

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版

表8 心臓の諸計測値

項目名	体 重 (g, kg)	3,000～ 3,499	3,500～ 3,999	4,000～ 4,499	4,500～ 4,999	5,000～ 5,999	6,000～ 6,999	7,000～ 7,999	8,000～ 8,999	9,000～ 9,999	10kg～ 15kg未満
肺動脈弁	平均(mm)	32.2	32.9	35.7	37.7	44	44.6	44.8	46	52.7	49.7
中点～	S. D.	7	5.7	6.1	6.7	10.4	9.3	14.1	5.2	7.8	5.8
右室心尖	計測数	64	52	19	15	21	16	9	6	10	16
三尖弁	平均(mm)	24.6	24.1	26.8	26.2	32.7	31.8	30.5	33.2	40	36.4
中点～	S. D.	5.5	5.2	8.1	3.3	8.3	8.7	12.8	8.6	7.4	8.5
右室心尖	計測数	64	53	20	15	21	15	11	7	11	17
大動脈弁	平均(mm)	29.2	29.9	32.4	33	36.6	43.7	42.3	407	45.1	46.1
中点～	S. D.	6.2	6.8	6.2	5	8.8	11.8	5	5.4	10.8	8.7
左室心尖	計測数	63	50	19	14	20	15	12	7	11	18
大動脈	平均(mm)	19.1	19.1	20.1	24.5	24.5	29.3	30.5	27.5	28.7	37.3
起始部	S. D.	8	5.5	5.7	5.5	6.6	5.9	5.7	7.1	11.4	9.2
周径	計測数	66	52	19	17	22	19	14	8	12	20
右肺動脈	平均(mm)	6.3	8.1	7.5	10	9.1	10	14.7	6	10.3	9.3
高さ	S. D.	1.1	2.9	3.5	5.6	5.6	0	6.5	1.4	2.5	2.3
	計測数	9	16	2	2	6	3	4	2	3	3
左肺動脈	平均(mm)	10.2	11	12	13	12.5	12.3	17.2	12.5	15.6	14.3
高さ	S. D.	2.2	2.3	4.2	5.6	3.8	4	2.9	0.7	4	1.5
	計測数	9	17	2	2	6	3	4	2	3	3
下行	平均(mm)	15.2	16.1	16.3	16.1	18.4	18.7	18.3	20.2	21.7	23.7
大動脈	S. D.	2.1	1.5	2.3	1.3	1.6	2.9	1	2.6	4.7	3.8
周径	計測数	61	49	20	16	21	15	13	4	10	17
主肺動脈	平均(mm)	21.2	21.5	25.3	27.5	28	31.3	27.5	26.5	34.2	36.1
起始部	S. D.	5.5	5.9	7.1	6.5	9.2	10.3	13.6	4.8	4.7	16.8
周径	計測数	60	49	18	15	22	18	12	7	12	19
左肺動脈	平均(mm)	11.4	11.9	13.5	16.2	17.7	18.8	19.8	15	20.2	19.7
周径	S. D.	6.4	3.6	3	4.6	5.2	4.7	7.4	3	4.1	7.5
	計測数	62	50	19	16	16	13	12	5	12	17
右肺動脈	平均(mm)	12.5	12.9	13.8	18.5	18.1	20.5	19.3	16.8	21.6	18.8
周径	S. D.	6.1	3.9	3.4	6.2	5.1	5.9	6.4	4.1	5.2	6.7
	計測数	62	49	18	17	15	14	12	7	13	17
大動脈弁輪	平均(mm)	6	6.2	8.3	7.1	7.3	8.8	8.2	10.7	9.8	10.1
内直径	S. D.	3	3.2	6.8	1.6	2	2.9	1.6	7.9	2.9	2.5
	計測数	63	51	20	17	19	19	12	9	11	18
肺静脈弁輪	平均(mm)	21.3	22.7	23.3	27.3	27.7	32.5	28.7	27.5	33.8	33.8
周径	S. D.	5.6	5.1	6.9	4.2	8.6	5.9	8.9	8.4	8.7	9.3
	計測数	62	50	19	15	21	14	11	9	10	16
三尖弁輪	平均(mm)	36.6	39.1	38.9	40.8	49.1	50.4	51.7	45.5	57.7	54.6
周径	S. D.	6.9	9.6	8.3	10.9	11	14	12.2	11.2	8.9	10.9
	計測数	63	53	19	15	21	18	10	9	11	17

表B(つづき) 心臓の諸計測値

項目名	体 重 (g, kg)	3,000～ 3,499	3,500～ 3,999	4,000～ 4,499	4,500～ 4,999	5,000～ 5,999	6,000～ 6,999	7,000～ 7,999	8,000～ 8,999	9,000～ 9,999	10kg～ 15kg未満
僧帽弁輪 周径	平均(mm)	29	29.7	29.6	34.5	38.8	40.3	45.4	41.3	44	46.4
	S. D.	6.8	7.1	4.9	6	7.7	8.9	7.9	6.7	11.9	11.8
	計測数	61	48	20	15	19	13	11	9	11	17
動脈管 長さ	平均(mm)	9.1	10	8.1	8.6	9	5	9.2	0	8.5	7
	S. D.	2.3	3.1	1.7	2.8	1.7	0	4.3	0	1.9	1
	計測数	41	34	11	8	6	1	5	0	4	3
動脈管 肺動脈側 外径	平均(mm)	4.2	4.9	4.5	4	3.6	3	3.3	0	5.2	3.6
	S. D.	1.9	1.7	1.7	1	0.5	0	0.5	0	0.9	1.1
	計測数	9	11	4	5	3	1	3	0	4	3
動脈管 肺動脈側 内周径	平均(mm)	11.3	10.7	9.4	3.5	5.6	0	6.5	3	0	0
	S. D.	2.8	3	3.8	1.7	2.5	0	0.7	0	0	0
	計測数	35	24	7	4	3	0	2	1	0	0
動脈管 大動脈側 外径	平均(mm)	5.2	4.6	4.5	3.8	3.6	3	3.3	0	4.7	4.6
	S. D.	3.6	1.3	1.2	0.8	0.5	0	0.5	0	2.2	2.8
	計測数	10	10	4	5	3	1	3	0	4	3
動脈管 大動脈側 内周径	平均(mm)	11.6	11.3	9.1	4	6	0	9.5	2	0	0
	S. D.	2.3	3.6	3.2	2.1	2.6	0	3.5	0	0	0
	計測数	33	24	7	4	3	0	2	1	0	0
右 室 壁	平均(mm)	5	5.4	6.5	6.2	5.4	6.5	5.4	3.6	5.5	6
	S. D.	2.6	1.9	3	2.3	3.6	3.4	3.6	1	2.5	3.8
	計測数	66	52	20	17	23	22	14	8	14	23
左 室 壁	平均(mm)	6.2	6.5	7.7	7.9	8.4	9	8.2	8.8	9.2	9.5
	S. D.	2	1.5	2.3	1.3	2	1.8	1.7	1.5	1.7	1.8
	計測数	65	48	21	15	22	19	14	8	14	23
中 隔	平均(mm)	6.3	7	8.5	8.2	8.8	9.8	10.5	9	9.2	9.7
	S. D.	1.5	1.6	2.8	1.6	1.9	1.8	3.5	1	1.4	2.6
	計測数	59	45	18	14	21	15	14	8	11	21

