

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版

表8 心臓の諸計測値

項目名	体 重 (g, kg)	3,000～ 3,499	3,500～ 3,999	4,000～ 4,499	4,500～ 4,999	5,000～ 5,999	6,000～ 6,999	7,000～ 7,999	8,000～ 8,999	9,000～ 9,999	10kg～ 15kg未滿
肺動脈弁 中点～ 右室心尖	平均(mm) S. D. 計測数	32.2 7 64	32.9 5.7 52	35.7 6.1 19	37.7 6.7 15	44 10.4 21	44.6 9.3 16	44.8 14.1 9	46 5.2 6	52.7 7.8 10	49.7 5.8 16
三尖弁 中点～ 右室心尖	平均(mm) S. D. 計測数	24.6 5.5 64	24.1 5.2 53	26.8 8.1 20	26.2 3.3 15	32.7 8.3 21	31.8 8.7 15	30.5 12.8 11	33.2 8.6 7	40 7.4 11	36.4 8.5 17
大動脈弁 中点～ 左室心尖	平均(mm) S. D. 計測数	29.2 6.2 63	29.9 6.8 50	32.4 6.2 19	33 5 14	36.6 8.8 20	43.7 11.8 15	42.3 5 12	407 5.4 7	45.1 10.8 11	46.1 8.7 18
大動脈 起始部 周径	平均(mm) S. D. 計測数	19.1 8 66	19.1 5.5 52	20.1 5.7 19	24.5 5.5 17	24.5 6.6 22	29.3 5.9 19	30.5 5.7 14	27.5 7.1 8	28.7 11.4 12	37.3 9.2 20
右肺動脈 高さ	平均(mm) S. D. 計測数	6.3 1.1 9	8.1 2.9 16	7.5 3.5 2	10 5.6 2	9.1 5.6 6	10 0 3	14.7 6.5 4	6 1.4 2	10.3 2.5 3	9.3 2.3 3
左肺動脈 高さ	平均(mm) S. D. 計測数	10.2 2.2 9	11 2.3 17	12 4.2 2	13 5.6 2	12.5 3.8 6	12.3 4 3	17.2 2.9 4	12.5 0.7 2	15.6 4 3	14.3 1.5 3
下行 大動脈 周径	平均(mm) S. D. 計測数	15.2 2.1 61	16.1 1.5 49	16.3 2.3 20	16.1 1.3 16	18.4 1.6 21	18.7 2.9 15	18.3 1 13	20.2 2.6 4	21.7 4.7 10	23.7 3.8 17
主肺動脈 起始部 周径	平均(mm) S. D. 計測数	21.2 5.5 60	21.5 5.9 49	25.3 7.1 18	27.5 6.5 15	28 9.2 22	31.3 10.3 18	27.5 13.6 12	26.5 4.8 7	34.2 4.7 12	36.1 16.8 19
左肺動脈 周径	平均(mm) S. D. 計測数	11.4 6.4 62	11.9 3.6 50	13.5 3 19	16.2 4.6 16	17.7 5.2 16	18.8 4.7 13	19.8 7.4 12	15 3 5	20.2 4.1 12	19.7 7.5 17
右肺動脈 周径	平均(mm) S. D. 計測数	12.5 6.1 62	12.9 3.9 49	13.8 3.4 18	18.5 6.2 17	18.1 5.1 15	20.5 5.9 14	19.3 6.4 12	16.8 4.1 7	21.6 5.2 13	18.8 6.7 17
大動脈弁輪 内直径	平均(mm) S. D. 計測数	6 3 63	6.2 3.2 51	8.3 6.8 20	7.1 1.6 17	7.3 2 19	8.8 2.9 19	8.2 1.6 12	10.7 7.9 9	9.8 2.9 11	10.1 2.5 18
肺静脈弁輪 周囲	平均(mm) S. D. 計測数	21.3 5.6 62	22.7 5.1 50	23.3 6.9 19	27.3 4.2 15	27.7 8.6 21	32.5 5.9 14	28.7 8.9 11	27.5 8.4 9	33.8 8.7 10	33.8 9.3 16
三尖弁輪 周径	平均(mm) S. D. 計測数	36.6 6.9 63	39.1 9.6 53	38.9 8.3 19	40.8 10.9 15	49.1 11 21	50.4 14 18	51.7 12.2 10	45.5 11.2 9	57.7 8.9 11	54.6 10.9 17

