

200923015A

厚生労働科学研究費補助金

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 (2010) 年 3 月

研究代表者 戸苺 創

目 次

I. 総括研究報告書	戸 莉 創・・・1
乳幼児突然死症候群（SIDS）のガイドライン（資料1）	
乳幼児突然死症候群（SIDS）の診断の手引き（資料2）	
乳幼児突然死症例 問診・チェックリスト（資料3）	
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） （資料4）	
II. 分担研究報告書	
1.平成21年9月・10月発生の「ALTE症例」の前向き調査	市川光太郎・・・ 43
2.乳幼児突発性危急状態（ALTE）の定義に関する臨床医の意識調査	市川光太郎・・・ 53
3.乳幼児突然死症候群の発症に関する神経病理学的研究	高嶋幸男・・・ 68
4. 乳幼児突然死症候群(SIDS)の遺伝的因子に関する研究	成田正明・・・ 72
5.乳幼児突然死症候群（SIDS）と代謝異常の関連に関する研究	山口清次・・・ 76
6.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	中山雅弘・・・ 81
7.心臓ナトリウムイオンチャネルコード遺伝子（SCN5A）転写調節領域における ディプロタイプ解析	的場梁次・・・ 91
8.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	平野慎也・・・ 95
9.未熟児出生乳児の全身麻酔下手術の術後無呼吸の実態	中川 聡・・・ 103
10.初期研修医における乳幼児突然症候群の認知度	横田俊平・・・ 105

総括研究報告書

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」

総括研究報告書

研究代表者：

戸蒔 創 名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野教授

研究分担者：

高嶋幸男 国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科
小児神経学教授

中山雅弘 大阪府立母子総合保健医療センター検査科 主任部長
の場梁次 大阪大学大学院医学系研究科法医学教室 教授
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

成田正明 三重大学大学院医学系研究科発生再生医学 教授
山口清次 島根大学医学部小児科・小児科学・先天代謝異常 教授
市川光太郎 北九州市八幡病院救命救急センター 院長
中川 聡 国立成育医療センター手術集中治療部 医長
平野慎也 大阪府立母子総合保健医療センター新生児科 副部長

研究協力者：

加藤稲子 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野
小保内俊雅 多摩北部医療センター
小沢愉理 東邦大学医学部新生児科
伊藤雅之 国立精神・神経センター神経研究所
木本哲人 大阪府立母子総合保健医療センター検査科
松岡圭子 大阪府立母子総合保健医療センター検査科
桑江優子 大阪府立母子総合保健医療センター検査科
中留真人 藤田保健衛生大学医学部法医学講座
岩崎志穂 横浜市立大学医学部
長谷川有紀 島根大学医学部小児科

研究要旨

SIDS(乳幼児突然死症候群)の発症率軽減は、「すこやか親子 21」の中でも取り上げられ、我が国が進める乳幼児の障害の予防、健康の保持増進対策の重要課題のひとつと位置付けられている。本研究事業においては SIDS 発症率の軽減を目指して SIDS 死亡例での神経病理組織学的検討および遺伝子的検討、関連疾患との鑑別法の検討などから、SIDS の病態解明についての検討を行った。また平成 19 年度の厚生労働科学研究により作成され、全国の小児医療施設、救急医療施設、病理部門、法医学教室に配布された「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き」および「乳幼児突然死症例問診・チェックリスト」の活用により全国レベルでの統一した診断を行える体制作りを目指す。これにより標準化された診断基準に基づいた SIDS 症例の組織バンクを構築することが可能となる。今回の研究事業においては病理組織学的、生理学的検討から SIDS の病態解明を目指すとともに、大阪府をモデル地域とした組織バンク構想についても検討した。また代謝疾患など他疾患との鑑別法、および低出生体重児では全身麻酔後に無呼吸を呈することが知られているため、低出生体重児の全身麻酔後の desaturation を検討することで無呼吸の病態について検討し、さらには SIDS 診断においては解剖が必須であることなどについて医療者向けの普及啓発の必要性の検討なども含めて研究を実施した。

乳幼児突然死症候群について、神経病理組織学的、呼吸生理学的研究からその病態に迫り、SIDS のリスク因子、病態を解明し、モニタリングシステムを用いて発症予防について検討することで SIDS の発症率の軽減、乳児死亡率の減少が期待される。また組織バンクの構築により将来的にも継続可能な病態解明のためのシステム構築が可能であると期待される。組織バンクの構築にあたっては倫理的、法的問題に対する検討が必須である。組織バンク構築および研究利用の倫理審査を行うための委員会の設置などについても検討を行った。さらには SIDS 診断のための解剖の必要性などを社会的のみならず、医療者向けにも普及啓発する方法をも検討することで、「健やか親子 21」が目指す SIDS の普及啓発活動および発症率の軽減の一助となると考えられる。

乳幼児突発性危急事態(Apparent Life Threatening Event: ALTE)の定義は平成8年に厚生労働科学研究による定義改訂によりなされたものであるが、昨今の国際的な情勢にあわせて修正の必要性が認識されている。本年度の研究において ALTE について全国の小児医療施設、救急医療施設に対してアンケート調査を行った結果、ALTE の定義の理解に混乱が生じている実態が判明した。今後はこれをもとに定義改訂についても検討していく予定である。

A. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の定義

我が国の厚生省研究班でこれまで設定してきた乳幼児突然死症候群 (SIDS) の定義は、疾患概念として定着している米国の定義を参考にしながらも我が国の事情に合わせて改訂してきた経緯がある。昭和 57 年 (1982 年) の厚生省研究班で作成された乳幼児突然死症候群 (SIDS) の広義と狭義の定義は、一般国民のみならず臨床医師の間でも剖検の必要性に対する理解が少なく、剖検率が極めて低い我が国の実情を勘案しての、そして疾患としての啓発を意識しての我が国独特の定義であった (広義の定義：それまでの健康状態および既往歴から、その死亡が予測できなかった乳幼児に突然の死をもたらした症候群、狭義の定義：それまでの健康状態および既往歴から、その死亡が予測できず、しかも剖検によってもその原因が不詳である乳幼児に突然の死をもたらした症候群)。しかし、国際的な信頼評価は得られる訳もなく、後に解剖率が挙げた折での改訂をも念頭に置いての採用であった。その後、米国が 1989 年に定義の改訂を行ったのに続いて、我が国の厚生省研究班は定義の改訂を行った (定義：それまでの健康状態および既往歴から、その死亡が予測できず、しかも死亡状況および剖検によってもその原因が不詳である乳幼児に突然の死をもたらした症候群)。すでに解剖が義務づけられていた米国は「1 歳未満」、「死亡状況調査の義務づけ」の二点を改訂したのであるが、我

が国の定義の改訂のポイントは、これまでの広義および狭義の定義を廃し、解剖を義務づけた点であった。ただし、一般医学界、一般国民に解剖に対する理解がいまだ浸透していなかったことから、この平成 8 年の改訂時にも「やむを得ず解剖されなかった場合で乳幼児突然死症候群 (SIDS) の可能性が高い場合は『乳幼児突然死症候群 (SIDS) の疑い』とすること」が推奨されたのである。この時の研究班でも、後日、乳幼児突然死症候群 (SIDS) が疾患として定着されるようになった時点では定義の改訂を行ってこの付帯文を削除するべきであることが申し合わされている。ただし、この「乳幼児突然死症候群 (SIDS) の疑い」なる表現が、死亡診断書 (検案書) で一部乱用されるところとなったのは遺憾と言わざるを得ない。解剖もされないまま安易に「乳幼児突然死症候群 (SIDS) の疑い」が死亡診断書に使用されたのである。しかし、解剖率の低い当時としては、この診断名なくしては、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の名称すら挙げてこなかったことと思われる。平成 17 年の定義の改訂では、「乳幼児突然死症候群 (SIDS) の疑い」なる表現をしないよう明言することとなったことで、これまでの疾患名の定着化という役割を終えた定義であったと言える (定義：それまでの健康状態および既往歴から、その死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されな

い、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群)。またこの定義の改訂では SIDS の診断のため「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン」も作成された(資料1)。

B. 異状死における解剖による診断

乳幼児突然死症候群(SIDS)が、それまで全く予期できない突然の死である以上、「異状死」に分類される(「不審死」は俗称として用いられる)。少なくとも解剖しなければその死因の究明が不可能であることは明白である。解剖は、病態解明のために行うものではなく、約8割と言われる家庭内での発症例でその診断のために行うものである。多くの事例で、本疾患を経験すると家族は自責の念にかられることから家族を救う必要がある。事実、日本 SIDS 家族の会の会員を対象とした調査でも、非解剖の家族の多くが解剖をしてもらおうべきであったという気持ちを抱いていることがアンケート調査で判明している。このことを一般臨床医師は常に心に留め置く必要がある。

本来、我が国では、異状死は全て解剖検査を受けねばならない法律になっている。医師法第20条では、たとえ主治医でも、受診後24時間以内に死亡した場合でなければ死亡診断書(検案書)を検案なくして作成してはならないことになっている(医師法20条:医師は、自ら診察しないで治療をし、若しくは診断書若しくは処方箋を交付し、自ら出産に立ち会わないで出

生証明書若しくは死産証書を交付し、又は自ら検案をしないで検案書を交付してはならない。但し、診察中の患者が受診後24時間以内に死亡した場合に交付する死亡診断書については、この限りでない)。また、医師法第21条では、検案して異状があると認めたら24時間以内に所轄警察署へ届けなければならないのである(医師法21条:医師は、死体又は妊娠4ヶ月以上の死産児を検案して異状があると認めるときは、24時間以内に所轄警察署に届け出なければならない)。本来、異状死体は、その地域内における伝染病、中毒又は災害による可能性もあり、監察医に検案、解剖を強制的にさせることができるのである。然るに、「異状死」の定義が曖昧で、担当した臨床医が「異状な死」と診断しなければ解剖をしなくても良いことになる。現在、法医学会を中心にこの「異状死」の定義に関する再検討が行われており、原因不明の突然死である以上、今後、乳幼児突然死症候群(SIDS)に該当するような事例は全例解剖が義務づけられるものと期待されている。

我が国で実施されている異状死に対する解剖は、法理解剖として司法解剖、行政解剖、承諾解剖の三種類、これに病理解剖が加えられる。資料2に平成18年度の厚労省 SIDS 研究班(主任研究者:戸苺 創)で発表された、乳幼児の突然死に対する解剖施行の流れ図を示した。心肺停止状態で発見された児が救急病院(部)へ搬入された場合、まず蘇生、死亡確認、死因究

明などが行われ、原因不明の乳幼児の突然死と臨床医が判断した場合は、異状死として警察へ届けることになる。警察により検視が行われ、異状死か病死かの判断がなされ、前者の「異状死」と判断された場合は法医解剖が施行される。この場合、殺人などの犯罪の可能性が明らかでない限り、前述の法医解剖の中では行政解剖が最も適当である。ただし、行政解剖は日本のどの地域でも可能ではなく、一部承諾解剖がなされているのが現状である。

検視の結果、後者の「病死」と判断された場合は、その病院あるいは他院にての病理解剖が推奨される。それは仮に病死と判断されても、解剖無くして死因を確定することが不可能であるからに他ならない。つまり、この時点で万が一解剖がなされなければ、死亡診断書の死因は「12. 不詳」とする。