## 参考文献

- 1) 日本SIDS学会症例検討委員会編：乳幼児突然死症例、診断の手引き、日本SIDS学会雑誌、2001；1：63-83.
- 2) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン、子ども家庭総合研究事業「乳幼児突然死症候群(SIDS)のためのガイドラインの作成およびその予防と発症率軽減に関する研究」平成14年～16年総合研究報告書、2005年3月、23-26.
- 3) Beckwith JB：A proposed new definition of the sudden infant death syndrome. In：Walker AM, McMillen C ed. Second SIDS conference. Perinatology Press, Ithaca, NY, 1993, pp421-4.
- 4) 厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の予防に関する研究」平成9年度報告書.
- 5) 仁志田博司：新生児の突然死、日本未熟児新生児会誌、1999；11：21-25.
- 6) 山南貞夫：Neonatal SIDS. 小児内科、1997；29：498-502.
- 7) Rodriguez-Alarcon J, Melchor JC, Linares A, Aranguren G, Quintanilla M, Fernandez-Llebrez L, de la Gandara A, Rodriguez-Soriano J：Early neonatal sudden death or near death syndrome. An epidemiological study of 29 cases. Acta Paediatr. 1994；83：704-8.
- 8) Polberger S, Svenningsen NW：Early neonatal sudden infant death and near death of fullterm infants in maternity wards. Acta Paediatr Scand. 1985；74：861-6.
- 9) Naeye RL：Hypoxemia and the sudden infant death syndrome. Science. 1974 Nov 29；186(4166)：837-8.
- 10) Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Huber J：Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. Pediatrics. 1978；62：155-9.
- 11) Kinney HC, Filliano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF：Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. Science. 1995 Sep 8；269(5229)：1446-50.
- 12) Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S：Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. Pediatrics. 1998；101：285-8.
- 13) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S：Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS. Pediatr Neurol. 1999；21：471-5.
- 14) Nattie E, Kinney H：Nicotine, serotonin, and sudden infant death syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Dec 15；166(12 Pt 1)：1530-1.
- 15) Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. Pediatrics. 2001；107：690-2.
- 16) Kato I, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A：Developmental characteristics of apnea in infants who succumb to sudden infant death syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001；164：1464-9.
- 17) 北島博之, 中山雅弘：呼吸循環生理からみた乳児の死亡、日本SIDS学会雑誌、2003；3：40-7.
- 18) Webster's Third New International Dictionary
- 19) Valdes-Dapena M, Gibert-Barness E, Naeye RL：Sudden death in infants. In Gilbert-Barness E ed：Potter's pathology of the fetus and infant, Mosby, St.Louis；1997, pp433-452.
- 20) Byard RW, Coble SD：Sudden death in infancy, childhood and adolescence. Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
- 21) Valdes-Dapena M, McFeeley PA, Hoffman HJ, et al：Histopathology atlas for the sudden infant death syndrome. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1993, p51.
- 22) Kinney HC, Filliano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF. Delayed central nervous system myelination in the sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 1991；50：9-48.
- 23) Obonai T, Takashima S：In utero brain lesions in SIDS. Pediatr Neurol. 1998；19：23-5.
- 24) Filliano JJ, Kinney HC：Arcuate nucleus hypoplasia in the sudden infant death syndrome. Neuropathol Exp Neurol. 1992；51：394-403.
- 25) Gleckman AM, Bell MD, Evans RJ, Smith TW：Diffuse axonal injury in infants with nonaccidental cranio-cerebral trauma：enhanced detection by beta-amyloid precursor protein immunohistochemical staining. Arch Pathol Lab Med. 1999；123：146-51.
- 26) 大浜栄作, 宮田元, 大塚真ほか：急性脳症における clasmotodendrosis の免疫組織学的検討. Neuropathology. 2004；24(supplement)：130.
- 27) Zuppan CW, Robinson CC, Langston C：Viral pneumonia in infants and children. Perspect Pediatr Pathol. 1995；18：111-153.
- 28) Katzenstein AA, Askin FB, Livolsi VA：Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 2nd ed. Philadelphia, Sanders, 1990.
- 29) Travis WD, Koss MN, Ferrans V：The lung in connective tissue disorders. in Hasleton ed. Spencer's pathology of the lung. 5th ed. Mac Graw-Hill. 1996. New York, p807.
- 30) 由谷親夫：心・血管。石川栄世, 遠城寺宗知編. 外科病理学. 第3版. 文光堂, 東京, 1999, p1273-1346.
- 31) Jevon GP, Dimmick JE：Histopathologic approach to metabolic liver disease：Part 2. Pediatr Develop Pathol. 1998；1：261-269.
- 32) Bennett MJ, Powell S：Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy. Human Pathol. 1994；25：742-746.
- 33) Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Fakter J, Peterson DR, Van Belle G, Hasseimeyer EG：Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death：Results of the national institute of child health and human development

- cooperative epidemiological study of sudden infant death syndrome risk factors. *Pediatrics*. 1987 ; 79 : 598-611.
- 34) Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W : Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Eng J Med*. 1988 ; 319 : 618-23.
- 35) Byard RW, Krous HF : Petechial hemorrhages and unexpected infant death. *Legal Med*. 1999 ; 1(4) : 193-7.
- 36) Kleeman WJ, Wiechern V, Schuck M, Troger HD : Intrathoracic and subconjunctival petechiae in sudden infant death syndrome(SIDS). *Forensic Sci Int* 1995 ; 72(1) : 49-54.
- 37) Byard RW : Is cosleeping in infancy a desirable or dangerous practice? *J Paediatr Child Health*. 1994 ; 30 : 198-9.
- 38) Saukko P, Knight B : *Knight's forensic pathology* 3rd ed. Arnold, London. 2004. p454.
- 39) Banaschak S, Schmidt P, Madea B : Smothering of children older than 1 year of age — diagnostic significance of morphological findings. *Forensic Sci Int*. 2003 ; 134 : 163-8.
- 40) Emery JL, Mithal A : The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during intrauterine life and childhood. *Arch Dis Childh* 1960 ; 35 : 544-547
- 41) 小野正道, 岸本英文, 川田博昭ほか: 乳児期における Radial Alveolar Counts(RAC)の正常値. 大阪府立母子医療センター雑誌. 1998 ; 14 : 32-35.
- 42) 齊藤篤, 佐久間由子, 鈴木節子, 砂田美津子: 心刺激伝導系検索の病理標本作製. 臨床検査. 1978 ; 22 : 1383-1392.