表8(つづき) 心臓の諸計測値

項目名	体 重 (g, kg)	3,000～ 3,499	3,500～ 3,999	4,000～ 4,499	4,500～ 4,999	5,000～ 5,999	6,000～ 6,999	7,000～ 7,999	8,000～ 8,999	9,000～ 9,999	10kg～ 15kg 未滿
僧帽弁輪 周径	平均(mm)	29	29.7	29.6	34.5	38.8	40.3	45.4	41.3	44	46.4
	S. D.	6.8	7.1	4.9	6	7.7	8.9	7.9	6.7	11.9	11.8
	計測数	61	48	20	15	19	13	11	9	11	17
動脈管 長さ	平均(mm)	9.1	10	8.1	8.6	9	5	9.2	0	8.5	7
	S. D.	2.3	3.1	1.7	2.8	1.7	0	4.3	0	1.9	1
	計測数	41	34	11	8	6	1	5	0	4	3
動脈管 肺動脈側 外径	平均(mm)	4.2	4.9	4.5	4	3.6	3	3.3	0	5.2	3.6
	S. D.	1.9	1.7	1.7	1	0.5	0	0.5	0	0.9	1.1
	計測数	9	11	4	5	3	1	3	0	4	3
動脈管 肺動脈側 内周径	平均(mm)	11.3	10.7	9.4	3.5	5.6	0	6.5	3	0	0
	S. D.	2.8	3	3.8	1.7	2.5	0	0.7	0	0	0
	計測数	35	24	7	4	3	0	2	1	0	0
動脈管 大動脈側 外径	平均(mm)	5.2	4.6	4.5	3.8	3.6	3	3.3	0	4.7	4.6
	S. D.	3.6	1.3	1.2	0.8	0.5	0	0.5	0	2.2	2.8
	計測数	10	10	4	5	3	1	3	0	4	3
動脈管 大動脈側 内周径	平均(mm)	11.6	11.3	9.1	4	6	0	9.5	2	0	0
	S. D.	2.3	3.6	3.2	2.1	2.6	0	3.5	0	0	0
	計測数	33	24	7	4	3	0	2	1	0	0
右 室 壁	平均(mm)	5	5.4	6.5	6.2	5.4	6.5	5.4	3.6	5.5	6
	S. D.	2.6	1.9	3	2.3	3.6	3.4	3.6	1	2.5	3.8
	計測数	66	52	20	17	23	22	14	8	14	23
左 室 壁	平均(mm)	6.2	6.5	7.7	7.9	8.4	9	8.2	8.8	9.2	9.5
	S. D.	2	1.5	2.3	1.3	2	1.8	1.7	1.5	1.7	1.8
	計測数	65	48	21	15	22	19	14	8	14	23
中 隔	平均(mm)	6.3	7	8.5	8.2	8.8	9.8	10.5	9	9.2	9.7
	S. D.	1.5	1.6	2.8	1.6	1.9	1.8	3.5	1	1.4	2.6
	計測数	59	45	18	14	21	15	14	8	11	21