一方、自宅などの現場で乳幼児が心肺停止状態で発見された場合、すでに死亡している可能性が高い場合、連絡を受けた臨床医あるいは警察医が死亡確認の上、死因の究明を行うことがあるが、原因不明と判断された場合には、救急病院（部）心肺停止状態で搬入された場合と同様、異状死として警察による検視が実施されることになる。ただし、この時点で、何らかの理由で警察に届けることなく、解剖されることもない場合（本来はあってはならない）は、死体検案書の死因は「12. 不詳」となる。

入院中の病院内で、乳幼児が突然の心肺停止状態で発見された場合、蘇生、

死亡確認、死因究明が行われるが、臨床医により死因は不明であるが病死と判断されればその病院あるいは他院での病理解剖が実施される。稀には、全く予期されていなかった場合で、臨床医が異状死と判断した場合には、たとえ病院であっても警察に届け出て検視を受けることとなる。ただし、病院内発生の場合、現実には遭遇した臨床医が異状死か病死かの判断に窮することがあり、このような事例を対象として、厚労省指導による病理、法医、臨床医の三者による合同検証システム（モデル事業）が展開されている。いずれにせよ、病院内発症の乳幼児突然死症候群（SIDS）は、その責任を巡って高率に訴訟に発展する事実があり、しっかりとした検証が必至である。また、異状死として警察に届ける場合、さらには法医あるいは病理により解剖が実施されるにあたっては、乳幼児突然死症候群（SIDS）問診チェックリスト（資料3）の活用が推奨されている。

C. 解剖による SIDS の診断分類

日本 SIDS 学会の諮問機関である「診断基準検討委員会」が平成 18 年 9 月にまとめ、平成 18 年度の厚労省 SIDS 研究班（主任研究者：戸苺 創）で公表された、「解剖による乳幼児突然死症候群（SIDS）の診断分類」を資料 2 に示した。主として、法医、病理医、さらには救急病院（部）で実際に乳幼児の突然死に遭遇する専門家を対象に作られたものがある。日本 SIDS 学会

の診断基準検討委員会が作成した「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断のための手引き 改訂第2版」を資料4に示した。これらの詳細は日本SIDS学会のホームページから参照できる

(<http://plaza.umin.ac.jp/sids/>)。これと、「乳幼児突然死症候群 (SIDS)に関するガイドライン」

(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0418-1.html>) および「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き」

(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken06/index.html>) と併せて参照することで、乳幼児突然死症候群(SIDS)の総てが理解できるようになっている。

昨年度までの研究班では、上記ガイドラインと診断基準をまとめるとともに、乳幼児の突然死に遭遇した医師に対して、判り易いフローチャート図を作成した。さらに裏面には、担当医が書き込めるチェックリストを添付し、解剖医へ提出することで、より精度の高い解剖が実施されるものと思われる。また、これを全国医療機関に配布し、広く啓発していくことで、本疾患に対する理解が得られるものと期待される。

乳幼児突然死症候群 (SIDS)の診断分類の最大の特徴は、解剖されなかった例は「IVb. 分類不明 (剖検非施行例)」としており、「乳幼児突然死症候群 (SIDS)の疑い」などという曖昧な診断名を用いないことにある。勿論、これはあくまで法医、病理など専門家による医学的な診断分類であり、解剖

されていない場合死体検案書ならびに死亡診断書の上での死因は「12. 不詳」となることはすでに述べた。その上で、乳幼児の突然死は、「I. 乳幼児突然死症候群 (SIDS)」、「II. 既知の疾患による病死」、「III. 外因死」、「IV. 分類不能」の四つに別けられる。

解剖で異常を認めないか、生命に危機を及ぼす肉眼的所見を認めない、あるいは軽微な所見を認めるものの死因とは断定できない場合にのみ、典型的SIDS (分類はIa) とし、無視はできないものの死因とは断定できない病変を認める場合に非典型的SIDS (分類はIb) としている。急死を説明しうる基礎疾患を証明できる場合は病死 (分類はII) であり、剖検において外因の根拠が示されるものが外因死 (分類はIII) である。死亡状況調査や剖検を含む様々な検討でも、病死と外因死の鑑別ができない場合は、分類不能 (分類はIVa) となるが、剖検が施行されないために分類ができない場合 (分類はIVb) と区別されている。この分類不能 (分類IV) は、死亡状況調査をどの程度重視するか、何をもってして外因死の根拠とするかにより、解剖医により意見が分かれるところであるが、少なくとも外因死 (分類III) の診断にはその根拠が必須であることから、安易な分類Iが減ることと同時に、安易な分類IIIも減り、分類IV (特にIVa) の増えることが予想される。

D. SIDSの病態

乳幼児突然死症候群 (SIDS)は、除

外診断的診断ではなく、睡眠中に発症すること、2から3ヶ月にピークを持つこと、男児にやや多いこと、などの特徴を持つ一疾患である。その発症は誰の責任でもないが、多くのリスク因子が判明している以上、また原因がまだわからない以上、それらのリスク因子を避けることが本疾患を予防する唯一の手段である。

