

度 (21 例)、延髄組織中カテコールアミン 3 分画値 (21 例) の値を加え、統計解析を行った。

統計処理には、SPSS 社 SPSS 11.5J for windows (SPSS Base 11.5J, SPSS Regression Models 9.0J、SPSS 社) を用い、基本統計処理を行った上で、Pearson の相関係数を求め、ロジスティック回帰分析による尤度比統計量に基づく変数増加法で検討した。

C. 研究結果

(1) 関連代謝因子の検索と発見

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 と関わるとされる関連代謝物質の検索を行ったところ、結果として乳酸が該当した。

(2) 血中乳酸値

17 年度の時点で乳酸値との相関関係を見た結果、 $p < 0.05$ で有意な因子としては、以下のようなものがあつた。鼻口の圧迫 ($p = 0.017$, $n = 24$)、顔面のうっ血 ($p = 0.043$, $n = 46$)、尿量の多さ ($p = 0.049$, $n = 27$)、胃内容量の多さ ($p = 0.007$, $n = 36$)、気管粘膜の蒼白さ ($p = 0.0002$, $n = 45$)、心臓血が暗赤色調であること ($p = 0.001$, $n = 59$)、心臓内血液量の多さ ($p = 0.033$, $n = 48$)、溢血点の存在：口腔粘膜 ($p = 0.025$, $n = 31$)、胸膜 ($p = 0.036$, $n = 4$)、心臓 ($p = 0.048$, $n = 65$)、肺 ($p = 0.018$, $n = 63$)、腎臓の重さ ($p = 0.041$, $n = 66$)

最終的に 82 例と大幅に症例が増えたが、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が $p = 0.000423878$ と有意で Pearson の相関係数は -0.571 と、鼻口部の圧迫があると血中乳酸値が高値であつた。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つた。

(3) アミノ酸濃度の相互関係

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つた。

(4) 血中・血清アミノ酸濃度 (血液 59 例、血清 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 $p < 0.05$ を満たすものは多いが、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、 $p = 0.028$ 、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、横隔膜溢血点があるほど、低値であつた。これまで検討した印象としては、血中アミノ酸濃度から窒息や SIDS との関連を求めるのは難しそうである。一方、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、 $n = 8$ と例数が極めて少ないこと、ほとんどの死因が窒息死であること、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つたので、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り、今後症例を増やすことにより、SIDS や窒息との関連代謝因子となる可能性を秘めてい

る。

(5) 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、 $n=7$ と症例数が極めて少ないこと、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。

(5) 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 $p < 0.05$ を満たすものは多いが、相関係数自体は低かった。アドレナリンでは、顔面色調(鬱血度)との関連で $p = 0.0091$ 、相関係数 -0.611 と比較的高く、顔面が鬱血しているほど、アドレナリンが上昇した。また、ノルアドレナリンは $p = 0.013$ で相関係数 0.689 と比較的高く、横隔膜溢血点が見られていないものでは、ノルアドレナリンが上昇している傾向が見られた。ロジスティック回帰分析を行ったが有意な因子は発見できなかった。

(6) 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のPearsonの相関係数は 0.583 ($p = 0.077$)と高く、鼻口部圧迫があれば、Serは低値を示した。また、気管内溢血点とは相関係数 -0.567 ($p = 0.011$)と高く、気管内溢血点があれば、Serは高値を呈した。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、鼻口部圧迫があれば、Serは低値を示した。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、いずれも高値であればチアノーゼがみられた。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することがわかった(表8-3)。 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。

D. 考 察

17年度研究で、SIDS、窒息との代謝関連因子としての血中乳酸値を発見し、その後

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こ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。

E. 結 論

本研究により、窒息や SIDS と関わると思われる関連代謝物質としての、血中乳酸値を発見することができた。これ自体は鼻口部圧迫の有無の間に相関関係があることが見いだされた。アミノ酸、カテコラミンについて種々の検討を行い、関連代謝物質と

して該当する可能性のあるものは存在したが、今後の症例の増加が望まれる。

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, 戸苺創: 【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, 戸苺創, 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, 戸苺創, 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. Granner, 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

F. 研究発表

1) 国内

原著論文

1. 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
2. 中山雅弘, 中川 聡, 青木康博, 加藤稲子, 齋藤一之, 高嶋幸男, 戸苺 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: 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):3-27, 2006

