

2010/8007A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

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 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23（2011）年 3 月

研究代表者 戸苺 創

目 次

I. 総括研究報告書	戸荊 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）	
乳幼児突然死症候群 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. 全国12施設におけるALTE症例の前向き実態調査	市川光太郎・・・51
2. 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・・・59
3. 剖検肺におけるサイトカインおよびアナフィラトキシンの免疫組織学的検討	中山雅弘・・・62
4. SIDSの遺伝的危険因子	成田正明・・・70
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・・・79
6. 乳幼児突然死症候群(SIDS)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	的場梁次・・・84
7. 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・・・87
8. 乳幼児突然死症候群(SIDS)と乳幼児突発性危急事態(ALTE)の呼吸生理学的 な病因解明と予防手段の開発に関する研究	中川 聡・・・91
9. 教育施設間における乳幼児突然症候群の認知度の比較	横田俊平・・・94

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

「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 22 年度
総括研究報告書

研究代表者：

戸莉 創 名古屋市立大学 学長

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
的場梁次 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

神経病理学的研究で、SIDS では、カテコラミン、セロトニンと GABA 発現神経細胞が対照に比して有意に減弱していることが多いが、K チャネルである KCNQ2 や KCNQ3、Na チャネルである SCN1A、SCN2A には有意差はなかった。従って、SIDS の発生機序として、脳幹、特に呼吸循環中枢の神経伝達の発達異常によることが多いと考えられた。

剖検肺での免疫組織学的研究で、SIDS の定型例においては、サイトカインの発現はほとんど認めなかった。一方、症候性突然死群の中で、感染が関与の可能性症例に関しては、IL6、IL1 β などが組織球などに発現しており、SIDS の鑑別診断において補助的な役割を持つと考えられた。

関連遺伝子の多型解析で、過去の乳幼児突然死 30 例中 3 例に脂肪染色が陽性であった。これらのうち 2 例はアシルカルニチン分析により長鎖脂肪酸代謝異常が疑われた。さらに DNA 解析を行ったところ、このうち 1 例が carnitine palmitoyltransferase 2 欠損症と診断された。

啓発普及に関する研究で、乳幼児突然死症候群（以下 SIDS）の診断にかかわる現場の医師は、救急医、小児科医など小児救急を扱う臨床医と解剖にかかわる法医等複数分野に渡るがその足並みは揃っているとは言いがたい状況であることが判明した。また、医学生と研修医では SIDS に関する知識に大きな差がない事が示唆された。

遺伝的危険因子の研究で、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、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が示唆された。

代謝異常との関連に関する研究で、SIDS（乳幼児突然死症候群）や ALTE（乳幼児突発性危急事態）と診断されている症例の中に代謝異常が隠れていることが判明した。

小児救急現場における突然死の研究で、ALTE の定義は半数の施設が厚労省定義を使用していたが、蘇生を必要とする者だけに限定する等、症候概念へ変更して使用している施設もあり現場では混沌としていることが判明した。ALTE の臨床像や特徴は、定義の解釈により、その発生頻度等の疫学的因子は特に影響を受け、正確な調査及びその解釈が困難と考えられた。

予防法の開発に関する研究で、チアノーゼ性心疾患の乳幼児でパルスオキシメトリーの測定精度を検討し、SpO₂ が動脈血液の SaO₂ よりも 4.2 \pm 5.7%（平均 \pm 標準偏差）高めに表示されていることが判明した。

組織バンク構築に関する倫理学的研究で、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当たり、剖検の同意、組織検体の保存・利用にあたっての“包括同意”、試料の提供（組織バンクへの提供）の 3 点を整理した。

A. 研究目的

神経病理学的研究では、特異的な年齢と睡眠時に発生する SIDS の原因と機序を明らかにする。SIDS 例の脳には、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、予防法を検討する。これまでの研究の経過として、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、平成 20 年度、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。平成 21 年度、SIDS 例で、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例が多く、それらの細胞の減少が再確認された。更に、MAOB では、グリアにも染色され、脳幹グリオーシスとの関連も示唆された。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来す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と理解されてきた。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トの遺伝子変異が SIDS の素因として注目されている一方、インターロイキン遺伝子多型も検討されている。今回は、乳児期に年齢依存性であり突然死しやすい Dravet 症候群の原因遺伝子でもあ

る SCN1A, SCN2A について、脳における発達の発現を検討した。また、SIDS 発症の外因として注目される感染についても検討する。

剖検肺での免疫組織学的研究では、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。本症の発生メカニズムに対して炎症反応の関与に関して、剖検肺で検討した。SIDS の症例においては、サイトカインの関与があるか？関与するとすれば、どのようなサイトカインかを検討するために、保存検体から解析可能な抗体で免疫染色を施行する。また、アナフィラキシーに関しては昨年度に行った補体成分の C3aR, C5aR に加えて、肥満細胞(C-kit)や、Substance P などの免疫染色を施行する。

関連遺伝子の多型解析の研究を行う。現在の解剖においては、肉眼解剖を基本とし、病理組織学的検索、薬毒物検査が一般的に行われ、近年 CT を使用した Autopsy Imaging も普及していることに鑑み、解剖の目的により重視するポイントが異なるため、検査も統一化はされていない。現在、日本では、フェニルケトン尿症、クレチン症などは、新生児マススクリーニングで発見可能な疾患であるが、脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、一部のアミノ酸代謝異

常症は現行のスクリーニングの対象には含まれず、気付かれぬまま突然死する可能性が考えられる。しかし、これらの先天性代謝異常疾患は従来の解剖だけでは診断が困難であり、血中及び尿中の代謝産物の測定、DNA解析といったMetabolic autopsyの手法が重要となる。

