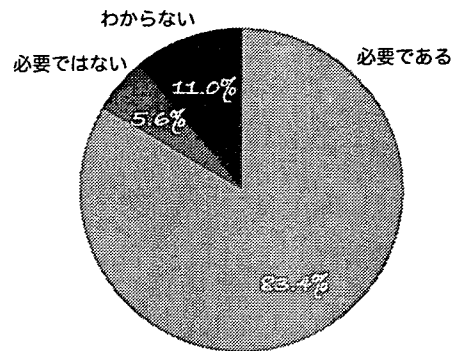
質問 4：貴施設では病状説明や死亡宣告などに際し、家族への精神的支援（ここでは慰め、カウンセリング、心理相談などを意味します）を担当する専門職員がいますか（1次アンケート）。

(1) はい：67名（7.1%）、(2) いいえ：882名（92.9%）、であった。



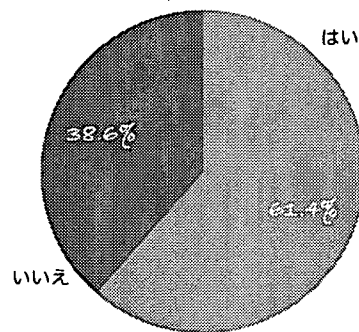
質問 5：「専門職員がいない」とお答えの方に伺います。貴施設では病状説明や死亡宣告などに際し、家族への精神的支援を担当する専門職員が必要だと思いますか（1次アンケート）。

(1) 必要だと思う：735施設（83.4%）、(2) 必要だと思わない：49施設（5.6%）、(3) わからない：97施設（11.0%）であった。



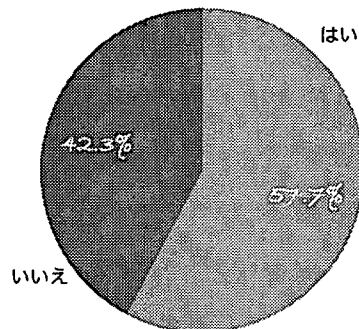
質問 6：「SIDS 家族の会」をご存知ですか（2次アンケート）。

(1) はい：372名（61.4%）、(2) いいえ：234名（38.6%）であった。



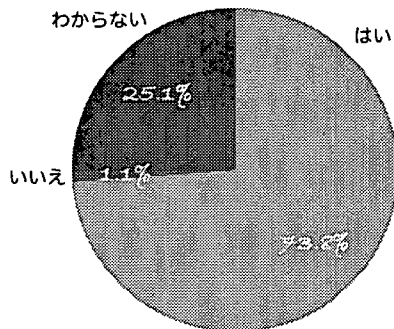
質問 7：「SIDS 家族の会」では、病気でお子様を亡くされた悲しみから立ち直った会員がビフレンダーとなって、他の会員の悲しみを癒す活動を行っていますか、ご存知ですか（2次アンケート）。

(1) はい：206名（57.7%）、(2) いいえ：151名（42.3%）であった。



質問8: 今後に貴施設でSIDS等でお子様を亡くした症例に遭遇した時に、「SIDS 家族の会」やビフレンダーに連絡をとる希望がありますか (2次アンケート)。

(1) はい: 138名 (73.8%)、(2) いいえ: 2名 (1.1%)、(3) わからない: 47名 (25.1%) であった (ビフレンダーの活動を知っている小児科医に限る)。



【考察】

1次アンケートの結果、回答のあった医療施設の約26%で短期間の入院後に亡くなった児を経験し、疾患ではSIDSが約1/4で一番多かった。しかしそのような症例を受持った主治医が、病状説明や死亡宣告等に際して家族への精神的支援を心掛けた例は約53%であり、さらにその支援が満足できたとの自己評価は約28%にとどまった。即ち、約85%の家族は瀕死の我が子、亡くなった我が子を前にして、主治医から十分な精神的支援を受けていないと思われる。加えて精神的支援を担う専門職員が常駐する施設は約7%と少なかった。