分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「乳幼児突然死症候群（SIDS）における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」  
分担研究報告書

「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調査研究」

「ALTE（様）症状を呈して入院した症例」に関する実態調査

研究分担者 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

わが国では 1995 年に当時の厚生省研究班が ALTE の定義として「それまでの健康状態及び既往歴からその発症が予測できず、しかも児が死亡するのではないかと観察者に思わしめるような無呼吸、チアノーゼ、顔面蒼白、筋緊張低下、呼吸窮迫などのエピソードで、その回復に強い刺激や蘇生を要したもののうち原因不明のもの」とされた。しかし、臨床現場での解釈は種々であり、その診断は混乱している状態と思われる。そこで、実際に臨床現場での ALTE の状況把握として、ALTE（様）症状を呈して入院した症例の平成 19 年の 1 年間の実態調査を行った。533 施設の日本小児科学会専門医研修施設に郵送によるアンケート調査を行い、有効回答施設 227 施設 42.6% の回答率を得た。この中で、ALTE の入院経験施設は 22 施設 29 症例であり、経験施設は 9.7% であった。入院総数の比率では経験施設では 0.1% であり、未経験施設を加えた調査施設全入院数で見ると 0.015% であり、入院 1 万人に 1.5 人の頻度であった。諸外国における ALTE の発症率は全乳幼児の 0.5~6% との報告が多いが、我が国における入院数はきわめて低い結果であった。これにはわが国での ALTE の臨床診断の混乱が原因している可能性が示唆された。これらの診断根拠が混乱していることを踏まえた上で、臨床医が ALTE と診断した症例の検討を行なった。

実際の入院した ALTE 症例の検討では発生時間では 18-24 時が 11 人最も多く、0-6 時は 1 人と少なかった。発症月齢は 3 ヶ月未満が 48.3%、6 ヶ月未満で 82.8% であった。諸外国での報告の多い 2 ヶ月未満では 34.5% で、平均 4.3 ヶ月であった。男女比は 14:15 で、発症時状況では覚醒中 76.9%（不明を除いて）、睡眠中が 23.1% と覚醒時に多く、覚醒時では哺乳中が 25%、哺乳直後が 25%、哺乳に関係なしが 50% であった。発症時の体位は仰臥位が 34.5%、うつ伏せが 17.2%、その他が 48.3% であった。原因疾患が判明したのは 31.0% で百日咳や RSV 感染症、GER 陽性の吐乳誤嚥などであった。原因疾患なしが 41.4%、不明が 27.6% であった。基礎疾患は 31% に認め、低出生体重児が多く、心筋症、胃軸捻転症などもみられた。予後は死亡が 6.9%、重篤な後遺症を含めて後遺症は 24.1% にみられたが、69% は予後良好であった。また、ALTE 診断のためのルーチン検査は血液ガス分析、NH<sub>3</sub>・乳酸・ビリルビン酸測定、各種細菌培養、ウイルス迅速診断検査、X 線検査（頭部 CT 検査含む）、心電図などの検査が過半数行われていた。これに対して、血液・尿アミノ酸分析/タンデムマス、百日咳抗体測定、脳波、GER 検査、喉頭 3DCT・MRI、睡眠ポリグラフなどは半数以下しか行われていなかった。

いずれにせよ、臨床現場からも ALTE の診断基準を明確化してほしいとの意見が強く、ALTE の診断基準を明確化して、わが国の疫学的研究を含めての前向き調査が必要と思われる。

見出し語

ALTE (apparent life-threatening events)、無呼吸、顔面蒼白、筋緊張低下、反復エピソード、重症 ALTEs、軽症 ALTEs

## A 研究目的

わが国の ALTE の定義が厚生省研究班から提言されて 13 年を経過したものの、諸外国の定義との相違もあり、臨床現場ではその診断に混乱が生じているといっても過言ではない。実際に、諸外国でも同様であるが、わが国においても ALTE の疫学的調査や体系的報告などは皆無であり、わが国における現時点での ALTE 症例(一定の基準化をするために入院症例を対象とした)の現状調査を行い、臨床現場における ALTE 診断の問題点と課題点を抽出することを第一目的とした。さらにこれらの問題・課題点を整理し、今後、ALTE の疫学的前向き調査を行うとともに、ALTE の定義の改訂を行っていくための検討を行なうことを第二目的とした。

## B 研究方法

平成 19 年の 1 年間に経験した入院 ALTE 症例の実態調査を目的に、全国の日本小児科学会専門医研修施設の小児科部長宛に郵送による「ALTE (様) 症状を呈して入院した症例の実態調査」としてのアンケート調査を無記名回答法により、平成 20 年 10 月 1 日から 11 月 30 日の期間で行った。アンケート項目(表 1)は①施設における 1 年間の小児総入院数、②入院した ALTE (様) 症状を呈した症例数、③発症月、④発症時刻、⑤月齢、⑥性別、⑦発症時状況(睡眠中、覚醒中)、⑧発症時の体位、⑨回復のための治療対応の種類、⑩原因疾患の有無、基礎疾患の有無、⑪予後、そして、⑫ALTE 診断におけるルーチン検査の項目、⑬その他の意見とした。

なお、アンケート調査では「ALTE (様) 症状を呈して入院した症例」として調査を行ったが、これらの症例のことを、以下の本文中では「入院 ALTE 症例」として表記する。

## C 研究結果

アンケート調査の回答は郵送した所属施設の 533 施設中、248 施設から回答を得て、46.5%の回答率であったが、21 の無効回答があり、有効回答施設は 227 施設で有効回答率は 42.6%であった。

### (1) 入院 ALTE 症例経験施設

22 施設 29 症例の入院 ALTE 症例が報告され、入院 ALTE 症例経験施設は全体で 9.7%であった。

入院 ALTE 症例経験施設の小児総入院数は 28,928 症例であり、平均 1,314.9 人/年であった。経験施設における入院数における ALTE の入院比率は 0.1%であった。

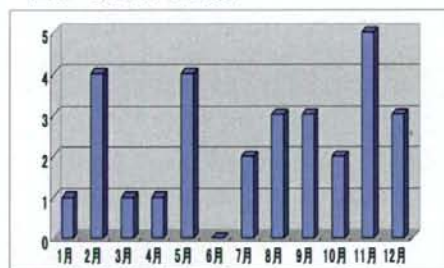
一方、未経験施設の入院数を加えた回答全施設における入院総数は 196,373 症例であり、入院 ALTE 未経験施設 205 施設の平均入院数は 816.8 人/年であった。これら回答全施設における ALTE の入院比率は 0.0015%であり、子ども入院 10,000 人に 1.5 人の頻度となる結果であった。

### (2) 入院 ALTE 症例 29 例の臨床的特徴

#### ①発症月

特に季節的特徴はなく、11 月が 5 例と最も多かったが、特にまんべんなく発症していた(図 1)。

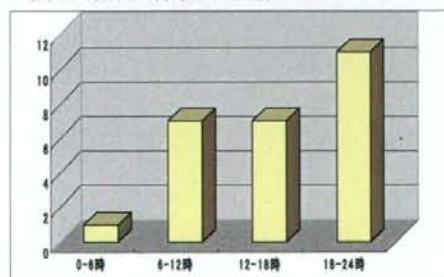
図 1 発症月と人数



#### ②発症時間帯

発症時間帯を 0-6 時、6-12 時、12-18 時、18-24 時と 4 分割してみると、0-6 時は 1 人と少なく、18-24 時が 11 人と最も多かったが、夜間:昼間で比較すると 12:14 であり(不明 1 人、記入なし 2 人)、昼間帯が多くみられた(図 2)