啓発普及に関する研究を実施する。SIDSにかかわる医師は、救急医、小児科医など小児救急を扱う臨床医と解剖にかかわる法医など複数分野に渡っている。正しい診断、対処にはこれらの医師が分野を超えて足並みを揃えるべきであると考えられる。SIDSのガイドラインが平成16年度の厚生労働省研究班で作成され^{1) 2)}、日本SIDS学会では診断のてびきが作成されている³⁾。一方で、SIDS診断に際しての解剖率の低さ、症例の少なさからの診断の困難さ、法医学教室との連携が不十分な施設があることなどで、各分野の医師が統一の意識を持つ事が診断や今後の原因究明にとって重要である。そこで、どの時期に教育が行われどれだけの知識を修得するかを検討する。20年度に、医学生を対象にしたSIDSに対する認識度のアンケート調査を行っており、死亡順位や好発年齢を知っていたのは4割、診断に解剖が必須である事を認識していたのは3割であった。また21年度同様のアンケートを初期研修医に施行し学生の結果と比較したが、知識の改善は認めず同程度であった。20年度、21年度のアンケート対象はY大学一施設であった。今年度は乳幼児突然死症候群(SIDS)の認知度について教育施設間のばらつきがあ

るか否かを調べる目的で2大学、Y大学とN大学の学生へのアンケート調査を実施する。

遺伝的危険因子の研究では、「国民衛生の動向」(厚生指針 増刊)によれば我が国におけるSIDSによる年間死亡数は、平成9年には538人であったが徐々に減少し平成19年には158人であったが、20年には168人になっているものの、乳児の死因の第3位を占めていること、さらにはSIDSが医療事故や虐待の隠れみのとされることも多く、SIDSの遺伝的危険因子の検討は社会的にも喫緊の課題である。我が国の乳幼児突然死症候群の定義は変遷の後、現在は平成14年来の厚生労働省研究班により策定された定義、即ち「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、しかも死亡状況調査及び解剖検査によってもその原因が特定されない、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」、が用いられている。この定義は、SIDSはなんらかの病因を有する疾患であるにもかかわらず、形態学的に診断に結びつく所見が認められない、という立場に基づく。即ちSIDS診断には客観的指標がなく現在のところ除外診断とならざるを得ず、それだけに確定診断に至るには死亡状況や、生前の様々な危険因子の有無などが極めて有用な情報となるため、危険因子の探索は重要な意味をもっている。これまでの研究によりSIDS発症の危険因子としてうつぶせ寝、父母の喫煙、非母乳保育などが危険因子として明らかになっているが、その他、低出生体重、母親が若年齢、子宮内発育障害、なども指摘されてきており、それらの因果関係について検討する。

SIDSの遺伝的危険因子(セロトニントランスポーター遺伝子多型)を、

世界に先駆けて報告した。即ち、セロトニントランスポーター遺伝子多型の長いアリルは SIDS の遺伝的危険因子であることが発見されている。同胞例の発症・家系研究などから SIDS 発症において遺伝的素因が存在することについてはこれまでも指摘されてきたが明らかにされてきていなかった。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が、その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おり、5HTT 遺伝子多型を SIDS 患者とコントロールで検討したところ、SIDS 患者では、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) 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が判明した。本年度の研究では、SIDS の遺伝的因子について、我々の報告以降の世界の動向について文献的考察を行うとともに、この遺伝的因子の意味することについての生化学的裏付けについて研究する。

代謝異常との関連に関する研究では、先天代謝異常症の中には、安定しているときは正常に見えるが、感染や長期間の飢餓などを契機に低血糖発作を起こして、突然死にまで至るような疾患がある。SIDS や ALTE と診断されている症例の中に隠れている可能性もある。特に有機酸・脂肪酸代謝異常症が有名であるが、これらは、尿中有機酸分析 (GC/MS) や血中アシルカルニチン分析 (タンデムマス) でスクリーニングできる。GC/MS とタンデムマスを用いて、有機酸・脂肪酸代謝異常の診断を行っ

ており、SIDS と代謝異常症との関連を明らかにすることを目的として、SIDS または ALTE を主訴に分析依頼のあった患者の GC/MS およびタンデムマスの質量分析の代謝プロフィールを検討する。

小児救急現場における突然死の研究では、平成 20 年度当研究班により、日本小児科学会専門医研修施設に対する ALTE 入院症例の後ろ向き調査を行ったが、疫学的因子の特定までには至らなかった。また、その際に、わが国の ALTE の定義が曖昧との意見 (実際には 1995 年厚生省研究班定義が多く使用されていたが、外国との違いを踏まえての意見と思われる) が多くみられたことから、平成 21 年度研究では、日本小児救急医学会会員における ALTE の定義に関する意識調査を行ったが、やはり種々の意見が認められ、臨床 (救急) 現場では混乱していることが判った。そこで、施設を限定して、どのような定義のもとに ALTE 症例に対応しているのかについて、前向き実態調査を行うことを目的とする。

予防法の開発に関する研究で、乳児の無呼吸は、乳幼児突然死症候群の病態との関連で古くから注目されている。我々は、乳児の無呼吸に伴う desaturation の検出のためにパルスオキシメトリを用いてきた。無呼吸に伴う desaturation を検討する上では、低酸素領域での測定の正確さが要求される。パルスオキシメトリは、臨床では 30 年近くの歴史があるものの、低酸素領域での測定の正確さについての研究は少ない。今回は、チアノーゼ性心疾患の乳幼児でパルスオキシメトリの精度と問題点

を検討する。

組織バンク構築に関する倫理学的研究で、乳児突然死症候群 (SIDS) 病態解明のための組織バンク構築に当たり、組織の提供と保存およびその利用 (研究) にあたっては、まず SIDS の特殊性と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。同時に死因解明のための解剖検査、病態解明のための組織提供と保存および、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、まず倫理的な側面から、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、検討してきたことに基づき、文書案を作成する。