参考文献

- 1) 日本 SIDS 学会症例検討委員会編：乳幼児突然死症例・診断の手引き。日本 SIDS 学会雑誌。2001；1：63-83.
- 2) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死候群(SIDS)に関するガイドライン。子ども家庭総合研究事業「乳幼児突然死候群(SIDS)のためのガイドラインの作成およびその予防と発症率軽減に関する研究」平成14年～16年総合研究報告書。2005年3月, 23-26.
- 3) Beckwith JB : A proposed new definition of the sudden infant death syndrome. In : Walker AM, McMillen C ed. Second SIDS conference. Perinatology Press, Ithaca, NY, 1993, pp421-4.
- 4) 厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の予防に関する研究」平成9年度報告書.
- 5) 仁志田博司：新生児の突然死。日本未熟児新生児会誌。1999；11：21-25.
- 6) 山南貞夫：Neonatal SIDS。小児内科。1997；29：498-502.
- 7) Rodriguez-Alarcon J, Melchor JC, Linares A, Aranguren G, Quintanilla M, Fernandez-Llebrez L, de la Gandara A, Rodriguez-Soriano J : Early neonatal sudden death or near death syndrome. An epidemiological study of 29 cases. Acta Paediatr. 1994；83：704-8.
- 8) Polberger S, Svenningsen NW : Early neonatal sudden infant death and near death of fullterm infants in maternity wards. Acta Paediatr Scand. 1985；74：861-6.
- 9) Naeye RL : Hypoxemia and the sudden infant death syndrome. Science. 1974 Nov 29；186(4166)：837-8.
- 10) Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Huber J : Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. Pediatrics. 1978；62：155-9.
- 11) Kinney HC, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF : Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. Science. 1995 Sep 8；269(5229)：1446-50.
- 12) Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S : Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. Pediatrics. 1998；101：285-8.
- 13) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S : Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS. Pediatr Neurol. 1999；21：471-5.
- 14) Nattie E, Kinney H : Nicotine, serotonin, and sudden infant death syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Dec 15；166(12 Pt 1)：1530-1.
- 15) Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. Pediatrics. 2001；107：690-2.
- 16) Kato I, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A : Developmental characteristics of apnea in infants who succumb to sudden infant death syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001；164：1464-9.
- 17) 北島博之, 中山雅弘：呼吸循環生理からみた乳児の死亡。日本 SIDS 学会雑誌。2003；3：40-7.
- 18) Webster's Third New International Dictionary
- 19) Valdes-Dapena M, Gibert-Barnes E, Naeye RL : Sudden death in infants. In Gilbert-Barnes E ed : Potter's pathology of the fetus and infant, Mosby, St.Louis；1997, pp433-452.
- 20) Byard RW, Kohle SD : Sudden death in infancy, childhood and adolescence. Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
- 21) Valdes-Dapena M, McFeeley PA, Hoffman HJ, et al : Histopathology atlas for the sudden infant death syndrome. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1993, p51.
- 22) Kinney HC, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF. Delayed central nervous system myelination in the sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 1991；50：9-48.
- 23) Obonai T, Takashima S : In utero brain lesions in SIDS. Pediatr Neurol. 1998；19：23-5.
- 24) Filiano JJ, Kinney HC : Arcuate nucleus hypoplasia in the sudden infant death syndrome. Neuropathol Exp Neurol. 1992；51：394-403.
- 25) Gleckman AM, Bell MD, Evans RJ, Smith TW : Diffuse axonal injury in infants with nonaccidental craniocerebral trauma : enhanced detection by beta-amyloid precursor protein immunohistochemical staining. Arch Pathol Lab Med. 1999；123：146-51.
- 26) 大浜栄作, 宮田元, 大塚真ほか：急性脳症における clasmotodendrosis の免疫組織学的検討。Neuropathology. 2004；24(supplement)：130.
- 27) Zuppan CW, Robinson CC, Langston C : Viral pneumonia in infants and children. Perspect Pediatr Pathol. 1995；18：111-153.
- 28) Katzenstein AA, Askin FB, Livolsi VA : Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 2nd ed. Philadelphia, Sanders, 1990.
- 29) Travis WD, Koss MN, Ferrans V : The lung in connective tissue disorders. in Hasleton ed. Spencer's pathology of the lung. 5th ed. Mac Graw-Hill, 1996, New York, p807.
- 30) 由谷親夫：心・血管。石川栄世, 遠城寺宗知編。外科病理学。第3版。文光堂, 東京, 1999, p1273-1346.
- 31) Jevon GP, Dimmick JE : Histopathologic approach to metabolic liver disease : Part 2. Pediatr Develop Pathol. 1998；1：261-269.
- 32) Bennett MJ, Powell S : Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy. Human Pathol. 1994；25：742-746.
- 33) Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, Van Belle G, Hasselmeyer EG : Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death : Results of the national institute of child health and human development

- cooperative epidemiological study of sudden infant death syndrome risk factors. *Pediatrics*. 1987 ; 79 : 598-611.
- 34) Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W : Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Eng J Med*. 1988 ; 319 : 618-23.
- 35) Byard RW, Krous HF : Petechial hemorrhages and unexpected infant death. *Legal Med*. 1999 ; 1(4) : 193-7.
- 36) Kleeman WJ, Wiechern V, Schuck M, Troger HD : Intrathoracic and subconjunctival petechiae in sudden infant death syndrome(SIDS). *Forensic Sci Int* 1995 ; 72(1) : 49-54.
- 37) Byard RW : Is cosleeping in infancy a desirable or dangerous practice? *J Paediatr Child Health*. 1994 ; 30 : 198-9.
- 38) Saukko P, Knight B : *Knight's forensic pathology* 3rd ed. Arnold, London. 2004, p454.
- 39) Banaschak S, Schmidt P, Madea B : Smothering of children older than 1 year of age — diagnostic significance of morphological findings. *Forensic Sci Int*. 2003 ; 134 : 163-8.
- 40) Emery JL, Mithal A : The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during intrauterine life and childhood. *Arch Dis Childh* 1960 ; 35 : 544-547
- 41) 小野正道, 岸本英文, 川田博昭ほか : 乳児期における Radial Alveolar Counts(RAC)の正常値. 大阪府立母子医療センター雑誌. 1998 ; 14 : 32-35.
- 42) 齊藤脩, 佐久間由子, 鈴木節子, 砂田美津子 : 心刺激伝導系検索の病理標本作製. 臨床検査. 1978 ; 22 : 1383-1392.

