

より不利益な対応を受けないこと・提供者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、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こと（必要に応じて撤回の求めを受け付ける方法を含む。）・提供者又は代諾者等により同意が撤回された場合には、当該撤回に係る試料等及び研究結果が連結不可能匿名化されている場合等を除き、廃棄されること・提供者として選ばれた理由・研究の意義、目的及び方法（対象とする疾患、分析方法等。将来の追加、変更が予想される場合はその旨。単一遺伝子疾患等の場合には研究の必要性、不利益を防止するための措置等の特記事項等。）・期間・共同研究において個人情報を他機関と共同して用いる場合は、①共同であること、②共同して利用される個人情報の項目、③共同して利用する者の範囲、④利用する者の利用目的及び⑤当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称・長期間継続する研究の場合、研究を継続して実施するために必要な組織、体制等に対する研究機関としての考え方・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、その研究の重要性及び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・研究責任者の氏名及び職名・予測される研究結果及び提供者等に対して予測される危険や不利益（社会的な差別等生活上の不利益も含む。）・提供者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で研究計画及び研究方法についての資料を入手又は閲覧することができること・提供を受けた試料等又はそれから得られた遺伝情報についての連結可能匿名化又は連結不可能匿名化の別及び匿名化の具体的方法。匿名化できない場合にあっては、その旨及び理由・試料等又はそれから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性及びそ

の場合は、倫理審査委員会により、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることについて、審査されていること・研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等・遺伝情報の開示に関する事項（非開示にする場合はその理由）・個人情報の開示に関する事項（受付先、受け付ける方法、提供者又は代諾者等であることの確認の方法、開示に当たって手数料が発生する場合はその旨を含む。）・将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性があること。特許権等の知的財産権を生み出した場合の想定される帰属先・試料等から得られた遺伝情報は、匿名化された上、学会等に公表され得ること・試料等の保存及び使用方法・研究終了後の試料等の保存、使用又は廃棄の方法（他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。）・試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供し、一般的に研究用資源として分譲することがあり得る場合には、バンクの学術的意義、当該バンクが運営されている機関の名称、提供される試料等の匿名化の方法及びバンクの責任者の氏名・遺伝カウンセリングの利用に係る情報（単一遺伝子疾患等の場合には、遺伝カウンセリングが利用可能であること等）・研究資金の調達方法・試料等の提供は無償であること・問い合わせ（個人情報の訂正、同意の撤回等）、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報（12）他の研究を行う機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける研究責任者は、当該試料等又は遺伝情報に関するインフォームド・コンセントの内容を当該他の研究を行う機関からの文書等によって確認しなければならない。13）研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施前に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究又は関連する医学研究に使用することを想定して、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、その時点において予想される具体的研

究目的を明らかにするとともに、個人情報
が、匿名化の可能性を含めて、どのように管
理され、かつ、保護されるかを説明し、理解
を得なければならない。11 遺伝情報の開示

(1) 研究責任者は、個々の提供者の遺伝情
報が明らかとなるヒトゲノム・遺伝子解析研
究に関して、提供者が自らの遺伝情報の開示
を希望している場合には、原則として開示し
なければならない。ただし、遺伝情報を提供
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するおそれ
があり、開示しないことについて提供者のイン
フォームド・コンセントを受けている場合
には、その全部又は一部を開示しないことが
できる。なお、開示しない場合には、当該提
供者に遺伝情報を開示しない理由を説明し
なければならない。〈遺伝情報の開示に関す
る細則〉1. 研究責任者は、開示しない理由
を知らせることにより、提供者の精神的負担
になり得る場合等、説明を行うことが必ずし
も適当でないことがあり得ることから、事由
に応じて慎重に検討の上、対応することとす
る。2. 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際に、遺伝情報
の開示をしないことにつき同意が得られて
いるにもかかわらず、当該提供者が事後に開
示を希望した場合は、以下の場合を除き、当
該提供者の遺伝情報を開示することとする。
・多数の人又は遺伝子の遺伝情報を相互に比
較することにより、ある疾患と遺伝子の関連
やある遺伝子の機能を明らかにしようとする
ヒトゲノム・遺伝子解析研究等であって、
当該情報がその人の健康状態等を評価する
ための情報としての精度や確実性に欠けて
おり、開示することにより提供者又は第三者
の生命、身体、財産その他権利利益を害す
るおそれがあることを理由に開示しないこと
について、研究計画書に記載され、当該研究
計画書が倫理審査委員会の承認を受け、研究
を行う機関の長により許可された場合3. 研