B. 研究計画・方法

神経病理学的研究で、承諾をえて剖検された剖検例の正常脳および SIDS 例脳について、Na チャンネルである SCN1A, SCN2A に関して、免疫組織化学的発現の年齢別発達を検索し、対照と SIDS 例における発現を比較対比した。

剖検肺での免疫組織学的研究で、剖検肺のパラフィンブロック標本を用いて、C3a, C5a のレセプター (C3aR, C5aR) の免疫染色を施行した。用いた抗体は、SANTA CRUZ 社の、C3aR (H-300) : sc-20138, C5aR (3H1740) : sc-70813 である。炎症関連物質として種々のサイトカイ

ン; IL-6 (Santa Cruz)、IL-8 (Santa Cruz)、IL-10 (Santa Cruz)、IL1 β (Santa Cruz)、TNF- α (コスモバイオ)、TGF- β (Santa Cruz)、IL2R (ニチレイ) を用いた。当センターで剖検後保管されていた肺標本 23 例を用いた。7 例は、SIDS の診断がなされており、16 例は SIDS 以外の診断であった症候性突然死の症例である。肺炎、敗血症、脳症、窒息など種々の疾病を含んでいる。

関連遺伝子の多型解析で、過去 4 年間に解剖された乳幼児突然死 30 症例 (肉眼的に異常を認めない 1 歳未満の解剖例) を検討した。ホルマリン固定臓器に対し再凍結し SUDANIII 染色を行った。また、凍結保存された心臓血に対し、タンデムマスによるアシルカルニチン解析を行った (島根大学山口先生)。遺伝子検索として、ゲノム DNA を抽出後 PCR 法、ダイレクトシーケンス法を用いて mutation 解析を行った。横田らの啓発普及に関する研究で、対象は平成 22 年の時点の N 大学 6 年生 77 名と Y 大学 5、6 年生 75 名、および横浜市立大学附属病院で研修中の研修医 47 名。学生は系統講義を済ませていた。また研修医の出身大学は 28 校に及んでいた。成田らの遺伝的危険因子の研究で、SIDS の遺伝的因子に関連した文献を、med line などを用い、系統的に検索した。

代謝異常との関連に関する研究で、2010 年 1 月～2010 年 12 月の間に、SIDS もしくは ALTE と診断され、島根大学に代謝解析を依頼された症例を検討した。分析法は、通常に行われている方法である。

小児救急現場における突然死の研究で、全国 12 の施設(旭川厚生病院、土浦協同病院、藤沢市民病院、京都第二赤十字病院、泉大津病院、中野子ども病院、大分子子ども病院、飯塚病院、聖マリア病院、熊本地域医療センター、沖縄県立中部病院、市立八幡病院小児救急センター)に郵送による前向き実態調査を行った。調査期間は、平成 22 年 8 月～10 月の 3 ヶ月間の前向き調査を依頼し、同年 11 月一杯で回収した。調査内容は、発生日時、月齢、性別、発症時状況、発症時の体位、発症時の症状、発症児の属性(成熟児、低出生体重児など)、母親の属性(年代、喫煙の有無、栄養法)、回復のための刺激の程度、対応法、判明した原因、等とした。

予防法の開発に関する研究で、対象は、国立成育医療研究センター病院 ICU で管理をした月齢 18 か月以下のチアノーゼ性心疾患の乳幼児。方法としては、一般診療での動脈血液ガス検査での SaO_2 値と、採血時のパルスオキシメータによる SpO_2 値を比較した。用いたパルスオキシメトリの測定系は、Philips 社のベッドサイドモニタ (M3000A) に Masimo 社のパルスオキシメトリのプロープ (Masimo-SET) を接続したもので行った。 SpO_2 の測定値に影響を及ぼしうる因子として、患者の体重、体温、心拍数、心血管作動薬の使用、ヘモグロビン (Hb)、胎児ヘモグロビン (HbF)、メトヘモグロビン (MetHb)、カルボキシヘモグロビン (COHb) 総ビリルビン (t-bil)、perfusion index (PI) を検討した。また、パルスオキシメータの測定系での違いと精度と

の関係を観察するために、日本光電の OLV-3100 での測定も行った。

組織バンク構築に関する倫理学的研究で、わが国の既存の倫理指針等を参照し、剖検の同意、組織検体の保存・利用にあたっての“包括同意”。試料の提供(組織バンクへの提供)の 3 点から、インフォームド・コンセントに関する部分を参照し、検討してきた。さらに関連の学会からの指針等をふまえて同意説明文書に記載すべき内容を確認する。組織バンクについては、東京都監察医務院を参考にその体制整備について具体的に検討する。

C. 研究結果

神経病理学的研究で、1) ヒト脳における SCN1A, SCN2A の発達の発現に関して、ヒト脳における SCN1A の発現は、大脳皮質、海馬錐体細胞層に散在性に認められ、在胎 27 週頃から胎児期後期かに増加し、生後 7～9 ヶ月の乳児期中期に最も強く、その後軽度であった。小脳と延髄・橋では弱かった。SCN2A の発現は、大脳皮質、海馬、脳幹、小脳に神経細胞全体に認められ、在胎 37 週から胎児期後期に徐々に増加し、乳児期に最も強くなり、成人では軽度減弱していた。部位による発達的变化には特徴もみられた。特に、小脳皮質では、プルキンエ細胞の SCN2A 発現は生後 2 ヶ月まで増加し、7 ヶ月より急速に減弱した。しかし一方、顆粒細胞層では、陽性細胞は 1 歳まで増加し、その後は強発現のままであった。橋では、被蓋部で在胎 27 週まで徐々に増加し、在胎 31 週より強発現が持続した。2) SIDS の延髄にお