分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤）
「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 年度分担研究総合報告書

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

ALTE 症例の実態および ALTE の定義に関する調査

研究代表者 戸苅 創 （名古屋市立大学医学部小児科学教室）
研究分担者 市川光太郎 （北九州市立八幡病院・小児救急センター）

研究要旨

平成 20 年に「ALTE（様）症状を呈して入院した症例」に関する実態調査を日本小児科学会専門医研修施設へ、平成 21 年に「ALTE の定義に関する意識調査」を日本小児救急医学会会員に、平成 22 年に「全国 12 施設における平成 22 年 8 月・9 月・10 月の 3 ヶ月間、前向き ALTE 症例調査」を行った。

平成 20 年調査では、ALTE の入院経験施設は 22 施設 29 症例であり、経験施設は 9.7% であった。入院総数の比率では経験施設では 0.1% であり、未経験施設を加えた調査施設全入院数でみると 0.015% であり、入院 1 万人に 1.5 人の頻度であった。ALTE 症例の検討では発生時間では 18-24 時が 11 人最も多く、0-6 時は 1 人と少なかった。発症月齢は 3 ヶ月未満が 48.3%、6 ヶ月未満で 82.8% であった。発症時状況では覚醒中 76.9%（不明を除いて）、睡眠中が 23.1%、発症時の体位は仰臥位が 34.5%、うつ伏せが 17.2%、その他が 48.3% であった。原因疾患が判明したのは 31.0% で百日咳や RSV 感染症、GER 陽性の吐乳誤嚥などであった。原因疾患なしが 41.4%、不明が 27.6% であった。基礎疾患は 31% に認め、低出生体重児が多く、心筋症、胃軸捻転症などもみられた。ALTE 診断のためのルーチン検査は血液ガス分析、NH₃・乳酸・ピルビン酸測定、各種細菌培養、ウイルス迅速診断検査、X 線検査（頭部 CT 検査含む）、心電図などの検査が過半数行われていた。これに対して、血液・尿アミノ酸分析/タンデムマス、百日咳抗体測定、脳波、GER 検査、喉頭 3DCT・MRI、睡眠ポリグラフなどは半数以下しか行われていなかった。

平成 21 年度の日本小児救急医学会会員の調査では ALTE の経験は、ほとんどない、経験ないが合わせて 64.6% と過半数を占めた。現在使用している ALTE の定義は、1995 年厚労省研究班版を使用しているが 67%、NIH 版が 10%、さらに広義な定義である 2008 年 Pediatrics 版の使用が 15% ほどで、厚労省 1995 年版が多かった。今後の ALTE の定義として望ましいのは、厚労省 1995 年版が 36.7% でもっとも多く、NIH 版が 5.2%、2008 年 Pediatrics 版が 20.2%、回答なしが 36.2% であり、実際に使用しているのが多かった厚労省版が減少したのが目立った。その他の意見で、多くの意見が寄せられたが、年齢制限を加えるべきとの意見がもっとも多く、原因・誘因は不問とすべきとの意見と、基礎疾患ありや誘因ありは除外、原因不詳例のみにすべきとの意見は二分された。1995 年厚労省版では疾患概念的な定義とし、NIH などの徴候概念を主とした定義との違いが解釈を混乱させていることが予測された。

平成 22 年の前向き調査では、3 ヶ月間に 9 例の ALTE が経験された。12 施設における 3 ヶ月間の小児総受診者数における ALTE の頻度は 0.009%（経験施設のみでの検討では 0.02%）であった。6 ヶ月未満の受診者数における ALTE の頻度は 0.07%（経験施設のみでの検討では 0.12%）であった。施設背景の子ども人口からみた ALTE の発生頻

度は1人/月/50万人（経験施設のみでの検討では1人/月/20万人）であった。ALTE症例は88.9%が2ヵ月以下で男児が33.3%であった。発生時間は18-24時が66.7%、覚醒時が55.6%で、発生時体位は全例仰臥位であった。発症時の症状は88.9%に呼吸異常、77.8%に皮膚色の変化がみられた。出生時状況では全例成熟児で、母親の年齢は20代と30代が各々44.4%で、ミルク栄養が66.7%、母親喫煙が22.2%にみられた。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。原因としては、原因不詳が44.4%、GERが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。

結論として、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。以上から定義の改正を行い、その定義を普及浸透させ、同一意識での現場対応、および疫学的調査が求められる。