3. 坂上正道, 齋藤一之, 澤口聡子, 高嶋幸男, 高津光洋, 戸莉創, 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: 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. 日本 SIDS 学会雑誌 6(1):52-54, 2006

4. 早坂清, 木島一己, 佐々木綾子, 小田切徹州, 大澤資樹, 的場梁次: 先天性中枢性低換気症候群と乳幼児突然死症候群との関係 PHOX2B 遺伝子の検索. 日本 SIDS 学会雑誌 6(1) 33-40, 2006

5. 的場梁次, 黒木尚長: 乳幼児突然死症候群 (SIDS) その歴史と現状 各論 疫学異状死への対応: 法医学的視点から. 母子保健情報 53, 30-33, 2006

6. 的場梁次, 黒木尚長: 各診療分野でのポイントと事例 (発見と予防のために) 法医学の立場から. 乳幼児の虐待予防のための視点 44-45, 大阪府健康福祉部地域保健福祉室編, 2006

7. 的場梁次, 黒木尚長, 伊野由季子, 磯部一郎, 林義之, 三ツ国洋一, 辻野正樹, 木村博司: 過去 10 年間 (1992-2001 年) における乳幼児の突然死例の疫学的研究-特に死亡時体位について. 日本 SIDS 学会雑誌 5(1):26-37, 2005

8. 坂上正道 齋藤一之, 澤口聡子, 高嶋幸男, 高津光洋, 戸莉創, 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, 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断のためのガイドライン作成およびその予防と発症率軽減に関する研究. 日産婦会誌 57(6): 1093-1096, 2005

学会発表

1. 的場梁次, 黒木尚長, 伊野由季子, 磯部

一郎, 林 義之, 三ツ国洋一, 木村博司: シンポジウム 1: 「原因不明の乳児突然死に対する法医学的アプローチ」 乳幼児突然死における「窒息死の所見について」. 第 12 回日本 SIDS 学会. プログラム・抄録集. 2006; 神戸

2. 堀内英和, 大澤資樹, 伊野由季子, 的場梁次. 中枢性肺胞低換気症候群の遺伝子診断法の確立と乳幼児突然死例における遺伝子変異検出の試み. 第 89 次日本法医学会総会. 日法医誌 59(1):89, 2005, 2005; 高松

2) 海外

原著論文

Horiuchi H, Sasaki A, Osawa M, Kijima K, Ino Y, Matoba R, Hayasaka K: Sensitive detection of polyalanine expansions in PHOX2B by polymerase chain reaction using bisulfite-converted DNA. J Mol Diagn. 7(5):638-40, 2005

口頭発表

Matoba R, Kuroki H, Isobe I, Hayashi Y, Ino Y, Mitsukuni Y: Sudden infant death syndrome (SIDS) or Asphyxia? Can petechial hemorrhage distinguish them? The 9th SIDS International Conference, abstract, Yokohama, Japan, 2006

厚生労働科学研究補助金（こども家庭総合研究事業）
乳幼児突然死症候群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

「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」

分担研究者 中川 聡 国立成育医療センター手術集中治療部

研究要旨

乳児の呼吸のモニタリングとしてパルスオキシメトリを軸に呼吸中枢の成熟や呼吸パターンの変化が捉えられるかどうかを検討した。また、respiratory syncytial virus (RSV) 感染症にともなう小児の急死症例を検討した。

乳児のアデノイド増殖症の患者でアデノイド切除術の前後でパルスオキシメトリを行ったところ、手術による desaturation の改善を確認することができた。パルスオキシメトリの解析は、上気道閉塞の病態の変化を追跡するのに有用である。つづいて、パルスオキシメトリと pulse transit time (PTT) 測定を組み合わせることにより、乳児の無呼吸時の呼吸パターンの認識が可能かどうか検討した。成人では PTT の延長と閉塞性無呼吸の関連が報告されているが、乳児の測定ではその関連を結論付けることはできなかった。一方、desaturation が認められた時間帯に PTT の延長を観察することがあり、PTT は呼吸のイベントとの関連があることが推察され、今後、継続した検討が肝要だと考えた。最後に、RSV 感染症関連の小児急死症例では、発熱・痙攣重積にともない呼吸循環不全を呈し、短時間で脳浮腫が進行し死亡に至る症例群が観察された。こういった病態はこれまで注目されておらず、全国的な実態調査も含め、病態の解明が必要である。