ける SCN2A 発現に関して、脳幹における SCN1A の発現は対照、SIDS ともに弱かった。延髄における SCN2A 発現は、乳児期に強く、迷走神経背側核と網様体の神経細胞に目立っていたが、弧束核や下オリーブ核では弱かった。SIDS の延髄においても正常対照例と同じ傾向を示し、有意差はなかった。

免疫組織学的研究で、IL6 は SIDS 症例ではすべて陰性で、敗血症、ミルク誤嚥（後の感染）、インフルエンザ脳症に陽性であった。特にインフルエンザ脳症例では強陽性であった。IL8 は SIDS の 1 例と感染症例 2 例に陽性傾向が見られた。IL1 β も SIDS 群では明らかな陽性はなかったが、症候性突然死群で 7 例に陽性であった。TGF- β は SIDS や症候性突然死症例のいずれにも染色され、特異な傾向は見られなかった。IL10, TNF- α , IL2R はいずれの群でもほとんど染色されなかった。C3aR は、リンパ球中心に発現、ほぼ全例に一定量存在。SIDS 典型例と SUD や窒息群と有意な差違は認めなかった。C5aR は、SIDS 症例では、SIDS は、1 例のみ陽性で、他には発現されていなかった。一方、症候性突然死群で、窒息の 2 例とミルク誤嚥の 1 例例に強発現が見られ、喘息症例でも陽性であった。C3aR と C5aR に加えて、肥満細胞 (CD117-C-kit) を検討したがほとんど陰性であった。Substance-P の染色も施行したが、SIDS 群、症候性突然死群のいずれにおいても数例陽性が見られ、疾患特異性の根拠は得られなかった。

関連遺伝子の多型解析で、30 例中 3 例において脂肪染色陽性細胞を認

めた。アシルカルニチン解析では 2 例において長鎖脂肪酸代謝異常症を示唆する結果を得た。これら 2 例について、各種原因遺伝子を検索したところ 1 例に Carnitine Palmitoyltransferase 2 (CPT 2) 遺伝子に既知の mutation および新規の mutation を認め、これらの compound heterozygote による CPT 2 欠損症であったことが判明した。また、この 1 例の新生児マススクリーニング検査に用いられたろ紙を検討したところ、CPT2 欠損症を示唆する所見を得た。

遺伝的危険因子の研究で、セロトニン関連遺伝子としてセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型があることが判明した。他の人種についても同様の結果が認められるとの報告が相次いだ。最近否定的な論文も出ている。セロトニントランスポーター遺伝子には上述のプロモーター領域以外にも、イントロン 2 領域に VNTR (variable number of tandem repeat) が存在し、この領域のリピート数と SIDS 患者での関連の報告が文献 12 である。SCN5A、NOS1AP など QT 延長症候群に関連する遺伝子、PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1 など胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群、補体 C4A, C4B, IL-10 遺伝子多型など免疫系に関与する遺伝子群などがある。Caucasian, African-American, Italian, Norwegian の人種において我々と同様の結果が得られていると報告されてきた。最近になり、“関連はない” とするデータも報告されるようになった。これら結果の一部 discrepancy は以下のようにも考えられる。セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型

のアリル (SやL) の distribution (分布) は、人種により大きく異なっていることは以前からよく知られており、表に示した SIDS 検索の際に用いられたコントロール (人種 matched) のアリル分布もおおむねこれまでの報告と一致している。我々の用いたコントロールも S アリル 86%、L アリル 14%と、これまでの日本人のコントロールでの比率とおおむね一致する。セロトニントランスポーター遺伝子多型と SIDS との関連性の強さは、あるいは人種間異なるのかもしれない。我々の統計値 (Fisher's exact test では $p=0.006$) であったが、有意差があっても他の人種では p 値は高い。いずれにしても少なくとも日本人においては L や XL など長いアリルは SIDS 発症の遺伝的危険因子であるといえる。

代謝異常との関連に関する研究で、該当する患者は 46 症例であった。内訳は、SIDS と診断された症例が 14 例、ALTE と診断された症例が 32 例であった。SIDS 症例では、前駆症状として発熱がみられた症例が 4/14 例、ワクチン接種歴があったものが 1 例認められ、SIDS の原因として何らかの感染が契機になった可能性が示唆された。また、状況から窒息が疑われた症例が 1 例あった。先天代謝異常が疑われるような検査所見を示した症例は、低血糖 6 例 (SIDS 1 例、ALTE 5 例)、高アンモニア血症 12 例 (SIDS 6 例、ALTE 6 例)、肝機能障害 16 例 (SIDS 6 例、ALTE 10 例) および CK 高値 13 例 (SIDS 5 例、ALTE 8 例) であった。しかし、これらを検査していない症例もあり、全症例に対するパーセンテージは明らかでなかった。46

症例のうち、GC/MS による尿中有機酸分析 36 例、タンデムマスによるアシルカルニチン分析が 22 例に行われた。GC/MS 分析では乳酸高値が 6 例にみられたが、明らかな有機酸代謝異常症を疑わせる所見を示す症例はなかった。一方、タンデムマス分析では極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症および、グルタル酸尿症 2 型の疑われる症例が各 1 例ずつ認められた。しかし試料不足のために酵素診断や遺伝子診断などを行うことができず、いずれも確定診断には至らなかった。