究責任者は、未成年者の提供者が、自らの遺
伝情報の開示を希望している場合には、開示
した場合の精神的な影響等を十分考慮した
上で当該未成年者に開示することができる。
ただし、未成年者が16歳未満の場合には、
その代諾者の意向を確認し、これを尊重しな
なければならない。また、研究責任者は、未成
年者の遺伝情報を開示することによって、提
供者が自らを傷つけたり、提供者に対する差
別、養育拒否、治療への悪影響が心配される
場合には、研究を行う機関の長に報告しなけ
ればならない。研究を行う機関の長は、開示
の前に、必要に応じ倫理審査委員会の意見や
未成年者とその代諾者との話し合いを求め
た上、開示の可否並びにその内容及び方法に
ついての決定をすることとする。4. 遺伝情報
を開示しない旨の決定をした場合には、そ
の旨を、開示を求めた提供者に書面にて通知
することとする。(2) 研究責任者は、個々
の提供者の遺伝情報が明らかとなるヒトゲ
ノム・遺伝子解析研究に関して、提供者が自
らの遺伝情報の開示を希望していない場合
には、開示してはならない。〈遺伝情報の非
開示に関する細則〉研究責任者は、提供者が
自らの遺伝情報の開示を希望していない場
合であっても、その遺伝情報が提供者及び血
縁者の生命に重大な影響を与えることが判
明し、かつ、有効な対処方法があるときは、
研究を行う機関の長に報告することとする。
研究を行う機関の長は、特に下記の事項につ
いての考慮を含む開示の可否並びにその内
容及び方法についての倫理審査委員会の意
見を求め、それに基づき、研究責任者、提供
者の診療を担当する医師及びその医師が所
属する医療機関の長と協議することとする。
その結果を踏まえ、研究責任者は提供者に対
し、十分な説明を行った上で、当該提供者の
意向を確認し、なお開示を希望しない場合
には、開示してはならないこととする。・提
供者及び血縁者の生命に及ぼす影響・有効な治

療法の有無と提供者の健康状態・血縁者が同一の疾患等に罹患している可能性・インフォームド・コンセントに際しての研究結果の開示に関する説明内容（3）研究責任者は、提供者の同意がない場合には、提供者の遺伝情報を、提供者以外の人に対し、原則として開示してはならない。＜提供者以外の人に対する開示に関する細則＞ 1. 代諾者（2. 及び 3. の者を除く。）が提供者の遺伝情報の開示を希望する場合には、その代諾者が開示を求める理由又は必要性を倫理審査委員会に示した上、当該委員会の意見に基づき研究を行う機関の長が対応を決定しなければならない。この決定に当たっては、次に掲げる要件のいずれかを満たしていることを確認することとする。1）人の生命、身体又は財産保護のために必要である場合であって、提供者の同意を得ることが困難であること。2）公衆衛生の向上に特に必要である場合であって、提供者の同意を得ることが困難であること。2. 遺族（血縁者）が提供者の遺伝情報の開示を希望する場合には、その遺族（血縁者）が開示を求める理由又は必要性を倫理審査委員会に示した上、当該委員会の意見に基づき研究を行う機関の長が対応を決定することとする。3. 研究責任者は、提供者が未成年者の場合に、その未成年者の代諾者から当該未成年者の遺伝情報の開示の求めがあった場合には、当該代諾者にこれを開示することができる。ただし、未成年者が16歳以上の場合には、その意向を確認し、これを尊重しなければならない。また、研究責任者は、未成年者の遺伝情報を開示することによって、提供者に対する差別、養育拒否、治療への悪影響が心配される場合には、研究を行う機関の長に報告しなければならない。研究を行う機関の長は、開示の前に、必要に応じ、開示の可否並びにその内容及び方法についての倫理審査委員会の意見や未成年者とその代諾者との話し合いを求めることと

する。4. 研究責任者は、提供者が自らの遺伝情報の血縁者への開示を希望していない場合であっても、次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、提供者の血縁者に、提供者の遺伝情報から導かれる遺伝的素因を持つ疾患や薬剤応答性に関する情報を伝えることができる。1）提供者の遺伝情報が、提供者の血縁者の生命に重大な影響を与える可能性が高いことが判明し、かつ、有効な対処方法があること 2）研究責任者から 1）の報告を受けた研究を行う機関の長が、特に下記の事項についての考慮を含む開示の可否並びにその内容及び方法についての倫理審査委員会の意見を求め、それに基づき、研究責任者と協議し、必要な情報を血縁者に提供すべきとの結論となること a 血縁者が同一の疾患等に罹患している可能性 b 血縁者の生命に及ぼす影響 c 有効な治療法の有無と血縁者の健康状態 d インフォームド・コンセントに際しての研究結果の開示に関する説明内容。3）2）の結論を踏まえ、研究責任者は改めて提供者の理解を求め、血縁者に対する必要な情報の提供につき承諾を得られるよう努めること 4）提供者の血縁者に対し、十分な説明を行った上で、情報提供を希望する意向を確認すること。（4）研究責任者は、単一遺伝子疾患等に関する遺伝情報を開示しようとする場合には、医学的又は精神的な影響等を十分考慮し、診療を担当する医師との緊密な連携の下に開示するほか、必要に応じ、遺伝カウンセリングの機会を提供しなければならない。＜注＞開示する遺伝情報がいかなる意味を持つかは、診療に属する部分が大きく、診療を担当する医師、特に遺伝医学を専門とする医師との緊密な連携が求められる。従って、診療を担当する医師が診療の一環として、研究責任者の依頼を受けて開示すること又はその医師の指示の下に研究責任者が開示すること等が考えられる。12 遺伝カウンセリング（1）目的

