

- ・突然死
- ・呼吸停止

3. 分析方法

GC/MSによる尿中有機酸分析、またはタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析を行った。

C. 研究結果

1. SIDS患者の検索ネットワーク作り

診療の現場に立つ小児科医、あるいは突然死症例の法医学解剖に立ち会う法医学スタッフが、代謝スクリーニングを依頼するための「分析依頼票」を作成した〔別表〕。これを島根大学小児科Webに掲載し、ダウンロードしてこれを利用すれば比較的簡単に分析依

頼できる体制作りを進めている。

2. 突然死様症状をきたした小児の代謝スクリーニングの試み

2004～2008年の5年間に有機酸あるいはアシルカルニチン分析を依頼された症例数を、〔表1〕に示した。これらの症例のうち、依頼理由の中から4つのキーワード、「SIDS」、「ALTE」、「突然死」、「呼吸停止」で症例をピックアップしたところ62例が上がった。

結果を〔表2〕に示している。62例のうち、28例(45%)異常なし、20例(32%)一過性異常、12例(19%)が代謝異常疑い、2例(3%)に明らかに疾患が見つかった。

1. 島根大学への依頼件数 (2004～2008)

	2004	2005	2006	2007	2008
タンデムマス	232	721	1017	1181	1315
GC/MS	677	765	1038	1085	1191

3. 確定診断された症例

2例は典型的な代謝プロフィールを示した。2症例の臨床経過を以下に示す。

(症例1) 11ヶ月女児。

近医で胃腸炎を診断され、その日の夕方急に全身状態が悪化して、入院短時間のうちに死亡した。入院時所見として、インフルエンザB抗原陽性、肝腫大、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症(211)が見られた。血中アシルカルニチン分析でグルタル酸血症2型と生化学診断した。採尿できる有機酸分析は行っていない。

(症例2) 1才8ヶ月男児。

4日前より感冒症状あり。朝食を食べずに眠り込んだところ、昼頃急にけいれんと意識障害を来し、急性脳症として救急病院に搬送されたが2時間後に死亡した。入院時所見として、低血糖(low)、高アンモニア血症(1,640)、代謝性アシドーシス、肝機能障害(死亡直前AST 725、ALT 628、LDH 1,685)、および高K血症(10.7)がみられた。死後の血液、尿の分析によって中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症と診断された。なお姉が重症心身障害児であったため同胞スクリーニングをしたところ、姉もMCAD欠損症と判明した。

表2. SIDS様患者のタンデムマス分析所見

診断結果	所見	例数	備考
異常認めず 28 (45%)		28	
一過性異常? 20 (32%)	汎アミノ酸・汎AC上昇 C2 上昇 C12:1 軽度上昇 短一中鎖 AC 上昇 C4 軽度上昇 C2-C3 上昇	13 1 1 2 1 2	非特異的? ケトーシス? 2次性変化? 2次性変化? 2次性変化? 2次性変化?
疑い例 12 (19%)	カルニチン欠乏? MMA/PPA? CPT1 欠損症? GA2? AC 低値? VLCAD 欠損症?	7 1 1 1 1 1	何人か OCTN2 異常症? GC/MS で否定 GC/MS で否定 GC/MS で否定 GC/MS で否定 GC/MS で否定
確定疾患 2 (3%)	MCAD 欠損症 グルタル酸血症 2 型	1 1	新生児ろ紙で異常検出 新生児ろ紙で異常検出
	計	62	

D. 考察

SIDS のような小児の原因不明の急性死、突然死の背景に有機酸・脂肪酸代謝異常がかくれている可能性があるといわれている。Boles らのレポートのよると、SIDS と診断された小児の剖検組織をレトロスペクティブにタンデムマスで代謝スクリーニングしたところ、358 症例のうち 23 例 (6.4%) に脂肪酸代謝異常が同定されたという。このうち狭義の SIDS は 14/313 (4.4%)、何らかの前駆症状 (感染など) に引き続く突然死は 9/45 (20%) であった。我々の調査では確定診断できたのは約 3% に過ぎなかったが、疑いの症例が 19% あったがそれ以上は検索ができなかった。今後、小児科、法医学との検索ネットワークを作り、代謝スクリーニング体制を構築する必要がある。

今回先天代謝異常の発見された症例は 2

例で、MCAD 欠損症とグルタル酸血症 2 型であった。両疾患ともに突然死を起こすことで有名な脂肪酸代謝異常である。このうち 1 例はインフルエンザ抗原迅速検査が陽性であり、代謝スクリーニングをしなければインフルエンザ脳症と診断されてそのまま終わっていたかもしれない。SIDS、ALTE のみならずインフルエンザ脳症も元気だった子どもが急性発症して電撃的な経過をとる疾患である。このことも考慮して、SIDS 代謝スクリーニング依頼票を試作した。

また症例 2 で発見された MCAD 欠損症は、欧米では 1 万人に一人の頻度で見つかり、突然死の原因疾患として有名な疾患である。日本でも徐々に診断される MCAD 欠損症の患者数は増加しているが、現在頻度は約 10 万人に一人といわれている。新生児マススクリーニングで発症する前に発見されると

MCAD 欠損症の死亡例はほとんどなくなったという欧米からの報告がある。このような疾患は最近注目されているタンデムマスの新生児マススクリーニングへの導入が期待される。

突然死または類似疾患に遭遇した時、代謝

スクリーニングする際、必要な検体を表3にあげた。また検査の依頼は島根大学小児科ホームページに掲載されている。
<http://www.med.shimane-u.ac.jp/pediatrics/index.html>