これまでの SIDS 研究班において、エビデンスに基づいた病態に関する種々の検討が行われてきた。図 1 に、これらのエビデンスを元に構築した病態仮説を提示する。乳幼児突然死症候群 (SIDS) を発生する児はすでにそのリスクを持って出生しており、最近では我が国でそのリスク児の頻度は大凡 5000 人に一人である。その児では皮質での覚醒機能が欠如しており、同時に潜在性閉塞性無呼吸が多い特徴を持つ。このような児に、何か呼吸抑制を惹起するような事象 (EVENT) が加わり呼吸抑制が発生すると、右側に示した正常児 (5000 人中の 4999 人) では容易に覚醒が起こりその呼吸抑制を回避できるのに対して、この乳幼児突然死症候群 (SIDS) リスク児では皮質での覚醒が起こらず呼吸抑制から回避できないため、乳幼児突然死症候群 (SIDS) を発症するというものである。この EVENT には、うつ伏せ寝、人工乳保育、喫煙環境、感染症、その他種々のものが想定される。ごく稀には、この EVENT に遭遇しない乳幼児突然死症候群 (SIDS) リスク児がいて、そのまま正常発育するかもしれない

(図では破線で示した)。この場合、理論的にはリスク児の頻度はもう少し高くなるが、恐らくは発育の過程で EVENT を避けて成長することはあり得ず、やはりリスク児の頻度は乳幼児突然死症候群 (SIDS) 発症児の頻度に近いものと考えられる。因に、うつ伏せ寝で顔を真下にして発見された児の場合、特別な環境 (ビニールシートに顔面が覆われているとか、ベッドの柵に挟み込まれているなど) が無い限り、うつ伏せ寝そのものが EVENT として働き、3999 人は真下を向いたまま呼吸を続けるか、呼吸抑制が来た場合には顔を横に向けて回避することができるものの、残り 1 人のリスク児だけが呼吸抑制を回避できず、何ら苦しむことなく死に至ると考えるのである。この場合の呼吸抑制は、呼吸中枢レベルでの呼吸抑制を示し、必ずしも気道閉塞を意味しない。ただし、物理的な気道閉塞であってもよいが、回避され得る環境であれば、つまり、普通の睡眠環境であった場合であれば、乳幼児突然死症候群 (SIDS) リスク児であったために回避できず死亡に至ったと理解される。

本来、出生間際の胎児ではすでに呼吸運動が完成しているが強力に抑制されており、出生とともにその抑制が一気に外れて第一呼吸の開始が起こる。しばらくは、呼吸中枢の活性化で呼吸が持続するが、皮質血流の増加とともに、皮質での覚醒反応が確立されていく。同時に睡眠パターンが確立していくと、その睡眠中の皮質での覚醒

反応の発達が不可欠となる。正常な新生児や乳児では、睡眠中に何らかの呼吸抑制が発生しても、この皮質での覚醒反応のおかげで危険を回避している。しかし、乳幼児突然死症候群 (SIDS) リスク児では、何らかの原因で、生後のこの皮質での覚醒反応の発達が遅延していると考えられ、ここに SIDS リスク児だけにリスク期間ができるものと考えられる。このリスク期間の間に呼吸抑制の EVENT が負荷された時、その呼吸抑制から皮質での覚醒が無いために EVENT から回避ができず、呼吸停止の遷延がおこって死亡するものと考えられる。この場合、回避反応が欠如しているため苦しむことが無いことになるが、多くの乳幼児突然死症候群 (SIDS) でもがき苦しんだ証拠が無いことが報告されていることと一致する。過去に Hunt らが提唱した覚醒反応異常仮説と最も異なる点は、皮質での覚醒欠如の証拠があることと、リスク児に対する EVENT 負荷という概念の部分である。

これまで、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発症仮説には枚挙に暇がないと言われ、その数 100 とも 200 とも言われる。しかし、これまでの研究班における多義に亘る多角的な研究結果は、本疾患の病態生理を比較的明確に浮き挙がらせてきた。即ち、これまで挙がって来た種々の要因は、出生前の覚醒反応の発達遅延の要因と、出生後の呼吸抑制の要因に別けられる。中にはいずれの要因か判別に苦慮する場合もあるが、その多くは後者の呼吸

抑制の要因に関与しているものと推察される。前者はまさに原因に近いものの、後者はその殆どが要因にすぎず原因ではないことを認知すべきである。原因が定かでない以上、せめて要因を取り除く運動が効果を出すものと思われる。そこにキャンペーンの意義があるが、キャンペーンの内容は要因排除にあるだけに、時代とともに環境が代わるため変遷しても不思議でない。さらに重要なことは、キャンペーンにより、本疾患の存在を知ること自体が、最大の効果を産み出す可能性があることである。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関する診断基準の啓発普及により、解剖がなされなかつたり、解剖がなされても尚判然としないことから、「不詳」なる診断名が増える可能性は否定できない。今後は乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発症率のみならず、「不詳」の頻度にも注意が必要である。しかし、乳幼児突然死症候群 (SIDS) なる診断名がより正確に付されることがより重要であり、見かけ上の低下はある程度容認されるべきと考えている。

E. 本年度の研究成果

本年度の研究として SIDS の病態解明を目的とした神経病理学的検討、遺伝的検討、呼吸生理学的検討を行った。また代謝性疾患など鑑別すべき疾患についてその頻度あるいは鑑別方法の検討などを行った。また SIDS 関連疾患と考えられる乳幼児突発性危急事態: ALTE (Apparent Life Threatening Event)

について全国の救急医療現場を対象にアンケートによる現状調査を行った結果、臨床現場での ALTE の定義の理解に混乱が生じていることが判明した。また、医学部学生・研修医を対象としたアンケート調査を実施した結果、SIDS という疾患名は知っていても診断方法・リスク因子などの理解にはばらつきがあり、SIDS の医療者向けの啓発に必要性があることが示唆された。

神経病理組織学的検討としてモノアミンの上位調節の指標となる monoamine oxidase A (MAOA) および monoamine oxidase B (MAOB) を発達免疫組織学的に検討した結果、MAOA は新生児期から乳児期に増強していたが、SIDS では低下傾向を示していた。MAOB 陽性グリアは SIDS でも増加傾向にあり、脳幹グリオースとカテコラミン・セロトニン減少の関連が示唆された。これらの所見は突然死の発生と関連深く、脳幹グリオースをきたす機序として脳低灌流が考えられるが、今後は発症要因について検討していく必要があると思われた。