ヒトゲノム・遺伝子解析研究における遺伝カウンセリングは、対話を通じて、提供者及びその家族又は血縁者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、その者の遺伝性疾患等に関する理解を深め、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝性疾患等をめぐる不安又は悩みをこたえることによって、今後の生活に向けて自らの意思で選択し、行動できるよう支援し、又は援助することを目的とする。(2)実施方法: 遺伝カウンセリングは、遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師、医療従事者等が協力して実施しなければならない。〈注〉遺伝カウンセリング体制の整備等に関する事項は第2の6(35)に、研究計画書における遺伝カウンセリングの考え方の記載に関する事項は第2の7(3)に、インフォームド・コンセントを受ける際の説明事項及び遺伝カウンセリングの機会提供に関する事項は第3の10(11)に、遺伝情報の開示の際の遺伝カウンセリングの機会提供に関する事項は第3の11(4)に、それぞれ規定されている。●SIDS 組織バンクの構築について 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(3-10)。平成20年度には、SIDS では、脳幹における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年度には、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傾向を示し、再確認された。平成22年度には、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かったが、K チャンネルである KCNQ2 や KCNQ3 と同じく(11)、Na チャンネルである 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。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。SCN1A および SCN2A の発達の変化では、乳児期に強い発現がみられ、年齢依存性てんかん発作の発症や Dravet 症候群などの突然死の機序に関連することを示唆する。小脳のプルキンエ細胞にみられるような、乳児期の SCN2A 発現の急な発達の変動は特異的であり、生後のチャンネルの変動は大きいと思われる。また、SCN5A は突然死しやすい long QT 症候群の原因遺伝子であり、心臓の神経伝達に関しても検討する必要がある。脳幹の呼吸循環調節中枢のセロトニン・カテコラミン・GABA 神経伝達物質および Na チャンネル・K チャンネルは年齢依存性に発達している。SIDS 例における脳幹セロトニンやカテコラミン作動性神経細胞の有意な減少は MAOA および MAOB の免疫組織化学でも再確認でき、更に、脳幹グリオーシスとも

関連していた。SIDS 例では、GABA 神経細胞も有意に減少していた。しかし、SIDS 例の脳幹では、K チャネルである KCNQ2 や KCNQ3、Na チャネルである SCN1A や SCN2A には有意差はなかった。SIDS の発生機序として、脳幹の呼吸循環中枢のセロトニン、カテコラミン、GABA 神経伝達の発達異常が重視される。

剖検肺での免疫組織学的研究で、Medical information bank の設立に関しては、SIDS 学会の下部組織である症例検討委員会により数年前に施行されたものが参考になる。この当時も、medical information bank の構想はあったが、ごく一部の保存・解析に終わっている。今回は、症例検討会の開催や診断基準の作成・症例の登録等とともにおこなったこともあり、十分な検体の集積・保存まで行う余裕もなかったといえる。今回は、バンクの設立が中心課題である。協力的な大学・監察医制度・小児病院が整っている地域でのバンクの立ち上げを行い、そこでの問題点をふまえて複数地域から全国組織へと展開したい。マス・スクリーニング事業は、これまでのクレチン症やアミノ酸代謝異常を中心とする慢性疾患中心の時代から、最近になって、副腎過形成が追加され、更にタンデム・マス検査法導入で、有機酸・脂肪酸代謝異常が加わることになり、急性症状を伴う疾患や突然死との関連が重要な問題となってきた。大阪府では、2007 年 5 月より、タンデム・マス法を用いた有機酸代謝等の新生児スクリーニングを行っている。受検者は最近ではほぼ 100% 近くとなっている。このような観点から、地域内における突然死との関連においても重要な検査となっており、突然死症例とスクリーニング結果との照合なども重要な課題になると考えられる。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。乳幼児突然死症候群における組織バンク、特に剖検検体を中心に構築する目的で、今年度はその目的、方法、対象などを検討した。大阪府下における管理症例においては、2007年より大規模に開始されたタンデム・マス法による新生児代謝異常スクリーニング検査の結果の検討を行い突然死の可能性のある疾患の解析を行った。突然死症例の剖検肺につき、サイトカインおよびアナフィラキシーに関与する抗体を用いて検討した。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。アナフィラキシー反応に関しては、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、症候性突然死群で、窒息や喘息症例では、発現されていた。C5aRの解析は窒息とSIDSの鑑別に一定有用であると考えられる。