見出し語

ALTE(apparent life-threatening events)、呼吸の異常、無呼吸発作、皮膚色の異常、筋緊張の異常、症候概念

A 研究目的

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。

B 研究方法

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。

C 研究結果

(a) 平成20年調査

アンケート調査の回答は郵送した所属施設の533施設中、248施設から回答を得て、46.5%の回答率であったが、21の無効回答があり、有効回答施設は227施設で有効回答率は42.6%であった。

(1) 入院ALTE症例経験施設

22施設29症例の入院ALTE症例が報告

され、入院 ALTE 症例経験施設は全体で 9.7%であった。

入院 ALTE 症例経験施設の小児総入院数は 28,928 症例であり、平均 1,314.9 人/年であった。経験施設における入院数における ALTE の入院比率は 0.1%であった。

一方、回答全施設の入院数における ALTE の入院比率は 0.015%であり、子ども入院 10,000 人に 1.5 人の頻度となる結果であった。

(2) 入院 ALTE 症例 29 例の臨床的特徴

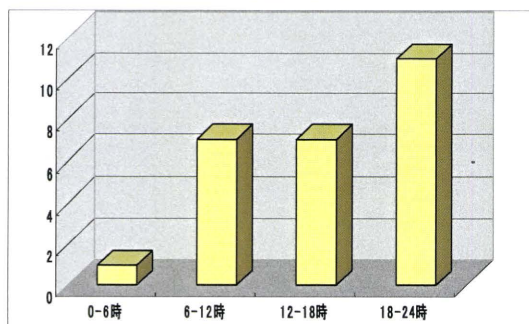
①発症月

特に季節的特徴はなく、11 月が 5 例と最も多かったが、特にまんべんなく発症していた。

②発症時間帯

発症時間帯を 0-6 時、6-12 時、12-18 時、18-24 時と 4 分割してみると、0-6 時は 1 人と少なく、18-24 時が 11 人と最も多かったが、夜間：昼間で比較すると 12：14 であり（不明 1 人、記入なし 2 人）、昼間帯が多くみられた（図 1）

図 1 発症時間帯と人数



③発症月齢

発症月齢では 0 ヶ月児が 4 人、1~2 ヶ月未満児が 6 人、2~3 ヶ月未満児が 4 人、3~4 ヶ月未満児が 4 人、4~5 ヶ月未満児が 5 人、5~6 ヶ月未満児が 1 人、6~12 ヶ月未満児が 2 人、12~24 ヶ月未満児、24 ヶ月以降児がそれぞれ 1 人であった（図 3）。

2 ヶ月未満児が 34.5%、3 ヶ月未満児となると 48.3%、6 ヶ月未満児で 82.8% を占めた。平均月齢は 4.3 ヶ月となるが、15 ヶ月と 25 ヶ月の 2 人を除くと、3.1 ヶ月が平均発症月齢であった。

④男女比

男 14 人、女 15 人で男女比に差はなかった。

⑤発症時の状況

睡眠中が 6 人（不明 3 人を除いて、23.1%）、覚醒中が 20 人（76.9%）であった。

⑥発症時の体位

仰臥位が 10 人（34.5%）、うつ伏せが 5 人（17.2%）、その他が 14 人（48.3%）であった。

⑦発見時、回復のための対応治療

発見者の刺激や酸素投与程度が 18 人（62.1%）、PALS など医療者の蘇生を要したものが 11 人（37.9%）であった。

⑧ALTE の誘因となった原因疾患

原因疾患ありが 9 人（31.0%）、なしが 12 人（41.4%）、不明が 7 人（27.6%）、記入無しが 1 人であった。原因疾患としては感染症が 4 人（百日咳 3 人、RSV 感染症が 1 人）で吐乳誤嚥が 2 人（GER 陽性）で、その他が 3 人であった。

⑨入院 ALTE 症例の基礎疾患の有無

基礎疾患ありが 9 人（32.1%；記入なしを除いて）、なしが 19 人（67.9%）、記入なしが 1 人で、基礎疾患は心筋症、川崎病既往が各 1 人、低出生体重児が 3 人、染色体異常、新生児期ヘルペス感染症が各 1 人であった。

⑩現在の状態（予後）

後遺症なしが 20 人（69.0%）、後遺症ありが 7 人（軽度；2 人、重度；5 人）、死亡が 2 人であった。死亡例はいずれも蘇生後変化により遠隔期に死亡していた。