不幸にもSIDSなどで大切な家族の一員である我が子を失った悲しみは計り知れない。それに対するグリーフケア等の精神的支援は極めて重要であるにもかかわらず、臨床現場ではそこまで手が回らない状況が浮かび上がってくる。家族への対応の巧拙がその後の悲しみの癒しへ強く関わってくるため、家族へ接する医療従事者にこそグリーフケア等の精神的サポートの教育、研修等は勧められるべきである。

しかしながら、日常業務に忙殺される主治医に精神的支援まで担うことは果たして可能であろうか。答えは否であろう。近年はグリーフケア等の精神的支援において、「SIDS家族の会」が担う部分が大いと思われる。家族からも「家族の会」の精神的支援により救われたとの声が多く、それを経験した家族はより早期からの関与を望んでいる。しかし、2次アンケート結果から、回答した小児科医の約1/3が「SIDS家族の会」の存在を知らず、それを知っていても会の活動内容、特にビフレンダーによるグリーフケア活動まで知っている小児科医は半数強にとどまった。即ち、小児科医の約2/3は「SIDS家族の会」によってグリーフケア活動がなされている事を知らないのである。実際に医療施設から「SIDS家族の会」への紹介がなされた例は少なく、ホームページやパンフレット、書籍、講演会等から自分で「家族の会」に辿り着いた家族も多い。これらの結果から、小児科医に対して「SIDS家族の会」の存在やビフレンダーのグリーフケア活動などの認知度をアップさせる必要がある。また「SIDS家族の会」はSIDSでこどもを亡くした会員のみでなく、それ以外の疾患や事故でこどもを亡くした会員も多い点は強調されるべきである。

一方で約61%の小児科医は、短期間の入院後に亡くなった症例を経験した場合に「SIDS家族の会」に連絡をとる希望を持っていた。小児科医に「SIDS家族の会」の情報を伝える方法には雑誌や学会での活動が有効であると思われる。またSIDS等を経験した施設の7割は300床以上の規模、5割は400床以上の規模の施設であった結果から、規模の大きい病院の小児科を対象にしたキャンペーンも効果的であろう。

結論として、SIDSなどで短期間の入院後に亡くなった児の家族への精神的支援は満足できるものではない。グリーフケアには「SIDS家族の会」によるサポートが望ましいが、小児科医の「SIDS家族の会」の認知度は充分ではない。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。

「SIDSの原因としての、炎症性疾患および先天性代謝疾患の関わりについての研究」

総合研究報告書

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究発生生育小児医療学

研究協力者 伊藤秀一 横浜市立大学医学部市民総合医療センター小児科

成戸卓也 横浜市立大学大学院医学研究発生生育小児医療学

【研究要旨】

平成17年度、および平成18年度に実施した、本研究の主な内容は、以下の2点である。

1. SIDSの発症機序にサイトカインに関連する脳内の炎症が関与している可能性を検討する。
2. SIDSの原因として先天性代謝異常症が含まれている可能性をタンデムマススクリーニング法や尿ガスクロマトグラフィー法により検討する。

【研究目的と方法】

横浜観察医学研究所：稲村クリニック（稲村啓二博士）にて行政解剖され、SIDSが強く疑われた症例について以下の検討を行った。なお剖検組織の提供はインフォームドコンセントの下に家族の承諾を得た

1. SIDSにおける炎症性サイトカインの関わりについての研究

剖検時に得られたSIDS死亡児の、血清、髄液中の炎症性サイトカインをCBA法（マイクロビーズとFACSを用いた測定法）により測定した。

2. SIDSにおける先天性代謝疾患の関わりについての研究：

脂肪酸代謝異常症、糖原病、カルニチン代謝異常症、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症などの先天性代謝異常症の一部の

疾患は、広義のSIDSの原因の一部を占めることが、海外の報告からも明らかになっている(1-5)。そこで、剖検時に採取した、濾紙に浸透・乾燥させた血液、尿、さらには入手可能例に関しては出生時に採取されたガスリー試験紙などを専門研究機関の協力の下で、ガスクロマトグラフィー法やタンデムマススクリーニング法により調べ、先天代謝異常疾患が日本においてもSIDSの中に含まれているかを検討した。