表3. 有機酸・脂肪酸代謝異常等の診断アプローチのために必要な検査と検体

検体	特殊検査	備考
1) 尿(0.5-10 ml)	尿中有機酸	GC/MS など
2) 血清 (0.5-1ml)	血中アシルカルニチン アミノ酸	タンデムマスなど
3) 血液ろ紙 (ガスリー1 スポット)	アシルカルニチン アミノ酸	タンデムマス 遺伝子解析
4) 培養細胞 (リンパ芽球、線維芽細胞)	酵素測定 遺伝子解析	末梢血液 (ヘパリン血) 米粒大の皮膚片から培養可
5) 臓器 (肝など)	酵素測定 遺伝子解析	ホルマリンにつけない -80℃保存が望ましい

E. 結論

SIDS、ALTE の原因は複数の原因があるものと思われる。このうち代謝異常の面から原因検索を行った。GC/MS またはタンデムマスによる代謝スクリーニングを依頼された検体のうち、SIDS、ALTE、突然死などのキーワードで依頼理由を検索したところ、62 例中 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。SIDS 様症状をきたした小児の原因検索として、小児科、新生児科、あるいは法医学と連携した代謝スクリーニング体制の構築を進めている。今年度分析依頼票を作ったので今後小児科、新生児科、法医学等の間のネットワーク作りに生かしてゆきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Yamaguchi S: Urinary organic metabolite screening of children with infkuenza-associated encephalopathy for inborn errors of metabolism using GC/MS. *Brain & Develop* 30: 520-526, 2008.
- 2) 四本由郁, 長谷川有紀, 山口清次, 安達昌功: インフルエンザ脳症の発症を機に発見されたビタミン B₁₂ 反応型メチルマロン酸血症の 3 歳男児例. *小児科診療* 71(4): 726-729, 2008 (4 月)
- 3) 山口清次: 先天代謝異常マススクリーニング検査: 新しい動き. *産婦人科治療* 96(増刊): 840-845, 2008 (4 月)
- 4) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y,

- Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Gen Met.* 96: 77-79, 2009
- 5) 四本由郁, 長谷川有紀, 小林弘典, 内田由里, 山口清次, 石川順一, 塩見正司: 脂肪酸代謝障害の所見を示したセレウス菌食中毒に伴う急性脳症の5歳男児例. *日児誌* 113: 75-78, 2009
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Newborn screening in Japan: introduction of tandem mass spectrometry and diagnostic supports. *SCL International Symposium, Seoul, September 2008*
- 2) 吉川陽子, 長谷川有紀, 遠藤 充, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: 非典型的な発症形態を示した有機酸・脂肪酸代謝異常症例の検討. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 2008年4月
- 3) 虫本雄一, 長谷川有紀, 遠藤 充, 小林弘典, 山口清次: ビオチン欠乏症による2次性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症7例の検討. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 2008年4月
- 4) 李 紅, 遠藤 充, 小林弘典, 長谷川有紀, 福田誠司, 山口清次: Bezafibrate and heat stress alter the β -oxidation capacity in VLCAD deficiency. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 2008年4月
- 5) 山口清次, 虫本雄一, 吉川陽子, 四本由郁, 小林弘典: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の新生児期発症例の臨床所見と予後. 第44回日本周産期・新生児医学会総会. 横浜, 2008年7月
- 6) 長谷川有紀, 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の自然歴について. 第35回日本マス・スクリーニング学会・第30回技術部会. 松江, 2008年8月

G. 知的所有権の取得状況

特許取得、実用新案登録：該当なし

(別表) SIDS, ALTE の代謝検査依頼票

SIDS, ALTE の代謝検査依頼票

(尿中有機酸分析・血中アシルカルニチン分析)

記載日 年 月 日

島根大学小児科

フリガナ	
患者氏名 またはイニシャル	
生年月日	年 月 日 男・女
発症時年齢	(新生児期の場合) 歳 ヶ月 日 年齢

担当医師	(所属)	
病院名		
TEL	- -	
FAX	- -	
E-mail		
検体	採取日	検体番号
<input type="checkbox"/> 尿	年 月 日	
<input type="checkbox"/> 血清	年 月 日	
<input type="checkbox"/> ろ紙	年 月 日	