図 2 発症時間帯と人数

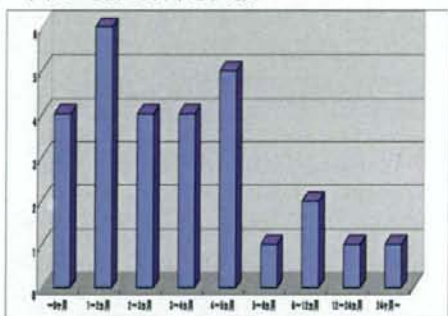


### ③発症月齢

発症月齢では0ヶ月児が4人、1~2ヵ月未満児が6人、2~3ヵ月未満児が4人、3~4ヵ月未満児が4人、4~5ヵ月未満児が5人、5~6ヵ月未満児が1人、6~12ヵ月未満児が2人、12~24ヵ月未満児、24ヶ月以降児がそれぞれ1人であった(図3)。

2ヶ月未満児が34.5%、3ヶ月未満児となると48.3%、6ヵ月未満児で82.8%を占めた。平均月齢は4.3ヶ月となるが、15ヶ月と25ヶ月の2人を除くと、3.1ヶ月が平均発症月齢であった。

図3 発症月齢と人数



### ④男女比

男14人、女15人で男女比に差はなかった。

### ⑤発症時の状況

睡眠中が6人(不明3人を除いて、23.1%)、覚醒中が20人(76.9%)であった。覚醒中で哺乳時は5名(覚醒中の25%)哺乳直後5名(25%)、哺乳とは無関係が10人(50%)であった。

### ⑥発症時の体位

仰臥位が10人(34.5%)、うつ伏せが5人(17.2%)、その他が14人(48.3%)であった。

### ⑦発見時、回復のための対応治療

軽症ALTEともいえる、発見者の刺激や酸素投与程度が18人(62.1%)、重症ALTEといえる、PALSなど医療者の蘇生を要したものが11人(37.9%)であった。

### ⑧ALTEの誘因となった原因疾患

原因疾患ありが9人、なしが12人、不明が7人、記入無しが1人であった。原因疾患としては感染症が4人(百日咳3人、RSV感染症が1人)で吐乳誤嚥が2人(GER陽性)で、その他が3人で代謝性疾患は0人

であった。原因疾患ありは31.0%、なしが41.4%、不明が27.6%の比率であった(記入なし1例も不明に含めた)。

### ⑨入院ALTE症例の基礎疾患の有無

基礎疾患ありが9人(32.1%；記入なしを除いて)、なしが19人(67.9%)、記入なしが1人であったが、基礎疾患ありでは神経疾患、筋疾患はなく、心筋症、川崎病既往が各1人、低出生体重児が3人、染色体異常、新生児期ヘルペス感染症が各1人であった。

### ⑩現在の状態(予後)

後遺症なしが20人(69.0%)、後遺症ありが7人(軽度；2人、重度；5人)、死亡が2人であった。死亡例はいずれも蘇生後変化により遠隔期に死亡していた。

(3) ALTE(様)症状を呈した症例におけるルーチン検査(ALTE診断のためのルーチン検査)

一般検血・血清・生化学検査、尿検査以外にALTE診断時に行われるルーチン検査を調査したが、この調査項目に回答がみられたのは70施設(30.8%)であり、この70施設での診断検査項目の施行率を見てみると表2のようであった。

表2 ALTE診断時のルーチン検査

検査項目	施設数	比率(%)
動脈血ガス	61	87.1
アンモニア・乳酸・ビルビン酸	63	90
血・尿アミノ酸/タンデムマス	27	38.6
髄液検査	42	60
各種細菌培養	49	70
ウイルス迅速診断検査	52	74.3
百日咳抗体価測定	15	21.4
X線検査(頭部CT含む)	61	87.1
心電図・ホルター心電図	50	71.4
脳波・ABR	34	48.6
GER検査	9	12.9
喉頭3D-CT・MRI	3	4.3
睡眠ポリグラフ	1	1.4
Head upright tilt test	0	0
その他(心エコー)	2	2.9

血液ガス、アンモニア・乳酸・ビルビン酸、X線検査、ウイルス迅速診断検査、心電図、



各種細菌培養、髄液などは過半数の施設で行われていたが、脳波、血液・尿アミノ酸分析やタンデムマスマスクリーニング、百日咳抗体価測定、GER 検査などを行う施設は半数以下と低率であった。

#### (4) その他の意見

ALTE の定義が不明瞭なので、定義を明らかにしての調査が望ましいとの意見や定義で症例数が異なるなどが寄せられた。さらに、厚生省の 1995 年提案した定義を遵守し、診断名が付いた症例は ALTE から除外している施設もあり、その診断基準が施設ごとに異なることが判明した。すなわち、臨床現場でその診断に混乱が生じていることが窺い知れる意見がみられた (表 3)。

### D 考察

ALTE の定義は 1986 年 NIH が「児が死亡するのではないかと観察者に思わせるような無呼吸、チアノーゼ、顔面蒼白、筋緊張低下、窒息などのエピソード」と提言しているが、わが国では、1995 年当時厚生省研究班が、「それまでの健康状態及び既往歴からその発症が予測できず、しかも児が死亡するのではないかと観察者に思わせるような無呼吸、チアノーゼ、顔面蒼白、筋緊張低下、呼吸窮迫などのエピソードで、その回復に強い刺激や蘇生を要したもののうち原因不明のもの」と定義した。両者の定義で大きく異なるのは、厚生省研究班の定義が原因不明のものと明記している点と回復に強い刺激や蘇生を要したものと明記している点である。1986 年の NIH の定義が諸外国では広く利用されているが、Joshua L. Bonkowsky らは *Pediatrics* 2008 ; 122 : 125-131 に、「呼吸の異常、皮膚色の変化、筋緊張の異常、異常運動、意識状態の変化のうち 1 つ以上が突然発症し観察者に不安を抱かせるもの」と定義して、Death, Child Abuse, and Adverse Neurological Outcome of Infants After an Apparent Life-Threatening Event と題して論文を掲載している。いずれにせよ、原因不明のものとの定義や回復のための手段・手技とその強弱などへの言及は諸外国の文献ではあまり見当たらない。すなわち、わが国で今まで用いられてきた定義をそのまま使用続けて良いのか、という問題提起がなされて

きたのが現状といえるであろう。

このような定義の違いから、諸外国での発症頻度は 1000 人出生中、0.6~9.4 人起こる、あるいは 1 歳未満児の救急外来受診者のうち、0.6~0.8% を占めると報告されていることが多い。ALTE の入院率は 14% であったとの外国の報告もあるが、実際に NIH の定義を使用することで外来対応の軽症 ALTE は多くなるものと思われた。

今回の調査では ALTE (様) 症状を呈した入院症例を対象にしたが、調査施設の入院児の 0.0015% ときわめて少ない数値であった。実際に、わが国では小児救急外来受診児の入院率は高くても 5% であることを考えれば、諸外国の救急受診の 1 歳未満児の 0.6~0.8% との比率から程遠い。また、今回の入院 ALTE 症例では原因疾患が判ったものが 31.0% を占めていたが、個々の施設で ALTE 診断基準が異なることが見受けられる結果と考えられる。わが国の多くの小児科医は 1995 年の厚生省研究班の定義、すなわち、原因不明のものとの概念が強く残っていると思われ、現場での対応において、その他の意見にみられるように、諸外国との定義の違いに戸惑いを見せていることが少なくない。