（島根大学 小児科 小林弘典博士、山口清次教授に分析を御協力いただきました。）

【結果】

1. SIDSにおける炎症性サイトカインの関わりについて：

SIDSが強く疑われた6症例について、血中（6例）、髄液（5例）中の炎症性サイトカ

イン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12、IL-8) および、抑制性サイトカイン (IL-10) の濃度を測定した。(表 1) 血清では、IL-10、TNF- α 以外のサイトカインは全例で高値を示していた。平均値は、血清 IL-1 β (32 \pm 20 p g/m l ; 正常 10 p g/m l 以下)、IL-6 (322 \pm 383 g/m l ; 正常 50 p g/m l 以下)、IL-12 (128 \pm 59 p g/m l ; 正常 50 p g/m l 以下)、IL-8 (211 \pm 261 p g/m l ; 正常 50 p g/m l 以下) とそれぞれ異常な高値を認めた。また、血清中 TNF- α は 6 例中 4 例で軽度の上昇を示し、平均値は 11 \pm 13 p g/m l (正常 5 p g/m l 以下) であった。髄液中のこれらのサイトカインは、髄液の正常値のデータが知られていないが、検出されないことが正常と仮定すると、IL-1 β (7.4 \pm 3.6 p g/m l)、IL-6 (49 \pm 52 p g/m l)、IL-8 (1781 \pm 1561 p g/m l) 等のサイトカインが 5 例中 4~5 例で上昇を示していた。IL-12 については、3 例で上昇し、全 5 例の平均は 32 \pm 56 p g/m l であった。また、髄液では、IL-10、TNF- α の上昇例は見られなかった。(表 1)

2. SIDS における突然死を来たしうる、先天性代謝異常症との関わりについて
合計 9 例の SIDS 症例について、剖検時に得られた血液濾紙を用い、タンデムマススクリーニング法による解析を実施した。死亡時に採取した血液濾紙の測定では、乳酸、ピルビン酸の異常な上昇を全例で認めた。この所見は、先天性高乳酸血症の可能性もあるが、むしろ、亡くなる前の低酸素状態やアシドーシスや死後変化によるものと考えるほうが妥当であろう。このことより、死亡後の濾紙血液検体では乳酸やピルビン

酸の上昇を認めるような先天性代謝疾患の診断は困難であることが示唆された。しかし、1 例でタンデムマススクリーニング法により、先天性カルニチン代謝異常症の疑いがあることが判明した。本症例は、出生時のガスリー試験紙を用い遺伝子検査中を実施中である。また、剖検時に尿を採取し、尿中有機酸分析を行う予定であったが、剖検時に尿が膀胱内に残存している例はなかった。これは、死亡時に失禁してしまうためと考えられ、死亡後の尿採取の限界を示唆する事実であった。

[考案]

現時点では、SIDS は様々な疾患の集合体であるが、その一部には炎症性サイトカインにより引き起こされる一群がある可能性が論議されてきた (6)。ノルウェーのグループの研究では、我々の報告と同様に SIDS で死亡した児の髄液の IL-6 が上昇していることを示唆している。(7)。また、オーストラリアの SIDS 児においては、IL-6 の G174G の polymorphism の頻度が高いことが報告されている (8, 9)。とりわけ、IL-6 遺伝子の G174G の polymorphism は、何らかの条件下で IL-6 の異常産生を引き起こす可能性がある。また、IL-1 β の polymorphism や炎症を抑制するサイトカインである IL-10 の polymorphism に関しても、SIDS との可能性が否定しきれない (10, 11)。今回の我々の検討では、これらのサイトカインの polymorphism については、調べることは出来なかった。しかし、ほぼ全例で血清中の、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-12 の上昇を認め、髄液においても、ほぼ同様の結果を得たことから、サイトカインが SIDS の原因の一部

に関わっている可能性を示唆する知見と考
えた。ちなみに、全例とも、剖検時には、
全ての臓器で肉眼的に明らかな炎症巣は発
見されなかった。このことは、肉眼的に判
明しない軽微な感染等に対して、免疫反応
が過剰に起きてしまう可能性が否定できな
い。しかし、その一方で、死後の細胞の崩
壊により放出されたものという可能性も否
定できない。その解明には、SIDS 以外の事
故死例等をコントロールとして、血清およ
び髄液中のサイトカイン値を調べる必要が
あると考えられた。今後、本邦においても、
IL-6 を等の炎症性サイトカイン
polymorphism についての調査が行われれば、
大変に興味深いものとなろう。

