

67.2%、1886年 NIH 版を使用しているのが42名10.9%、また、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) の定義を使用しているのが60名15.5%、その他が15名2.6%であった (図8)。

診療科別の検討において、小児科医では、厚労省1995年版が211名69.2%、NIH1986年版が34名11.1%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が44名14.4%、その他が9名3.0%であった。小児外科医では、厚労省1995年版が29名54.7%、NIH1986年版が5名9.4%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が14名26.4%、その他が3名5.7%であった。集中治療医では、厚労省1995年版が7名87.5%、NIH1986年版が1名12.5%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が0名、その他が0名であった。その他では、厚労省1995年版が13名65.0%、NIH1986年版が2名10.0%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が2名10.0%、その他が3名15.0%であった (図9-a)。

図8 現在使用中の ALTE の定義

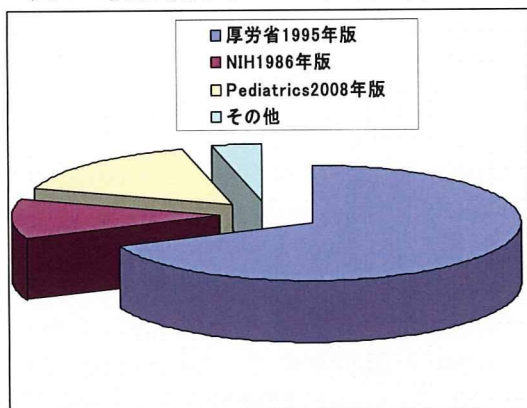
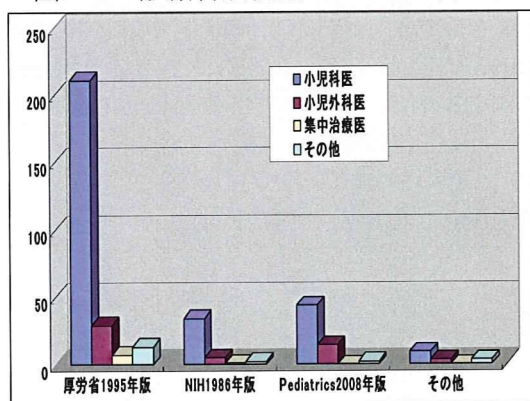


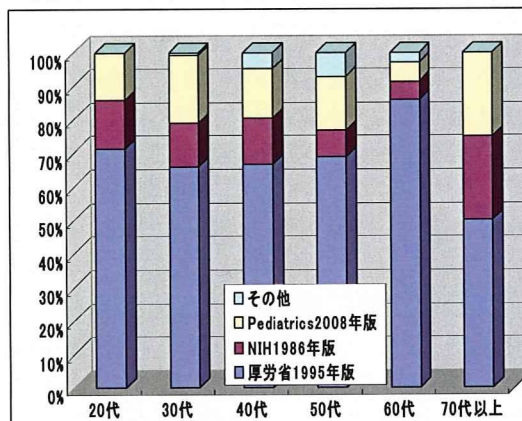
図9-a 診療科別使用 ALTE の定義



年代別の検討を行なうと、20代では、厚労省1995年版が5名71.4%、NIH1986年版1名14.3%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が1名14.3%、その他が0名であった。30代では、厚労省1995年版が72名63.2%、NIH1986年版14名12.3%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が22名19.3%、その他が1名0.87%であった。40代では、厚労省1995年版が68名64.2%、NIH1986年版14名13.2%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が15名14.2%、その他が5名4.7%であった。

50代では、厚労省1995年版が77名67.5%、NIH1986年版9名7.9%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が18名15.8%、その他が8名7.0%であった。60代では、厚労省1995年版が30名83.3%、NIH1986年版2名5.6%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が2名5.6%、その他が1名2.8%であった。70代以上では、厚労省1995年版が4名50.0%、NIH1986年版2名25.0%、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が2名25.0%、その他が0名であった。

図9-b 年代別使用 ALTE の定義



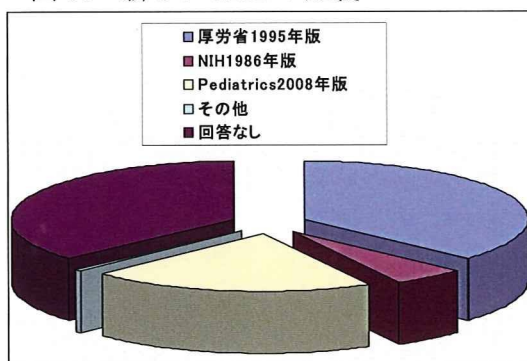
(7) 新しい定義に関する考え

新しい定義を考慮する場合にどのような定義が望まれるかの検討を行なったが、その基本として、前述の厚労省1995年版とNIH1986年版、およびPediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版、その他の4者に加え、附帯事項の有無を設問した。

厚労省1995年版で良いとするものが

142名 36.7%であり、NIH1986年版で良いとするのが20名 5.2%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版で良いとするのが78名 20.2%であり、その他が良いとするのが3名 0.8%であったが、回答なしが140名 36.2%にみられた(図10)。

図10 新しいALTEの定義



その他の意見として実際に定義を呈して頂いたのが、以下の2例であった。「1歳未満でそれまでの健康状態、既往歴からその発症が予測できずに、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」および「それまでの健康状態、既往歴から発症が予測できず、観察者が発見時には呼吸停止、もしくは心停止を起こしていたと考えられ、蘇生処置にて救命しえた原因不明のもの」であった。1例目は年齢が付加されているが、その原因の有無についての言及はない。これに対して2例目は明らかに呼吸停止、もしくは心停止が明らかな場合で原因不詳としているものの、年齢は不問としている。

新しい定義に関する意見を診療科別に検討すると、小児科医では、厚労省1995年版が117名 38.4%であり、NIH1986年版が12名 3.9%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が61名 20.0%であり、その他が3名 9.8%で、回答なしが112名 36.7%であった。小児外科医では、厚労省1995年版が16名 30.2%であり、NIH1986年版が6名 11.3%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が13名 24.5%であり、その他が0名で、回答なしが19名 35.8%であった。集中治療医では、厚