関連遺伝子の多型解析で、Bezzinaらの報告では、プロモーター領域内の6箇所の多型で構成されるハプロタイプB (HapB)がmRNA転写活性低下と関連があることを、培養心筋細胞を用いた実験で証明している。このHapBは今回我々が検出したディプロタイプD (Dip. D)：CTG-TC/CCG-TC型と多型部位が1箇所異なるものの、非常に類似性

が高いことが判明した。このことから、この型を有する個体は、たとえエクソン内に変異が存在しなくても、mRNA転写活性に影響を与え、その結果ナトリウムチャンネルの機能異常につながる可能性が示唆された。一方、SIDS症例に関しては、20例中1例のみこのディプロタイプDが検出されたものの、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。また、このディプロタイプDが、直接心機能異常（不整脈等）につながるか否かは現在不明であるが、エクソン内に変異が存在しない場合には、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無い原因不明の突然死の遺伝子診断マーカーとして、利用できる可能性も示唆された。

啓発普及に関する研究で、SIDSの病態解明については統一された正しい診断が欠かせない。そのために平成16年度の厚生労働省研究班で新たなガイドラインが作成され、平成19年度「SIDS診断の手引き／問診・チェックリス」が現場に配布されたが、その後行われた調査で認知度の低さが判明している²⁾。20、21年度に行ったY大学学生およびY大学附属病院初期研修医へのアンケートではSIDSについては100%が「知っている」と答えたが、死亡順位で第3位であることや好発年齢について知っていたのは3割から5割程度であり、学生と研修医の比較としては大きな差を認めなかった。危険因子の各項目についての認知度のばらつきも多かった。また、診断に解剖が必須であると認識していたのは学生30.0%、研修医14.9%とむしろ研修医の認知度の方が低かった。SIDSの頻度は減少傾向にあり救急部門を有する比較的大規模な病院であっても診療の中でSIDSの頻度は高くないと考えられる。また、乳幼児の突然死例を扱う頻度が数年に1度というような施設で診断を下さなければならぬ事もある。学生と研修医の認知度に

大きな差が認められなかったアンケート結果を踏まえても、小児医療、救急医療全体からしてみれば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事を期待するのは難しいと思われる。

22年度は大学教育に照準を当て、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大学の比較を行った。N大学、Y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92.2%、40.0%、好発年齢について知っていたのは76.5%、26.7%と顕著な差を認め、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、大学教育における授業の重要性が認識された。また診断に解剖が必須であると認識していたのは45.5%、26.7%と同様の差があったがSIDSの教育に力を入れているN大学でさえ半分以下の認知度であった。44校にわたる出身者の研修医へのアンケート結果はY大学の結果により近く、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。以上3年間のアンケート結果は以下に集約される。①学生と研修医の認知度に差を認めず、卒後研修ではSIDSについての知識を得る機会が少ない。このためSIDSについての正しい知識を医師に教育するのは医学部学生時代が最も適当と思われる。②医学部教育のSIDSへの取り組み方で学生の認知度が大きく異なる。しかし全国の状況は認知度の低かったY大学と同程度と考えられ、全国的にSIDSの教育が行き届いていない。④解剖の必要性への理解が乏しい。現在全国の医学部で行われている教育において、SIDSはコアカリキュラムに含まれていない。このためSIDSについて関心の高い教室がある大学では教育に力を入れているが、全国的にみると少数派である。アンケート結果より医学生への教育が医師のSIDSに対する知識を高める時期として最も適当であり、全国統一の教育基準を設ける必要があると考えられた。

また、教育レベルに関わらず、解剖の必要性に対する認識が高い事は大きな問題をはらんでいる。解剖が少ないことが見かけ上の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。このことがまた若い医師への教育を低下させるという悪循環に陥る可能性がある。小児の一般の剖検率は約20%と言われている。死亡した児のご家族に解剖を勧める事は容易ではない。特にSIDSの場合は、我が子の予期せぬ突然の死に直面したご両親に対し解剖の説明をするには必要性に対する確固たる自信がなければ難しいであろうと思われる。「SIDS イコール剖検」のイメージを医師が持つ事が重要ではないかと考えられる。減少傾向にあるとはいえ、SIDSは依然乳児の死亡原因の上位を占める重要な疾患でありその病態解明が待たれている。医療者に対する教育を臨床現場任せにせず、専門性が定まっていない医学生に教育を行えば統一した認識の許に解剖を行った正しい診断が下され、病態解明に大きく貢献するものと思われる。