SIDS が Back to Sleep キャンペーン後全世界的に減少しているが、ALTE は減少していないというのが世界の認識である。逆に、仰臥位による胃食道逆流症の増加により ALTE が増えていると Albane B. R. Maggio らは *Pediatrics and Perinatal Epidemiology* 2006 ; 20:491-6 に Increased incidence of apparently life-threatening events due to supine position として発表している。これらのことから今後 ALTE の診断基準、定義を明確にして疫学的調査を行うことが重要な課題と思われるし、小児科医として取り組むべき課題と思われる。

今回の調査で得られた入院 ALTE 症例 (個々の施設の診断基準での診断である) の臨床的特徴を諸外国の論文と照らし合わせると、類似点はある程度見られたが、異なる点もややみられた。Nahid Esani らは *J Pediatrics* 2008 ; 152:365-70 に Apparent Life-Threatening Event and Sudden Infant Death Syndrome : Comparison of Risk Factors として、ALTE

の疫学的リスク因子を掲載している。これによると、母体の喫煙歴、男児、在胎週数、極低出生体重児は ALTE と SIDS に共通するリスク因子であり、ALTE は 2 ヶ月未満児に多く、SIDS より幼若であり、母親の年齢は若くも高くもなく、SIDS に比し、低出生体重児、子宮内発育不全児の割合が低いとの結論であった。また、ALTE は 52% が覚醒中に起こり、SIDS は 83% が深睡眠中であった点も大きな違いと述べている。これらの報告と今回の結果では、覚醒中の発症が 76.9% と多いことが共通であるが、男女差がなかったこと、発症月齢が 3-4 ヶ月と報告より SIDS 類似であったこと、低出生体重児などが目立ったことが異なっていた。

発症体位に関しては、前述のように仰臥位により増加しているとの報告もあるが、今回の結果ではうつ伏せより仰臥位が多かったものの他のの方がもっと多い結果であり、今回の調査では仰臥位志向で ALTE が増加しているとまでは症例数の関係からも言えない。

重症 ALTE、軽症 ALTE と表現可能かどうかはさておき、入院を必要とする ALTE をハイリスク群、救急室受診のみでよいローリスク群と分類して、その因子を調査した論文があるが、ALTE は 14% の入院率であり、ハイリスク群の因子として 1 ヶ月未満児と 24 時間内の多発する ALTE のエピソードを挙げている報告がある。これとは異なるが、いわゆる軽い刺激や単なる酸素投与ですぐに回復した ALTE を軽症 ALTE と、医療者の蘇生法を必要とした症例を重症 ALTE と分類してみると軽症 ALTE の方が 62.1% とやや多い結果であった。

わが国の定義でいけば、原因不明のものを ALTE というわけであるが、今回は臨床現場でいかに ALTE をとらえているかを知りたくて、敢えて、原因あり、なし、不明という設問を行ったところ、原因疾患はありが 31.0% の報告がみられ、なしが 41.4%、不明が 27.6% であり、いかにその診断基準において、各施設が個々の考えで行っており、全体的にみれば、混乱しているかが判った。

基礎疾患に関しては、心疾患が 2 人いたが、他は低出生体重児・子宮内発育不全児がやや目立ったものの、基礎疾患なしが

65.5% と過半数を占めていた。諸外国のような他の疫学的因子は設問していないので今回の調査では詳細な検討はできなかった。

実際に ALTE を診断するにあたって回避できない臨床検査に関しても、種々の意見があるのが現状である。Seema Shah らは *Current Opinion in Pediatrics* 2007; 19: 288-294 に An update on the approach to apparent life-threatening events として診断法と鑑別診断を提言している。いずれにせよ、ALTE を呈する乳児はほとんど病気の症状や徴候を示さないの、注意深い病歴聴取と身体診察が基本となると述べ、ALTE のうち約 50% としか特定の診断に至らないと述べている。そこで、鑑別疾患として、①心原性；不整脈が最も ALTE と関連があり、心電図（ホルター心電図）は必須としている。②児童虐待；英国では繰り返した ALTE 39 名の調査で 33 名に虐待を認めたとの報告があり、Shaken baby syndrome を含め、常に網膜検査を行う必要がある。③消化器疾患；18~66% で GER が ALTE の原因となりうるとされている。GER のチェックは不可欠といえる。④感染症；菌血症や細菌性髄膜炎の頻度は 1% 以下とされるが、Septic work up を行うか否かは常に考慮すべきであるし、尿路感染症も ALTE の原因となりえて、8% を占めるという報告もある。⑤代謝性疾患；ALTE や SIDS の家族歴のある場合に頻度が高くなるが、高アンモニア、低血糖、代謝性アシドーシス、肝逸脱酵素の上昇、凝固異常などの検査異常があれば積極的に調べる必要がある。⑥中枢神経系；最も ALTE の原因となるのははいれんである。ALTE の原因の 25% を占めるとの報告もある。眼球運動、筋トーンの状態、異常運動などを精査する必要がある。⑦呼吸器疾患；入院 RSV 患者の 20% に無呼吸のエピソードがあると言われ、百日咳菌感染含めて検索が必要である。急性細気管支炎は ALTE の原因として最も一般的である。などを詳述しているが、これらの鑑別疾患を行う上での検査項目が ALTE 診断の必須検査となっていくものと考えられる。今回の調査からは症例の臨床症状に応じて検査項目が多少異なるとの意見も頂いたが、基本的検査は外せないものと思われる。

## E 結論

平成 19 年 1 年間の入院 ALTE 症例の調査を、日本小児科学会専門医研修施設を対象に行ったが、42.6%の回答率で、入院 ALTE 症例の経験施設は 9.7%と少なかった。実際に、ALTE の定義をどこにおくかで、異なるものと思われるが、少なくとも入院精査治療された ALTE はきわめて少なく、入院症例の 0.0015%であった。報告された ALTE 症例数が少ないので、一概に比較ができないが、諸外国のデータに比し、男女差がない、発症月齢が 3-4 ヶ月とやや高い、などに違いがみられた。しかし、覚醒中の発症が多い、仰向けを含めた非うつ伏せ位が多いなどは諸外国の報告と一致していた。基礎疾患はない症例が多かったが、ある症例の中では低出生体重児が目だった。

ALTE の診断のための検査をどこまで行うかは臨床的に難しい問題があるが、実際に ALTE の定義を明確にして基本的検査項目を構築していくことが求められているといえる。そこには臨床医もしくは施設ごとの ALTE の定義に関する解釈が異なっている現状が垣間見え、実際にはその診断と治療もしくはそのフォローアップには臨床側として混乱が生じていると感じられた。このためにも今一度、ALTE の定義を再考し、その定義を周知徹底して、特に重症 ALTE への対応基準を確立させる必要がある。

## F 投稿・発表予定

- 1) 平成 21 年度に日本小児救急医学会雑誌に投稿予定
- 2) 第 23 回日本小児救急医学会総会(熊本市)で口演発表予定
- 3) 平成 21 年度に日本小児科学会福岡地方会で口演発表予定