(3) ALTE（様）症状を呈した症例の検査

一般検血・血清・生化学検査、尿検査以外に ALTE 診断時に行われるルーチン検査を調査し、表 1 のようであった。

表 1 ALTE 診断時のルーチン検査

検査項目	施設数	比率 (%)
動脈血ガス	61	87.1
アンモニア・乳酸・ピルビン酸	63	90
血・尿アミノ酸/タンデムマス	27	38.6

髄液検査	42	60
各種細菌培養	49	70
ウイルス迅速診断検査	52	74.3
百日咳抗体価測定	15	21.4
X線検査（頭部CT含む）	61	87.1
心電図・ホルター心電図	50	71.4
脳波・ABR	34	48.6
GER検査	9	12.9
喉頭3D-CT・MRI	3	4.3
睡眠ポリグラフ	1	1.4
Head upright tilt test	0	0
その他（心エコー）	2	2.9

(4) その他の意見

ALTEの定義が不明瞭なので、定義を明らかにしての調査が望ましいとの意見や定義で症例数が異なるなどが寄せられた。

(b) 平成21年小児救急医学会会員調査

(1) 回答者の属性

387名中、305名78.8%が小児科医であり、53名13.7%が小児外科医、8名2.1%が小児集中治療医で、その他（行政職など）が20名5.2%の回答率であった。

(2) 回答者の所属診療科の専門医の有無

専門医は330名85.3%で、非専門医が45名11.6%であり、後期研修医が11名2.8%で、不明が1名であった。

(3) 回答者の年齢

回答者の年齢層は30代、50代が114名でもっとも多く、次いで40代が106名、60代が36名、70代以上が8名、20代が7名、不明が2名という結果であった（図3）。

(4) 最近のALTEの経験歴

良くあるが3名0.8%、たまにあるが129名33.3%、ほとんどないが148名38.2%、経験がないが102名26.4%、回答なしが7名1.8%であった。小児科医では、良くあるが1名0.33%、たまにあるが110名36.1%、ほとんどないが125名41.0%、経験がないが66名33.4%、回答なしが3名1.0%であった。小児外科医では、良くあるが1名1.9%、たまにあるが8名15.1%、

ほとんどないが16名30.2%、経験がないが28名52.8%、回答なしが3名5.7%であった。

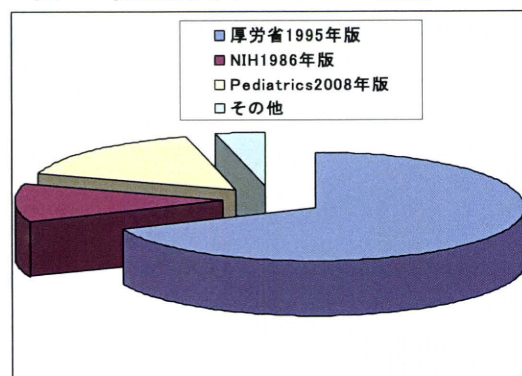
(5) ALTEの増減に関する印象

すごく増えているは0名、増えているが4名1.0%、変わらないが114名29.5%、減っているが16名、判らないが248名64.1%で、回答なしが5名1.3%であった

(6) 現在使用しているALTEの定義

臨床現場で実際に使用しているALTEの定義を、1995年厚労省研究班の発表した定義と1986年のNIHの定義、および2008年のPediatrics掲載のJL. Bonkowskyの定義¹⁾、さらにその他の定義として4者択一で設問した（表1）。厚労省研究班1995年版の使用が260名67.2%、1986年NIH版の使用が42名10.9%、また、Pediatrics 2008年（JL. Bonkowsky）の定義（以下、Pediatrics 2008年版と略す）の使用が60名15.5%、その他が15名2.6%であった（図2）。

図2 現在使用中のALTEの定義

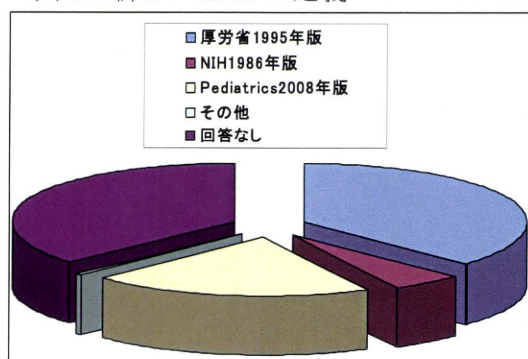


(7) 新しい定義に関する考え

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年版、その他の4者択一に加え、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3）。

図3 新しいALTEの定義



(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ヵ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。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2)、

表2 診断・対応の均一化、および登録制による症例集約化

- ・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、
- *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

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

・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を行い、その知見を集積・集約することが原因究明につながる