乳幼児突然死症候群の予防を目的としたモニターの開発にあたっては、乳児の呼吸循環中枢の成熟のパターンを認識するのが重要だと考える。乳児期の無呼吸や apparent life threatening events (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できるか検討が必要である。

われわれは、以前よりパルスオキシメーターをモニターの基本として、それから得られる情報から、乳児の呼吸循環中枢の発

達を見ることのできないかを模索している。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、示唆に富む結果を得た。

続いて、パルスオキシメトリに組み合わせて pulse transit time (PTT) の有用性を検討した。PTT は成人患者では閉塞性の無呼吸の評価に有用だとの報告があるため、パルスオキシメトリとの組み合わせにより、酸素化の指標に加えて呼吸パターンに関する情報が得られるかどうかを検討した。呼

吸パターンに注目したのは、SIDS で死亡した症例の生前の終夜ポリグラフ検査で、閉塞性の呼吸パターンが対照群よりも多く観察されたという報告があるからである。

さらに、respiratory syncytial virus (RSV) は乳児が頻繁に罹患するウイルスであるが、この感染症と乳児の突然死に注目した。近年、RSV 感染症により重症化したり、死亡に至る症例が多いのではないかとこの観察があり、この実態を国立成育医療センターICU に入院した患者で調査した。

1. アデノイド増殖症による乳児の上気道閉塞症例でのパルスオキシメトリの有用性

アデノイド肥大でアデノイド切除術を受けた乳児 9 症例で、術前と術後に終夜パルスオキシメトリを行い、desaturation の程度を比較した。その結果、睡眠中の desaturation の回数と desaturation が生じている時間が、術前に比べ術後に低下していることがわかった。手術の短期的な効果を評価する方法としては、パルスオキシメトリは有用である。パルスオキシメトリにより、呼吸パターンの評価を間接的に行うことができることが示された。

2. 乳児の無呼吸や ALTE 症例での PTT の有用性

5 症例で PTT の評価を行った。5 症例中 3 症例が、検査中に有意な desaturation を示した。Desaturation の時間帯に一致して PTT の延長が観察されることがあった。しかし、同時にモニターしていた呼吸のパターンからは、PTT の延長と閉塞性の呼吸パ

ターンが一致しなかった。

成人では、PTT の延長と閉塞性無呼吸の関連が論じられているが、今回の検討では、乳児での PTT の延長と閉塞性呼吸を明確に関連付けることはできなかった。しかし、desaturation を認めた時間帯に PTT の延長を観察することがあり、PTT が何らかの呼吸のイベント（無呼吸からの覚醒反応も含めて）を見ている可能性も考慮された。乳児での PTT の有用性に関しては、今後も継続して検討する必要がある。

3. RSV 感染症で死亡に至った小児症例の検討

国立成育医療センターICU で約 2 年間に経験した小児（乳児に限定しない）の RSV 感染症関連死亡症例は 4 症例であった。これは、その期間の ICU 全死亡症例の 11% に相当する。症例の年齢は 8 か月から 6 歳にまたがり、男児は 1 例、女児が 3 例であった。この 4 症例はすべて発熱と痙攣重積で発症し、気管挿管・人工呼吸、強力な循環補助を必要とした。全症例で脳浮腫は急速に進行し、死亡に至った。剖検が得られた症例はなかったが、1 例で死後の MRI が行われ、脳幹炎や小脳炎に合致する所見を得た。

RSV は、従来は、乳児期早期の無呼吸や、乳児期から小児期早期の細気管支炎の起炎ウイルスとして知られている。しかし、上に示した RSV 感染症による小児の急死例は、これまでは注目されていなかったものの、近年、複数の施設から報告されている。こういった病態が、最近、本当に増えているのか、あるいは、診断技術が進歩したことにより、これまで認識されていなかった

病態が認識されるようになったのかは不明である。今後、全国的な実態調査を行い、この病態の概要を把握することが必要である。

研究成果発表

1. 中川 聡. SIDS 予防のためのホーム・モニタリング、過去 10 年、現在、未来. 日本 SIDS 学会誌 5:65-67, 2005.
2. 中川 聡. ハイリスク因子から見た予防法 (乳幼児突然死症候群、その歴史と現状). 母子保健情報 2006; 53 : 75-78.
3. 中山雅弘、中川 聡、青木康博、ほか. 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 2006; 6:73-97.