

Table 1
Genotype frequency in the Japanese control group and sudden death group

Genotypes	Controls (N=112)	Sudden Death (N=70)	OR (95%CI)	P value
C-1418T				
C/C	55	40	1	
C/T	40	25	0.86 (0.45 - 1.64)	0.74
T/T	17	5	0.40 (0.14 - 1.19)	0.14
T-1062C				
T/T	68	41	1	
T/C	37	27	1.21 (0.64 - 2.27)	0.63
C/C	7	2	0.47 (0.09 - 2.39)	0.48
T-847G				
T/T	65	41	1	
T/G	34	17	0.79 (0.39 - 1.60)	0.60
G/G	13	12	1.46 (0.61 - 3.52)	0.50
-835insGC				
-/-	68	53	1	
-/GC	37	15	0.52 (0.26 - 1.05)	0.09
GC/GC	7	2	0.37 (0.07 - 1.84)	0.30
T-834C				
T/T	102	58	1	
T/C	7	10	2.51 (0.91 - 6.95)	0.11
C/C	3	2	1.26 (0.20 - 7.77)	1.00
C287T				
C/C	64	44	1	
C/T	39	22	0.82 (0.43 - 1.57)	0.62
T/T	9	4	0.65 (0.19 - 2.23)	0.56

N; sample numbers, ins; insertion, -; insertion negative

Table 2
Diplotype groups formed by 6 polymorphisms and frequency in the Japanese control group and sudden death group

Diplotypes	Controls (N=112)	Sudden Death (N=70)	OR (95%CI)	P value
Dip.A (Wild-type) CTT-TC/CTT-TC	29	14	1	
Dip.B CTT-TC/CTG-TCT	11	10	1.88 (0.65-5.48)	0.28
Dip.C CTT-TC/TCG-TC CTG-TC/TCT-TT CCT-TC/TTG-TC TTT-TC/CCG-TC	7	5	1.48 (0.40-5.50)	0.73
Dip.D CTG-TC/CCG-TC	4	10	5.18 (1.38-19.45)	*0.01
Dip.E TTT-TC/TCT-TC TTT-TC/TCT-TT	4	3	1.55 (0.31-7.91)	0.68
Dip.others (33 patterns)	57	28	1.38 (0.65-2.95)	0.45

N; sample numbers, -; insertion negative, *; significant

2. 代謝異常症からみた乳幼児突然死症例

E. はじめに

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。しかし、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。従って、どこまで検査を行った上で SIDS の診断がなされているかは重要な問題と考えられる。

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、気付かれない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。

F. 研究方法

当教室で過去 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。研究結果

30 例中 3 例において脂肪染色陽性細胞を認めた (Fig.2)。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 (Fig.3)。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 (Fig.4)、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(Fig.5)。

G. 考察

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つかない場合に、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。^{1,3}

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、pilotstudy 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⁴。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。

参考文献

1)J.P. Bonnefont, F. Demaugre, C. Prip-Buus, J.M. Saudubray, M. Brivet, N. Abadi, L. Thuillier, Carnitine palmitoyltransferase deficiencies, Mol. Genet. Metab.

68 (1999) 424-440.

2)E. Sigauke, D. Rakheja, K. Kitson, M.J. Bennett, Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review, Lab. Invest. 83 (2003) 1543-1554.

3)J.P. Bonnefont, F. Djouadi, C. Prip-Buus, S. Gobin, A. Munnich, J. Bastin, Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects, Mol. Aspects Med. 25 (2004) 495-520.

4)Y. Shigematsu, S. Hirano, I. Hata, Y. Tanaka, M. Sudo, N. Sakura, T. Tajima, S. Yamaguchi, Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 776 (2002) 39-48.