今回、合計 9 例の SIDS 症例について、SIDS
の原因疾患として先天性代謝疾患が存在し
ていないかを調べた。その結果、カルニチ
ン分画の異常低値が蘇生時の濾紙検体で発
見され、原発性カルニチン欠損症やカルニ
チンパルミトイルトランスフェラーゼ

(CPT) 欠損症等のカルニチン代謝異常症の
可能性が疑われた。現在、出生時のガスリ
ー試験紙を用い遺伝子診断を試みている。

Wilcox らは、我々と同様に SIDS で亡くな
った児のガスリー試験紙を使用し、脂肪酸
代謝異常が原因であった症例を報告してお
り、ガスリー試験紙を使用する方法の有用
性を示唆するものである (3)。一方で、死
亡後の濾紙検体や尿検体を用い先天性代謝
疾患を診断する試みは、いくつかの大きな
問題点があることが判明した。まず、亡く
なる前の低酸素状態、アシドーシスあるい
は死後変化により乳酸やピルビン酸の上昇
が避けられず、急激に高乳酸血症等を来た
す疾患を特異的に検出することが不可能で

あることや死亡時に失禁してしまい、尿が
採取できず、尿中有機酸分析が実施できな
い事が殆どであること等である。前者の問
題点を解決する唯一の方法は、出生時のガ
スリー試験紙を入手し調べることである。
また、後者については、剖検の前に尿カテ
ーテルを挿入し少量であっても尿を採取す
る事等である。今後、小児科領域ではタン
デムマスクリーニング法が新生児のマス
スクリーニングに導入され、SIDS を来たし
うる疾患を早期発見できる時代が到来する
可能性が高い。しかし、現時点で可能なこ
とは、ガスリー試験紙を生後数年間は保存
し、SIDS で亡くなった児については、保存
されたガスリー試験紙を用い、タンデムマ
スクリーニング法や遺伝学的検査を行う
ことである。遡って原因疾患を特定するこ
とは、次子の SIDS のリスクの予想につな
がる。また、SIDS により愛するわが子を失
ったご両親や兄弟姉妹にとって、原因疾患
が明らかになれば、亡くなった理由が育児
の問題でないことの証明となり、彼らの心理
的回復の手助けとなる可能性もある。

[参考文献]

1. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics*. 2004 Oct;114(4):e506-12.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Contribution of selected metabolic diseases to early childhood deaths--Virginia, 1996-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Jul 25;52(29):677-
3. Wilcox RL, Nelson CC, Stenzel P,

- Steiner RD. Postmortem screening for fatty acid oxidation disorders by analysis of Guthrie cards with tandem mass spectrometry in sudden unexpected death in infancy. *J Pediatr.* 2002,141:833-6.
4. Rinaldo P, Stanley CA, Hsu BY, Sanchez LA, Stern HJ. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency. *J Pediatr.* 1997,131:304-5.
5. Chalmers RA, Stanley CA, English N, Wigglesworth JS. Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr.* 1997, 131:220-5.
6. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol.* 2005,78:1242-54.
7. Vege A, Rognum TO, Scott H, Aasen AO, Saugstad OD. SIDS cases have increased levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid. *Acta Paediatr.* 1995, 84:193-6.
8. Dashash M, Pravica V, Hutchinson IV, Barson AJ, Drucker DB. Association of sudden infant death syndrome with VEGF and IL-6 gene polymorphisms. *Hum Immunol.* 2006, 67:627-33.
9. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, Hall ST, Weir DM, Busuttill A, Blackwell CC. IL6 G-174C associated with sudden infant death syndrome in a Caucasian Australian cohort. *Hum Immunol.* 2006, 67:819-25.
10. Opdal SH. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and SIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004,42:48-52.
11. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Hajeer AH, Barson A, Hutchinson IV. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Hum Immunol.* 2000, 61:1270-3.