小児救急現場における突然死の研究で、(1) 全体での症例数とその頻度 (受診者における) に関しては、12 施設で 3 ヶ月間に 9 例の ALTE が経験された (経験施設は 5 施設のみ)。12 施設における 3 ヶ月間の小児総受診者数 103,367 人における ALTE の頻度は 0.009% であった。6 ヶ月未満の受診者数 12,858 人における ALTE の頻度は 0.07% であり、6 ヶ月未満児の受診者の約 1400 人に 1 人の頻度であった。施設背景の子ども人口 1,372,440 人からみた ALTE の発生頻度は、0.02 人/月/子ども人口 1 万人となり、1 人/50 万人/月であった。(2) 経験施設 (5 施設) における頻度に関しては、5 施設における総小児受診者数 44,982 人における ALTE の頻度は 0.02% であった。6 ヶ月未満児の総受診者数 7,511 人における ALTE の頻度は 0.12% であり、6 ヶ月未満児の受診者の約 830 人に 1 人の頻度であった。また、施設背景の子ども人口 572,087 人からみた ALTE の発生頻度は 0.05 人/月/子ども人口 1 万人となり、1 人/20

万人/月であった。(3)各施設で使用している定義に関しては、回答なしが1施設で、回答ありの11施設中、1995厚労省定義を使用しているのは5施設で、残り6施設は、多少なりとも1995厚労省定義を変更して使用していた。しかし、蘇生を必要とする者だけに限定するとか、症候概念へ変更して使用している施設もあり、やはり混沌としていた。実際に良く用いられる定義としては諸外国では少なくとも症候概念でALTEを定義している。(4)経験された症例の特徴に関しては、①発生月と発生時間が、8月、9月、10月それぞれ3例ずつで、発生時間は18-24時が6例、66.7%を占め、次いで、0-6時が2例で、6-12時は0例で、12-18時が1例であった。②男女比と月齢が、男児3例33.3%、女児6例66.7%で女児が多い結果であった。月齢では1ヵ月児が5例と最も多く、2ヵ月児が2例で、0ヵ月児と.3ヵ月児がそれぞれ1例ずつであり、2ヵ月以下が88.9%と多くを占めた。③発生時の状況に関しては、覚醒時が5例55.6%であり、その全例が哺乳中でも哺乳直後でもなく、哺乳とは無関係であった。睡眠中が4例44.4%であった。④発生時の体位に関しては、全例仰臥位であり、うつ伏せ、側臥位は1人もいなかった。⑤発症時に気付かれた症状に関しては、呼吸の異常が8例と最も多く、皮膚色の変化が7例、筋緊張の異常が3例、異常運動が1例、意識状態の変化が3例、その他(嘔吐、四肢冷感、泣き止まない)が3例であった。⑥症例の属性に関しては、出生時状況では全例成熟児であり、早産児未熟児

はいなかった。⑦母親の属性については、母親の年齢は10代が1例11.1%、20代と30代がそれぞれ4例44.4%で、40代はいなかった。栄養ではミルクが6例66.7%、母乳が3例33.3%で、喫煙者は2例22.2%で、非喫煙者が7例77.8%であった。⑧発症時の刺激の程度に関しては、発生時の刺激においては軽い刺激が33.3%、強い刺激が44.4%、心マッサージ(家族の)が1例、Advanced life supportが1例であった。⑨受診時の対応に関しては、全例が入院管理(治療精査)をされていた。⑩原因の有無については、原因不詳が4例44.4%、GERが2例22.2%、てんかん、被殻出血、上腸間膜動脈閉鎖がそれぞれ1例であった。

予防法の開発に関する研究で、16人の患者で総45回の測定を行った。患者の月齢は、0~18か月(中央値3か月)であった。体重は2.4~7.6kg(中央値4.9kg)であった。Masimo-Philipsの測定系で行った検討では、 SaO_2 の範囲が60~93%の範囲で、Brand-Altman法で検討するとbiasが4.2%、precisionが5.7%であった。 SpO_2 と SaO_2 の値に乖離を与える因子としては、心拍数(相関係数0.55)、体重(相関係数-0.50)、体温(相関係数-0.49)、PI(相関係数-0.45)であった。一方、心血管作動薬の使用の有無、Hb、HbF、COHb、MetHb、t-bilは、測定値の乖離に影響を及ぼす因子としては認定されなかった。また、日本光電の測定系では、 SaO_2 の範囲が60~93%の範囲で、Brand-Altman法で検討するとbiasが1.7%、precisionが5.2%であった。組織バンク構築に関する倫理的研

究で、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は、1. 診断のための解剖に関するもの2. SIDS の病態解明のための（バ試料提供および利用に関するもの（包括同意）の2つを含む必要がある。SIDS 組織バンクの構築については、SIDS 組織バンク構築の様式については、2つの場合が考えられる。1. 試料を収集する機関を一カ所に設立し、その機関で管理する場合。2. 既存の機関でそれぞれ保存・管理し、それらの機関をネットワーク化することにより中央部門（データセンター）でそのデータのみ（状況を）管理する場合。どちらにしても、細部にわたってその組織の構成、（規定の作成）、倫理委員会の設置（規定）が必要である。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、大阪大学大学院医学研究科法医学教室にてネットワーク型組織バンクのモデルとして、大阪府監察医事務所内の倫理委員会設立の必要性を踏まえ設置要項、運営要綱等を作成し具体的な取り組みも開始した。

D. 考察と結論

神経病理学的研究で、中枢神経系、特に、脳幹の呼吸循環調節中枢における神経伝達物質の神経細胞、受容体およびトランスポーターの発達と SIDS の関係について免疫組織化学的に検討した。SIDS では、カテコラミン、セロトニンと GABA 発現神経細胞が対照に比して有意に減弱していることが多いが、K チャネルである