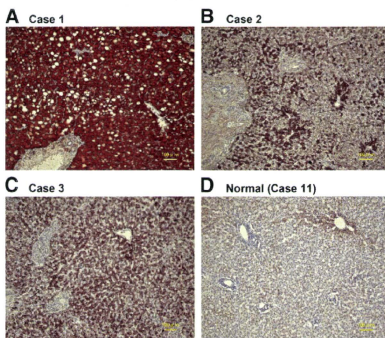


Fig.2

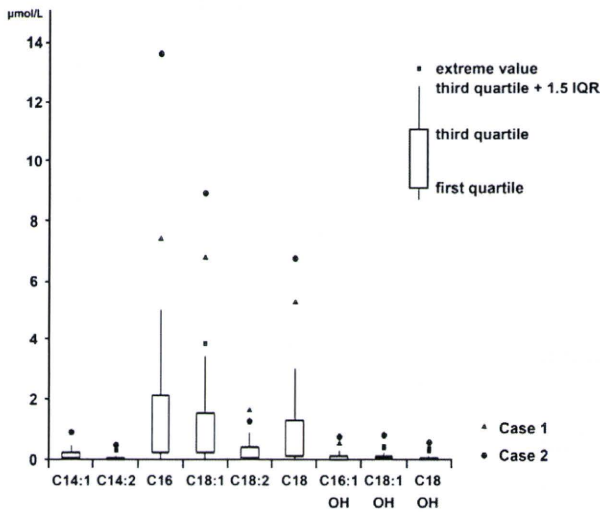


Fig.3

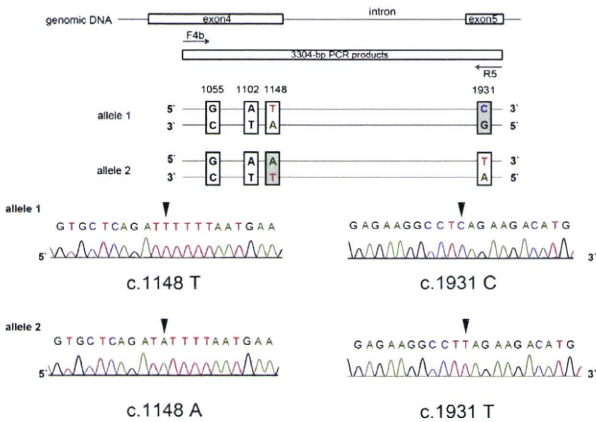


Fig.4

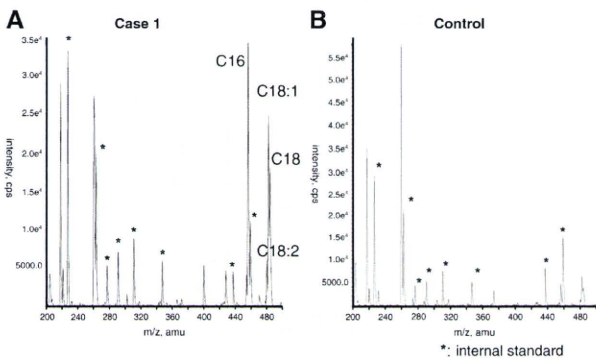


Fig.5

H. 研究発表

1) 国内

1.中留真人、山本琢磨、磯部一郎、的場梁次：心臓

ナトリウムイオンチャンネルコード遺伝子 (SCN5A) プロモーター領域に存在する SNP 解析. 第 93 次日本法医学会学術全国集会 (大阪) 講演要旨集 p72. 2009.

2.中留真人、山本琢磨、的場梁次、浜島誠、平田ゆかり、磯部一郎：心臓ナトリウムチャンネル遺伝子 (SCN5A) 転写調節領域におけるディプロタイプ解析. 日本 DNA 多型学会第 18 回学術集会 (福岡) 抄録集 p76. 2009.

3.中留真人、山本琢磨、磯部一郎、的場梁次：心臓ナトリウムイオンチャンネルコード遺伝子 (SCN5A) プロモーター領域に存在する SNP 解析. DNA 多型, Vol.17, 256-259, 2009.

4. 中留真人、山本琢磨、磯部一郎、的場梁次：心臓ナトリウムイオンチャンネルコード遺伝子 (SCN5A) プロモーター領域に存在する SNP 解析. DNA 多型第 17 回学術集会 (東京) 抄録集 p9. 2008.

5. 山本琢磨、黒木尚長、岡村航、的場梁次 Carnitine-Palmitoyltransferase 2 (CPT2)欠損症における DNA 解析. 法医学会近畿地方会 2009

6. 山本琢磨、田中秀和、榎本祐子、吉田原規、栗生由季子、的場梁次

Carnitine Palmitoyltransferase II 欠損症の一例. 法医学会近畿地方会 2010

2) 海外

1.Tesshu Otagiri, Kazuki Kijima, Motoki Osawa, Kuniaki Ishii, Naomasa Makita, Ryoji Matoba, Kazuo Umetsu, Kiyoshi Hayasaka: Cardiac Ion Channel Gene Mutations in Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatr Res*, 64(5):482-487, 2008.

2.Nakatome M, Yamamoto T, Isobe I, Matoba R: Diplotype analysis of the human cardiac sodium channel regulatory region in Japanese cases of sudden death by unknown causes. *Leg Med*, 11(6): 298-301,

2009.