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

発症機序になんらかの 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、表 1 に示したどの遺伝子にせよ、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、今回、3 年間に島根大学で代謝解析を行った症例については、主治医が SIDS (または突然死) /ALTE と診断した症例以外に、発見時に CPA でそのまま死亡した症例や予想外に急激な全身状態の悪化、呼吸・心停止のみられた症例をすべて抽出した。このため、これまでの主治医の診断をもとにしていただたデータに比べ、今回検討した症例数は多くなっている。

注目すべき点として、SIDS (突然死) /ALTE 症例のうち、発熱・嘔吐など感染と思われる前駆症状が 52/170 例 (31%) に認められたことがあげられる。これらの中からメチルマロン酸血症や β ケトチオラーゼ欠損症といった先天性有機酸代謝異常症例が発見された。SIDS (突然死) /ALTE の症例の背景にこれらの代謝異常をもっている症例があることを示す。このような有機酸または脂肪酸代謝異常では、臨床検査でしばしば低血糖やアンモニア高値、CK 高値などを認めるため、鑑別に有用である。しかしこれらの検査が行われていない症例が 10-20% に認められてお

り、ルチンに検査するように広く啓発する必要がある。また GC/MS 分析やタンデムマス分析によって、突然死の原因となる代謝異常症が隠れている可能性があるため、突然死・ALTE の症例に遭遇した時には、GC/MS またはタンデムマス検査などの代謝スクリーニングを念頭に置くべきである。これらの分析では分析可能な疾患に得意分野があるので、できる限り両方を行う必要がある。検体は少量の尿と血液（または血液ろ紙）だけですむ。しかし、今回検討した症例のうち、両方の質量分析が行われたのは 28%であった。また代謝異常を疑われたが、確定診断に至らなかった症例もある。突然死症例では尿などの検体採取が困難なこともあるが、正しく診断することは、子供を失った家族がその過程を理解・納得するために重要である。また同胞スクリーニングにもつながることを考えると、できるだけ様々な試料を保存すべきである。SIDS 症例を後方視的にタンデムマス検査したところ、その約 4%に脂肪酸代謝異常の所見が見られたという Bole ら (1998 年) の報告もある。また、セレウス菌による食中毒による突然死例で代謝プロファイルから脂肪酸代謝異常症が強く疑われた症例があった。2007 年以前に同様の症例を経験していたため、病歴と代謝解析データからセレウス菌による食中毒と最終診断した。このように細菌毒素や他の環境因子などによって代謝不全を生じる病態もありうる。このような場合でも代謝スクリーニングは診断のステップの重要な手段である。

小児救急現場における突然死の研究で、ALTE の定義は 1986 年 NIH が「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」と提言しているが、わが国では、1995 年当時厚生省研究班が、「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」と定義した。両者の定義で大きく異なるのは、厚生省研究班の定義が原因不明のものと明記している点と回復に強い刺激や蘇生を要したものと明記し、疾患概念として捉えたわが国の定義と、症候概念として捉えた NIH の定義している点である。さらに、1986 年の NIH の定義が諸外国では広く利用されているが、Joshua L. Bonkowsky らは *Pediatrics* 2008 ; 122 : 125-131 に、「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」と定義して論文を掲載している。このような定義の違いから、諸外国での発症頻度は 1000 人出生中、0.6~9.4 人起こる、あるいは 1 歳未満児の救急外来受診者のうち、0.6~0.8%を占めると報告されていることが多い。ALTE の入院率は 14%であったとの外国の報告もあるが、実際に NIH の定義を使用することで外来対応の軽症 ALTE は多くなるものと思われた。平成 20 年調査では ALTE (様) 症状を呈した入院症例を対象にしたが、調査施設の入院児の 0.015%ときわめて少ない数値であった。実際に、わが国では小児救急外来受診児の入院率は高くても 5%であることを考えれば、諸外国の救急受診の 1 歳未満児の 0.6~0.8%との比率から程遠い。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 Albane B. R. Maggio らは *Pediatrics and Perinatal Epidemiology* 2006 ; 20:491-6 に発表している。これらのことから今後 ALTE の診断基準、定義を明確にして疫学的調査を行うことが重要な課題と思われる。今回の調