[謝辞]

SIDSの検体採取にあたり多大なご協力を頂いた、横浜観察医学研究所、稲村啓二博士とガスクロマトグラフィー法やタンデムマススクリーニング法の解析をしていただいた、島根大学、小林弘典博士、山口清次教授に感謝いたします。

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。

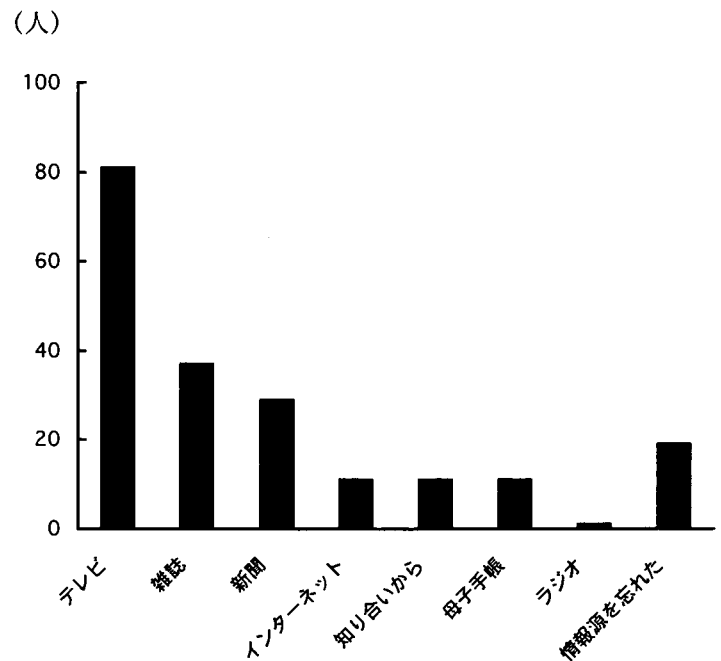
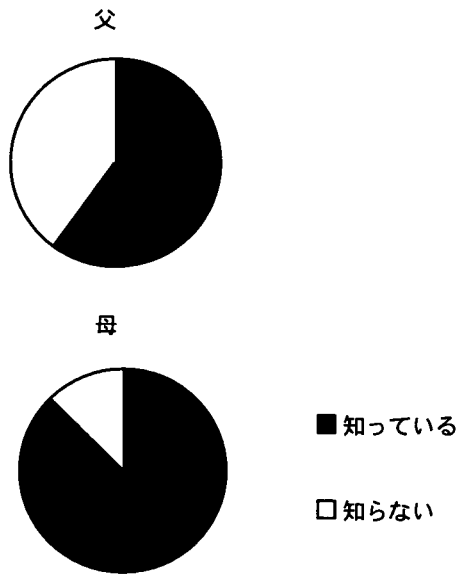
【対象および方法】

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%)

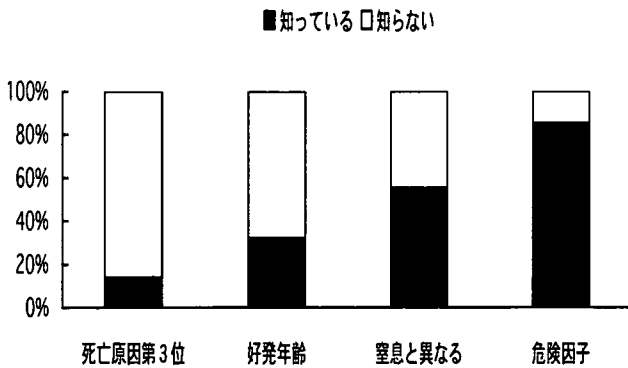
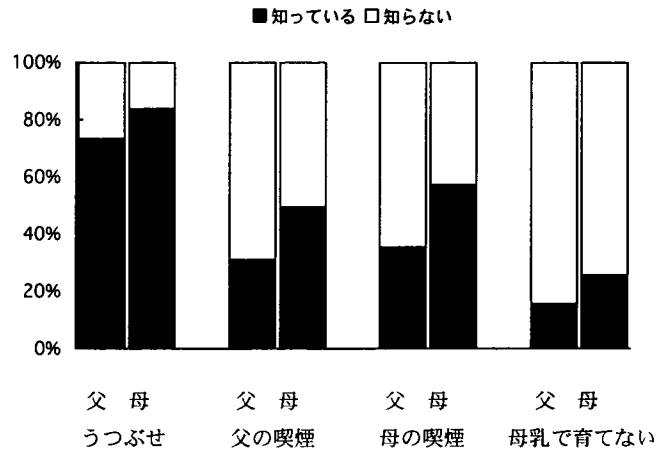
4. 乳幼児突然死症候群がおきやすいのは生後2から6ヶ月であることをご存知ですか。