表1 アンケート調査用紙

## ALTE(様)症状を呈した症例の実態調査票

- 平成19年1月1日～平成19年12月31日の間(1年間)において、貴施設における小児科入院患者を教えてください。( )例
- 平成19年1月1日～平成19年12月31日の間(1年間)において、ALTE(様)症状を呈した入院症例は何例経験されましたか。( )例  
足りない場合には恐れ入りますが、本紙をコピーしてご記入ください
- 2のそれぞれの症例について、ご記入ください。

症例 No.	発生日時	年齢	性別	発症時状況	発症時の体位	回復のための治療対応	原因疾患の有無	基礎疾患の有無	現在の状態
(記号)	発生日時(24時間間隔)	年齢	性別	発症時状況 1 睡眠中 2 覚醒時 1)哺乳中 2)哺乳後 3)哺乳関係なし 3 不明	発症時の体位 1 仰臥位 2 うつ伏せ位 3 その他	回復のための治療対応 1 発見者の刺激や酸素投与 2 PALSなど医療者誕生を要した もの (重症ALTE) 2 無 3 不明	原因疾患の有無 1 有(疾患名) 1)感染症( ) 2)代謝性疾患( ) 3)吐乳問題 4)その他( ) 2 無 3 不明	基礎疾患の有無 1 有(疾患名) 1)神経疾患( ) 2)筋疾患( ) 3)心疾患( ) 4)その他( ) 2 無 3 不明	現在の状態 1 後遺症なし 2 何らかの後遺症あり 1)軽微な後遺症 2)重篤な後遺症 3)予測困難
(例)	2: 21:30	6	1 2-2)		1	2	1-1)RSV感染症	1-3)VSD 1-4)極小低出生体重児	2-2)
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									

- ALTE(様)症例の診断において、一般採血・髄液以外にルーチンに行っておられる検査をお教えてください(複数回答・番号を○で囲んでください)  
1 動脈血ガス 2 アンモニア・乳酸・ピルビン酸 3 血・尿中アミノ酸/タンパク 4 髄液 5 各種培養 6 ウイルス迅速 (RS, flu, Adv, Rota) 7 百日咳 8 X線(頭部CTほか)  
9 ECG, Holter ECG 10 EEG/ABR 11 OER(上部消化管造影、食道内圧)検査 12 喉頭ペリカルCT、喉頭MRI 13 睡眠ポリグラフ 14 head upright tilt test 15 その他( )
- その他の御意見

表 3 その他の意見

- ・幸いに症例がありませんでした。
- ・SIDS、基礎疾患のある児のCPA、事故によるCPAは合計10例ありましたが、ALTEはありませんでした。
- ・最近はかなり症例が減少しています
- ・来院時心肺停止例は何人かいますが、明らかかなALTEと診断した症例はありませんでした。なお、小児科ではなく、救急科で処理されている症例もあり、入院しない症例の把握が困難です。
- ・ALTEの定義が現在明らかでないと思います。従って、私達の考える原因不明のnear miss SIDSとしてとらえての回答です。
- ・ALTEの定義を同封して調査された方が良いのではないかと思います。×2
- ・ALTEの定義により症例数は異なります。サマリーを参考にまず間違いない症例を送ります。
- ・ALTEの定義をしっかりとりにしていただかないと回答は不能と思いますし、後方視的には、疾患の性質上、拾い上げるのは難しいと思います。
- ・脳炎・脳症などは含めていますが、宜しなかったでしょうか？
- ・無呼吸の症例はありましたが、痙攣、百日咳など原因があります。
- ・当院は、今年3例の該当事者がいますが、19年はいません。また、ALTEの診断がついた子に関して調査を行っていますので、後の検査で原因が判れば、診断が変わっている可能性があります。
- ・この症例はCPAで搬入され蘇生に反応して心拍再開しましたが脳死状態となり、遠隔期になくなりました。ALTEの定義に当てはまらないかもしれません。また、外来でALTE様症状の児で来院時には元気なので帰される児は比較的多く見られます。
- ・CPAで搬入され、蘇生不能例は外来症例としていたので、今回の入院症例には含んでいません。
- ・自宅での死亡例（死亡確認のための来院）が1例ありましたが、対象期間中の症例はありませんでした。
- ・何名かいるのかと思ったのですが、この1年間はゼロでした。・当院にはすぐに脳波検査ができる体制になく、やりたくてもできない。
- ・検査については個々の症例で少しずつ異なる場合があります。×2

厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「乳幼児突然死症候群(SIDS)における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」  
分担研究報告書

「乳幼児突然死症候群の発症に関する神経病理学的研究」

研究分担者 高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院・柳川療育センター）  
研究協力者 小保内俊雅（多摩北部医療センター）  
小沢倫理（東邦大学新生児学）

研究要旨

monoamine oxidase A(MAOA)を発達免疫組織化学的に検索した。MAOAの発現は、延髄では、網様体外側に在胎20週ですでに認められ、迷走神経背側核や弧側核では、在胎36週の胎生末期から認められた。中脳では、在胎20週からすでに縫線核に強く、中心灰白質に弱く発現し、生後に増強していた。このように、MAOAはカテコラミン、セロトニンの発現部位に認められ、部位によって発達が異なっていた。病的脳におけるMAOAの発現は検索中であり、カテコラミン、セロトニンおよびGABA作動性神経細胞の結果と比較検討すると共に、突然死のモデル動物においても、突然死の機序を、神経伝達の発達的面より検討する。

A. 研究目的

特異的な年齢と睡眠時に発生する乳幼児突然死症候群(SIDS)の原因と機序を明らかにすることは予防法の開発に重要である。乳幼児突然死の脳には、慢性の低酸素症と神経伝達の未熟性を示唆する所見を認めており、更に前方にある原因を分子神経病理学的に追及し、年齢依存性の突然死の機序を解明し、予防の方策を追求する必要がある。

中枢神経系、特に、脳幹・間脳の神経伝達物質の発達とSIDSの関係について検討し、SIDSでは、カテコラミンとセロトニン作動性神経細胞が少なく、それらの受容体も低下していることが多いと報告してきた。また、SIDSでは、カテコラミンやセロトニン作動性神経細胞の減弱と同じく、抑制系GABA作動性神経細胞の発現も減弱していた(1)。突然死の機

序として、神経伝達物質の発達の異常が重視され、それらの発達異常は呼吸循環・睡眠覚醒に関与しており、神経伝達物質異常の成因を更に追求する必要がある。

最近の遺伝子解析では、カテコラミンやセロトニンの受容体やトランスポーターの遺伝子変異が対照よりSIDS例に多く、突然死の素因として注目されているが、SIDS例ではカテコラミン、セロトニンおよびGABA作動性神経細胞の減弱を認めることが多く、その上位にある異常を追求するために、今回は、脳幹から間脳・基底核にかけて各神経伝達物質を上位部位で検討すると共に、モノアミンの上位調節の指標としてmonoamine oxidase A(MAOA)等の発達と異常を追求する。

B. 研究方法

1) 承諾をえて剖検された正常脳および乳幼児突然死症例脳について、延髄、橋、中脳、視床、基底核のパラフィン切片を用いて、MAOA の正常発達と異常を、免疫組織化学的に検索する。