労省1995年版が3名 37.5%であり、NIH1986年版が0名で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が1名 12.5%であり、その他が0名で、回答なしが4名 50.0%であった。その他では、厚労省1995年版が6名 30.0%であり、NIH1986年版が2名 10.0%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が3名 15.0%であり、その他が0名で、回答なしが9名 45.0%であった(図11-a)。

年代別の検討において、20代では、厚労省1995年版が5名 71.4%であり、NIH1986年版が0名で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が1名 14.2%であり、その他が0名で、回答なしが1名 14.3%であった。30代では、厚労省1995年版が40名 35.1%であり、NIH1986年版が7名 6.1%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が25名 21.9%であり、その他が0名で、回答なしが37名 32.5%であった。40代では、厚労省1995年版が31名 29.2%であり、NIH1986年版が5名 4.7%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が23名 21.7%であり、その他が2名 1.9%で、回答なしが44名 41.5%であった。50代では、厚労省1995年版が44名 38.6%であり、NIH1986年版が8名 7.0%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が21名 18.4%であり、その他が1名 0.87%で、回答なしが40名 35.1%であった。60代では、厚労省1995年版が20名 55.6%であり、NIH1986年版が0名で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が5名 13.9%であり、その他が0名で、回答なしが11名 30.6%であった。70代以上では、厚労省1995年版が1名 12.5%であり、NIH1986年版が1名 12.5%で、Pediatrics 2008年 (JL. Bonkowsky) 版が2名 25.0%であり、その他が0名で、回答なしが4名 50.0%であった(図11-b)。

図 11-a 診療科別の新定義の意見

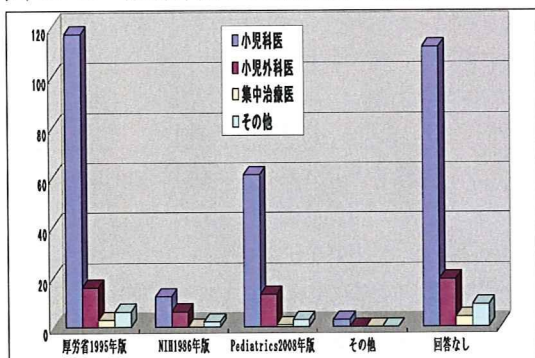
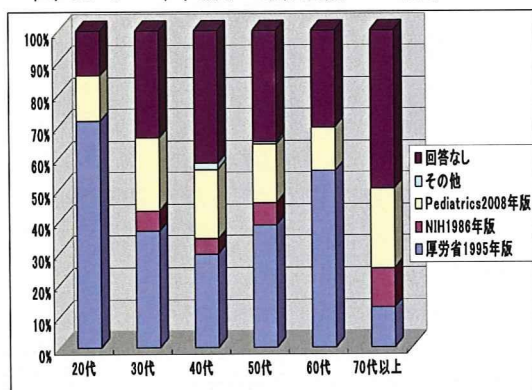


図 11-b 年代別の新定義への意見



(8) 新しい定義の附帯事項

回答なしが 79.1%にものぼったが、年齢を制限する要望が 50 名と最も多かった。年齢制限と大枠での要望と具体的に 1 歳未満とする意見がもっとも多く、次いで 6 ヶ月未満とする意見が多かった (表 2)。その他には原因に関する意見が 10 名にみられ、原因不明が必要という意見と原因不問とする正反対の意見に二分された。他には発症予測不可が必要、それまでの合併症がないことなどがあげられていた。その他の少数意見としては重症度の定義が必要、刺激・組成の有無を除去、もっと広義な解釈を、不安を抱かせるが抽象的などの意見や、簡素な文章にすべきなどの意見がみられた (表 2)。いずれにせよ、年齢を具体的に加えるべきと思われた。

(9) 附帯事項を含めての自由意見

種々な意見が寄せられたが、大きく分類すると、①診断・対応の均一化を図るために、症例の集約化が必要であり (登録制が望ましい)、除外診断ガイドラインを策定などが必要 (表 3)、②診断基準に

原因不明・発症予測不可が必要 (表 4)、③基礎疾患や明らかな誘因陽性例の除去 (表 5)、④原因の有無を問わない (表 6)、⑤蘇生や強い刺激など回復の手段は問わない (表 7)、⑥年齢の問題 (表 8)、⑦重症度 (緊急度) を明確化すること (表 9)、⑧広義の解釈が望ましい (表 10)、⑨SIDS との関連性の明確化が必要 (表 11)、⑩その他の意見 (表 12) に分けられた。附帯事項では年齢制限が必要との意見が多かったが、自由意見では、原因不詳・誘因なしの意見と原因不問として広く捉える意見とに二分された。さらに、重症度 (緊急度) を規制すべきとの意見と刺激回復の程度を問わないという重症度を評価しない意見とに分かれていた。

D 考察

平成 20 年度の本研究班による調査で ALTE 症例の後向き調査を行ったが、臨床現場ではその定義 (診断基準) が曖昧で混乱しているとの意見が多かった。そこで、ALTE の定義に対する意識調査を行った。対象者が日本小児救急医学会会員であり、小児科医が過半数で小児外科医、集中治療医で、一般救急医は含まれていない。また、各診療科の専門医を取得している医師が過半数を占めていた。年齢層は 30 代～50 代が多かった。最も現場で小児救急医療を行っている年齢層と思われた。

ALTE の経験歴ではたまにあるが 3 割強であり、ほとんどない、および経験がないをあわせると 65%弱となり、経験者が少ない結果であり、諸外国の救急受診の 1 歳未満児の 0.6～0.8%との比率という報告の頻度に比較して遭遇する機会が少ないことが予測されたが、これは定義の解釈の問題が一因と思われた。すなわち、「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」という NIH1986 年版と「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」という厚労省 1995 年版との相違があり、かつ外国文献 (Joshua L. Bonkowsky : Pediatrics 2008 ; 122 : 125-131、など) では、「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」など、かなり広義の解釈されていることなどによるものと思われる。すなわち、わが国の厚労省の定義は ALTE を症候群名とし、疾患概念として捉えていることに対して、NIH をはじめ、外国の定義では名称どおりに、疾患群の総称であり、急変の徴候概念として捉える形であり、原因疾患は問うていない点に大きな開きがあるものと思われる。