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。

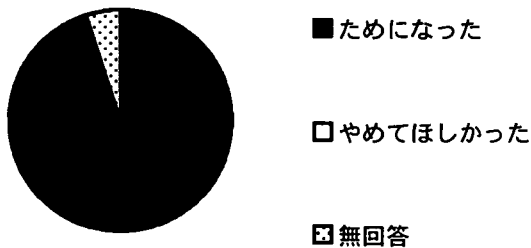
縁起でもないのでやめてほしかった 1: 0.5%
 ためになった 184: 94.4%
 出産後に知る方が良い 0: 0%
 無回答 10: 5.1%

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

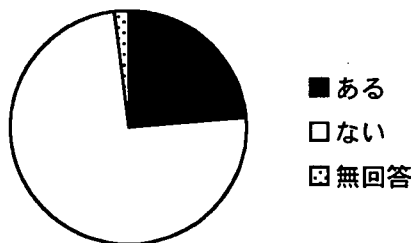
その他の自由記載

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



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%



【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せ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）
総合研究報告書

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教室）

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教室）

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教室）

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教室）

【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。乳幼児の急死とかかわる関連代謝物質の発見を視野に入れ、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 年度には、ウレアーゼ処理凍結乾固法を用いた GC/MS による検索により血中乳酸値が関連代謝物質の候補となったので、窒息死を疑う所見と血中乳酸値に相関があることに着目し、簡易乳酸測定器による血中乳酸値の評価を行い、最終的には、鼻口腔部圧迫の有無の間に相関関係が確認された。18 年度には、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—窒息群間で一部の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各種アミノ酸の濃度は低くなり、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。今後の症例の増加と乳酸値を含め、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可能性を秘めている。

A. 研究目的

近年、鼻口腔閉塞などによる窒息死との鑑別を中心として、乳幼児突然死症候群（SIDS）の病態の解明に焦点が向けられて

きており、窒息死の所見を中心に乳幼児突然死症候群の特徴が検討されてきた。一方、先天性代謝異常の一部では SIDS 様の発症形態をとるものがあるため、各種代謝物質

濃度が死因および剖検所見・死体検案所見とどのように関係するかを調査することが必要とされている。各種代謝物質の血中濃度などが死因および剖検所見・死体検案所見とどのように関係するかを検索することでSIDSの本態を解明することを目指し、調査研究を行った。

17年度当初は、SIDS様の急死における急性代謝毒性因子の発見を目的とし、血中乳酸値をターゲットとした。18年度は、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し、19年度は、血清アミノ酸濃度、髄液のアミノ酸濃度、延髄組織のアミノ酸濃度と、カテコラミン3分画濃度、について検討することを目的とした。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。

B. 研究方法

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を含めた5歳未満の小児の剖検例82例とコントロールの成人剖検例2例（縊頸自殺、16歳男性、26歳男性）を対象として、血中乳酸値、血中アミノ酸濃度、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、延髄組織中カテコラミン3分画値の分析測定を行った。

平成17年度は、急性代謝毒性因子の発見を目的にGC/MS（島津QP2010）を用いて、「ウレアーゼ処理凍結乾固法」により尿および血液中の代謝物質（有機酸・アミノ酸・糖類・アミン類など）をGC/MSを用いて分析し、窒息やSIDSと関わるとされる代謝物質の検索を行った。

血液中の乳酸値は、簡易測定器（アークレイ社のラクテートプロ）を用い測定した。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、アミノ酸一斉分析を行った。延髄組織の前処理法、および、延髄組織中のカテコラミン分析の方法、アミノ酸分析の前処理は、平成17年度、18年度、19年度の分担報告書に示したとおりである。

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