

2010/8007B

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20年度～22年度 総合研究報告書

平成23（2011）年3月

研究代表者 戸苺 創

目 次

I. 総合研究報告書	戸苺 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. ALTE 症例の実態および ALTE の定義に関する調査	市川光太郎・・・63
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・・・74
3. SIDS の遺伝的危険因子	成田正明・・・79
4. 最近3年間の SIDS および ALTE 様症状を示した患者の代謝解析	山口清次・・・88
5. 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・・・95
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・・・102
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・・・120
8. 乳幼児突然死症候群における予防に関する研究	中川 聡・・・141
9. 乳幼児突然死症候群の発症と予防に対する普及啓発に関する研究 ～医学生・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・・・144

総 合 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 20、21、22 年度
総括研究報告書

研究代表者：

戸蒔 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

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

神経病理学的研究で、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、対照より減弱しており、カテコラミンおよびセロトニン作動性神経細胞の減少が再確認された。SIDS の発生機序として、脳幹、特に呼吸循環中枢におけるセロトニン、カテコラミン、GABA の神経伝達の発達異常が強調された。剖検肺での免疫組織学的研究で、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検討した。関連遺伝子の多型解析で、全国的に SIDS の教育が行き届いていない状況が示唆された。学生と研修医の認知度に差を認めなかった事より卒業研修では SIDS についての知識を得る機会が少ない事が示唆され、学生時代の教育が必要であると思われた。遺伝的危険因子の研究で、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) 遺伝子多型が存在するという発見は、生後早期の genetic screening で危険因子群を見つけ出すことで、SIDS 発症を減少させることにつながると考えられた。代謝異常との関連に関する研究で、SIDS/ALTE 症例には代謝異常スクリーニングが必要なことを示唆するが、その他にセレウス菌による食中毒で死亡した症例で β 酸化障害を示唆する所見のみられた症例もあった。小児救急現場における突然死の研究で、ALTE の臨床像や特徴は、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、低酸素領域でパルスオキシメータを使用する際には、 SpO_2 が SaO_2 よりも高めに表示される可能性があることに留意すべきで、低酸素領域でのパルスオキシメトリの精度の改良が望まれた。組織バンク構築に関する倫理学的研究で、1. 剖検の同意 2. 組織検体の保存・利用にあたっての“包括同意” 3. 試料の提供（組織バンクへの提供）の3点から検討整理し、組織バンクの構成についても検討整理し、具体的に大阪府監察医事務所において倫理審査委員会の体制整備に着手した。

A. 研究目的

神経病理学的研究で、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、予防法を検討した。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、脳幹における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。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中である。

剖検肺での免疫組織学的研究で、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。アナフィラキシーの存在の有無に関して、補体成分の C3a, C4a, C5a は、アナフィラキシーの惹起に重要な物質である。アナフィラトキシンは血中に存在するものであるが、そのレセプターを解析することは剖検例で可能である。肺の病理標本において、レセプターの生成物を分析することによりアナフィラキシーの動態解析が可能である。発生メカニズムに対して炎症反応の関与に関し

て、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した。SIDS には、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。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。

関連遺伝子の多型解析で、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ンネルと共に、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ンネルは、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、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ンネル病の原因遺伝子であることが判明している。この SCN5A 遺伝子は、心筋の電気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、さらに、心室頻拍及び心室細動が頻発し突然死を来たす Brugada 症候群との関連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転写調節領域に存在する 6 箇所の SNP (C-1418T, T-1062C, T-847G, -835insGC, T-834C, C287T) に着目し、PCR-RFLP 法及びダイレクトシーケンス法にて型判定を行い、乳幼児突然死症候群(SIDS)を含む原

因不明の突然死との関連を検討した。

啓発普及に関する研究で、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、普及のための現状調査が行われた。そこで浮き彫りになったのは 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ある。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と複数分野に渡り、足並みを揃えて診断にあたるべきである。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と考えられ、このためには医師の教育方法を探る必要がある。現場の医師が SIDS に対する正しい知識を有する事は必須であると思われるが、どの時期にどれだけの知識を有するかのデータはない。我々は医師教育課程のどの段階でどれだけの知識を有するかを調査する事により医師への SIDS 教育の時期と方法を考えることを最終目的とした。