また、Albane B. R. Maggio : Pediatrics and Perinatal Epidemiology 2006 ; 20:491-6

では、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 が増えていると報告されていることから、ALTE の増減に関する印象を尋ねたが、判らないが 64% 強もあり、遭遇する頻度が少ないことが増減の評価につながる結果と思われた。増えているとの印象は僅かに 1.0% で、変わらないが 30% 弱であり、減っているが 4% にみられたことから、少なくともわが国では増加しているという印象は現場ではないといえる。この点も前述の定義の解釈次第で随分と異なるものと予測され、初期救急医療において、原因不問で観察者が不安を抱いたものとするれば、もっと多くなる可能性は十分に予想されることである。

現在使用中の ALTE の定義は、当全のことと思われるが、厚労省 1995 年版がもっとも多く、67% を占めた。しかし、残り 10% は NIH1986 年版、あるいは、15.5% の医師たちが Pediatrics2008 年版のよ

うな、さらに広義な定義やその他 (2.6%) を使用していた。すなわち、35% 前後の臨床医が、厚労省の定義ではないものを使用していることから、この比率で混乱が生じているものと思われた。そこで、新しい定義を尋ねると、解答なしが 36% もあったが、厚労省 1995 年版は 36% 強に低下し、NIH1986 年版が 5% へ減少し、広義な定義の Pediatrics2008 年版が 20% と若干増加した。附帯事項からも判るが、厚労省 1995 年版に限らず、年齢制限を設けるべきとの意見が多かった。その年齢制限は 1 歳未満、もしくは 6 ヶ月未満とするものであった。この点は新定義に是非入れるべきであろう。原因不詳と限定するのか、原因不問とするのかという点は意見が割れていた。初期救急部門では原因不問であり、最終診断としての確定診断病名に ALTE を用いるのであれば、原因判明例を除去すべきであろうとの意見が的を得ているかもしれないが、ALTE を症候名として使用するのか、診断名として使用するのかを明示する必要がある。さらに、発症が予測不可能や基礎疾患がないという点を明記すべきとの意見もある中、広義に捉えた方が良いという意見も少なくなく、小児救急医療でいう、いわゆる cardiopulmonary failure という症候を起こしたものとして捉えるべきとの意見もみられた。また、ALTE を単なる観察者の「不安」と広げると観察者の社会的要素 (不安体質など) が入るため、ある程度の重症度を表わす表現 (「死亡するかもしれない」など) の明確化が必要との意見もみられた。あるいは熱性痙攣などにおいても保護者が不安を持つわけであり、これらも含まれてしまうとの危惧を示す意見もあった。しかし、この点は 月齢を 6 ヶ月未満とすれば、自ずと除外されるものと思われる。回復のための刺激の強弱手段は問うべきであるとの意見とその点は不要であるとの意見とに分かれたが、軽症 ALTE、重症 ALTE など ALTE にも軽重があるとすれば、刺激の強弱や程度を明記する必要はないものと思われる。SIDS との関連性に関する要

望もあったが、ALTE 後、SIDS となる比率が高いとの報告もみられていたが、その因果関係は不明のままであり、今後の課題である。それこそ、症例の集約化を図り、疫学的調査を含めて、その長期的予後の検討、あるいは SIDS 発生予防を含めてのモニタリングをするためにも、ALTE 症例を広く集め、登録制にして、我が国における ALTE の総合的な対応体制の確立が必要との意見もあった。全国で均一の体制を確立するためには是非とも検討すべき課題と思われた。寝具などによる胸廓圧迫に基づく呼吸抑制・無呼吸などが成因の比率として一定の割合であるのでは、との意見も 1 例みられたが、養育環境調査（現場の発生状況調査）が必要であることはいうまでもない。すなわち、重要な社会問題でとなっているネグレクトや身体的虐待の否定も不可欠であり、新定義においてはこれらの明記も必要であろう。

ここで、新しい ALTE の定義を決定するために、コンセンサスを得ておくべきものとして、ALTE は疾患名を指す疾患概念ではなく突然の徴候変化を広く捉える概念とすること、さらに、SIDS との関連性は不明であるが少ないこと、そして、年齢が SIDS より幼若乳児であることなどである。このような概念を周知しての定義の普及が望まれる。

実際に、今後わが国で新しい定義へ変更する場合の一例として、「6 ヶ月未満の乳児において、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生命への強い不安を抱かせ、養育環境に問題がないもの」などが考えられるが、これに関しては、厚労省の考えも参考に、厚労省研究班や日本 SIDS 学会が中心となって、その新定義を小児医療現場に打ち出して、混乱を一掃することが重要と思われる。

E 結論

ALTE の定義における意識調査を、日本小児救急医学会会員に対して行ったが、現場における ALTE の遭遇は多いとは言えず、最近増加している印象も得られなかった。しかし、ALTE を 1995 年厚労省研究班が提言した定義で理解して回答者が過半数であり、原因不明のものとの認識が ALTE 症例の経験が外国の報告頻度よりも低い結果となっていると予測された。

新しい定義を創るとなれば、1 歳未満、もしくは 6 ヶ月未満という年齢制限をすべきとの意見が多くみられたが、原因不詳と原因不問は分れる結果であり、同様に、基礎疾患の有無や発症予測不能、「死亡するかもしれない」など重篤な状態のみとすべき、あるいは回復のための刺激の強弱・手段が明記されるべきなどでの意見がともに分れていた。いずれにせよ、ALTE を疾患概念として捉えるのか、徴候変化として捉えるのかで随分と定義の内容は異なるわけで、英字表記をそのまま解釈すれば 1995 年の厚労省研究班の定義とは異なり、疾患概念ではなく、徴候変化として捉えることになろう。この点のコンセンサスを十分に行って、諸外国同様の広義の意味あいの強い、すなわち、原因不問、既往・基礎疾患を問わず、回復のための手段やその強弱を問わない新定義を策定すべきである。