KCNQ2 や KCNQ3、Na チャネルである SCN2A には有意差はなかった。従って、SIDS の発生機序として、脳幹、特に呼吸循環中枢の神経伝達の発達異常によることが多いと考えられる。SCN1A および SCN2A の発達的变化では、乳児期に強い発現がみられ、年齢依存性けいれんやてんかん発作の発症に関連することを示唆するが、Dravet 症候群などの突然死の機序は不明である。小脳のプルキンエ細胞にみられるような、乳児期の SCN2A 発現の急な発達的変動は特異的であると思われる。また、SCN5A は long QT 症候群の原因遺伝子であり、SCN1A および SCN2A の発現は心臓に関する必要がある。免疫組織学的研究で、SIDS の定型例においては、サイトカインの発現はほとんど認めなかった。一方、症候性突然死群の中で、感染が関与の可能性症例に関しては、IL6、IL1 β などが組織球などに発現していた。IL6 はインフルエンザなどの脳症例で、髄液などで高値を呈する。SIDS と IL6 との関連性の論文もあり、興味深い点であるが、我々の検討では、SIDS 典型例では IL6 の発現を認めなかった。IL1 β においても、SIDS の脳組織に発現されているとの報告もあるが、我々の結果では、IL6 同様に SIDS 典型例では発現されなかった。しかし、SIDS との鑑別診断において重要な役割を持つと考えられた。TGF- β は SIDS や症候性突然死症例のいずれにも染色され、特異な傾向は見られなかった。IL10 に関しては、以前に我々が行った結果で、SIDS 典型例は症候性突然死に比べやや陽性例が多いという結果であっ

たが、今回はそのような結果は得られなかった。TNF- α 、IL2R はいずれの群でもほとんど染色されなかった。Substance-P は、感染症で何らかの役割があるかという想定の下に施行したが、SIDS 群、症候性突然死群のいずれにおいても数例陽性が見られ、疾患特異性の根拠は得られなかった。アナフィラキシーの形成に重要な anaphylatoxin は肥満細胞を刺激し、ヒスタミンなどの放出に関与する。Anaphylatoxin の重要な一部である C3a、C5a の受容体 (C3aR、C5aR) 及び肥満細胞の免疫染色 (CD117-C-kit) を施行した。C3aR の気管支周囲での陽性例は、非特異的な印象が強かった。陽性細胞は、リンパ球の可能性が考えられる。一般的に C3aR は活性化リンパ球や大脳で発現が見られるといわれている。以前より牛乳蛋白の誤嚥による感作によってアナフィラキシー反応を引き起こす可能性も指摘されているが、異論もあり、結論は出ていない。今回の結果では、C3aR に関しては、SIDS や症候性突然死群で有意な差が見られず、ミルク誤嚥症例も明らかな陽性でもなかった。C5aR は興味ある結果が得られた。陽性細胞は、血管内皮、筋細胞、間葉細胞などが考えられた。C5aR は、一般的には肝細胞・肺・平滑筋・血管内皮などで陽性像が見られるという。SIDS 症例でほとんどが陰性で、1 例のみで陽性像を示した。この症例 4 は経過および剖検報告を詳細に振り返ると、数日前からの細気管支炎があり、剖検で、髄膜炎 (軽度) などが記載されており、免疫学的な関与の可能性も十分に考慮される病態であった。

症候性突然死症例の中で、喘息が含まれていることは納得できるが、窒息の 2 例とミルク誤嚥例に見られたことは興味深い。窒息やミルク誤嚥とアナフィラキシーの関連は今後検討の必要がある。

関連遺伝子の多型解析で、CPT2 欠損症は、脂肪酸代謝異常症の中でも頻度の高いものの一つで、新生児型、乳幼児型、成人型の 3 タイプで発症する。長鎖脂肪酸は代謝する際にミトコンドリア内に運ばれ β 酸化されるが、CPT2 欠損症では適切な移動ができないため、脂肪酸代謝が障害される。脂肪酸代謝は解糖系の補助的な代謝経路であり飢餓時、運動時、感染時などエネルギー代謝の需要に解糖系が追い付かない場合に、CPT2 欠損症では低血糖発作、意識障害や突然死を引き起こす。他の脂肪酸代謝異常症と同様に、低血糖の回避やカルニチン投与など適切な治療がなされれば、発症を予防でき突然死を防ぐことが可能であるため、無症候期のうちに正しく診断されることが望ましい疾患である。そこで同症例の新生児期マススクリーニングに使用されたる紙血を再検討したところ、やはり CPT2 欠損症を疑わせる結果を得た。したがって、仮に新生児期に脂肪酸代謝異常症を含めたマススクリーニングが行われておれば、早期発見、早期介入が可能であったかもしれない。現在日本では、pilot study という形で限られた地域ではあるが脂肪酸代謝異常症を含めたマススクリーニングがなされており、一定の成果をあげている。今後、全国展開されることで本症例のような不幸な出来事を少しでも防ぐことが

可能になると考えられる。

啓発普及に関する研究で、SIDSは乳児死亡原因の第3位に位置する重要な疾患概念であるに関わらず、いまだ原因究明されていない疾患である。その診断、今後の原因究明には複数分野の医師が統一の意識を持つ事が重要であると考えられる。我々は平成20年度には医学生、21年度は研修医対象にSIDSについてのアンケートを行った結果、学生と研修医に知識の上において大きな差がない事が示唆された。すなわち臨床の現場に出てからのSIDSに関する教育はなされていない事が明らかになっている。今年度は学生教育においてSIDS教育に施設間のばらつきがあるか否かを調べる目的でN大学とY大学の学生を対象にアンケートを行った。N大学では一定の時間を割いてSIDSの講義を行っており、Y大学では軽く触れる程度である。Y大学、N大学それぞれにおいて死亡原因の第3位であることを知っていたのは40.0%、92.2%、好発年齢について知っていたのは26.7%、76.5%であり、N大学の学生の正答率が明らかに高かった。同様の傾向は危険因子の各項目についても認められた。この事より授業で時間を割いて教育を行う事の重要性が示唆された。他大学の教育現状を探るために行った研修医へのアンケート結果は正答率の低かったY大学と同程度であり、全国的にみてSIDSの教育が行き届いていない事が明らかになった。前年度までの調査からも伺える様に乳児の死亡原因の第3位ではあるが医療全体からしてみると決して頻度の高くないこの症候群について