遺伝的危険因子の研究で、我が国における SIDS による年間死亡数は、「国民衛生の動向」(厚生指標 増刊)によれば平成 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。しかしながら乳児の死因の第 3 位を占め、依然高い位置を占め続けており、深刻である。近年は SIDS が医療事故や虐待の隠れみのとされることも多く、これは SIDS の原因が不明であることによるものであり、SIDS の原因解明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つ。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た。研究分担者の成田らは 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を発見した。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、我々の報告まで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。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)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追試されている。3年間の研究では、SIDS

の遺伝的危険因子について、我々の報告以降の世界の動向を調査するとともに、その遺伝的因子の生物学的背景・裏付けについて明らかにすることを目的とした。

代謝異常との関連に関する研究で、先天代謝異常症の一部にはふだんは正常の生活をしていながら、感染や長期間の飢餓などのストレスを契機に突然死などを起こす疾患がある。特に脂肪酸代謝異常症である中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症は、SIDS や Reye 症候群に類似した症状で発症ことが有名である。MCAD 欠損症はタンデムマス検査で簡単に診断ができる。このため最近欧米を中心にタンデムマスを導入した新生児マススクリーニングが普及しつつある。しかし我が国では、タンデムマスなどの検査が十分に普及しているとはいえず、このような代謝異常症を鑑別しないまま、SIDS や ALTE と診断されて済まされている症例が少なくないと思われる。SIDS/ALTE 症例と先天代謝異常症との関連について明らかにするため、SIDS、突然死、または ALTE を理由に代謝スクリーニングを依頼された症例について検討した。

小児救急現場における突然死の研究で、わが国の ALTE の定義が厚生省研究班から提言されて 13 年を経過したものの、諸外国の定義との相違もあり、臨床現場ではその診断に混乱が生じているといっても過言ではない。わが国においても ALTE の疫学的調査や体系的報告などは皆無であり、わが国における現時点での ALTE 症例 (一定の基準化をするために入院症例を対象とした) の現状調査 (後ろ向き)、および前向き調査を行うとともに、実際の救急現場で対応する小児救急医における ALTE の意識調査を検討し、臨床現場における ALTE 診断の問題点と課題点を抽出し、今後、ALTE の定義の改訂を行い、わが国で行われていない、真の ALTE の疫学的前向き調査を行うことを目的とした。

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。未熟児出生の乳児では、全身麻酔下手術の術後に無呼吸を呈しうることが知られている。特にその頻度は受胎後 44 週までに多いとされる。未熟児網膜症に対する眼科手術の術後の無呼吸と desaturation の状態を検討した。また、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いる。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性が要求される。一方、パルスオキシメトリでの低酸素領域での測定の正確さに関する研究は少ない。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した。

組織バンク構築に関する倫理学的研究で、乳幼児突然死症候群 (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 (代諾者) に関して検討する。また大阪府監察医事務所において倫理審査委員会の体制整備にも着手する。

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 (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、GAD, MAOA および MAOB 抗体を用いて、正常発達と SIDS との対比を免疫組織化学的に行った。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。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。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立のための協議会を持った。又、大阪大学法医学教室と母子保健総合医療センターで地域バンクの設立条件が討議された。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。病理的検討に関しては、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。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、(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 112 名 (男性 70 名, 女性 42 名, 年齢 0~60 歳, mean=40 \pm 15 years) の血液から抽出した DNA と、大阪大学法医学教室にて司法解剖にふされた原因不明の突然死症例 70 名 (SIDS 症例 20 名: 男性 10 名, 女性 10 名, 年齢 2~12 ヶ月, mean=8 \pm 2 months, 及び大人の突然死症例 50 名: 男性 35 名, 女性 15 名, 年齢 20~60 歳, mean=41 \pm 13 years) 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 GenomicDNA MiniKit (invitrogen) を用いて行った。(2) SCN5A 遺伝子エクソン内変異の検索: SCN5A 遺伝子の各エクソン内について、突然変異の存在の有無を、PCR 増幅後シーケンス法にて検索した。(3) 多型検出: SCN5A 遺伝子転写調節領域内の多型 (Fig. 1) 検出法は、Bezzina らの報告に準じた。C-1418T 及び T-1062C 多型の検出は、PCR-RFLP 法にて型判定し、残りの 4 箇所の多型検出は、シーケンス法にて型判定を行った。(4) 統計学的解析: 6 箇所の多型における遺伝子型の出現頻度、及びそれらで構成される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、カイ 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。