F 投稿・発表予定

- 1) 平成 22 年度に日本小児救急医学会雑誌に投稿予定
- 2) 第 24 回日本小児救急医学会総会(京都市)で口演発表予定
- 3) 平成 22 年度に日本小児科学会福岡地方会で口演発表予定

表 1 乳幼児突発性危急事態-ALTE-の定義に対する意識調査用紙

<p>I. 先生の属性-1</p> <p>1. 小児科医 2. 小児外科医 3. 麻酔集中治療医、4. その他 ()</p> <p>II. 先生の属性-2</p> <p>1. I の専門医 2. I の非専門医 3. 後期研修医 4. 初期研修医</p> <p>III. 先生の年齢</p> <p>1. 20代 2. 30代 3. 40代 4. 50代 5. 60代 6. 70代以上</p> <p>IV. ALTE の診療経験 (最近の)</p> <p>1. 良くある 2. たまにある 3. ほとんどない 4. 経験がない</p> <p>V. 仰向け寝キャンペーンで ALTE が増えているとの報告も散見しますが、どのように感じておられますか？</p> <p>1. すごく増えている 2. 増えている 3. 変わらない 4. 減っている 5. 判らない</p> <p>VI. ご自身の中での ALTE の定義 (現在使用しておられる定義)</p> <p>1. 「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に、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」(1995年当時厚生省研究班)</p> <p>2. 「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」(1986年 NIH)</p> <p>3. 「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で、原因の有無、刺激の手段・強弱の有無を問わない」(Joshua L. Bonkowsky et al ; Pediatrics 2008 ; 122 : 125-131)。</p> <p>4. その他 (ご自身のお考えや定義・基準がありましたら、下記にお書き下さい)</p> <p>VII. 今後、ALTE の新しい定義・診断基準を策定するとすれば、どの定義が良いでしょうか？ 上記 VI の 1. ~4. の中から 1つ選んで頂き、附帯事項などがありましたら御記入下さい。 (例えば、「3. に、6 ヶ月未満など年齢制限加える」など)</p>

表2 新しい定義の附帯事項

①回答なし	306名 (79.1%)	④定義の用件	4名
②年齢	50名	・広義に	1名
・年齢制限	15名	・不安を抱かせる	1名
・6歳未満	1名	・重症度の定義	1名
・3歳未満	2名	・刺激・蘇生の有無を除く	1名
・2歳未満・2歳以下	1・1名	⑤定義の文章	3名
・乳幼児・幼児以下	1・1名	・簡素に	1名
・1歳未満	15名	・安易な文章に	1名
・1ヶ月以上1歳未満	2名	・一部削除	1名
・6ヵ月未満	11名	⑥なし	6名
③原因	10名	⑦経験なし・良く判らない	2・4名
・原因不明	5名		
・原因不問	3名		
・発症予測不可	1名		
・それまでの合併経緯	1名		

表3 診断・対応の均一化、および登録制による症例集約化

<ul style="list-style-type: none"> ・全小児科医・全施設で同レベルの原因検索は困難であるため、ALTE 様症状を呈した症例を集め、 <ul style="list-style-type: none"> *原因検索（呼吸障害・感染症の頻度） *入院期間の割り出し（症状の再現率や間歇期間の推定） *退院後の外来経過観察の期間 *何の検査を行うべきか などを決める必要がある <p>以上から、いわゆる厳密な ALTE のみではなく、原因が判明したものを含め（ALTE 様症状自体）、ALTE と定義するとどんな医師が ALTE を診療した場合でも対処方法が統一され、各施設間でのレベルの差が少なくなると考える ×2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原因検査をどこまでできたかが問題となるので、そのチェック表を作る。そして届出制にする ・SIDS と診断する前に除外診断として最低限行うべき検査≠最低限行うべき除外診断のガイドラインがあれば、もう少しゴミ箱的病名にならないかも ・ALTE の診断を行なった場合、学会などへの報告を義務化、血清保存を義務付け（家族の同意取得）、心電図の義務付けが必要 ・ALTE のあった児は専門医の管理下に積極的にホームモニタリング行い、その知見を集積・集約することが原因究明につながる

表 4 原因不明・発症予測不可が必要

- ・定義 2 で原因不明を加える ×3
- ・定義 2.で原因不明のものを加え、特に 6 ヶ月未満の児におきた重大なエピソードと加える
- ・定義 3.で 6 ヶ月未満および原因不明を加える
- ・定義 2.で「発症が予測できずに」を加える
- ・発症が予測不可で、定義 3.を満たすもの
- ・症状の持続時間、定義 3.の異常運動は内容を明確にする必要がある

表 5 基礎疾患や明らかな誘因陽性例の除去

- ・基礎疾患の有無を明記 ×2
- ・器質的疾患の除外
- ・原因／誘因が明らかなものは除くべきである
- ・先天性代謝疾患を否定すること
- ・診断項目としては具体的に最低限必要な除外検査を加える（心疾患・代謝疾患）
- ・1.で、RSV による無呼吸発作やてんかんと診断された症例は除外するなど鑑別する病名を参考にあげる⇔逆に全てを除外しないという 3.もあるが、目的が異なる
- ・2.3.であると熱性痙攣や脳症なども含まれてしまう、年齢制限と原因不明は加えるべき
- ・3 であるとけいれん（Fc など）など全てが含まれ範囲が広すぎる
- ・3.は観察者の主観が重きを持つので、対象が却ってぼやけてしまう、例えば、全般性強直性けいれんも親によっては 3 にいれると思う
- ・3.と思うが、しかし、“泣き入りひきつけ”なども ALTE になってしまうのでしょうか？
- ・21trisomy や軽度の発達遅れなど既往歴・発達歴がある.....が発症予測はできなかった例にはこの基準を当てはめて良いのかな？と思いながら SIDS、ALTE と診断した例があります
- ・過去に同様のエピソードなし（あれば、原疾患や虐待も考えに入れる）
- ・基礎疾患の制限を加えるべきで、原因検索要件の追加が必要
- ・ALTE を初期救急医療で用いるのであれば、3.に 1 歳未満とすべき（原因が判れば、あえて ALTE を名乗る必要はない）、確定診断として最終まで用いるのであれば、1.に 1 歳未満とすべき