査で得られた入院 ALTE 症例（個々の施設の診断基準での診断であるが）の臨床的特徴を諸外国の論文と照らし合わせると、類似点はある程度見られたが、異なる点もややみられた。Nahid Esani らは J Pediatrics 2008 ; 152:365-70 に ALTE の疫学的リスク因子を掲載している。これによると、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述べている。これらの報告と今回の結果では、覚醒中の発症が 76.9%と多いことが共通であるが、男女差がなかったこと、発症月齢が 3-4 ヶ月と報告より SIDS 類似であったこと、低出生体重児などが目立ったことが異なっていた。発症体位に関して、うつ伏せより仰臥位が多かったもののその他の方がもっと多い結果であったが、平成 22 年の前向き調査では全例仰臥位であった。ALTE を診断するにあたって回避できない臨床検査に関しても、種々の意見があるのが現状である。Seema Shah らは Current Opinion in Pediatrics 2007 ; 19 : 288-294 に診断法と鑑別診断を提言している。いずれにせよ、ALTE を呈する乳児はほとんど病気の症状や徴候を示さないので、注意深い病歴聴取と身体診察が基本となると述べ、ALTE のうち約 50%としか特定の診断に至らないと述べている。そこで、鑑別疾患として、①心原性；不整脈が最も ALTE と関連があり、心電図（ホルター心電図）は必須としている。②児童虐待；英国では繰り返した ALTE39 名の調査で 33 名に虐待を認めたとの報告があり、Shaken baby syndrome を含め、常に網膜検査を行う必要がある。③消化器疾患；18~66%で GER が ALTE の原因とな

りうるとされ、GER のチェックは不可欠といえる。④感染症；菌血症や細菌性髄膜炎の頻度は 1%以下とされるが、Septic work up を行うか否かは常に考慮すべきで、尿路感染症も ALTE の原因となり、8%を占めるという報告もある。⑤代謝性疾患；ALTE や SIDS の家族歴のある場合に頻度が高くなるが、高アンモニア、低血糖、代謝性アシドーシス、肝逸脱酵素の上昇、凝固異常などの検査異常があれば積極的に調べる必要がある。⑥中枢神経系；最も ALTE の原因となるのはけいれんである。ALTE の原因の 25%を占めるとの報告もある。眼球運動、筋トーンの状態、異常運動などを精査する必要がある。⑦呼吸器疾患；入院 RSV 患者の 20%に無呼吸のエピソードがあると言われ、百日咳菌感染含めて検索が必要である。急性細気管支炎は ALTE の原因として最も一般的である。などがあげられている。平成 21 年調査で小児救急医の意識調査を行ったが、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った。現在使用中の ALTE の定義は、当然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%は 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、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。SIDS の発症年齢よりも若く、生後 1-3 ヶ月との

報告が多いことから、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。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、広義に捉えた方が良く、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。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。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。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までもなく、重要な社会問題でとらわれ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。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。平成 22 年調査では、12 施設と少ない対象施設であるが、受診者数、6 ヶ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 ヶ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 ヶ月未満受診者数の 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 ヶ月未満児に限れば 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 ヶ月未満児の人口における発生頻度も同様に不可能であった。疫学的特徴としては、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、覚醒中は Nahid Esani の報告と同様であった。ミルク栄養児が多いことは SIDS の疫学的因子と一致した。また、原因に関しては、55.6%に原因が判明したが、残り 4 例は原因不詳であり、諸家の報告とほぼ一致するものと考えられた。

今回調査の 9 例と平成 20 年調査の 29 例での特徴として、発生時間は 18~24 時が最も多かった。性別には差がなかった。発症時の状況としては覚醒中が多かった。発見時の刺激では、医療者の蘇生を要したものを重症 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後の課題であろう。いずれにせよ、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。20年調査ではALTEの診断のための検査をどこまで行うかは臨床的に難しい問題がみられた。実際にALTEの定義を明確にして基本的検査項目を構築していくことが求められているといえる。そこには臨床医もしくは施設ごとのALTEの定義に関する解釈が異なっている現状が垣間見え、実際にはその診断と治療もしくはそのフォローアップには臨床側として混乱が生じていると感じられた。21年の意識調査では新しい定義を創るとなれば、1歳未満、もしくは6ヵ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意見も少なくない。3年間の研究結論として、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ヵ月未満児とする。

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、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」という定義から、新しく『6ヵ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、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、術後の無呼吸・desaturation研究において、米国での未熟児出生乳児の周術期管理の勧告では受胎後45週を越えると無呼吸の頻度は、きわめて少ないとされる。一方、われわれの観察では、受胎後45週を越えて(最長受胎後72週)もdesaturation(無呼吸とは断定できないが、無呼吸である可能性が大)が起こりうることを示された。今回は、polysomnographyによる解析をしていないため、すべての無呼吸をとらえられていない可能性がある。今後は、polysomnographyで、desaturationに無呼吸が伴っているのか、その無呼吸が閉塞性か中枢性かを調べる。未熟児出生の乳児では、受胎後50週を越えても、全身麻酔による手術の後にdesaturationを呈しうるため、適切なモニタリングの上での術後管理が必要である。