②診断基準に原因不明・発症予測不可が必要、③基礎疾患や明らかな誘因陽性例の除去、④原因の有無を問わない、⑤蘇生や強い刺激など回復の手段は問わない、⑥年齢の問題、⑦重症度(緊急度)を明確化すること、⑧広義の解釈が望ましい、⑨SIDSとの関連性の明確化が必要、⑩その他の意見に分けられた。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。

(c) 平成22年前向き実態調査

(1) 全体での症例数とその頻度(受診者における)

12施設で3ヵ月間に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ヵ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ヵ月未満の受診者数12,858人におけるALTEの頻度は0.07%であり、6ヵ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

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ヵ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

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 (表 3)

① 発生月と発生時間

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

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 ヶ月児が 5 例と最も多く、2 ヶ月児が 2 例で、0 ヶ月児と 3 ヶ月児がそれぞれ 1 例ずつであり、2 ヶ月以下が 88.9% と多くを占めた。

③ 発生時の状況

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

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

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

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

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

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

全例が入院管理 (治療精査) をされていた。

⑩ 原因の有無

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。

D 考察

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他の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 ALTE 39 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、筋トーンスの状態、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 Pediatircs2008 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 Pediatircs2008 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うまでもなく、重要な社会問題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。

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。

E. 結論

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 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 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、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 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、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。

F. 投稿、発表

1) 投稿

- ①市川光太郎：SIDS と ALTE、専門編集；羽鳥文麿：小児科臨床ピクシス—小児救急医療—、p 36-p 39、初版、2008 年 10 月、中山書店（東京）
- ②市川光太郎：日本における乳児死亡状況調査等について、日本 SIDS 学会雑誌 8：17-23、2008
- ③市川光太郎：CPAOA/SIDS への対応法、市川光太郎編著；小児救急イニシャルマネージメント p433-p436、第 2 版、2009 年 4 月、中外医学社（東京）
- ④市川光太郎：SIDS、市川光太郎編集；小児科疾患アルゴリズム p150-p151、初

版、2009年7月、中山書店（東京）

⑤市川光太郎：ALTE、市川光太郎編集；
小児科疾患アルゴリズム p152-p153、初
版、2009年7月、中山書店（東京）

⑥市川光太郎：乳幼児突発性危急状態
（ALTE）の定義に関する日本小児救急医
学会会員の意識調査、日本小児救急医学
会雑誌 9：306-315、2010

2) 発表

①市川光太郎：シンポジウム「乳幼児突
然死症候群診断への体制確立に向けて-
死亡状況調査等を中心に-」；日本におけ
る死亡状況調査等について、第14回日本
SIDS学会学術集会、平成20年3月15日
（岐阜）

②豊川洋市、市川光太郎：シンポジウム
2「小児救急外来における突然死」；当院
における過去9年間の来院時心肺停止症
例、および今後の課題について、第15回
日本SIDS学会学術集会、平成21年3月
7日（千葉）

③市川光太郎：小児救急医療現場におけ
る乳幼児突然死症候群(SIDS)の現状、シ
ンポジウム2「わが国における乳幼児突
然死症候群の現状並びに研究」、第93次
日本法医学会学術全国集会、平成22年5
月15日（大阪）

表3 症例のまとめ

症例	発生日	発生時間	月齢	性別	発症時状況	発症時体位	発症時の症状*	出生時状況	母親の年代	喫煙	栄養	刺激の程度	対応	原因疾患の有無
1	8	21:30	3	女	睡眠中	仰臥位	1.3.5.6(嘔吐)	成熟児	20代	(-)	ミルク	強い刺激	入院	GER
2	8	4:00	1	男	覚醒	仰臥位	1.2.6(四肢冷感)	成熟児	30代	(-)	ミルク	軽い刺激	入院	原因不詳
3	8	22:00	1	女	睡眠中	仰臥位	1.2.	成熟児	30代	(+)	母乳	強い刺激	入院	原因不詳
4	9	5:00	1	女	睡眠中	仰臥位	1.2.	成熟児	20代	(-)	ミルク	軽い刺激	入院	GER
5	9	22:30	1	女	覚醒	仰臥位	1.2.3.4.5.	成熟児	30代	(-)	ミルク	強い刺激	入院	てんかん
6	9	22:00	2	女	覚醒	仰臥位	1.2.	成熟児	10代	(+)	ミルク	軽い刺激	入院	原因不詳
7	10	14:00	0	女	覚醒	仰臥位	1.2.5.	成熟児	20代	(-)	ミルク	強い刺激	入院	被殻出血
8	10	23:50	2	男	睡眠中	仰臥位	1.3.	成熟児	20代	(-)	母乳	心マッサージ	入院	原因不詳
9	10	22:30	1	男	覚醒	仰臥位	2.(顔面蒼白) 6.(泣き止まない)	成熟児	30代	(-)	母乳	ALS **	入院	上腸間膜動脈閉鎖