表 6 原因・誘因の有無を問わない

- ・定義 1.で原因の有無を問わない ×2
- ・定義 1.で強い刺激や蘇生を要するもので、原因の有無を問わない
- ・定義 1.のうち、年齢は SIDS 相当で、原因の判ったものを含める、原因不明のものは“原因不明の ALTE”とする
- ・定義 2.で！原因不明を削除した方が良く、元来「症候名」である、原因を問わずに症例を集積すべきである
- ・最も狭い定義の 1 に近く、外来現場で原因不明のものとする。但し、代謝異常症などのちに原因が判るものを除外しては症例が集積しない。2.3.を定義とするとショック、呼吸不全、など全ての症例が ALTE となり曖昧な定義となる
- ・蘇生のあと、その原因が明らかになった症例（例えば、重度の低血糖）も含めて良いのではないか
- ・定義 3.でよい、救急来院が多いため既往歴など判らない事が多く、またそれでも治療方針は変わらないから
- ・定義 3 でよい、つまり PALS での cardiopulmonary failure であり、突然発症のもので、原疾患についてはあとで考える
- ・広義に解釈してよい (3 支持)
- ・大きな定義にしておいて、バックグラウンドを較べるべき (3 を支持)
- ・定義 3 が良いように思うが、GER などの疾患検索が疎かになりそうで心配です
- ・3 の基準は有用と思う、その中に“真の ALTE”となるものが分類されてくるのではないか
- ・定義 3 のような Simple なものが良い、国際的統一が必要と思われる
- ・定義 3.のままです！年齢で区切るのは難しいのではないか

表 7 蘇生や強い刺激など回復の手段は問わない

- ・ALTE を広く使えるには、蘇生の有無、強い刺激の有無は必ずしも必要ではないのではないか (1.を支持) ×3
- ・1 で定義中の「その回復に強い刺激や蘇生を要したもののうち」を削除する、観察者が適切に対処出来る事が少ないように思えるため

表 8 年齢の問題

- ・定義 1 を支持し、1 歳以上でも少数例みられるので乳幼児のままでよい
- ・乳幼児とあるが、何歳までかをはっきりさせる
- ・日本語訳が乳幼児とあるのであれば、6 歳未満となるのではないか

表 9 重症度（緊急度）を明確化

- ・重症度の定義は必要である
- ・定義 3.で観察者に「強い」不安を抱かせるもの
- ・life threatening をもう少し強調する（定義として）
- ・定義 2.で「児が死亡するのではないか」は必要であり、原因不明のものと年齢制限を追加すべきです、無呼吸と窒息の区別が不明確！
- ・年齢（1歳未満）、医療従事者によるバイタルサインの変調の確認が必要だが、回復の為の刺激の有無を問わない、のちに判明した原因も問わない
- ・定義 3.で刺激の手段、強弱の有無は問うた方がよいが、原因は何でも構わない
- ・定義 3 に“不安”の詳細をいれる（死亡するのではないか、など）、定義 3 のままだと異常変化の範囲が広すぎる
- ・定義 3.の文章の前に、定義 1.の「それまでの健康状態および既往歴からその発症が予測できずに、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」の部分补足
- ・救急現場では親からの情報のみでは ALTE とほとんど診断できず、Abuse が関与していることのほうが多いと思う（麻酔集中治療医 40 歳代）
- ・救急隊もしくは救急室で医療従事者が急変を確認すること
- ・回復に要する手段をもう少し具体化する（定義 1.を支持）

表 10 広義の解釈を希望

- ・定義を広げておいて、その中でさらに分類が必要かどうかを検討すべきでは
- ・本当にこれはやばいと直感的に思った時に ALTE を考えます、でも後でほとんどの症例で原因が判ることが多かったのもので、そのような時には ALTE と言わないのかな、と思っていた（学生時代に習っていなかったのが一因かも）（40代小児科医）
- ・乳幼児が危険にさらされた総数を把握するなら 3.を、原因不明を重要視するなら 1.と思います
- ・広義なもので1歳未満とし、簡単な定義にすべき
- ・余り複雑にならないほうが Better！
- ・定義 1.で、かつ判りやすい文章が良い

表 11 SIDS との関連性の明確化

- ・ SIDS との関連性（全く異なるものか、重なるものか）の立場を明確にさせていただきたい
- ・ ALTE を SIDS の前段階と考えて良いかが明確でないので、定義 1 が良いか、定義 3 が良いか、判りかねます
- ・ 乳児期として、SIDS と対比する統計とするのがよいと思われる

表 12 その他の意見

- ・ ALTE を「1つの疾患概念」のように捉える場合と単に「突然の状態悪化」と捉える場合とでは定義が異なる、また、その定義によって何をしたいのかによっても変わってくる可能性がある、定義 2.3.ではこの状態悪化を表わしているに過ぎない（定義 1 を支持）
- ・ ネグレクトとの鑑別を容易にする必要は如何でしょうか
- ・ 定義 1～3 は類似している、定義 1～3 で後遺症を残したものを ALTE とする
- ・ 最近 3 日以内の未受診の項目が必要
- ・ CPA に到って蘇生した原因不明例も ALTE として扱うのか？ALTE と診断して、のちに原因が判明した例をどう扱うのか？
- ・ 布団を顔（頭）まで被っている、二つ折りにした布団を着せている（倍の重さが加わっている）などのケースが多く、布団の重さによる胸部圧迫からの呼吸抑制・無呼吸が関与しているように感じられます
- ・ 最近の親の資質の低下、観察力の低下とその逆の神経質な育児が増加する時代に、ALTE の定義を 3.とするアンケートは目的不明です（60 代小児科医）