患者背景	急性期の症状	急性期の検査値																																																																																																																																
<table border="0"> <tr> <td></td> <td>有</td> <td>無</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>血 族 結 婚</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>家 族 歴 異 常</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>具体的に ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>新生児期の異常</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>具体的に ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>特 異 顔 貌</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>心 奇 形</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>囊 胞 腎</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>その他の奇形</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>具体的に ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>発 達 遅 滞</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		有	無	不明	血 族 結 婚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	家 族 歴 異 常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	具体的に ()				新生児期の異常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	具体的に ()				特 異 顔 貌	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	心 奇 形	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	囊 胞 腎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	その他の奇形	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	具体的に ()				発 達 遅 滞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>有</td> <td>無</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>哺乳不良・嘔吐</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>筋緊張低下</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>筋痛・易疲労性</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>急性脳症様</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>体重増加不良</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>尿臭・体臭の異常</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>肝 腫 大</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>心 筋 症</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>横 紋 筋 融 解</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		有	無	不明	哺乳不良・嘔吐	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	筋緊張低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	筋痛・易疲労性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	急性脳症様	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	体重増加不良	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	尿臭・体臭の異常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	肝 腫 大	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	心 筋 症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	横 紋 筋 融 解	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>有</td> <td>無</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>代謝性アシドーシス</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>尿 ケトン 陽 性</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>ア シ ド ー シ ス</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>高 乳 酸 血 症</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>低 血 糖</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>高アンモニア血症</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>肝 機 能 障 害</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>高 CK 血 症</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>低カルニチン血症</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		有	無	不明	代謝性アシドーシス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	尿 ケトン 陽 性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ア シ ド ー シ ス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	高 乳 酸 血 症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	低 血 糖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	高アンモニア血症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	肝 機 能 障 害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	高 CK 血 症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	低カルニチン血症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	有	無	不明																																																																																																																															
血 族 結 婚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
家 族 歴 異 常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
具体的に ()																																																																																																																																		
新生児期の異常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
具体的に ()																																																																																																																																		
特 異 顔 貌	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
心 奇 形	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
囊 胞 腎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
その他の奇形	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
具体的に ()																																																																																																																																		
発 達 遅 滞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
	有	無	不明																																																																																																																															
哺乳不良・嘔吐	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
筋緊張低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
筋痛・易疲労性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
急性脳症様	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
体重増加不良	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
尿臭・体臭の異常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
肝 腫 大	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
心 筋 症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
横 紋 筋 融 解	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
	有	無	不明																																																																																																																															
代謝性アシドーシス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
尿 ケトン 陽 性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
ア シ ド ー シ ス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
高 乳 酸 血 症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
低 血 糖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
高アンモニア血症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
肝 機 能 障 害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
高 CK 血 症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
低カルニチン血症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
<table border="0"> <tr> <td>具体的な ()</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>発 達 遅 滞</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	具体的な ()				発 達 遅 滞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	症状の要約(自由記載)	主な検査データ(自由記載)																																																																																																																								
具体的な ()																																																																																																																																		
発 達 遅 滞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
治療	転 帰	病理所見																																																																																																																																
<table border="0"> <tr> <td></td> <td>有</td> <td>無</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>カルニチン投与</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>ビタミン剤投与</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>透 析</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p>分析に影響を及ぼすことがあります。検体採取までに行った治療を記載してください。</p>		有	無	不明	カルニチン投与	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ビタミン剤投与	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	透 析	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>有</td> </tr> <tr> <td>死 亡</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>重度発達遅滞</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>中等度発達遅滞</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>軽度発達遅滞</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>正常/後遺症無し</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p> 重度: ほぼ寝たきりの状態 中等度: 歩行が不自由で日常生活で要介助 軽度: 知的障害のみで歩行可能 </p>		有	死 亡	<input type="checkbox"/>	重度発達遅滞	<input type="checkbox"/>	中等度発達遅滞	<input type="checkbox"/>	軽度発達遅滞	<input type="checkbox"/>	正常/後遺症無し	<input type="checkbox"/>	自由記載欄																																																																																																				
	有	無	不明																																																																																																																															
カルニチン投与	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
ビタミン剤投与	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
透 析	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																															
	有																																																																																																																																	
死 亡	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																	
重度発達遅滞	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																	
中等度発達遅滞	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																	
軽度発達遅滞	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																	
正常/後遺症無し	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																	

分析所見・結果

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における組織バンク構築と病理組織学的研究」

研究分担者 中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力者 的場梁次、平野慎一、稲岡一考、木本哲人、松岡圭子、桑江優子
（大阪大学法医学教室、大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨： 乳幼児突然死症候群における組織バンクを特に剖検検体を中心に構築する目的で、今年度はその目的、方法、対象などを検討した。大阪府下における管理症例においては、2007年より大規模に開始されたタンデムマス法による新生児代謝異常スクリーニング検査の結果の検討を行い突然死の可能性のある疾患の解析を行った。

次年度に向けてアナフィラキシーと突然死の関連を見る目的で、病理組織検体を用いて、肺のアナフィラキシー関連補体(C3aR, C5aR)の免疫組織学的基礎検討を行った。

A. 研究目的

SIDSの原因に関しては、慢性低酸素症・脳幹部神経伝達物質の異常・覚醒反応の低下を含めた脳機能異常・循環系調節異常など様々な異常が示唆されているが、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にむけた研究がなされている。剖検例の遺伝子検査を含めた病理組織学的検索はSIDS研究の基本である。

SIDSに関しては、日本全体では年

間300例程度が発生すると推測されるが、剖検率の低下もあり、十分な検討を特定の単独施設等で行うことは不可能である。各法医学教室、監察医務院・事務所、救急医療関連施設、小児医療施設等による協力体制が不可欠と考える。

当面は、大阪府をパイロット的な対象ととらえ、大阪大学法医学教室、大阪府監察医事務所、大阪府立母子保健総合医療センター検査科（病理

及びマス・スクリーニング)の協力の下に、地域組織バンクの構築を試行する。

B. 研究方法

剖検組織に関して構築する組織の、内容に関して検討を行った。当面は大阪府監察医事務所と大阪大学法医学教室および大阪府立母子保健総合医療センター検査科を中心とした組織バンクを試みる。

先天代謝異常と突然死の関連においては、大阪府(大阪市を除く)で、2007年5月から、タンデム・マス法を用いた有機酸代謝等の新生児スクリーニングを行っている。この結果と大阪府下における突然死との関連を検討することが一つの課題である。

C. 研究結果

1.剖検組織に関して構築する組織の SIDS 症例の medical information bank 設立に向けて、内容の検討を行った。バンク設立に向けての問題点を表1に示す。参考として、以前に行った SIDS 症例登録制度の経緯を示す(表2)。

これらの結果より、大阪府下をモデルとして地域 medical information bank 設立の準備会を結成した。メンバーは、本研究班の的場委員、平野委員、中山委員、大阪大学法医学教室担当医、大阪府監察医事務所主任検査技師、事務局である。