啓発普及に関する研究で、対象: (学生、研修医の比較): 学生は平成 20 年度に Y 大学小児科をクリニカルクラークシップでまわった医学部 5-6 年生 60 名、研修医は平成 20 年 5 月から平成 22 年 1 月まで横浜市立大学附属病院および横浜市立大学附属市民総合医療センターを研修していた 101 名。(大学間の比較): 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 Y 大学附属病院で研修中の研修医 148 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 44 校にわたっていた。方法: 学生、研修医に SIDS に関するアンケートを

行うことで調査をした。平成20、21年度はY大学の学生、研修医での差をみる事でSIDSの知識を得るのはどの時点かを調べた。続く22年度はSIDSの教育に力を入れているN大学と軽く触れる程度のY大学の比較を行い大学教育の及ぼす影響を探った。この際、出身校が44校に渡る研修医にも同時にアンケートを行い、SIDS認知度の全国平均を推測し比較材料とした。

[アンケート内容]

1) 乳幼児突然死症候群(SIDS)という言葉をご存知ですか。2) 乳幼児突然死症候群が0歳児の死亡原因の3位であることをご存知ですか。3) 乳幼児突然死症候群がおきやすいのは生後2から6ヶ月であることをご存知ですか。4) 乳幼児突然死症候群の危険因子として知っているものにマルを付けてください。(複数可) うつぶせ寝/父親の喫煙;母親の喫煙/母乳で育てない;危険因子については知らない 5) 乳幼児突然死症候群にはガイドラインがあるのをご存知ですか。6) 乳幼児突然死症候群の診断のためには解剖は必須ですか。

遺伝的危険因子の研究で、平成20年度:吸気中の炭酸ガス濃度変化に対してラット延髄呼吸中枢のセロトニンがどのように変化するかを調べるため、脳内(延髄呼吸中枢)に半透膜からなるプローブを刺入、細胞外液を回収して回収液中のセロトニン濃度を測定した(微量透析法=マイクロダイアリス)。平成21年度: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: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するため、転写活性測定実験を行うための系の構築を試みた。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。平成22年度: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、2008年1月~2010年12月の間に、SIDS、突然死もしくはALTEと診断され、島根大学に代謝解析を依頼された症例について、代謝所見を後方視的に検討した。また病歴などから、一般検査で代謝疾患を疑わせる所見の有無についても検討した。

小児救急現場における突然死の研究で、平成20年は、平成19年の1年間に経験した入院ALTE症例の実態調査を本小児科学会専門医研修施設に「ALTE(様)症状を呈して入院した症例の実態調査」として、①施設における1年間の小児総入院数、②入院したALTE(様)症状を呈した症例数、③発症月、④発症時刻、⑤月齢、⑥性別、⑦発症時状況(睡眠中、覚醒中)、⑧発症時の体位、⑨回復のための治療対応の種類、⑩原因疾患の有無、基礎疾患の有無、⑪予後、そして、⑫ALTE診断におけるルーチン検査の項目、⑬その他の意見、を行った。平成21年は、日本小児救急医学会会員にALTE

の意識調査として、①回答者の属性（小児科医、小児外科医など）、②回答者の学会専門医の有無、③回答者の年齢層、④ALTEの経験の状態、⑤ALTEの増減の印象、⑥現在使用中のALTEの定義、⑦ALTEの理想的な定義とそのための附帯事項、⑧その他の意見、を行った。平成22年は、全国の複数の施設において、8月・9月10月の3ヵ月間のALTE症例の前向き調査として、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、等を行った。