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）、

小沢愉理（東邦大学新生児学）、

伊藤雅之（国立精神・神経センター神経研究所）

研究要旨

SIDS では、カテコラミンやセロトニン神経細胞の減弱と同じく、抑制系 GABA 神経細胞の発現も減弱していると報告してきた。今回のヒト脳における MAOA および MAOB の発現は、新生児期から乳児期に増強したが、SIDS では、カテコラミンおよびセロトニン作動性神経細胞の減少と同じく低下傾向を示した。MAOB 陽性グリアは、SIDS でも増加傾向にあり、脳幹グリオーシスとカテコラミン・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係深く、また、脳幹グリオーシスを来す機序として、脳低灌流が考えられるが、その発生要因を更に検討する必要がある。

A. 研究目的

新生児・乳幼児の突然死には多くの原因があるが、SIDS には特異的な年齢と睡眠時に発生するという特徴があるために、睡眠覚醒と呼吸循環調節に関与する中枢の発達と異常を明らかにする。SIDS 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、予防法を追求する。

先行研究と今回の目標： 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 SIDS の素因として注目されているが、SIDS 例の脳幹には、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が認められた。その上位の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検討すると共に、モノアミンの総合的指標として monoamine oxidase A、B (MAOA, MAOB)等の発達と異常を追求した。

B. 研究対象・方法

承諾をえて剖検された剖検例の正常脳（在胎 20 週から 63 歳までの 30 例）および SIDS 例（新生児 10 例、乳児 15 例）の脳について、MAOA および MAOB 抗体を用いて、正常発達と異常を、免疫組織化学的に検索した。検索部位は、延髄、橋、中脳、基底核および視床の切片を用いた。

C. 研究結果

1) ヒト脳における MAOA および MAOB の発達の発現； ヒト脳における MAOA の発現は、中脳の縫線核、橋の青斑核、延髄の外側網様体では、在胎 20 週からすでに認められ、青斑核では在胎 38 週から乳児期まで増強し、縫線核では生後に徐々に増強していた。外側網様体では乳児期に増強していた。延髄の迷走神経背側核や弧束核では 24 週より軽度発現し、乳児期にやや増加していた。基底核の線条体でも、遅れて在胎 38 週から発現していた (Table 1)。

MAOB は、中脳の縫線核では在胎 20 週より発現し、生後より増強して成人まで持続していた。青斑核では軽度に発現し、乳児期に増強していた。延髄の外側網様体では在胎 24 週よりみられ、新生児期・乳児期に増強していた。迷走神経背側核と弧束核では 34 週から 2 歳まで軽度に認められた。基底核や視床では、発現はほとんど認められなかった。一方、陽性グリアは脳幹被蓋部のみでなく、橋核や下オリブ核などでもみえられた (Table 2)。

2) SIDS 脳における MAOA および MAOB の発現； SIDS 脳における MAOA および MAOB の発現を検索し、対照と比較した。MAOA では、SIDS の延髄の外側網様体、迷走神経背側核・弧束核で発現が減弱し、中脳の縫線核でも低下していることが多かった (Table 1)。

MAOB では、SIDS の延髄の外側網様体で減弱し、迷走神経背側核・弧束核でも低下していることが多かった。中脳の縫線核で明瞭に減少

していることが多かった。一方、陽性グリアは縫線核や背側核・弧束核で多数に認められることが多かった (Table 2)。

先天性中枢性低換気症候群 (CHVS) の例でも、SIDS と同様の減弱所見がみられた。

SIDS でも、CHVS でも、脳幹被蓋から視床で、MAOB 陽性のアストログリアが脳幹被蓋や正中部優位に多く認められた。

D. 考察・結論

動物では、MAOA はカテコラミン作動性神経細胞に関連し、MAOA と B はセロトニン作動性神経細胞に発現する。また、MAOB はグリアにも発現する [1]。ヒト脳では、MAOA、MAOB とも、カテコラミン作動性神経細胞およびセロトニン作動性神経細胞に発現していたが、MAOB は青斑核ではやや弱い傾向があった。MAOB 陽性はアストロサイトの一部に認められた。

中枢神経系、特に、脳幹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、昨年度は、SIDS では、カテコラミンやセロトニン神経細胞の減弱と同じく、抑制系 GABA 神経細胞の発現も減弱していた。今回の MAOA および MAOB の発現は、カテコラミンおよびセロトニン作動性神経細胞の減少と同じく低下傾向を示し、再確認された。その誘発要因については、遺伝的素因と外因の面からさらに追求する必要がある。

SIDS では、脳幹グリオシスがあることが多いが、MAOB 陽性グリアで

も同じように増加傾向であり、脳幹グリオーシスとカテコラミン・セロトニン減少の関連が示唆された。これらの所見を来す機序として、脳低灌流が考えられるが、その発生要因を更に検討する必要がある。

E. 参考文献

1. Vitalis T, et al.: Developmental expression of monoamine oxidases A and B in the central and peripheral nervous systems of the mouse. J Comp Neurol. 2002 ;442:331-47.

F. 研究発表

1. Takashima S, Itoh M, Oka A: A history of our understanding of cerebral vascular development and pathogenesis of perinatal brain damage over the past 30 years, and further prospective. Seminars in Pediatric Neurology 16:226-36, 2009.