* 症状の番号は、1.呼吸の異常、2.皮膚色の変化、3.筋緊張の異常、4.異常運動、5.意識状態の変化、6.その他、を表す

** ALSはAdvanced life support

厚生労働科学研究補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤）
「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 年度分担研究総合報告書

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 Wang W（福岡大学小児科）

広瀬伸一（福岡大学小児科）

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・神経医療研究センター神経研究所）

研究要旨

SIDS 脳幹では、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。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。更に、MAOB 陽性グリアは、SIDS でも増加傾向にあり、脳幹グリオースとカテコラミン・セロトニン減少の関連が示唆された。また、K チャネルである KCNQ2 や KCNQ3、Na チャネルである SCN1A、SCN2A の発達的变化では、乳児期に強い発現がみられ、この発達的变化は年齢依存性てんかんや Dravet 症候群の突然死の発症に関連することを示唆するが、SIDS では対照と有意差はみられなかった。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。その外因は更に検討される必要がある。

A. 研究目的

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。

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 (1, 2)。

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。

B. 研究計画・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、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。

また、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。

C. 研究結果

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。

D. 考察と結論

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 チャネルである KCNQ2 や KCNQ3 と同じく (11)、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。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 の発達的变化では、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。

E. まとめ

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 チャネル・K チャ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、脳幹グリコ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。

参考文献

1. Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S:
Catecholaminergic neurons alteration in the brain of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101: 285-288, 1998
2. Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S:
Catecholaminergic neurons in the diencephalons and basal ganglia of SIDS. *Pediatr Neurol* 21: 471-475, 1999
3. 小沢愉理、高嶋幸男、多田 裕:
SIDS の病因における脳病理からア

- プローチ、日本 SIDS 学会誌 5:38-44, 2005.
4. 小沢愉理、高嶋幸男：乳幼児突然死症候群、有田秀穂編：呼吸の事典、朝倉書店、東京、pp. 313-324, 2005.
 5. 高嶋幸男、金海武志：新生児の神経病理：中枢神経病変のみかた、病理と臨床 25:67-71, 2007
 6. 小沢愉理、金海武志、高嶋幸男：脳幹の神経伝達の発達と SIDS、日本 SIDS 学会雑誌 7:7-12, 2007.
 7. 高嶋幸男：発達期における脳傷害と突然死の神経病理、法医病理 13:45-51, 2007
 8. 小沢愉理、高嶋幸男：乳幼児突然死症候群病因病態論：中枢神経系、母子保健情報 53:58-62, 2006.
 9. Armstrong D, Halliday, Hawkins, Takashima S: Pediatric Neuropathology, Springer, Tokyo, 2007.
 10. Kanaumi T., Takashima S., Iwasaki H., Mitsudome A., Hirose S. Developmental changes in the expression of GABAA receptor alpha 1 and gamma 2 subunits in human temporal lobe, hippocampus and basal ganglia: an implication for consideration on age-related epilepsy. *Epilepsy Res.* 71, 47-53, 2006.
 11. Kanaumi T., Takashima S., Iwasaki H., Itoh M., Mitsudome A., Hirose S. Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev.* 30, 362-369, 2008.

F. 研究発表

国内発表

1. 高嶋幸男：小児神経疾患の頭部画像と脳病理所見の対比、脳と発達 42:255-261, 2010.
2. 高嶋幸男、宇都宮英綱、高橋精一郎、中村泰子、高嶋美和、甲斐 悟、永田誠一、奥田憲一：ヒト脳機能の発達と再生に関する機能画像と機能病理学的研究、国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要 6:93, 2010.
3. 高嶋幸男：発達・年齢依存性の脳傷害と突然死の神経病理、第 28 回日本小児病理研究会、松本、2008.9.6
4. 小沢愉理、高嶋幸男、金海武志、宇賀直樹：SIDS における神経伝達物質抑制系である GABA 系の発達的变化、第 51 回日本小児神経学会、米子、2009, 5, 28.
5. 高嶋幸男：発達・年齢依存性の脳傷害と突然死の神経病理、第 28 回日本小児病理研究会、松本、2008.9.6
6. 小沢愉理、高嶋幸男、金海武志、宇賀直樹：SIDS における神経伝達物質抑制系である GABA 系の発達的变化、第 51 回日本小児神経学会、米子、2009, 5, 28.

国外発表

1. Kanaumi T., Takashima S., Iwasaki H., Itoh M., Mitsudome A., Hirose S. Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev.* 30, 362-369, 2008.