2) 剖検例およびモデル動物を用いて、各種神経伝達物質や受容体等を検索し、突然死の機序を研究する。

### C. 研究結果

1) ヒト脳における MAOA の発達の発現

ヒト脳における MAOA の発現は、延髄では、下オリーブ核外側から網様体外側部にかけて在胎 20 週ですでに認められ、迷走神経背側核や弧側核では、在胎 36 週の胎生末期から認められた。橋では、青斑核に在胎 20 週ですでに発現し、次いで網様体に発現した。その発現は、青斑核では在胎 36 週から乳児期に、網様体では生後から乳児期に増強していた。中脳では、在胎 20 週から縫線核に強く、中心灰白質に弱く発現し、生後に増強していた。視床の一部では、在胎 29 週から発現し、基底核の線条体でも、やや遅れて在胎 34 週から発現していた。

2) 剖検例およびモデル動物を用いた突然死機序研究

突然死を来す幼若動物の脳幹・間脳・基底核について検討中。

### D. 考察と結論

カテコラミンの合成酵素である tyrosine hydroxylase (TH) を免疫組織化学的に染色すると、胎生 20 週頃までにカテコラミンニューロンが形成され、延髄では延髄腹外側網様体から迷走神経弧束核、背側核にかけてカテコラミンニューロンが分布しているのが認められる(2,3)。これは延髄腹外側中枢性化学受容器から迷走神経弧束核、背側核への神経伝達の役割を果たしていると考えられる。MAOA でも、

延髄では、在胎 20 週ですでに認められ、迷走神経背側核や弧側核では、在胎 36 週の胎生末期から認められた。

セロトニンは各種の生理機能に影響を与えているが、発達期のシナプス形成や維持機能、呼吸循環調節や睡眠覚醒反応等に大きく関与している。セロトニンの合成酵素である tryptophan hydroxylase (TPH) は免疫組織化学では、脳幹の縫線核を中心に胎児早期から染色される。Kinney ら(4)は、延髄のセロトニン系ニューロンは在胎 7 週に発現し始め、在胎 20 週には、成人型の分布を示すという。SIDS では、中脳の中心灰白質において TPH 陽性細胞が減少している例が有意に多い(5)。MAOA も、在胎 20 週からすでに縫線核に強く、中心灰白質に弱く発現し、生後に増強していた。

また、呼吸循環中枢の神経伝達をみても、延髄呼吸中枢のカテコラミンニューロンの減少、橋、中脳縫線核のセロトニンニューロンの減少があり、受容体でも、延髄腹側のムスカリン受容体の減少、延髄腹側のセロトニン受容体結合の減少、延髄呼吸中枢におけるセロトニン受容体の減少の頻度がコントロールより高く、ネットワークの発達異常があると考えられる。SIDS の延髄の弓状核では、低形成があり、セロトニン受容体の低下があり、予防へ向かって研究されている。

SIDS では、更に、抑制系 GABA 神経細胞の低下も認められる。延髄の迷走神経背側核、弧束核や網様体などにおける GABA ニューロンのマーカーである GAD は、胎児期早期から発現し、乳児期後半から減弱するが、SIDS では、GAD の発現は著明に減弱している。

SIDS の遺伝的素因に関して、セロトニン受容体遺伝子、セロトニン・トランスポーター遺伝子が報告され、神経伝達の

遺伝子の関与、また、心伝達システムの異常、SCN5A チャンネル欠損、KVLQT1 *denovo mutation* が報告され、心機能調節因子の関与、更に、IL10 *gene polymorphism*、カルニチン・トランスポーター遺伝子、Ondine's curse における PHOX2B、胎児自律神経発達に関連する遺伝子、糖代謝遺伝子多型など、遺伝的素因に関する研究が活発である(6)。これらの素因から SIDS の突然死に至る機序を神経伝達ネットワークの発達の面より追求する。

このように、MAOA はカテコラミン、セロトニンの発現部位に認められ、部位によって発達が異なっていた。病的脳における MAOA の発現は検索中であり、カテコラミン、セロトニンおよび GABA 作動性神経細胞の結果と比較検討すると共に、突然死の動物においても、突然死の機序を、神経伝達の発達の面より検討する。

#### E. 参考文献

1. 高嶋幸男、小沢愉理、金海武志：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、平成 19 年度厚生労働科学研究（子どもの家庭総合研究事業）報告書。
2. Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S, Catecholaminergic neurons alteration in the brain of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101: 285-288, 1998
3. Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S, Catecholaminergic neurons in the diencephalons and basal ganglia of SIDS. *Pediatr Neurol* 21: 471-475, 1999
4. Kinney HC, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Rava LA, Paterson DS: The development of the medullary serotonergic system in

early human life. *Auton Neurosci* 132:81-102, 2007.

5. 小沢愉理、金海武志、高嶋幸男：脳幹の神経伝達の発達と SIDS、日本 SIDS 学会雑誌 7:7-12, 2007.

6. 高嶋幸男：発達期における脳傷害と突然死の神経病理、法医病理 13:45-51, 2007

#### F. 研究発表

1. Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Itoh M, Mitsudome A, Hirose : Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: Possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev* 30:362-269, 2008.



厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「乳幼児突然死症候群（SIDS）における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」  
分担研究報告書

「乳幼児突然死症候群（SIDS）の遺伝的因子に関する研究」

遺伝子解析データから得られた所見の生理的意義の解明

研究分担者 成田正明（三重大学大学院医学系研究科・発生再生医学）

研究要旨

研究分担者は SIDS の遺伝的危険因子としてセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子多型を発見した。この発見は SIDS 発症に呼吸を調節している神経伝達物質であるセロトニンが関わっていることを示唆する。本年度はマイクロダイアリシス法を用い、ラットで生きたまま脳内セロトニン濃度をリアルタイムで測定する系で、様々な吸気炭酸ガス濃度下におけるセロトニン動態を測定し、さらに先天的にセロトニン神経核の発生が未熟なラットについて、このセロトニンによる呼吸調節がどう変わっているかを調べることで遺伝的因子の発見で明らかになったセロトニンの関与が生理的にどうかかわっているのか解明することを目的とした。脳内（延髄呼吸中枢）に半透膜からなるプローブを刺入、細胞外液を回収して回収液中のセロトニン濃度を測定する（微量透析法＝マイクロダイアリシス）。ここで吸気炭酸ガス濃度に対する感受性が「縫線核未熟ラット」と正常ラットで、また、成熟ラットと幼若ラットでどう異なるか比較し、今年度は生きたラットを用いてプローブの刺入を行い、マイクロダイアリシス法により細胞外液の回収を行いリアルタイムで脳内セロトニン濃度を測定する系を確立した。

生きたラットでのリアルタイムでの脳内セロトニン濃度を測定する系が確立できたことは、SIDS が発症しうる様々な状況（吸気高炭酸ガス下など）を再現できることになり、病態解明を一層推進させうる。

A. 研究目的

研究分担者は SIDS の遺伝的危険因子としてセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子多型を発見した。すなわち 5HTT 遺伝子のプロモーター領域には繰り返し配列の数により S, L, XL というアレルの多型が存在するが、SIDS 患者では繰り返し配列数

の長い L アレルとより長い XL アレル（このアレルは日本人にはほとんど見られない）の保有率が、コントロールに比し有意に高いことを見出し、「5HTT 遺伝子の長いアレルは SIDS の遺伝的危険因子である」ことを報告してきた。この発見は、発症前の生