3.Takuma Yamamoto, Hidekazu Tanaka, Hironori Kobayashi, Ko Okamura, Tatsuya Tanaka, Yuko Emoto, Kana Sugimoto, Masato Nakatome, Norio Sakai , Hisanaga Kuroki, Seiji Yamaguchi, Ryoji Matoba: Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. Molecular Genetics and Metabolism (in press)

3. 組織バンク

解剖症例の統合的な管理、解析を行えるように、大阪府監察医事務所に倫理委員会を設置する予定であり、現在は設置に向けた準備中である。

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における組織バンク構築と病理組織学的研究

研究分担者 中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力者 的場梁次、平野慎一、稲岡一考、木本哲人、松岡圭子、桑江優子

（大阪大学法医学教室、大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨

乳幼児突然死症候群における組織バンクを特に剖検検体を中心に構築する目的で、目的、方法、対象などを検討した。SIDS 研究のバンク（medical information bank）設立のための検討を行った。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。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、補体関連物質（C3aR, C5aR）を用いて検討した。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。

A. 研究目的

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査は 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 (図 1)。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。

B. 研究方法

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,

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。

C. 研究結果

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
(表 2)。

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
の可能性はあるが、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(図
2)。

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）。

対象疾患患児は

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。

D. 考察

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。前回は、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、結論は出していない。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。

E. 結論、参考文献

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。

1. 中山雅弘、河野朗久(大阪府監察医). SIDS の病理所見の登録. 小児内科 1998;30:485-489.
 2. 中山雅弘、青木康博、濱松晶彦、中川聡、高嶋幸男、山中龍宏、山南貞夫、齋藤一之、新津直樹、戸莉創、加藤稲子、武内康雄、西克行、西村明儒、的場梁次、河野朗久、北島博之、水戸敬、吉永宗義、岡崎悦夫、舟山真人、水田隆三、横井豊治、小林庸次、福永龍繁. 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
 3. 中山雅弘、中川聡、青木康博、加藤稲子、齋藤一之、高嶋幸男、戸莉創、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. 日本 SIDS 学会診断基準検討委員会編 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の手引き 改訂第 2 版 日本 SIDS 学会雑誌 2006 ; 6 : 73-97
 4. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, et al Cytokine responses and sudden infant death syndrome; genetic, developmental, and environmental risk factors. J Leukocyte Biology 2005; 78: 1242-1254
 5. Kadhim H, Kahn A, Sebire G Distinct cytokine profile in SIDS brain: A common denominator in a multifactorial syndrome? Neurology 2003; 61: 1256-1259
 6. Raza MW, Blacwell CC Sudden infant death syndrome, virus infections and cytokines. Immunology and Medical Microbiology 1999; 25: 85-96
 7. Ford RP, Schlutter PJ, Taylor BJ et al Allergy and the risk of sudden infant death syndrome. Clinical & Experimental Allergy. 1996; 26: 580-584
 8. 中山雅弘 乳児突然死症候群について 法医病理 1996 ; 2 : 35-49
 9. Roche WR Immunopathology of SIDS J Clin Pathol 1992; 45(supplement): 46-48
- F. 研究発表**
- 1) 国内
 1. 中山雅弘、柳原格、濱中拓郎、末原則之、白石淳、北島博之. FIRS の制御に向けた 7 年一胎盤病理と生殖・胎内環境整備一. 第 44 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2008.7.13～15 横浜市ワークショップ
 2. 中山雅弘、長谷川妙子、桑江優子、松岡圭子、末原則幸、北島博之、難波文彦、柳原格. 子宮内感染症の胎盤病理—ウレアプラズマとの関連. 第 28 回日本小児病理研究会 2008.9. 長野県松本市 一般演題
 3. 中山雅弘、竹島清美、入江明美、桑