予防法の開発に関する研究で、術後の無呼吸・desaturation研究：対象は、未熟児網膜症に対しての眼科手術の術後の乳児。研究期間は、2008年1月～2009年12月。方法は、後方視的に診療録を検討した。術後24時間の経過を診療録で確認した。術後管理行ったICUでは、全症例で心電図とパルスオキシメトリによるモニタリングがなされ、そのトレンドが電子カルテに反映される。Desaturationや徐脈の頻度と、臨床的無呼吸の有無を調べた。Desaturationは、SpO₂が90%未満、徐脈は心拍数が80/分未満、無呼吸はインピーダンス法で20秒以上のもので定義した。低酸素領域でのパルスオキシメトリの研究：対象は、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SaO₂値と、採血時のパルスオキシメータによるSpO₂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ブ(Masimo-SET)を接続したもので行った。SpO₂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(CO-Hb)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1. 剖検の同意 2. 組織検体の保存・利用にあたっての“包括同意” 3. 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、検討する。それを踏まえて同意説明文書に記載すべき内容を確認し作成する。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) GAD, MAOA MAOBの免疫組織化学的検討：GAD免疫組織化学では、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。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ことが知られている。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の脳神経核に発現していたが、MAOBは青斑核ではやや弱い傾向にあった。MAOB陽性はアストロサイトの一部にも認められた。SIDS例では、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、それらの陽性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。2) ヒト脳におけるSCN1A, SCN2Aの発達の発現：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。脳幹における SCN1A の発現は対照、SIDS とともに弱かった。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。

剖検肺での免疫組織学的研究で、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。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行った。バンクの構成の主体は、研究班、学会、行政、の可能性はあるが、当面は SIDS 研究班でモデル事業を実施する。場所は、大学、監察医関連施設、小児病院、SIDS 研究センター等の可能性があるが、地域バンクのモデル事業として、法医症例のセンターを大

阪府監察医事務所（法医バンク）に、病理症例のセンターを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。代謝疾患・脳病理・心臓病理では専門の依頼施設を設置する。バンクの対象・集約方法の案は以下に示す。1) フォルマリン標本：脳・心臓（伝導系）などは、専門医による検索後は返却、記録のみの保存。2) パラフィン標本（全臓器）および臨床検体（血清・血球・尿および臨床情報など）：バンク参加施設においてはセンターに登録のみを行い各施設でそれぞれ検体保存。可能であればセンター組織でも重複保存を行う。その他の地域（非参加施設）で発生した SIDS 症例は登録とともに検体もバンクセンター組織で集約。3) 凍結標本（脳、肝臓、肺、髄液、尿、胆汁など）および遺伝子（DNA）：バンクセンターには登録のみを行い、バンク参加施設で凍結組織を各施設で保存。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）、25 例（2008 年、うち堺市の 1 例含む）。対象疾患患児：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ー異常症 1 例；2008 年は、グルタル酸尿症 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；3. 剖検肺における病理検討の結果：サイトカインの結果を表 3 に示す。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。アナフィラトキシン等の結果を表 4 に示す。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、サンプル全ての SCN5A 遺伝子エクソン内には、突然変異は認められなかった。C-1418T, T-1062C, T-847G, -835insGC, T-834C, C287T 多型の遺伝子型出現頻度において、健常者群と突然死群間に有意差は認められなかった (Table 1)。一方、その組み合わせによるディプロタイプは全部で 38 通り検出され、その出現頻度を比較した結果、4 番目に出現頻度の多かったディプロタイプ D (Dip. D): CTG-TC/CCG-TC 型が突然死群において有意に高かった (Table 2)。SIDS 症例に関しては、1 例のみからこの型が検出された。

啓発普及に関する研究で、(学生、研修医の比較) : 1) SIDS という言葉知っている : 学生 100% 研修医 100% 2) SIDS が 0 歳児の死亡原因の 3 位を知っている : 学生 38.3% 研修医 37.6% 3) SIDS の好発年齢知ってい

る ; 学生 38.3% 研修医 51.5%、4) 乳幼児突然死症候群の危険因子知っている : 父親の喫煙学生 35.0% 研修医 47.5%、母親の喫煙学生 55.0% 研修医 78.2%、母乳で育てない学生 38.3% 研修医 53.6%、うつぶせ寝学生 78.3% 研修医 98.0%、危険因子については知らない学生 5% 研修医 0%。4) SIDS のガイドラインの存在知っている学生 8.3% 研修医 23.8% 5) SIDS の診断に解剖が必須知っている学生 30.0%、研修医 14.9%