当面、監察医事務所での倫理委員

会の立ち上げと、バンクの具体的な検討を次年度の目標とする。

2. 先天代謝異常と突然死の関連においては、2007年度及び2008年度の大阪府下(大阪市を除く)のタンデムマス法における初回検査件数を以下に表示する。

2007年4月-12月	41,013件
2008年1月-3月	13,496件
2008年4月-12月	40,928件

そのうち、要精検者は、25例(2007年、うち堺市の3例含む-表2)、25例(2008年、うち堺市の1例含む)。

対象疾患患児は

2007年は、高フェニルアラニン血症 6例

フェニルケトン尿症 1例

カルニチントランスポータ異常症 1例

2008年は、グルタル酸血症2型 1例

プロピオン酸血症(軽症型) 1例

カルニチントランスポーター異常症疑い 1例

メチルマロン酸血症あるいはプロピオン酸血症 1例

高フェニルアラニン血症 3例

シトリン欠損症疑い 1例

D. 考察

Medical information bank の設立に

関しては、SIDS 学会の下部組織である症例検討委員会により数年前に施行されたものが参考になる。この当時も、medical information bank の構想はあったが、ごく一部の保存・解析に終わっている。前回は、症例検討会の開催や診断基準の作成・症例の登録等とともにおこなったこともあり、十分な検体の集積・保存まで行う余裕もなかったといえる。今回は、バンクの設立が中心課題である。

協力的な大学・監察医制度・小児病院が整っている地域でのバンクの立ち上げを行い、そこでの問題点をふまえて複数地域から全国組織へと展開したい。

マス・スクリーニング事業は、これまでのクレチン症やアミノ酸代謝異常を中心とする慢性疾患中心の時代から、最近になって、副腎過形成が追加され、更にタンデム・マス検査法導入で、有機酸・脂肪酸代謝異常が加わることになり、急性症状を伴う疾患や突然死との関連が重要な問題となってきた。

大阪府では、2007年5月より、タンデム・マス法を用いた有機酸代謝等の新生児スクリーニングを行っている。受検者は最近ではほぼ100%近くとなっている。このような観点から、地域内における突然死との関連においても重要な検査となっており、突然死症例とスクリーニング結果との照合なども重要な課題になると考えられる。

E. 結論、参考文献

乳幼児突然死症候群における組織バンク、特に剖検検体を中心に構築する目的で、今年度はその目的、方法、対象などを検討した。大阪府下における管理症例においては、2007年より大規模に開始されたタンデム・マス法による新生児代謝異常スクリーニング検査の結果の検討を行い突然死の可能性のある疾患の解析を行った。

1. 中山雅弘、河野朗久(大阪府監察医). SIDS の病理所見の登録. 小児内科 1998;30:485-489.
2. 中山雅弘、青木康博、濱松晶彦、中川聡、高嶋幸男、山中龍宏、山南貞夫、齋藤一之、新津直樹、戸苅創、加藤稲子、武内康雄、西克行、西村明儒、的場梁次、河野朗久、北島博之、水戸敬、吉永宗義、岡崎悦夫、舟山真人、水田隆三、横井豊治、小林庸次、福永龍繁. 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
3. 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編 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

F. 研究発表

1) 国内

1. 中山雅弘、柳原格、濱中拓郎、末原則之、白石淳、北島博之. FIRS の制御に向けた 7 年一胎盤病理と生殖・胎内環境整備一. 第 44 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2008.7.13-15 横浜市 ワークショップ
2. 中山雅弘、長谷川妙子、桑江優子、松岡圭子、末原則幸、北島博之、難波文彦、柳原格. 子宮内感染症の胎盤病理—ウレアプラズマとの関連. 第 28 回日本小児病理研究会 2008.9. 長野県松本市 一般演題
3. 中山雅弘、竹島清美、入江明美、桑江優子、松岡圭子、米田光宏、井上雅美、河敬世. 大阪府における 1 歳半神経芽腫スクリーニング. 小児外科 2008; 40: 1064~1068
4. 白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、柳原格、長谷川妙子、田端厚之、中山雅弘. 当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床背景 近畿新生児研究会会誌 2008; 17: 31~35
5. 門脇浩三、奥野健太郎、数見久美子、瀬戸佐和子、木下聡子、濱中拓郎、福井温、末原則幸、和栗雅子、宮下義博、中西功、船橋徹、下村伊一郎、中山雅弘、藤田富雄. 出生体重、胎盤重量および出生体重/胎盤重量比 一過去 19 年間の変遷および相関する因子

の検討— 周産期シンポジウム 2008; 26 43-48

6. 和田芳郎、望月成隆、高橋伸方、細川真一、南條浩輝、杉本佳乃、西澤和子、白井淳、佐野博之、平野慎也、北島博之、藤原正哲、福井温、末原則幸、桑江優子、中山雅弘、和田芳直、吉田周見、石崎裕美子. トランス脂肪酸が胎児発育その他に及ぼす影響について 周産期シンポジウム 2008; 26 49-53

2) 海外

1. Namba F, Kitajima H, Nakayama M, Fujimura M, Yanagihara I. Anti-Annexin A2 IgM Antibody in Preterm Infants: Its Association with Chorioamnionitis. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint Meeting. 2008.5.2 Honolulu Hawaii poster
2. Inoue M, Yasui M, Sawada A, Koyama M, Kondou O, Kubota A, Nakayama M, Kawa K. Encouraging Results of HLA-mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Advanced Neuroblastoma. Advances in Neuroblastoma Research 2008 2008.5.21~24
3. Kondou H, Tachikawa K, Yamagata M, Kimoto A, Nakayama M, Michigami T. The Sodium-coupled