SIDS の遺伝的危険因子としてセロトントランスポーター(5HTT)遺伝子多型を報告した。このことは呼吸調節に関連する神経伝達物質であるセロトニンが SIDS 発症に関与していることを示唆している。今回は *in vitro* でのセロトントランスポーター(5HTT)遺伝子プロモーター領域のアリルによる転写活性違いについての文献的考察および検討を行った。*in vitro* でも L アリルや XL アリルで転写活性が増加し、下流遺伝子(5HTT)の発現が増加すれば、細胞外セロトニンが細胞

内に取り込まれる働きがより活発になり、すなわち、細胞外セロトニンが減り SIDS が発症するという発症機序が考えられることになり、従来のセロトニン説を論理的に説明できることになり有意義であると思われる。

ナトリウムイオンチャンネルは神経・筋などの興奮性細胞の細胞膜に存在し、ヒトナトリウムイオンチャン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ンネル病の原因遺伝子であることが判明している。SCN5A 蛋白発現に関与する転写調節領域に存在する6か所の SNP について SIDS を含む原因不明の突然死との関連を検討した。その結果、ディプロタイプ D (Dip.D):CTG-TC/CCG-TC 型が突然死症例において有意に発現頻度が高かった。このことから転写調節領域内のディプロタイプが、明らかな異常所見のない原因不明の突然死の遺伝子診断マーカーとして利用でき可能性も示唆された。

呼吸生理学的には低出生体重児における無呼吸について検討した。未熟児出生の乳児では、全身麻酔後に無呼吸を呈しうることが知られている。全身麻酔下で眼科手術を受けた未熟児出生乳児において、術後の desaturation と徐脈、無呼吸の実態について検討した。術後の desaturation を観察した時期は、受胎後 42 週から 72 週に及んだ。未熟児出生乳児では、受胎後 50 週前後を経過した時期でも desaturation を呈しうることが明らかになった。この desaturation が無呼吸を伴うものかどうかについては今後の検討を要すると思われた。

SIDS されている症例の中に、特定の先天代謝異常症をもつ児の存在が報告されている。海外では中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症の関与が報告され、診タンデムマス分析を用いた新生児スクリーニングによる早期診断が注目されている。今回、SIDS を含む小児突然死と代謝異常症との関連を明らかにするため、SIDS 様症状で発症した症例の代謝プロフィールの特徴と日本での MCAD 欠損症について検討した。SIDS 様症状で発症した症例の 10%に脂肪酸代謝異常症を疑う症例が発見された。SIDS 様症状を示した小児においては代謝異常の観点からも検索を進めていく必要があり、代謝異常症についての十分な検索を行う体制作りが必要と思われた。

SIDS 研究の組織バンク設立に関しては、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の協力のもとに地域組織バンクの構築を検討した。大阪府下地域バンクの条件として、大阪府監察医事務所内に倫理委員会設置のための協議会を持った。また大阪大学法医学教室と大阪府立母子総合医療センターで地域バンクの設立条件について討議した。モデル事業として、法医症例のセンターを大阪府監察医事務所(法医バンク)、病理症例のセンターを大阪府立母子保健総合医療センター検査科(病理バンク)に設置することを検討している。

SIDS 病態解明のための組織バンク構築に関する倫理的研究として、乳幼児突然死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、現存の倫理指針等を参照し、剖検および検体の保存、利用についての同意説明文書に記載すべき内容について検討した。また組織バンク構築および研究利用の倫理審査を行うための委員会の設置と整備も不可欠である。大阪府下におけるネットワーク型組織バンクモデル構築に際して検討していく予定である。

ALTE の定義について、日本小児救急医学会会員を対象として、どの定義を使用しているか、どのような定義が良いと考えているかについて調査を行った。1995年の厚生労働省研究班版を使用しているとの回答が最も多かったが、NIH の定義、Pediatrics に掲載された定義を使用しているとの回答もあった。ALTE の定義として望ましいのは厚生労働省版が最も多かったが、NIH 版および Pediatrics 版との関連から、年齢、基礎疾患の有無、原因についての検討が必要と思われた。今後、ALTE の診断を明確にするために、定義の改訂が望ましいと思われた。

SIDS の診断には現場の医師が正しい知識を有することが必要である。今回は医療者向けの SIDS 教育がどの時点でどのくらい浸透しているかを調査する目的で救急医療の研修を終了した2年目の初期研修医を対象にアンケートを行った。その結果、SIDS の疾患名は 100%が知っていたが、頻度や好発年齢などについて知っていたのは3-5 割程度であった。また診断に解剖が必要であることを認識していたのは全体の 1.5 割であった。昨年度の研修医に対するアンケート結果と比較して知識の改善は認められる、今の

課題と思われた。

F. 今後の研究の課題

平成17年4月に厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)により「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン」が公表された(主任研究者:坂上正道)。さらにこのガイドラインの普及をめざして平成18年11月に厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)により「診断フローチャート」「問診・チェックリスト」を含む「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き」を公表された(主任研究者:戸荻 創)。また日本SIDS学会による解剖者のための診断基準も改訂がなされたことで、我が国における乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断精度の向上が諮られることとなった。そこで、新しい診断基準によって診断された乳幼児突然死症候群(SIDS)における科学的根拠に基づいた病態解明ならびに予防法開発に向けた具体的な研究が必要となってきた。本研究事業においては、睡眠呼吸生理学的研究、病理組織学的研究などの病態に迫る研究に加え、標準化された診断基準に基づいたSIDS 症例の組織バンクを構築することにより将来的にも統一された基盤での病態解明を目指したシステム構築を検討する。特に大阪府をパイロット地域として、の大阪府監察医事務所、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を中心としたバンク構築について検討していく。