Table 1. Immunohistochemical expression of MAOA in the brainstem

	Medulla oblongata			Pons	Midbrain
	Hypoglossal Nucleus	Dorsal nucleus	Reticul formation	Locus ceruleus	Raphe
20~22 GW	—	—	+	±	+
24~26 GW	—	±	+	+	+
29~34 GW	—	±	+	+	+
38~40 GW	—	±~+	+	2+	+
1 - 4 W	—	+	+	2+	2+
2 - 8 M	—	+	2+	2+	2+
1- 12 Y	—	±~+	+	+~2+	2+
46- 63 Y	—	±	+	+	2+
SIDS					
1 - 5 D	—	—~±	±~+	+~2+	±
2 - 4 W	—	—~±	±~+	±~2+	±
2 - 8 M	—	—~+	±~+	+~2+	±~+
CHVS 6 M					
	—	—	±	±	±

— ; negative、± ; mild、+ ; moderate (<50%)、2+ ; marked (>50%)

Table 2. Immunohistochemical expression of MAOB in the brain stem

	Medulla oblongata			Pons	Midbrain
	Hypoglossal Nucleus	Dorsal nucleus	Reticul formation	Locus ceruleus	Raphe
Controls					
20~22 GW	—	—	—	±	±
24~26 GW	—	—	±	±	+
29~34 GW	—	±	+	±~+	+
38~40 GW	—	±~+	+	+	+
1 - 4 W	—	+	2+	+	2+
2 - 8 M	—	+	2+	+	2+
1- 12 Y	—	±	+	—~+	2+
46- 63 Y	—	—	±	—	±~2+
SIDS					
1 - 5 D	—	—	±	±	±
2 - 4 W	—	±	±~+	±	±
2 - 8 M	—	—~±	—~±	—~±	—~2+
CHVS					
6 M	—	—	±	±	±

— ; negative、 ± ; mild、 + ; moderate (<50%)、 2+ ; marked (>50%)
 CHVS;central hypoventilation syndrome

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
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。今年度は「in vitro でのセロトニ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の違いの解明」に焦点を当て検討を行った。

in vivo でも L アリルや XL アリルで転写活性が増し下流遺伝子（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、即ち細胞外（活性化）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、従来の SIDS セロトニン説を論理的に説明できることになり意義が大きく、文献的考察も含め、検討を行った。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS）は、それまでの健康状態及び既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況及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、と定義されており、その原因は不明のままである。現在考えられている SIDS の病態は、「睡眠時の無呼吸からの回復が遅れる、覚醒反応の異常」であり、それゆえ延髄呼吸中枢を調節している神経伝達物質セロトニン系の異常が指摘されてきた。

神経伝達物質セロトニン活性はセロトニントランスポーター（5HTT）という膜蛋白に調節されている。研究代表者は最近、SIDS の新たな遺伝的危険因子として 5HTT 遺伝子多型を

同定した。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 というアリルの多型が存在し、どの多型を持っているかの保持者分布の割合は、セロトニン関連疾患であるうつ病や不安神経症などと関連することがわかっていた（K-P Lesch et al., 1996）が、研究分担者成田正明は SIDS 患者でも同様の検索を行ない、L アリルと XL アリル（このアリルは日本人にはほとんど見られない Delbruck et al., 1997）の出現頻度がコントロールに比しそれぞれ 1.8 倍、11.2 倍に増加していることを見出した。この発見は、SIDS の発症には一部遺伝的因子が関与すること、発症前の生後早期にこの多型を予め検索しておく

ことで発症危険因子群を見つけることができる点、など意義が大きい。このデータは米国の研究者らによって最近追試され、正しいことが証明されている (Am J Med Genet, 117: 268, 2003)。

本年度の研究ではプロモーター領域のアリルの違いによる転写活性の違いについてより詳しく調べ、アリルによる転写活性の違いの分子基盤をより詳細に明らかにするとともに、文献的考察も行った。

B. 研究方法

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の違いの解明

これまで Lesch ら (J. Neurochem. 66, 2621, 1996) によりプロモーター領域に存在する L アリルは S アリルに比し転写活性が高くなることが報告されているが、その詳細は不明である。また SIDS 症例に著明に集積している XL アリルの機能については全く分かっていない。これまでの報告では L アリルは S アリルに比し約 2 倍の転写活性があるとされる。この結果はさらに中枢神経系の細胞、特にセロトニン神経核の縫線核細胞株を用いて確認する必要がある。また XL アリルについてはその下流遺伝子への転写に与える影響はまったくわかっていない。そこで *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の違いの解明するため、転写活性測定実験を行うための系を構築する。神経細胞膜上に存在する 5HTT は細胞外セロトニン(活性化セロトニンとされている)を細胞内に取り込む作用がある。in

*vivo*でも L アリルや XL アリルで転写活性が増し下流遺伝子(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、即ち細胞外(活性化)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、従来の SIDS セロトニン説を論理的に説明できることになり意義が大きい。

C. 研究結果

セロトントランスポーター多型に関し文献的考察を行った(下記考察参照)。また上記研究方法に沿い、アリル鋳型を準備し、培養細胞での発現実験を構築中である。

D. 考察

これまでの SIDS 研究ではセロトニン系の異常として、SIDS 患児脳でのセロトニン性シナプスの減少、セロトニン 2A 受容体の延髄での分布異常などがあるが、いずれも間接的なデータに過ぎなかった。今回の研究は 5HTT 発現の異常がセロトニン値を変化させ SIDS を発症させるのではないかというセロトニン関与の解明を一步踏み込んだ形で取り組むもうとしている点に学術的特色がある。また SIDS 発症における遺伝的因子はそれまでは否定的であったが、研究分担者の成田及び米国からの追試により遺伝的因子の関与が初めて明らかにされ、それをもとに病態解明を目指す点で独創的である。また客観的な遺伝的危険因子が明らかになったこと、さらにその分子機序が解明できれば SIDS 発症阻止、予防法解明にもつながる点で意義が大きい。

セロトントランスポーター遺伝子のプロモーター領域に多型による

転写活性の違いについてはこれまでもいくつか報告がある。Heilsらはプロモーター領域のLアリルはSアリルに比し下流遺伝子の転写活性が約2倍になると報告している(Heils et al., 1996)。これは培養細胞を用いた実験結果であるが、*in vivo*でも転写活性に大きな違いがあるなら、下流遺伝子即ちセロトニントランスポーターの発現がLアリルでは大きいことになる。膜蛋白セロトニントランスポーターはシナプス間隙にある細胞外セロトニン(=活性型セロトニン)を細胞内に取り込みセロトニンの作用・働きを終わらせる(=terminate させる)働きがある。Lアリルを持ちセロトニントランスポーター発現が仮説通り増加しその結果細胞外セロトニン、即ち活性型セロトニンが減少することになれば、呼吸中枢の調節作用のあるセロトニン活性の低下は例えばCO₂に対する反応性の低下につながり、「LアリルはSIDSの危険因子である」という仮説の理論的な説明できることになる。