の正しい知識を臨床現場で得るのは難しく、学生に対する教育が重要である。しかし、現在の学生に対する医学教育ではSIDSはコアカリキュラムの必須事項に入っておらず、全国で統一した教育を行うには教育プログラムの改訂が必要であると思われる。SIDSの診断に解剖が必須であると認識していたのはY大学26.7%、N大学45.5%とSIDSの教育に力を入れているN大学でさえ正答率が半分以下であった。解剖率の低下は見かけ上のSIDSの頻度の低下を招き、ひいては臨床医の興味低下へとつながる。教育現場においてはSIDSに関する知識のどこに焦点をあてて教えるかを考慮すべきであると思われた。

遺伝的危険因子の研究で、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。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。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、我々の報告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ことができる。特に日本人において著明な有意差を認めることは、日本人においてSIDS発症機序になら

かの vulnerability が存在する可能性がある。なにより、客観的な遺伝的危険因子が明らかになったことで、SIDS 発症阻止、予防法解明にもつながり得る点で意義が大きい。しかしながら上述のように SIDS の遺伝的危険因子が明らかになったとはいえ、どの遺伝子にせよ、それを保持することで SIDS が必ず発症するわけではなくあくまでも危険因子である。後述のように本多型は他の多型と異なり“機能的”な多型であり、どの多型を保持するかによってセロトニン活性が変わる可能性がある点で興味深い。遺伝的危険因子保持群と分かった場合、SIDS の好発年齢である 1 歳ころまで例えば心拍モニターを装着するなどして慎重に観察することで予防も可能である。Genetic screening などの社会的コンセンサスが得られれば予防も夢ではない。セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型は他の多型と異なり“機能的”な多型である。即ち、プロモーター領域にどのアリルを取るかによって下流遺伝子の転写活性が異なること、即ち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。これは培養細胞を用いた in vitro での実験結果であるが、in vivo でも同様の機序が存在している可能性が十分想定され、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 アリル保持者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もしこの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結果的に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。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²⁵⁾。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、少なくとも日本人で SIDS 発症に有意に関連している。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いと考えられる。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。日本人において、セロトニントランスポーター遺伝子多型の長いアリルは SIDS の遺伝的危険因子である。

代謝異常との関連に関する研究で、SIDS、もしくは ALTE と診断された症例に、有機酸・脂肪酸代謝異常症が含まれることは、すでに 1998 年に Bole らが報告している。この報告では、SIDS と診断された小児について、死後に血液、胆汁などのアシルカルニチンを後方視的にタンデム

マス検査を行なった結果である。これによると、「狭義のSIDS」と診断されていた症例の4.4%に脂肪酸・有機酸代謝異常症が含まれていた。さらに感染などを契機に予想外の経過で突然死した症例の20%に代謝異常症が発見されたと報告している。このことはSIDSあるいはその類縁疾患の症例に遭遇した時、代謝異常症を念頭においた検査の必要性を示唆している。2004年から2010年にSIDS/ALTEのために島根大学で代謝スクリーニングを行った110例中にも、脂肪酸代謝異常症である中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症が1例を発見している。2010年1年間の検討でも、低血糖、肝機能障害、高アンモニア血症、CK高値など、代謝異常の存在を疑わせる臨床所見を示した症例が少なからずあった。血中アンモニアなどの検査が行われていない例も少なくなかった。診療の現場で、SIDS、ALTEに遭遇した時、鑑別すべき疾患としてこれらの代謝異常スクリーニングをルチンに行なうよう啓発すべきである。また、GC/MS分析やタンデムマス分析は代謝異常の鑑別に有用であるが、両者は分析可能な疾患には限界があるので、できる限り両方を行う必要がある。一方の分析しかされていない症例が少なくなかった。両方の分析によるスクリーニングを行なうためには、血液、尿の保存が不可欠である。血液は死後時間が経つと修飾される可能性があるため、生前の血清あるいは、死亡直後の検体に配慮することが望ましい。尿がとれないときでも膀胱穿刺その後の確定診断などを考えると、様々な試料を保存すべき

である。その他に、食中毒で突然死した乳児で一過性に脂肪酸代謝異常の所見を示した症例に遭遇した。食中毒の一部には β 酸化を抑制する毒素が含まれている可能性を示唆す。この機序についてはさらに検討を進めたい。

小児救急現場における突然死の研究で、ALTEの発生頻度は、諸外国ではALTEの発症率は全乳幼児の0.5~6%、あるいは出生1000人に対して0.6~9.4人発症する、さらには1才未満児の救急受診例の0.6~0.8%との報告もある。しかし、わが国での発生頻度を含めた正確な疫学的調査は現在までない。今回の調査では12施設と少ない対象施設であるが、受診者数、6ヵ月未満児の受診者数、子ども人口背景などはおおよそ正確に把握できたと考えられる。このような選択された施設での数字であるが、子どもの総受診者数の0.009%、6ヵ月未満児の受診者数の0.07%で子ども人口50万人に月1人の発生率(4.2万人に年1人の発生率)であった。経験施設のみに限ると、総受診者数の0.02%で、6ヵ月未満受診者数の0.12%で子ども人口20万人に月1人の発生率(1.7万人に年1人の発生率)となる。以上から、子どもの受診者のおおよそ0.01-0.02%にALTEがみられ、6ヵ月未満児に限れば0.07-0.12%の頻度であり、1年間の発生頻度としては子ども人口1.7万-4.2万人に1人の発生頻度といえるであろう。ただし、今回の調査では出生1000人に対する発生頻度は、算出不可能であり、かつ、6ヵ月未満児の人口における発生頻度も同様に不可能である。一方、平成20