遺伝的危険因子の研究で、平成 20 年度 : 生きたラットを用いてプローブの刺入を行い、マイクロダイアリシス法により細胞外液の回収を行いリアルタイムで脳内セロトニン濃度を測定する系を確立した。平成 21 年度 : 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。平成 22 年度 : 表 1 にこれまでに報告された SIDS 発症に関連するとされる遺伝的因子を列挙した。表に挙げた遺伝子以外にもまだ多くの遺伝子の報告がある。セロトニン関連遺伝子として我々の発見した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。我々の発見の後、欧米の他の研究者より、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たが、最近否定的な論文も出ている。これについては後述する。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。2001 年の日本人における我々の報告の後、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、対象は 170 症例であった。内訳は表 1 に示すように、SIDS (または突然死) と診断された症例が 56 例、ALTE と診断された症例が 114 例であった。SIDS (または突然死) 症例では、前駆症状として発熱がみられた症例が 56 例中 28 例 (50%)、ワクチン接種歴があったものが 1 例認められた。ALTE 症例では、発熱・嘔吐などの前駆症状があった症例が 114 例中 24 例 (21%) あった。この結果は SIDS (または突然死) /ALTE の発症に何らかの感染が契機になる可能性が高い。周囲の状況から窒息が疑われた症例は全 170 例中 5 例あった。その他、後日、脳出血など器質的な疾患が確認された症例が 170 例 2 例にみられた (表 1)。

SIDS (突然死) /ALTE 症例のうち、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以下のとおりであった：低血糖 31 例 (SIDS 8 例、ALTE 23 例)、高アンモニア血症 50 例 (SIDS 22 例、ALTE 28 例)、肝機能障害 65 例 (SIDS 24 例、ALTE 41 例) および CK 高値 42 例 (SIDS 18 例、ALTE 24 例) (表 1)。しかし、これらの検査していない症例が、それぞれ 13 例、35 例、21

例、38 例と、全症例数の 8~22% を占めていた。臨床検査値の傾向を検討する上での偏りが大きかった。全 170 症例のうち、GC/MS による尿中有機酸分析を行った症例が 120 例、タンデムマスによるアシルカルニチン分析が 98 例であった。両方の検査が行われたのは 170 例 50 例 (29%) のみであった。これらの分析により、メチルマロン酸血症と β ケトチオラーゼ欠損症がそれぞれ 1 例ずつ発見された。また MCAD 欠損症疑いと VLCAD 欠損症疑いが 1 例ずつ、および VLCAD 欠損症もしくは GA2 が疑われる症例が 1 例あった。疑い症例は尿および血液以外の試料がなく、遺伝子解析や酵素活性などの確定診断ができなかった。急性期の検体の代謝解析で脂肪酸代謝異常を強く疑われた兄弟例があったが、最終的にセレウス菌による食中毒と判明した症例があった。この菌が産生する毒素は β 酸化を抑制する可能性があり、病体を検討するうえでも質量分析が有用であった。

小児救急現場における突然死の研究で、
1) 予防法の開発に関する研究で、術後の無呼吸・desaturation 研究：検討した患者は全 27 名 (男女=13:14)。出生週数は、22~37 週 (平均 26 週)。出生体重は、268~2402 g (平均 875 g)。手術時の受胎後週数は、40~85 週 (平均 54 週)。手術時体重は、2460~5440 g (平均 4028 g)。Desaturation を経験した乳児は 5 名で 6 回の術後で観察された。徐脈や臨床的な無呼吸を経験した乳児は、観察されなかった。Desaturation を呈した乳児は、在胎 23~30 週 (中央値 24 週) で出生し、出生体重は、376~1234 g (中央値 620 g) であった。手術時の受胎後週数は、42~72 週 (中央値 53 週) であった。1 名で 2 度の術後に desaturation を経験した (在胎 24 週、514 g で出生した女兒、受胎後 50 週と 72 週で手術)。2) 低酸素領域でのパルスオキシメトリの研究：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2.4～7.6 kg（中央値 4.9 kg）であった。Masimo-Philipsの測定系で行った検討では、SaO₂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。SpO₂とSaO₂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。また、日本光電の測定系では、SaO₂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学的研究で、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”の問題に関して、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、これによる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。＜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ムド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される場合。② 研究対象者が未成年者の場合（研究対象者が16歳以上の場合であって、有効なインフォームド・コンセントを与えることができることについて、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けた場合を除く。）。ただし、この場合においても、研究責任者は、研究対象者本人に分かりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めなければならない。また、研究対象者が16歳未満であって、代諾者からのインフォームド・コンセントにより研究を開始した場合において、研究対象者が16歳に達した以降も研究を継続する場合には、研究対象者が16歳に達し有効なインフォームド・コンセントを与えることができると客観的に判断された時点において、原則として当該研究対象者から改めてインフォームド・コンセントを受けなければならない。③ 研究対象者が死者であって、その生前における明示的な意思に反していない場合、第4 個人情報の保護等：2 資料の保存等：(1) 資料の保存等① 研究責任者は、疫学研究に関する資料を保存する場合には、研究計画書にその方法を記載するとともに、個人情報の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう適切に、かつ、研究結果の確認に資するよう整然と管理しなければならない。② 研究責任者は、研究計画書に定めた資料の保存期間を過ぎた場合には、研究対象者等の同意事項を遵守し、匿名化して廃棄しなければならない。③ 研究責任者は、保存期間が定められていない資料を保存する場合には、疫学研究の終了後遅滞なく、研究機関の長に対して、次に掲げる事項について報告しなければならない。これらの内容に変更が生じた場合も同様とする。ア 資料の名称、イ 資料の保管場所、ウ 資料の管理責