2. 低酸素領域でのパルスオキシメトリの研究：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。また、今回検討した別の測定系でのSpO₂値の精度では、平均で1.7%高めに表示をすることが示された。今回検討した測定系以外での検討は行われていないが、現在使用されているパルスオキシメータでは、低酸素領域ではSpO₂が高く表示する可能性が指摘された。また、その精度においては、パルスオキシメータの種類によっても差があることがわかった。低酸素状態においては、その程度が軽微であれば、SpO₂のみでは低酸素を検知できない可能性が、今回の検討で指摘できた。現時点では、パルスオキシメータを臨床で使用する上では、このような限界があることを認識すべきである。また、パルスオキシメータの精度の改良も必要である。未熟児出生の乳児は、全身麻酔下の眼科手術の術後に desaturation を引き起こしうる。術後は、パルスオキシメータでのモニタリングを含む管理が必要である。今後、desaturation に無呼吸が伴うのかどうかを明らかにする必要がある。一方、現在臨床で用いられるパルスオキシメータでは、低酸素領域では、SpO₂はSaO₂よりも高めに表示しうる可能性がある。また、この傾向は、低体重の児で、心拍数が高く、体温が低く、PIが低い状況で、顕著になる。また、表示されるSpO₂値は、モニター間で差があることもわかった。

低酸素状態においては、その程度が軽微であれば、SpO₂のみでは低酸素を検知できない可能性がある。現時点では、パルスオキシメータを臨床で使用する上では、このような限界があることを認識すべきである。また、パルスオキシメータの精度の改良も必要である。

組織バンク構築に関する倫理学的研究で、SIDS について、解剖およびその試料提供・利用に関し、同意・説明について文書に記載すべき項目、内容について整理した。組織バンクをさらに円滑に運営するにあたっては、研究利用の倫理審査をおこなうための委員会の成熟も並行して行わなければならない。また社会的にも、SIDS 提供検体利用計画書、個人情報保護の規定、情報の公開（組織利用、研究等の同意説明に関するもの、ホームページの作成等）の方法等について細微にわたりさらに準備していく必要がある。大阪の現状では、乳幼児の死亡については警察の判断で行政解剖を回避し司法解剖へと移行することが多くなっており、行政解剖の推進を提言するとともに、各大学医学部の法医学教室間で行われている研究目的の検体の授受のネットワークへの参加の働きかけも必要ではないかと思われる。乳児突然死症候群の病態解明のための組織バンク構築に関する倫理的研究を行うに当たり、特に剖検組織検体の提供および研究の同意取得という点につき、既存の倫理指針等を参照し、1. 検体の保存、利用にあたっての“包括同意” 2. 他の機関等からの試料の提供（組織バンクへの提供） 3. 剖検の同意の3点から検討、説明・同意文書に記載すべき項目について整理し、同意説明文書（案）を作成した。その内容には保存およびその利用（研究）に関し、倫理的妥当性の確保、任意性の担保、善意の尊重、個人情報の保護、研究の透明性を保証することをもって、説明しなければならない。また組織バンクという実態についてもきちんと言及しておく必要がある。組織バンクを構築するにあたり、また研究利用の倫理審査をおこなうための委員会の設置と整備も不可欠であり、具体的には大阪府監察医事務所においてネットワーク型組織バンクのモデル構築に取り組み始めた。

関連資料

- 1 SIDS のガイドライン (厚生労働省研究班)
- 2 SIDS 臨床現場用資料 (厚生労働省研究班)
- 3 SIDS 診断のてびき (日本 SIDS 学会)

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だす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しう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ヵ月から6ヵ月に多く、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)。