年度の厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合事業）としての「乳幼児突然死症候群(SIDS)の科学的根拠に基づいた病態解明および臨床対応と予防法の開発に関する研究」における分担研究の「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」で『ALTE（様）症状を呈して入院した症例に関する実態調査』を行った。その結果、22 施設 29 症例が集まった。その際の施設の小児入院数における ALTE の頻度は 0.015% で入院 1 万人に 1.5 人の頻度であった（経験施設のみにおける入院数における頻度は 0.1%）。いずれにせよ、諸外国に比較し低い頻度であったが、これはわが国における ALTE の定義の解釈の異なりがもたらした相違点と考えて良いものと考えられる。すなわち、原因不問とすることにより、もっと比率は増加するものと思われる。或いは、表 2-②の 3 の定義に示されるように観察者が不安を抱く程度の軽いイベントも ALTE として症候概念で捉えることでその症例数は増加するものと考えられる。ALTE 症例の疫学的特徴は外国では母体の喫煙歴、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の報告がある。今回の調査では、症例が少ないために何ともいえないが、母親の喫煙歴、男児、

在胎週数、極低出生体重児の因子は認められなかった。症例の月齢は 2 ヶ月以下が過半数を占めていた。母親の年齢は同様であり、覚醒中が半数以上であったことも同様であった。ミルク栄養に関する報告はないものの、今回の調査ではミルク栄養児が多いことは SIDS の疫学的因子と一致するものと考えられた。また、原因に関しては、約 50% としか特定の診断に至らないとの報告があるが、今回の調査では 55.6% に原因が判明したが、残り 4 例は原因不詳であり、報告とほぼ一致するものと考えられた。今回の調査の 9 例と平成 20 年の研究調査報告の症例 29 例とを比較すると発生日齢の比較はできないが、発症時間は 18-24 時が同じく最も多かった。発症月齢は 29 例中 14 例が 2 ヶ月以下であったが、平均月齢は 3.1 ヶ月でやや高い傾向があった。性別には差がなかった。発症時の状況としては覚醒中が 29 人中 20 人と多く、睡眠中は 29 人中 6 人と少なかった。発症時の体位は仰臥位が 34.5% と少なく、その他 (48.3%) やうつ伏せ (17.2%) がみられていた。発見時の刺激では、医療者の蘇生を要したものが 37.9% と今回の調査より多い結果であった。このような症例を重症 ALTE と呼称し、家族の刺激や救急隊の酸素投与で改善する症例を軽症 ALTE と呼ぶこともあるが、これに関しては新定義の決定後の課題であろう。また、原因が判明した症例が 9 例で、なしが 12 例、不明が 7 例であり、今回の調査と大差はなかった。原因が不明なものを ALTE とする 1995 年厚労省定義が現場では遵守できない状況を示し

ている結果と思われる。このことから、ALTE の定義を新たに制定する必要がある。すなわち、同一の疾患概念、もしくは症候概念で共通認識での症例評価を行わないと正確な疫学的因子の抽出は困難である。ましてや、救急現場は小児科医であっても後期研修医から専門医さらにベテラン医まで、或いは初期研修医や一般救急医などの非小児科医が診療せざるを得ないことも多く、いかに共通認識された定義を用いて診療を行うかが、その実数把握と臨床像、疫学因子の調査には不可欠である。ALTE の実態調査による臨床像は、諸外国の報告と似通う部分もあるが、定義の解釈により、その発生頻度等の疫学的因子は影響を受けて、調査及びその解釈が困難と考えられた。ALTE の定義の検討においては、①原因が不明という疾患概念のままとしておくのか、症候概念として原因が判明する症例も含めるのか、②症例を乳幼児のままとしておくのか、6 ヶ月未満児と限定するのか、③イベント時の回復のために蘇生術ー強い刺激を必要とする症例のみに限定するのか、軽く叩く・揺するなどの軽い刺激まで含めるのか、④イベントの程度に関して、死亡するかもしれないと思う程度にするのか、観察者に不安を抱かせる程度にするのか、などの4点の検討が必要である。以上の点を整理して新しいALTE の定義を制定して、前向きの登録制によるALTE 症例の全数把握と発生頻度および他の疫学的因子の究明が早々に必要と考えられる。諸外国同様に、1995 年厚労省の疾患概念の定義から症候概念として定義を改めるべき

である。原因は不問の症候概念として捉えると「死亡するのではないかとまでは思う必要もなく、「蘇生を要するもの」と入れる必要もないであろう。ただし、月齢制限を設けなければ、熱性けいれん等が多く入り込む可能性が高くなるため、6 ヶ月未満児とする。すなわち、「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」という定義から、新しく『6 ヶ月未満の乳児において、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に、しかも観察者が強い不安に陥るような呼吸の異常、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の1つ以上が突然に発症するもので、回復のための刺激の手段・強弱の有無、および原因の有無を問わない徴候とする。ただし、虐待・ネグレクトの否定は不可欠とする。』と大幅に変更し、徴候概念の定義（市川班員）である旨を明記することで、混乱を防止できるかもしれない。

予防法の開発に関する研究で、今回は、一般的に臨床で使用されているパルスオキシメトリの測定系で、低酸素領域でのSpO₂の精度を検討した。その結果、今回検討した測定系では、SpO₂を平均で4.2%高めに表示することが示された。また、SpO₂とSaO₂の値の乖離に影響を及ぼす因子としては、心拍数、体重、体温、PIが指摘された。それぞれの因子が、