後早期に発症危険因子群を見つける道を開いたともいえる。同時にこの発見は SIDS 発症に呼吸を調節している神経伝達物質であるセロトニンが関わっていることを示唆する。SIDS では吸気炭酸ガス濃度の変化（無呼吸などで）する環境で、セロトニンによる呼吸調節が適切に機能していない可能性がある。

以上を確認するため、本年度はマイクロダイアリシス法を用い、ラットで生きたまま脳内セロトニン濃度をリアルタイムで測定する系で、様々な吸気炭酸ガス濃度下におけるセロトニン動態を測定し、さらに先天的にセロトニン神経核の発生が未熟なラットについて、このセロトニンによる呼吸調節がどう変わっているかを調べることで遺伝的因子の発見で明らかになったセロトニンの関与が生理的にどうかかわっているのか解明することを目的とする。

## B. 研究方法

吸気中の炭酸ガス濃度変化に対してラット延髄呼吸中枢のセロトニンがどのように変化するかを、脳内（延髄呼吸中枢）に半透膜からなるプローブを刺入、細胞外液を回収して回収液中のセロトニン濃度を測定する（微量透析法＝マイクロダイアリシス）。ここで吸気炭酸ガス濃度に対する感受性が「縫線核未熟ラット」と正常ラットで、また、成熟ラットと幼若ラットでどう異なるか比較する。

## C. 研究結果

今年度は生きたラットを用いてプローブの刺入を行い、マイクロダイアリシス法により細胞外液の回収を行いリアルタイムで

脳内セロトニン濃度を測定する系を確立した。

## D. 考察

生きたラットでのリアルタイムでの脳内セロトニン濃度を測定する系が確立できたことは、SIDS が発症しうる様々な状況（吸気高炭酸ガス下など）を再現できることになり、病態解明を一層推進させうる。

## E. 結論、参考文献

マイクロダイアリシス法によりセロトニン動態をリアルタイムで確認できる系を確立した。

### 参考文献

Naoko Narita, Masaaki Narita, Sachio Takashima, Masahiro Nakayama, Toshiro Nagai, Nobuo Okado.

Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in Japanese population.

Pediatrics 2001; 107: 690-692.

成田奈緒子、成田正明、永井敏郎  
小児の突然死の原因

日本医事新報 2005; 4235: 90-92.

## F. 研究発表

### 1) 国内

#### 1, 成田正明

「サリドマイドと自閉症」

第48回日本先天異常学会学術集会・招待講演

2008年6月29日 東京

2, 成田正明、宮崎郁、大藪明子、井村誉史雄、鎌田尚樹、成田奈緒子、内田敦子  
「自閉症モデルラット胎仔期におけるFGFシグナルの発現」

第12回活性アミンに関するワークショップ

2008年8月29日 東京

3, 鎌田尚樹、井村誉史雄、大藪明子、横山智美、田野かおり、成田奈緒子、内田敦子、成田正明

「新規神経ペプチドマンセリンの副腎髄質における局在」

第12回活性アミンに関するワークショップ

2008年8月29日 東京

4, 胎生期サリドマイド暴露ラット大脳皮質におけるセロトニンシステムの生後発達異常

田代朋子、山村尚志、鏡田大輔、宮城祐介、成田正明

第51回日本神経化学会大会シンポジウム

2008年9月11-13日 富山

5, 成田正明

「神経毒の胎内暴露と生後の発達障害」

第9回残留農薬研究所セミナー講演

2008年10月10日 東京

2) 海外

1, Eriko Ishihara, Masato Nagahama, Naruse Satoru, Reiji Semba, Toshihiro Miura, Masaru Usami, Masaaki Narita

Neuropathological alternation of aquaporin 1 immunoreactive enteric neurons in the

streptozotocin-induced diabetic rats

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical; 138; 31-40: 2008

2, Aika Yajima, Naoko Narita, Masaaki Narita

Recently identified a novel neuropeptide manserin colocalize with the TUNEL-positive cells in the top villi of the rat duodenum.

Journal of Peptide Science, 14; 773-776: 2008

3, Abnormalities of Serotonergic Development in the Embryos of Thalidomide / VPA-induced autism model rats Masaaki Narita, Akiko Oyabu, Yoshio Imura, Naoki Kamada, Atsuko Uchida, Mami Tazoe, Naoko Narita

7<sup>th</sup> Annual International Meeting for Autism Research

2008年5月15-17日、ロンドン

4, Prefrontal Cortical Activation by Switching Stimuli in Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls Assessed by Near Infrared Spectroscopy

Naoko Narita, A Saotome, M Tazoe, M Narita, K Sakatani 7<sup>th</sup> Annual International Meeting for Autism Research

2008年5月15-17日、ロンドン

厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「乳幼児突然死症候群（SIDS）における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」  
分担研究報告書

「乳幼児突然死症候群（SIDS）と代謝異常の関連に関する研究」

SIDS または SIDS 類似疾患患者の代謝スクリーニング検索体制の構築

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科・教授）

研究協力者 小林弘典、長谷川有紀、斎藤敦郎、虫本雄一  
（島根大学医学部小児科）

**研究要旨**

SIDS、ALTE の原因は明らかではない。複数の原因があるものと思われる。有機酸・脂肪酸代謝異常の疑われた小児の代謝スクリーニングを依頼された検体のうち、依頼理由を SIDS、ALTE、突然死などのキーワードで検索したところ 62 例があがってきた。この 62 例の中から 2 例（約 3%）に脂肪酸代謝異常を発見した。グルタル酸血症 2 型と MCAD 欠損症であったが、これらは、突然死様の発症をする脂肪酸代謝異常として有名な疾患である。代謝スクリーニング体制を作るために、今年度分析依頼票を作成した。今後 SIDS 様症状をきたした小児の代謝異常の面からの原因検索として小児科、新生児科、法医学等のネットワークを作ってゆきたい。

**A. 研究目的**

SIDS の原因はいまだに不明である。先天代謝異常の中に、ふだんは正常にみえて感染など何らかのストレスを機に SIDS 様の症状で発症する疾患がある。例えば脂肪酸代謝異常、または一部の有機酸代謝異常である。

SIDS または SIDS 類似疾患の発症と背景疾患としてのこれらの疾患の関連性を調査するために、有機酸・脂肪酸代謝異常の検索ネット体制を作ることと、実際に依頼された患者の代謝プロフィールを検討した。

**B. 研究方法**

**1. SIDS 患者の検索ネットワーク作り**

有機酸・脂肪酸代謝異常は、ガスクロマトグラフィー質量分析計（GC/MS）やタンデム

型質量分析計（タンデムマス）によって、尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析によって生化学診断できる。そこで、小児科や法医学などで SIDS または SIDS 類似症例に遭遇した時、検査できる体制を作るために、検査依頼表を作成した。

**2. 実際の患者の代謝スクリーニング**

島根大学では急性脳症、突然死様症状の経過をとった患者について、全国から分析依頼を受けることが多い。そこで、2004～2007 年に分析依頼された患者のうち、分析依頼理由の中から、以下のキーワードで症例をピックアップして代謝スクリーニングを行った。（キーワード）

- ・ SIDS
- ・ ALTE