しかしながらアリルによる転写活性の違いは必ずしも一貫しているわけではない(Sakai, et al., 2002)。また実験に用いる細胞株によっても結果がまちまちである(Sakai, et al., 2003)。またSakaiらの提唱するようにセロトニントランスポーターのアリルの種類はS, L, XLだけでなくさらに細かく細分類すべきという。さらにはこれらの細胞生物学的データが*in vivo*でどこまで有用かの確認はなされていない。今後は*in vitro*でのデータをより確固たるものにするとともに、*in vivo*でのデータを集積する必要がある。

以上のようにアリルの違いによる転写活性の違いにはいまだ一貫して

いるデータがあるとは言えない。しかしながらL, S, XLのアリル頻度がSIDS発症に有意に関連していることは追試もされており(Weese-Mayer, et al., 2003)、疑いないことのようなのである。またプロモーター領域に存在するこの多型がなんらかの転写調節を行っているのも間違いなさそうである。アリルの違いが生体、特に呼吸に与える影響について、科学的な裏付けが必要である。

E. 結論、参考文献

*in vivo*でもLアリルやXLアリルで転写活性が増し下流遺伝子(5HTT)の発現が増加しているのなら、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、即ち細胞外(活性化)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、従来のSIDSセロトニン説を論理的に説明できることになり、意義が大きい。

参考文献

Klaus-Peter Lesch, Dietmar Bengel, Armin Heils, Sue Z. Sabol, Benjamin D. Greenberg, Susanne Petri, Jonathan Benjamin, Cremens R. Muller, Dean H Mamer, Dennis L. Murphy. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292): 1527-1531.

Armin Heils, Andreas Teufel, Susanne Petri, Gerald Stober, Peter Riederer, Dietmar Bengel, K-P Lesch. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of*

Neurochemistry 1996; 66: 2621-2624.

S. J. W. Delbruck, B Wendel, I Grunewald, T. Samder, D Morris-Rosendahl, M. A. Crocq, W. H. Berettini, M. R. Hoche. A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism.

Cytogenet Cell Genet 1997; 79: 214-220.

Kazuo Sakai, Masayuki Nakamura, Shu-ichi Ueno, Akira Sano, Norio Sakai, Yasuhito Shirai, Naoaki Saito.

The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions.

Neuroscience Letters 2002; 327: 13-16

Kazuo Sakai, Chie Hasegawa, Mutsumi Okura, Osamu Morikawa, Takehiko Ueyama, Yasuhito Shirai, Norio Sakai, Naoaki Saito.

Novel variants of murine serotonin transporter mRNA and the promoter activity of its upstream site.

Neuroscience Letters 2003; 342: 175-178.

Sudden infant death syndrome: Association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene

Debra E. Weese-Mayer, Elizabeth M. Berry-Kravis, Brion S. Maher, Jean M. Silvestri, Mark E. Curran, Mary L. Marazita

American Journal of Medical Genetics 2003 117; 268-274

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

海外

Akiyuki Saotome, Mami Tazoe, Osawa, Mitaka, Masaaki Narita, Kaoru Sakatani, Naoko Narita,

Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders assessed by near-infrared spectroscopy.

8th Annual International Meeting For Autism Research

2009年5月8-10日、シカゴ

Naoki Kamada, Kaori Tano, Yoshio Imura, Akiko Oyabu, Tomomi Yokoyama, Naoko Narita, Yasura Tashiro, Atsuko Uchida, Masaaki Narita

Immunohistochemical localization of manserin, a novel neuropeptide derived from secretogranin II, in the rat adrenal glands: Relevance to stress response mechanism

Society For Neuroscience meeting
2009 Oct 23-27, シカゴ, USA

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

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科）

研究協力者 長谷川有紀（島根大学医学部小児科）

研究要旨

乳幼児突然死症候群 (SIDS) とされている症例の中に、特定の先天代謝異常症を持つ児の存在が明らかとなっている。海外では特に、脂肪酸代謝異常症の一つである中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の関与が報告され、診断に有用な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突然死の予防法として注目されている。今回、我々は SIDS を含む小児の突然死と代謝異常症の関連を明らかにするために、1) SIDS 様症状で発症した症例の質量分析による代謝プロフィールの特徴について、および 2) 日本における MCAD 欠損症の臨床像と予後の関連について検討した。SIDS 様症状で発症した症例の約 10% に、脂肪酸代謝異常患者もしくは脂肪酸代謝異常を強く疑われる症例が発見された。しかし SIDS 症例では死亡時に血液採取しか行えず、最終的な確定診断に至らなかった例も認められた。日本の MCAD 欠損症例について。患者の多くは新生児から乳幼児期に重度の低血糖で発症しており、突然死をきたした症例の存在も明らかとなった。突然死をきたす背景疾患として脂肪酸代謝異常症を含む先天代謝異常を念頭におき、様々な検体を用いて十分な検索を行う体制作りが、SIDS の病態解明に重要である。

A. 研究目的

SIDS や ALTE と診断された症例の中に、特定の先天代謝異常症を持つ児が含まれていることが知られている。特に脂肪酸代謝異常症 (FAOD) は、安定しているときは普通と変わらぬ生活をしているが、感染などを契機に突然死や急性脳症を引き起こすことがある。代表的な疾患として FAOD のひとつである中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症が有名である。欧米では MCAD 欠損症は 1 万人に 1 人の頻度であり、タンデムマスによる新生児スクリーニングを導入した

ところ、発症前に早期に診断できるようになり、本症による突然死はほとんどなくなったといわれている。

我々は、SIDS を含む小児の突然死と代謝異常症の関連を明らかにする目的で、SIDS・ALTE と診断された症例を質量分析で有機酸・脂肪酸代謝異常のスクリーニングを行った。さらに SIDS 様の発症をするといわれている MCAD 欠損症の日本人症例について発症形態と転帰について検討した。

B. 研究方法