任者、エ 研究対象者等から得た同意の内容(2) 人体から採取された試料の利用：研究者等は、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、研究開始時までには研究対象者等から試料の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、当該試料を利用することができる。① 当該試料が匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。）されていること。② 当該試料が①に該当しない場合において、試料の提供時に当該疫学研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている場合は、次に掲げる要件を満たしていること。ア 当該疫学研究の実施について試料の利用目的を含む情報を公開していること。イ その同意が当該疫学研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。③ 当該試料が①及び②に該当しない場合において、次に掲げる要件を満たしていること。ア 当該疫学研究の実施について資料の利用目的を含む情報を公開していること。イ 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すること。ウ 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、研究対象者等の同意を得ることが困難であること。②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）第3 提供者に対する基本姿勢：10 インフォームド・コンセント（1）研究責任者（外部の機関又は研究を行う機関内の他部門から試料等の提供を受けて研究を実施する者を除く。以下、第3の10（（9）及び（12）を除く。）において同じ。）は、試料等の提供の依頼を受ける人を、不合理、不当又は不公平な方法で

選んではない。(2) 試料等の提供の依頼を受ける人が、疾病や薬剤反応性異常を有する場合及びそれらの可能性のある場合には、その者が病名又はそれに相当する状態像等の告知を受けていなければならない。

(3) 研究責任者は、提供者に対して、事前に、その研究の意義、目的、方法、予測される結果、提供者が被るおそれのある不利益、試料等の保存及び使用方法等について十分な説明を行った上で、自由意思に基づく文書による同意（インフォームド・コンセント）を受けて、試料等の提供を受けなければならない。ただし、人の生命又は身体の保護のために、緊急に個人情報又は試料等の提供を受ける必要がある場合は、インフォームド・コンセントを受けることを要しない。(4) 研究責任者は、インフォームド・コンセントを受ける際には、偽りその他不正な手段を用いてはならない。また、試料等の提供を受ける際には、提供者に不安を覚えさせることがないように配慮しなければならない。＜インフォームド・コンセントを受ける際の配慮事項に関する細則＞インフォームド・コンセントを受ける際に配慮すべき事項は、提供者の情報に必要以上に接することの防止等である。

(5) 研究責任者は、インフォームド・コンセントを受けるに当たっては、試料等の利用目的を提供者若しくは代諾者等に通知し、又は公表することにより提供者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害してはならない。(6) 研究責任者は、インフォームド・コンセントを受けるのに必要な業務を自ら実施することができない場合、試料等の提供が行われる機関の研究者等のうち、研究の内容及び意義等について十分に理解している者に、研究責任者の指導・監督の下、当該業務の全部又は一部を行わせることができる。

(7) 研究責任者は、当該機関に属する研究者等以外の者（以下「履行補助者」という。）

との間で、業務の範囲と責任を明らかにする契約を締結することにより、当該履行補助者にインフォームド・コンセントを受けるのに必要な説明を行わせ、その他インフォームド・コンセントを受けるのに必要な業務の一部を行わせることができる。この場合、研究責任者は、研究計画書にその旨を記載するとともに、必要に応じ当該履行補助者の研修の機会を確保しなければならない。＜インフォームド・コンセントの履行補助者に関する細則＞