病態および予防法、社会的啓発については、SIDS症例の剖検例における病理組織学的研究、遺伝的因子の研究、

無呼吸を呈する新生児や乳児における呼吸循環モニタリングシステムを利用した乳児無呼吸の病態解明によるSIDS・ALTE発症予防に関する研究、さらにはSIDS病態解明および診断のための解剖の必要性などの社会的な普及啓発の方法の検討なども視野に入れた研究を実施する。

乳幼児突然死症候群と並び乳幼児突発性危急事態(Apparent Life Threatening Event: ALTE)は死には至らないものの健康な乳幼児に突然発症する無呼吸、チアノーゼ、顔面蒼白などの緊急事態である。現在の定義は平成8年に厚生労働科学研究班による定義改訂によりなされたものであるが、昨今の国際的な情勢にあわせて定義のさらなる修正の必要が認識されている。昨年度および本年度に行ったALTEの実態調査に基づいて、今後はALTEの定義をどのように改訂するかについて検討する必要がある。

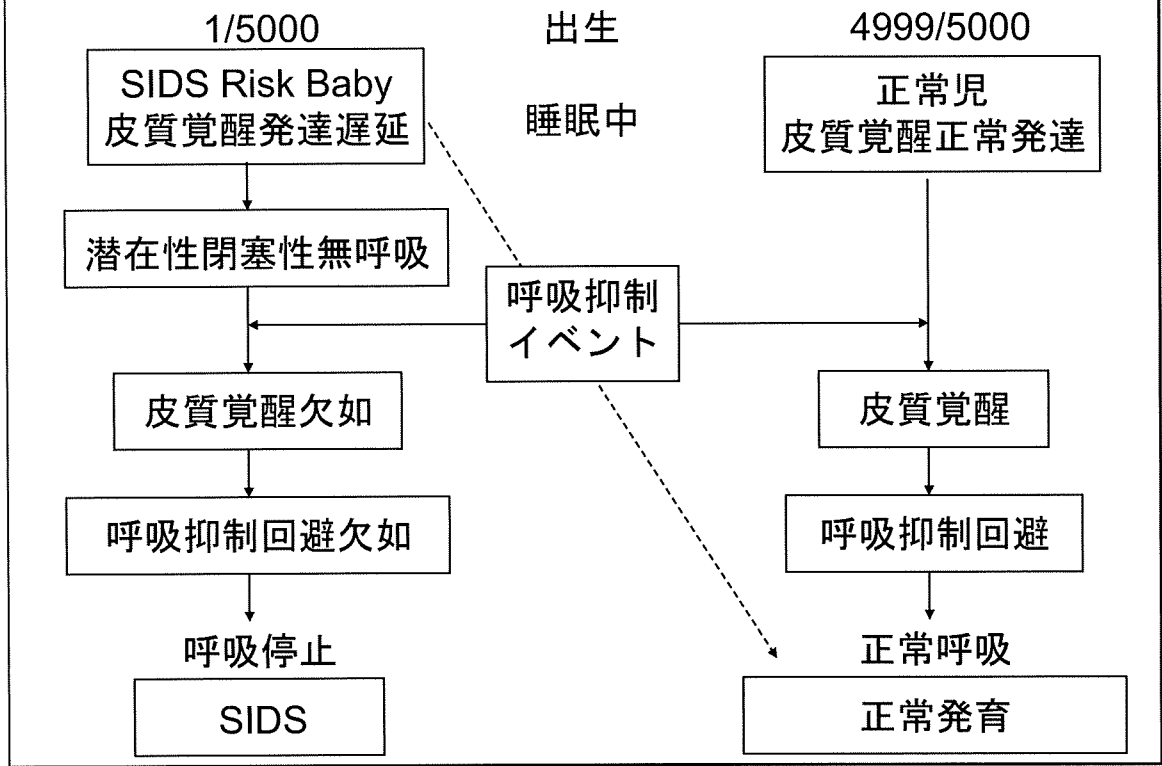
資料1:「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン」平成17年度厚生労働科学研究(主任研究者:坂上正道)

資料2:「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き

資料3:乳幼児突然死症例 問診・チェックリスト

資料4:「乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版」

図1 SIDS発症機序（覚醒反応遅延仮説）



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)

乳幼児突然死症候群(SIDS: Sudden Infant Death Syndrome)は、それまで元気な乳幼児が、主として睡眠中に突然死亡状態で発見され、原則として 1 歳未満の乳児に起こる。日本での発症頻度はおおよそ出生 4000 人にひとりと推定され、生後 2 カ月から 6 カ月に多く、稀には 1 歳以上で発症することがある。従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げている。原因に関しては、睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在、等々種々のものが考えられているが、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と予防法の確立にむけた研究がなされている。これまで、我が国では本疾患に対する認識が浅く、解剖率が必ずしも高くないことから、厚生省研究班(現厚生労働省研究班)は昭和 57 年に「広義と狭義の定義」を作成して疾患の認識の普及に努めた。平成 8 年の報告では、解剖されなかった例には「乳幼児突然死症候群(SIDS)の疑い」という定義を用いて来た。しかし、平成 7 年から ICD-10 の採用により乳幼児突然死症候群(SIDS)が独立して統計処理されるようになって、人口動態統計の 0 歳の死因順位では第 3 位に掲載されるようになり、疾患の重要性が認識されるようになった。この間、我が国では乳幼児突然死症候群(SIDS)、窒息、虐待の診断を巡る混乱が生じ、社会的混乱を招く所となり、平成 14 年来の研究班では、国際的に討議されつつある定義も参照して、我が国における SIDS に関するガイドラインを作成することになった。