Neutral Amino acid
Transporter(SNAT) 4 is Expressed in
Developing Mouse Liver and
Regulated by Hepatocyte Nuclear
Factor(Hnf) 4 α FASEB Summer
Research Conference 2008.8

4. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith A, Ishino F, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *nature genetics* 2008; 40: 237-242
5. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Chronic Active Epstein -Barr Infection. *Blood Cancer* 2008; 50: 924~927
6. Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Ozono K, Nakayama M. A favorable response to steroid therapy in a child with drug-associated acute vanishing bile duct syndrome and skin disorder. *J Paediatr Child Health* 2008; 44; 234-236

表 1-SIDS 症例の medical information bank 設立に向けて

1. 以前に行った症例の登録制度

死亡症例、剖検症例、生存例
以前に SIDS 症例検討委員会での実績
臨床登録は困難
剖検登録は比較的順調に施行された。

2. バンクの構成

主体は？

研究班？ 学会？ 行政？

場所は？

大学？ 監察医関連施設？ 病院？ SIDS 研究センター？

3. バンクの具体例

1) フォルマリン標本

脳・心臓（伝導系）など

検索後は返却、記録のみの保存？

2) パラフィン標本（全臓器）

集積センター化？

3) 凍結標本（脳、肝臓、肺、髄液、尿、胆汁など）および遺伝子(DNA)

コントロールセンターの下に参加施設で凍結組織を各自保存し、コンピュータによる登録（バーチャル方式）？

DNA は集積センター化？

4) 臨床検体-----血清・血球・尿および画像情報など

集積センター化あるいはバーチャル方式？

4. Medical information bank の利用形態、規約

表 2-過去の症例検討会のデータ

1.研究目的と方法：乳児急死の実際の症例を小児科医、法医、病理医などより多面的な検討を行い、実情の把握とともに具体的な診断基準の作成を目的とした。委員は小児科（6名）、病理学（4名）、法医学（4名）で構成した。全国大学病理学教室・法医学教室・小児救急医療施設・小児病院に登録用紙を送り症例を収集し、問題例を年2回行う検討会で解析した。送付先は病理関係 228 件。

2.症例の収集・登録の結果

①年度別登録数

1994年以前の症例	15例
1995年の症例	71例
1996年の症例	34例
合計	120例

②地域別登録数

北海道；3例 東北；9例 関東；40例（東京 38例） 甲信越；4例
中部；21例 近畿；37例（大阪 31例） 中国・四国；2例
九州・沖縄；5例

③科別登録数

法医学関係	102例
病理学関係	12例
小児科関係	4例
救命救急関係	2例

④診断名別登録数 SIDS 84例 他

⑤登録施設

東京都監察医務院（36例）、大阪府監察医事務所（28例）、兵庫県監察医事務所、札幌医大、弘前大、岩手医大、東北大、済生会宇都宮病院、成田赤十字病院、東京医科歯科大、国立大蔵病院、新潟市民病院、飯田市立病院、名古屋大、西尾市民病院、名古屋市立大、岐阜大、富山医科薬科大、福井県立病院、滋賀医大、京都府立医大、鳥取大、博愛病院、大阪府立母子保健総合医療センター、淀川キリスト教病院、六甲アイランド病院、島根医大、九州大、聖マリア病院、久留米大、熊本大、熊本地域医療センター

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症例における呼吸、循環関連遺伝子内の多型解析並びにその倫理的問題」

心臓ナトリウムイオンチャネルコード遺伝子（SCN5A）プロモーター領域に存在する SNP 解析

研究分担者 的場梁次（大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学専攻社会環境医学講座法医学教室）

研究協力者 中留真人（大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学専攻社会環境医学講座法医学教室）

研究要旨

ヒトナトリウムイオンチャネルをコードしている SCN5A 遺伝子は、心筋に発現する心筋ナトリウムチャネル病の原因遺伝子であることが判明している。今回我々は、SCN5A 蛋白発現に関与するプロモーター領域に存在する 2 箇所の SNP（C-1418T 及び T-1062C）について、乳幼児突然死症候群（SIDS）との関連を検討した。多型検出は PCR-RFLP 法を用いて行った。その結果、2 箇所の SNP の組み合わせであるディプロタイプの出現頻度において、C/C 型と T/C 型の組み合わせが突然死群において有意に高かった。このことから、ディプロタイプ C/C、T/C 型をもつプロモーターは、転写因子の結合に何らかの影響を与え、その結果不完全な SCN5A 遺伝子の発現が生じ、正常とは異なるナトリウムイオンチャネルを合成している可能性が示唆された。

研究目的

ナトリウムイオンチャネルは、神経・筋などの興奮性細胞の細胞膜に存在する細胞電位依存性のタンパク質分子であり、カリウムイオンチャネルと共に、活動電位の発生並びに情報の伝播を担っている。ヒトのナトリウムイオンチャネルは、SCN5A-11A の α サブユニット遺伝子と SCN1B-SCN3B の β サブユニット遺伝子から構成され¹⁾、その中の SCN5A 遺伝子は、心筋に発現する心筋ナトリウムチャネル病の原因遺伝子であることが判明している²⁾。この SCN5A 遺伝子は、心筋の電氣的興奮に重要な役割を果たしていることから、SCN5A 遺伝子内の変異と、心電図の QT 間隔延長と突然死

を惹起する血管障害によって特徴付けられる QT 延長症候群との関連^{3),4)}、さらに、心室頻拍及び心室細動が頻発し突然死を来す Brugada 症候群との関連⁵⁾⁻⁷⁾を示唆する報告が近年なされている。