1. 試料等の提供が行われる機関の研究責任者は、試料等の提供が行われる機関に属する者以外の者にインフォームド・コンセントを受けることを行わせる際には、履行補助者を置くこと及び必要に応じて研修方法等について研究計画書に記載し、当該研究計画書は試料等の提供が行われる機関の倫理審査委員会により承認され、試料等の提供が行われる機関の長の許可を受けるものとする。

2. 試料等の提供者又は代諾者等から同意を受けることを含めて行わせる場合は、履行補助者は、原則として、医師、薬剤師等、刑法第134条、国家公務員法第100条及びその他の法律により業務上知り得た秘密の漏えいを禁じられている者が行う場合に限る。

(8) 研究責任者は、提供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、その実施しようとしている研究の重要性が高く、かつ、その人からの試料等の提供を受けなければ研究が成り立たないと倫理審査委員会が承認し、研究を行う機関の長が許可した場合に限り、提供者の代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる。＜細則1（代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の取扱いに関する細則）＞提供者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・コンセントによる場合及びその取扱いは、以下のとおりとし、いずれの場合も、研究責任者は、

研究の重要性、提供者から試料等の提供を受けなければ研究が成り立たない理由及び代諾者等を選定する考え方を研究計画書に記載し、当該研究計画書は倫理審査委員会により承認され、研究を行う機関の長の許可を受けるものとする。・提供者が認知症等により有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される場合
・未成年者の場合。ただし、この場合においても、研究責任者は、提供者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めることとする。また、提供者が16歳以上の場合には、代諾者とともに、提供者からのインフォームド・コンセントも受けることとする。・提供者が死者であって、その生前における明示的な意思に反していない場合<細則2（代諾者の選定の基本的考え方に関する細則）>研究責任者は、代諾者について、一般的には、以下に定める人の中から、提供者の家族構成や置かれている状況等を勘案し、提供者の推測される意思や利益を代弁できると考えられる人が選定されることを基本として、研究計画書に代諾者を選定する考え方を記載する必要がある。1. 任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその人、2. 提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人、<細則3（遺族の選定の基本的な考え方に関する細則）>研究責任者は、遺族について、一般的には、以下に定める人の中から、死亡した提供者の家族構成や置かれていた状況、慣習等を勘案し、提供者の生前の推測される意思を代弁できると考えられる人が選定されることを基本として、研究計画書に遺族を選定する考え方を記載する必要がある。・死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人（9）提供者又は代諾者

等は、インフォームド・コンセントを、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができる。（10）研究責任者は、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントの撤回があった場合には、原則として、当該提供者に係る試料等及び研究結果を匿名化して廃棄し、その旨を提供者又は代諾者等に文書により通知しなければならない。また、提供者又は代諾者等が廃棄以外の処置を希望する場合には、特段の理由がない限り、これに応じなければならない。ただし、次に掲げる要件のいずれかを満たす場合は、試料等及び研究結果を廃棄しないことができる。ア当該試料等が連結不可能匿名化されている場合イ廃棄しないことにより個人情報明らかになるおそれが極めて小さく、かつ廃棄作業が極めて過大である等の事情により廃棄しないことが倫理審査委員会において承認され、研究を行う機関の長に許可された場合ウ研究結果が既に公表されている場合<研究結果が公表されている場合に関する細則>第3の10（10）のウに関しては、試料等の廃棄を前提とする場合に限る。

（11）試料等の提供が行われる機関の研究責任者は、提供者又は代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける手続においては、提供者又は代諾者等に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した文書を交付して説明を行わなければならない。提供者が単一遺伝子疾患等（関連遺伝子が明確な多因子疾患を含む。）である場合には、遺伝カウンセリングの利用に関する情報を含めて説明を行うとともに、必要に応じて遺伝カウンセリングの機会を提供しなければならない。<説明文書の記載に関する細則>提供者又は代諾者等に対する説明文書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとするが、研究内容に応じて変更できる。・試料等の提供は任意であること・試料等の提供の依頼を受けた人は、提供に同意しないことに