I 乳幼児突然死症候群(SIDS)の定義:

(Sudden Infant Death Syndrome: SIDS):

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

II 診断に際しての留意事項:

- 1) 諸外国で行われている研究も考慮し、乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は原則として新生児期を含めて1歳未満とするが、1歳を超える場合でも年齢以外の定義をみたまつ場合に限り乳幼児突然死症候群(SIDS)とする。*
- 2) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検に基づいて行い、解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、死因の分類が不可能であり、従って、死亡診断書(死体検案書)の分類上は「12.不詳」とする。
- 3) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断の為には、乳幼児突然死症候群 (SIDS)以外の乳幼児に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別診断が必要である。
- 4) 外因死の診断には死亡現場の状況および法医学的な証拠を必要とする。外因死の中でも窒息死と診断するためには、体位に関係なく、ベッドの隙間や柵に挟み込まれるなどで頭部が拘束状態となり回避出来なくなっている、などの直接死因を説明する睡眠時の物理的状況が必要であり、通常使用している寝具で単にうつぶせという所見だけでは診断されない。また、虐待や殺人などによる意図的な窒息死はSIDSとの鑑別が困難な場合があり、慎重に診断する必要がある。

* 諸外国では生後7日以上(あるいは1ヵ月以上)で生後9ヵ月未満の乳幼児突然死症候群(SIDS)とそれ以外の年齢の乳幼児突然死症候群(SIDS)とを区別して考える場合があるが、これはより典型的な乳幼児突然死症候群(SIDS)を集積して原因を解明することを目的とした研究推進のための分類である。

付記:少数意見として、高津光洋分担研究者より、乳幼児突然死症候群(SIDS)は疾患とすべきではない、及び本ガイドラインに窒息死と診断するための説明を記載すべきではない旨の意見があった。その提言は文部科学研究費研究成果報告書に記載されている。

今後の課題と提言:

乳幼児突然死症候群 (SIDS)を正しく診断するための取り組みについて:

- 1) 全国の小児医療の臨床現場で、乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する知識の啓発と普及を行い、死因が明らかでない予期せぬ突然死を解剖検査なくして乳幼児突然死症候群 (SIDS)と診断せず、警察への届け出と解剖の必要性を

家族に十分説明するように周知徹底する必要がある(小児救急医療を含む小児医療の臨床現場への適切なパンフレットの作成、配布が望ましい)。

- 2) 警察・警察医の死亡状況調査のためのプロトコール作成と普及および死体検案講習会の開催など、死体検案体制を早急に整える必要がある。
- 3) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)と窒息などの外因死との鑑別は、解剖所見のみでは困難な場合があり、病歴、生前の健康状態、状況証拠などを総合的に検討する必要があるところから、小児科医、病理医、法医の間で諸検査、解剖精度、死因診断などについて共通の認識のもとに行われることが望まれる。
- 4) 乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク因子に関しては、時代とともに変わることが報告されており、我が国においても解剖された乳幼児突然死症候群(SIDS)を対象として、死亡児の病歴、発育、生前の健康状態、などに関して聞き取り調査を継続的に実施することでリスク因子を把握し、広くキャンペーンを展開し発症を軽減する必要がある。
- 5) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態解明および予防法の確立に関する研究を進め、呼吸循環系の異常を早期に発見するためのモニタリングシステムの開発などを検討する必要がある。

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する研究、その他の取り組みについて:

- 6) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態を究明するために、運営の倫理基準を定めて症例登録システムあるいは解剖で得られた臓器を集積する tissue bank システムの構築を検討する必要がある。
- 7) 死亡診断書(死体検案書)の分類上、「12.不詳」と記載された場合、およびその後正確な死因が確定した場合には、不備照会ならびに記載事項訂正手続きが迅速に遂行される必要がある。
- 8) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)で児を失った家族、特に母親に対する精神的なサポートの重要性の社会的認知を高め、そのサポートを行っていくことが重要である。
- 9) 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。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断の手引き

乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン

厚生労働省SIDS研究班 (平成19年4月)

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0418-1.html>

定義

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

疾患概念

主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2か月から6か月に多く、稀には1歳以上で発症することがある。

診断

乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検および死亡状況調査に基づいて行う。やむをえず解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、診断が不可能である。従って、死亡診断書(死体検案書)の死因分類は「12.不詳」とする。

解剖

異状死と判断されたら検視ののち法医解剖(主として行政解剖)あるいは病理解剖を行う(フローチャート図)。

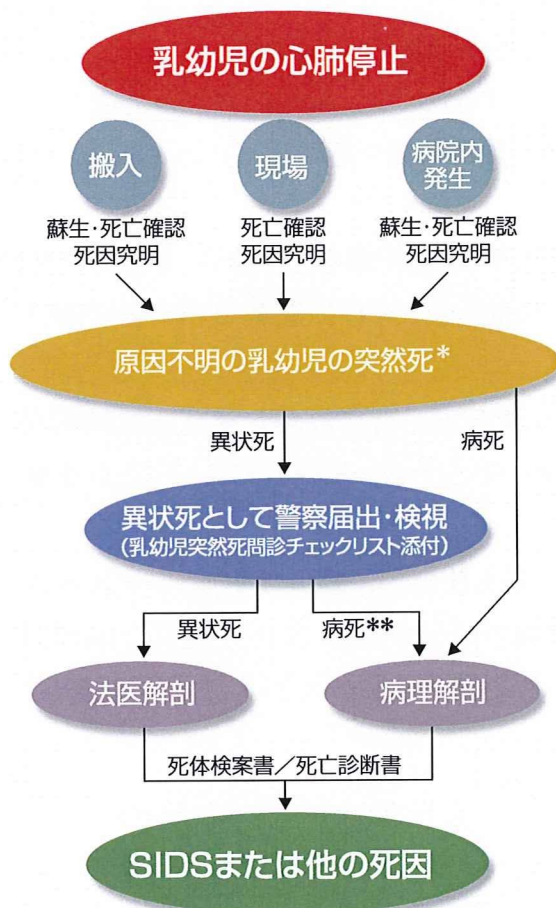
鑑別診断

乳幼児突然死症候群(SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断のためには、乳幼児突然死症候群(SIDS)以外に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別が必要である。診断分類は日本SIDS学会の分類を参照する(表)。