そこで今回我々は、SCN5A 蛋白発現に関与するプロモーター領域⁸⁾に存在する 2 箇所の SNP（C-1418T 及び T-1062C）に着目し、PCR-RFLP 法にて型判定を行い、乳幼児突然死症候群（SIDS）との関連を検討した。さらに、SCN5A 遺伝子プロモーター領域の最上流域についても新たな変異を検索するため、PCR-SSCP 法を用いて解析を行った。

研究方法

(1) 試料

インフォームドコンセントによって同意を得た、健常者の血液から抽出した DNA と、当教室司法解剖にふされた心臓性突然死症例（虚血性心疾患及び SIDS 含む）の血液から抽出した DNA を PCR の鋳型として用いた。DNA 抽出は、PureLink Genomic DNA MiniKit (invitrogen) を用いて行った。

(2) C-1418T 及び T-1062C 多型の検出

SCN5A 遺伝子プロモーター領域内の C-1418T 及び T-1062C 多型（図 1）の検出は、Bezzina らの報告⁹⁾ に準じた。PCR 反応には PrimeSTAR DNA Polymerase (TAKARA) を用い、添付書に従い PCR 反応溶液を調整した。PCR 反応条件は、C-1418T においては初期変性 98°C1 分、変性 98°C10 秒、アニーリング 66°C15 秒、伸長 72°C30 秒、最終伸長 72°C5 分のサイクルを 30 回行い、T-1062C においては初期変性 98°C1 分、変性 98°C10 秒、アニーリング 68°C15 秒、伸長 72°C30 秒、最終伸長 72°C5 分のサイクルを 30 回行った。PCR 産物の確認は、1.5% アガロースゲル電気泳動にて行い、それぞれ 161bp と 123bp の増幅断片を確認した。PCR 産物の制限酵素処理は、C-1418T においては EarI、T-1062C においては HaeIII を用いて 37°C にて 3 時間インキュベートし、型判定は 3% アガロースゲル電気泳動にて行った。

(3) PCR-SSCP 解析

いまだ変異の報告されていない、SCN5A 遺伝子プロモーター領域の最上流域の 712bp について、同様の試薬を用いて、初期変性 98°C1 分、変性 98°C10 秒、アニーリング 69°C15 秒、伸長 72°C30 秒、最終伸長 72°C5 分のサイクルを 30 回行い、1.5% アガロースゲル電気泳動にて 712bp の増幅断片を確認した。続いて PCR 産物を熱変性により 1 本鎖

にし、15% ポリアクリルアミドゲル中にグリセロール濃度 5% として、0.5×TBE 緩衝液を用いて PCR-SSCP 解析を行った。泳動温度は 10°C とし、250V、4 時間の条件で泳動した後、銀染色によりバンドの検出を行った。

(4) 統計学的解析

得られた C-1418T 及び T-1062C 多型の遺伝子型及びディプロタイプの出現頻度について、分布に差があるか否かを検定するため、 χ^2 乗検定ならびに Odds Ratio、95%CI を用いて有意差の有無を検討した。

研究結果

C-1418T 及び T-1062C 多型の遺伝子型出現頻度については、健常者群と突然死群間に有意差は認められなかった。一方、組み合わせによるディプロタイプの出現頻度には、C/C 型と T/C 型の組み合わせが突然死群において有意に高かった（表 1）。また、SCN5A 遺伝子プロモーター領域の最上流域における PCR-SSCP 解析では、新たな変異は検出されなかった。

考察

Bezzina ら⁹⁾の報告によると、日本人においてはハプロタイプ T (T-1418C) -T (T-1062C) 型が最も出現頻度が高く（約 3/4）、次いでハプロタイプ C (T-1418C) -C (T-1062C) 型の出現頻度が高く（約 1/4）になっている。そしてこのハプロタイプ C (T-1418C) -C (T-1062C) 型をホモで持つ場合、刺激伝導系に異常をきたす可能性を示唆している。

今回、我々の行った実験ではハプロタイプが判定できないため、健常者群で最も頻度の高かった C/C、T/T 型をそれぞれの Wild Type として解析した結果、SIDS 群と健常者群間の比較では、その組

み合わせにおける頻度で、ディプロタイプ C/C, T/C 型つまり, T-1062C 部位の 1 本に T→C への変異が生じている場合に, 統計学的有意差が認められた。

これらの結果から, ディプロタイプ C/C, T/C 型をもつプロモーターは, 転写因子の結合に何らかの影響を与え, その結果不完全な SCN5A 遺伝子の発現が生じ, 正常とは異なるナトリウムイオンチャンネルを合成している可能性がある。しかしながら, プロモーター領域内には別の変異部位も数カ所存在するため, 今後はさらに別の SNP についても解析を行い, プロモーター領域内全ての SNP で構成されるディプロタイプについて比較検討する予定である。

参考文献

1) Dhar MJ, Chen C, Rivolta I, et al.: Characterization of sodium channel alpha- and beta-subunits in rat and mouse cardiac myocytes. *Circulation*, 103: 1303-1310, 2001.

2) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al.: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 392: 293-296, 1998.

3) Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G, Loskot M, et al.: Challenges of diagnosis of long-QT syndrome in children. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 1168-1170, 2007.

4) Horie M, Itoh H: Disorders of cardiac repolarization -long QT and short QT syndromes-. *Circ J, Suppl A*: A50-A53, 2007.

5) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al.: Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm*, 2: 429-440, 2005.

6) Clancy CE, Wehrens XHT: Mutation-specific effects of lidocaine in Brugada syndrome. *Int J Cardiol*, 121: 249-252, 2007.