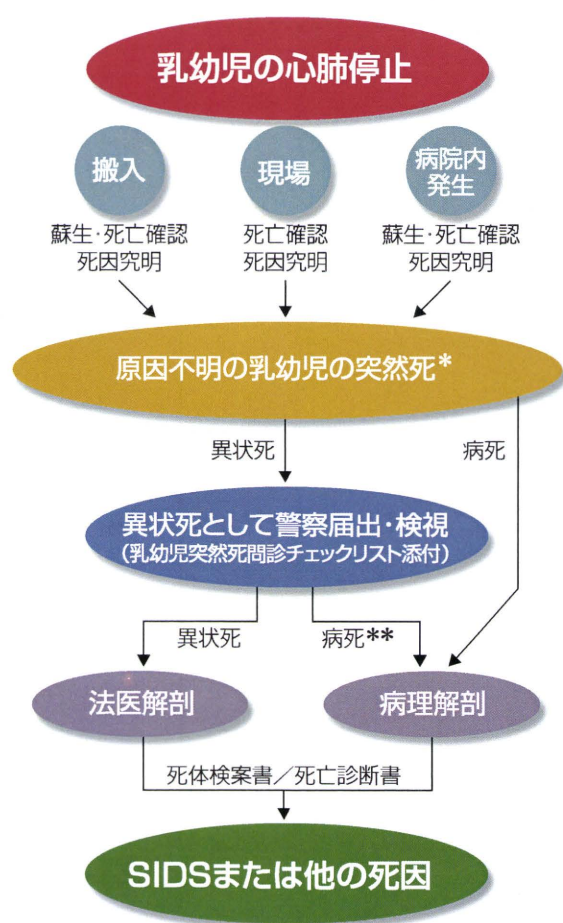
鑑別診断

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 °C)
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
		分娩中の異常	①なし ②あり()
		第何子	子(同胞 人)
		栄養方法(ヵ月まで)	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
発見場所	①自宅 ②保育所 ③病院 ④その他()	発育発達の遅れ	①なし ②あり()
最初の発見者	①母 ②父 ③保育士 ④その他()	主な既往歴	
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)	母親の年齢	歳 / 父親の年齢 歳
異常発生時は睡眠中?	①はい ②いいえ	母親の仕事	①なし ②あり()
発見時の添い寝	①なし ②あり	母親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
異常発見時の体位	①仰向け ②うつ伏せ ③その他()	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)
普段の寝具	①赤ちゃん用 ②大人用	父親の職業	①なし ②あり(公務員、会社員、自営業、その他)
寝具の柔らかさ	①硬い ②普通 ③柔らかい	同胞のSIDS又はSIDS疑い、 ALTE(突発性危急事態)の有無	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
病院までの搬入手段	①救急車 ②自家用車 ③その他()	主な臨床検査データ	
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 ()	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()
		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)	
病院到着から 心拍再開までの時間	分	臨床診断(疑い)	
挿管時気管内ミルク	①なし ②あり(多量・微量)	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
気管内の血液	①なし ②あり(多量・微量)	死亡診断書(検案書)	①不詳死 ②検案(司法/行政解剖)
胃内チューブ吸引物	①なし ②あり()	関係機関連絡の有無	①なし ②あり(児相、保福、その他)
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	その他特記事項	

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版

日本SIDS学会診断基準検討委員会

中山雅弘, 中川 聡, 青木康博, 加藤稲子, 齋藤一之,
高嶋幸男, 戸苅 創, 的場梁次, 小保内俊雅, 北島博之,
小林庸次, 仁志田博司, 武内康雄, 山南貞夫

[全体の構成]

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> はじめに A. SIDSの診断上の定義 B. 乳幼児突然死の分類指針 <ul style="list-style-type: none"> 1. 分類 2. 分類の説明 C. 診断にかかわる疫学・病態・疾患名 <ul style="list-style-type: none"> 1. 疫学 2. 病態 3. 疾患名 D. 乳幼児突然死症例に見られる病理所見の解釈と鑑別診断 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般的な事項・所見 2. 脳神経病変 3. 呼吸器病変 4. 心血管系の病変 5. その他の病変 | <ul style="list-style-type: none"> E. 外因死との鑑別 <ul style="list-style-type: none"> 1. 基本的な考え方 2. 乳児突然死の死体所見 3. 鼻口部閉塞・胸腹部圧迫について 4. 吐乳吸引について 5. 損傷について F. 診断に必要な情報と検査項目 <ul style="list-style-type: none"> 1. 法的手続き 2. 病歴, 身体所見, 死亡状況調査(DSI)および検査項目 3. 剖検方法 4. 正常値(基準臓器重量) <p style="text-align: center;">参考文献</p> |
|---|---|

中山雅弘(日本SIDS学会診断基準検討委員会委員長, 大阪府立母子保健総合医療センター検査科)
〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Osaka Medial Center and Research Institute for Maternal and Child Health
840 Murodo-cho, Izumi, Osaka, 594-1101, Japan

中川 聡(国立成育医療センター手術集中治療部), 青木康博(岩手医科大学医学部法医学教室), 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), 齋藤一之(埼玉医科大学法医学教室), 高嶋幸男(国際医療福祉大学大学院), 戸苅 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), 的場梁次(大阪大学大学院医学系研究科法医学教室), 小保内俊雅(東京女子医科大学母子総合医療センター), 北島博之(大阪府立母子保健総合医療センター新生児科), 小林庸次(大阪市立総合医療センター病理部), 仁志田博司(東京女子医科大学母子総合医療センター), 武内康雄(岐阜大学大学院医学系研究科法医学分野), 山南貞夫(川口市立医療センター小児科)