問診チェックリスト

乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断に際しては「問診・チェックリスト」を死亡状況調査に活用する。

▶ 診断フローチャート図 ◀



*急死を説明しうる基礎疾患が存在する場合や明らかな外因死を除く

**解剖がなされない場合は診断が不可能であり、死因は「12.不詳」とする

解剖による診断分類

(日本SIDS学会)

<http://plaza.umin.ac.jp/sids/>

I. 乳幼児突然死症候群 (SIDS)

- 1a. 典型的SIDS:解剖で異常を認めないか、生命に危機を及ぼす肉眼的所見を認めない。軽微な所見を認めるものの死因とは断定できない。
- 1b. 非典型的SIDS:無視はできないものの死因とは断定できない病変を認める。

II. 既知の疾患による病死

急死を説明しうる基礎疾患を証明できる。

III. 外因死

剖検において外因の根拠が示される。

IV. 分類不能の乳幼児突然死

- IVa. 剖検施行症例:死亡状況調査や剖検を含む様々な検討でも、病死と外因死の鑑別ができない。
- IVb. 剖検非施行症例:剖検が実施されず臨床経過や死亡状況調査からも死因を推定できない。

乳幼児突然死症例 問診・チェックリスト

カルテ保存用紙および法医・病理連絡用紙

厚生労働省SIDS研究班 平成19年2月

 医療機関名()
 担当医()

記入日 年 月 日

発症年月日時	年 月 日 時 分	異常発生数日前の様子	
死亡日時	年 月 日 時 分	風邪症状	①なし ②あり()
氏名(イニシャル)	ID-No.	発熱	①なし ②あり(max 度)
年齢	歳 ヶ月	鼻閉	①なし ②あり()
異常発見時の状況 (死亡状況調査)		その他()	
		出生体重	gr 在胎週数 週
発見場所	①自宅 ②保育所 ③病院 ④その他()	分娩中の異常	①なし ②あり()
		第何子	子(同胞 人)
		栄養方法(ヶ月まで)	①母乳 ②混合 ③ミルク
		普段の睡眠中の着衣	①薄着 ②普通 ③厚着
		発育発達の違い	①なし ②あり()
		主な既往歴	
最初の発見者	①母 ②父 ③保育士 ④その他()		
異常発見時の時刻	時 分(24時間法)	これまでに無呼吸や チアノーゼ発作の既往	①なし ②あり()
最終生存確認時刻	時 分(24時間法)		
異常発生時は睡眠中?	①はい ②いいえ	母親の年齢	歳 / 父親の年齢 歳
発見時の添い寝	①なし ②あり	母親の仕事	①なし ②あり()
異常発見時の体位	①仰向け ②うつ伏せ ③その他()	母親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
		母親の育児ストレス	①なし ②あり
普段の就寝時体位	①仰向け ②うつ伏せ ③その他()	父親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
		父親の職業	①なし ②あり(公務員、会社員、自営業、その他)
普段の寝具	①赤ちゃん用 ②大人用	同胞のSIDS又はSIDS疑い、 ALTE(突発性危急事態)の有無	
寝具の柔らかさ	①硬い ②普通 ③柔らかい	①なし ②あり()	
死亡時の部屋の暖房	①なし ②あり	養育環境・態度の印象	①正常 ②違和感有り ③異常
異常発見から 病院到着までの時間	分	父母・家族の印象	①正常 ②違和感有り ③異常
		主な臨床検査データ	
病院までの搬入手段	①救急車 ②自家用車 ③その他()	1. 血液・尿・髄液・その他 異常所見;	
		2. 単純X線 ①なし ②頭部 胸部 腹部 その他()	
病院搬入時の状態	呼吸停止 ①なし ②あり() 心停止 ①なし ②あり() 外表の外傷 ①なし ②あり() 鼻出血の有無 ①なし ②あり(左・右) 窒息させた物 ①なし ②あり() その他の特記事項 ()	3. 骨折の有無 ①なし ②あり()	
		4. CTの有無 ①なし ②頭部 胸部 腹部 その他() 異常の有無:有() なし	
		5. 生検(肝、)	
		6. 保存検体(血液濾紙、血清、尿、髄液、小皮膚片、毛根付毛髪5~6本、爪)	
		臨床診断(疑い)	
		検視の結果 ①司法解剖 ②行政解剖 ③承諾解剖 ④病理解剖 ⑤解剖なし	
		死亡診断書(検案書) ①不詳死 ②検案(司法/行政解剖)	
病院到着から 心拍再開までの時間	分	関係機関連絡の有無 ①なし ②あり(児相、保福、その他)	
挿管時気管内ミルク	①なし ②あり(多量・微量)	その他特記事項	
気管内の血液	①なし ②あり(多量・微量)		
胃内チューブ吸引物	①なし ②あり()		
主な治療	①蘇生術(時間) ②気管挿管 ③レスピレーター管理 ④その他		

この用紙をコピーしてカルテ保存用紙および法医・病理連絡用紙としてお使い下さい。