7) Koopmann TT, Beekman L, Alders M, et al.: Exclusion of multiple candidate genes and large genomic rearrangements in SCN5A in a Dutch Brugada syndrome cohort. *Heart Rhythm*, 4: 752-755, 2007.

8) Yang P, Kupersmidt S, Roden DM: Cloning and initial characterization of the human cardiac sodium channel (SCN5A) promoter. *Cardiovascular Research*, 61: 56-65, 2004.

9) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, et al.: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 113: 338-344, 2006.

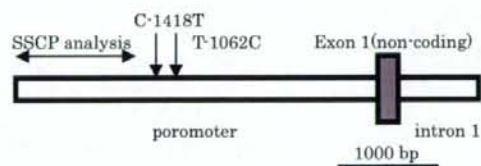


図1 SCN5A promoter region

表1 C-1418T and T-1062C diplotype result

Diplotype	健常群 (n=112)	SIDS群 (n=20)	OR (95%CI)	P value
C/C T/T	53	8		
C/C T/C	2	3	9.94 (1.43-68.98)	*0.007
C/T T/T	13	4	2.04 (0.53-7.82)	0.29
C/T T/C	26	4	1.02 (0.28-3.70)	0.98
C/T C/C	1	0	-	0.70
T/T T/T	2	0	-	0.58
T/T T/C	9	1	0.74 (0.08-6.51)	0.78
T/T C/C	6	0	-	0.34

* P < 0.01: Statistically significant

研究発表

1) 国内

中留真人、山本琢磨、磯部一郎、的場梁次：心臓
ナトリウムイオンチャネルコード遺伝子 (SCN5A)
プロモーター領域に存在する SNP 解析. DNA 多型
第17回学術集会（東京）抄録集 p9. 2008.

2) 海外

Tesshu Otagiri, Kazuki Kijima, Motoki Osawa,
Kuniaki Ishii, Naomasa Makita, Ryoji Matoba,
Kazuo Umetsu, Kiyoshi Hayasaka: Cardiac Ion
Channel Gene Mutations in Sudden Infant Death
Syndrome. *Pediatr Res*, 64(5):482-487, 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の病態解明のための組織バンク構築に関する倫理的研究」

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 平野慎也

研究要旨

乳児突然死症候群の病態解明のための組織バンク構築に関する倫理的研究を行うに当たり、特に乳児突然死症候群症例の組織検体の提供および研究の同意取得という点につき、既存の倫理指針等を参照し、1. 検体の保存・利用にあたっての“包括同意” 2. 他の機関等からの試料の提供（組織バンクへの提供） 3. 剖検の同意 の3点から検討した。乳児突然死症候群の資料保存・研究利用の倫理審査をおこなうための委員会の設置と整備がインフォームド・コンセントの問題整理と並行して行われることが不可欠であり、個人情報保護の規定、情報の公開（組織利用、研究等の同意説明に関するものも含む）の方法等とともに細微にわたり検討準備していく必要があることが確認できた。

A. 研究目的

乳児突然死症候群（SIDS）の病態解明のための組織提供、保存およびその利用（研究）にあたってはSIDS自体の特殊性、また研究をすすめていく上での個人情報の扱いについて十分に配慮されなければならない。その特殊性とはまず、それまでは全く元気であった、死亡など全く予測できない乳幼児の突然の死亡であり、それが故に保護者の動揺が大きく、さらにそのうえSIDSの診断のためには剖検が必要であることである。病態解明のための組織提供、保存およびその研究への利用にあたっては倫理的妥当性の確保、任意性の担保、善意の尊重、匿名性の確保（個人情報の保護）、研究の透明性を保証しなければならない。

組織バンクは、提供組織の保存とその利用（研究）がその機能の主な部分であるが、その構築にあたり倫理的な側面から検討する。特にSIDSとして死亡の診断がなされた乳幼児（代諾者）からの組織保護、提供、研究利用へのインフォームド・コンセントに関して検討する。

B. 研究方法

わが国での倫理指針等のインフォームド・コンセントに関する部分を参照し、確認整理した。人間を対象とする医学研究の倫理的原則であるヘルシンキ宣言の下、

- ・疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正）
- ・臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）
- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成17年6月29日一部改正）

「臨床研究に関する倫理指針」（改訂）についてのQ&A（平成20年12月26日版）を参照し、以下の3つの問題についてその関連箇所を抜粋し、考察した。

- 【1】検体の保存、利用にあたっての“包括同意”に関して
- 【2】他の機関等からの試料の提供（組織バンクへの提供）に関して
- 【3】剖検の同意に関して

C. 研究結果

【1】検体の保存、利用にあたっての“包括同意”の問題に関して

参照資料；

- ①疫学研究指針の見直しにあたり検討すべき事項（第4回疫学専門委員会平成18年12月27日）疫学研究に関する倫理指針 8. 包括同意の取得について
- ②ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ③「臨床研究に関する倫理指針」（改訂）についてのQ&A（平成20年12月26日版）

①疫学研究指針の見直しにあたり検討すべき事項 8. 包括同意の取得について（抜粋）

・資料の利用について、あらかじめ同意を取得し、将来実施される研究に用いることができることについて規定すべきか。

<事例・問題点>

○ 現段階ではどのような研究に利用されるかわからないが、将来的に他の研究に利用できるよう、あらかじめ「研究に利用する」程度の内容で同意を得て資料の提供を受け、保存しておきたい。

<現行>

○ 疫学研究指針では、研究対象者に対して研究の目的、意義及び方法、期間についてインフォームド・コンセントを得ることを規定している。
○ また、個人情報を取り扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定しなければならないと規定している。

<検討のポイント>

○ 疫学研究指針では、インフォームド・コンセントの簡略化若しくは免除について、一定の要件を定めて可能としている。また、過去に収集された資料（既存資料）を利用するにあたっては、当該資料の提供及び利用に関する研究対象者の同意を求めているが、同意を受けることが

できない場合は一定の要件を定めた上で可能としている。このように、必ずしも研究対象者の同意が得られない場合であっても、資料の利用が可能となるよう規定されているが、さらに、あらかじめ利用目的を特定しないで同意を得た上で資料が利用できるとする規定を設ける必要があるか。

○ 利用目的を明示しないまま得た同意に基づき、「同意が得られている」として資料を利用することに、社会からの是認を受けることは可能か。

<見直しの方向性>

疫学研究指針において（*）、既存資料を利用することについては、一定の配慮がなされていることから、現行どおりとする。

<改正案>

《Q&Aへの追加》

「入院時や手術時に、具体的研究内容を記載せずに『診療データ（or 摘出臓器・検体）を今後の研究に用いる場合があります』と説明して同意を得たとしても、特定の研究に当該データを用いることに対して同意を得たことにはならない」という旨のQ&Aを追加する。

↓

「疫学研究に関する倫理指針」についての Q&A（平成19年11月1日）

Q4-5 入院時や手術時に、具体的な研究内容を記載しないまま、「診療データや摘出した臓器、検体などを今後の研究に用いる場合があります」と説明し、同意を得た資料の研究に利用することは可能ですか。

A4-5 本指針では、研究対象者に対して、研究の目的、意義及び方法、期間についてインフォームド・コンセントを取得すること、また、個人情報を取扱う場合には、その利用の目的をできるかぎり特定しなければならないことを定めています。したがって、具体的な研究内容等を示さないまま、研究に利用する場合はたとえ説明して同意を得たとしても、特定の研究に当該データ等を用いることに対して同意を得たこ

とにはなりません。なお、本指針では、当該疫学研究が指針「第3 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」〈インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則〉に規定するすべての要件を満たすことについて、倫理審査委員会の承認を得て研究機関の長の許可を受けた場合に、インフォームド・コンセントの簡略化や免除、原則と異なる方法によることを可能としています。また、研究開始前に人体から採取された試料を利用する場合には、指針「第4 2 資料の保存等(2)」の要件に該当するときに限り、研究対象者から試料の利用に係る同意を受けることなく試料を利用することができます。

(*) 疫学研究に関する倫理指針平成19年8月16日全部改正)

第3 インフォームド・コンセント等

1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等

研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等は、原則として次に定めるところによる。ただし、疫学研究の方法及び内容、研究対象者の事情その他の理由により、これを行うことができない場合には、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けたときに限り、必要な範囲で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続を簡略化すること若しくは免除すること又は他の適切なインフォームド・コンセント等の方法を選択することができる。

〈インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則〉

倫理審査委員会は、インフォームド・コンセント等の方法について、簡略化若しくは免除を行い、又は原則と異なる方法によることを認めるときは、当該疫学研究が次のすべての要件を満たすよう留意すること。

① 当該疫学研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと。

② 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。

③ 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。

④ 適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること。

ア 研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること。

イ できるだけ早い時期に、研究対象者に事後的説明(集団に対するものも可)を与えること。

ウ 長期間にわたって継続的に資料が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、資料の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、社会へ周知される努力を払うこと。

⑤ 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること。

(1) 介入研究を行う場合

① 人体から採取された試料を用いる場合

ア 試料の採取が侵襲性を有する場合(採血の場合等をいう。以下同じ。)

文書により説明し文書により同意を受ける方法により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。

イ 試料の採取が侵襲性を有しない場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。この場合において、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、研究者等は、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならない。

② 人体から採取された試料を用いない場合

ア 個人単位で行う介入研究の場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。この場合において、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、研究者等は、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならない。

イ 集団単位で行う介入研究の場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。

<研究対象者となることを拒否した者に関する細則>

- 1 研究対象者となることを拒否した者については、個人情報は収集しないが、集計に当たっての母集団に加えることができるものである。
- 2 この場合の情報公開は、特に研究対象者が情報を得やすい形で行われることが必要である。

(2) 観察研究を行う場合

① 人体から採取された試料を用いる場合

ア 試料の採取が侵襲性を有する場合

文書により説明し文書により同意を受ける方法により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。

イ 試料の採取が侵襲性を有しない場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。この場合において、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、研究者等は、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならない。

② 人体から採取された試料を用いない場合

ア 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。

イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。

い。

<インフォームド・コンセントを受けない場合において、当該研究の実施について公開すべき事項に関する細則>

インフォームド・コンセントを受けない場合に、研究の実施について情報公開する場合は、以下の事項が含まれていること。なお、これらの事項については、研究計画書に記載すること。

- ・ 当該研究の意義、目的、方法
- ・ 研究機関名
- ・ 保有する個人情報に関して、第4の1(10)②、(11)①、(12)①又は(13)の①若しくは②の規定による求めに応じる手続(16)の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む)
- ・ 保有する個人情報に関して、第4の1(17)の規定による、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報
- ・ 第4の1(10)②の規定による利用目的の通知、(11)の規定による開示又は(14)の規定による理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由

2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合には、公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、当該研究対象者について疫学研究を実施することが必要不可欠であることについて、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けたときに限り、代諾者等(当該研究対象者の法定代理人等研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者をいう。)からインフォームド・コンセントを受けることができる。

<代諾者等からのインフォームド・コンセントに関する細則>

研究対象者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難であり、代諾者等からのインフォームド・コンセントによることができる場合及びその取扱いは、次のとおりとする。

- ① 研究対象者が認知症等により有効なインフォー