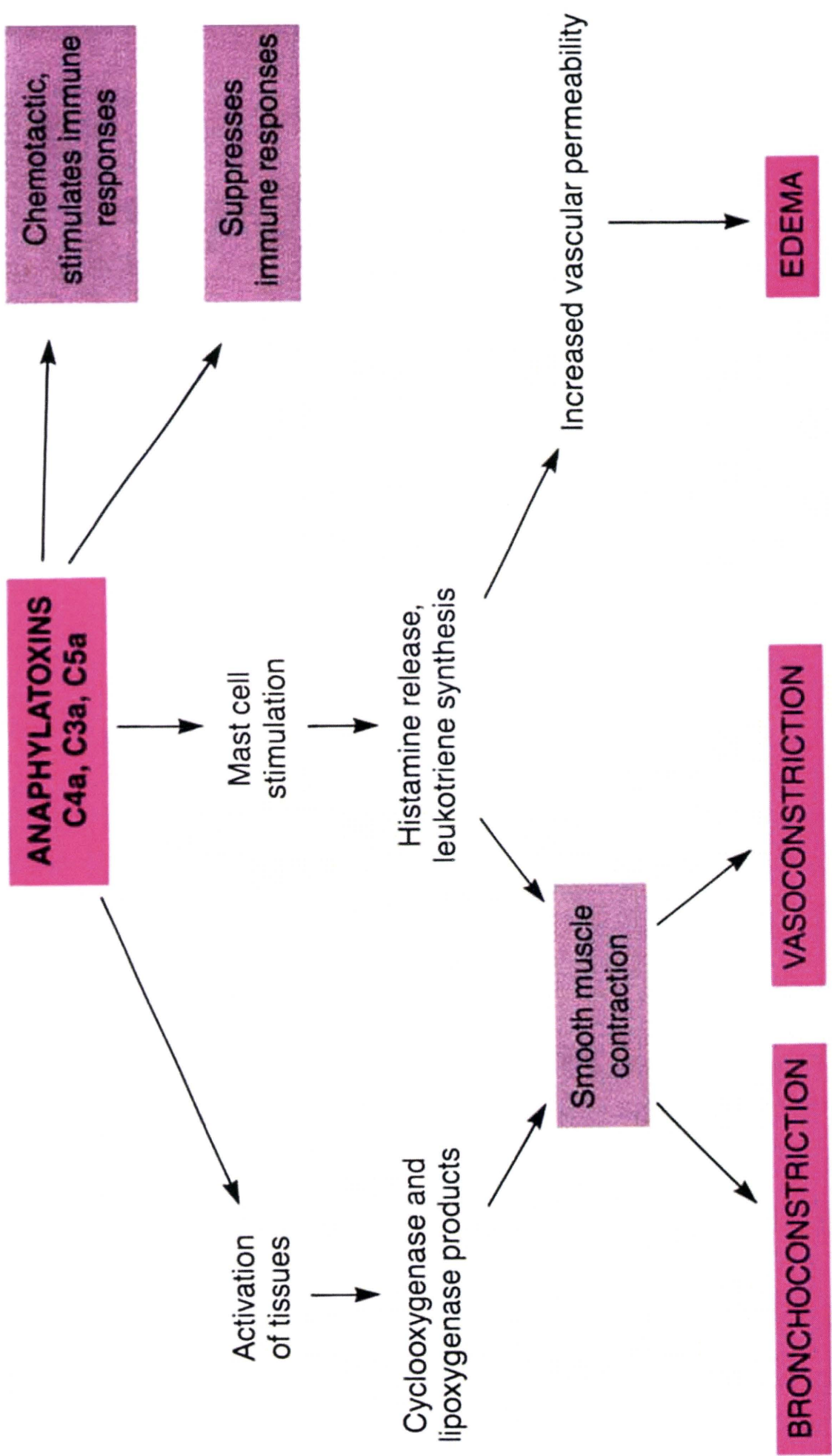
- 江優子、松岡圭子、米田光宏、井上雅美、河敬世. 大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング. 小児外科 2008; 40: 1064~1068
4. 白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、柳原格、長谷川妙子、田端厚之、中山雅弘. 当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床背景 近畿新生児研究会会誌 2008; 17: 31~35
 5. 門脇浩三、奥野健太郎、数見久美子、瀬戸佐和子、木下聡子、濱中拓郎、福井温、末原則幸、和栗雅子、宮下義博、中西功、船橋徹、下村伊一郎、中山雅弘、藤田富雄. 出生体重、胎盤重量および出生体重/胎盤重量比 —過去19年間の変遷および関連する因子の検討— 周産期シンポジウム 2008; 26 43~48
 6. 和田芳郎、望月成隆、高橋伸方、細川真一、南條浩輝、杉本佳乃、西澤和子、白井淳、佐野博之、平野慎也、北島博之、藤原正哲、福井温、末原則幸、桑江優子、中山雅弘、和田芳直、吉田周見、石崎裕美子. トランス脂肪酸が胎児発育その他に及ぼす影響について 周産期シンポジウム 2008; 26 49~53
 7. 末原節代、和栗雅子、中西功、光田信明、今吉雄三、中山雅弘. Protein S 欠乏症合併妊娠 16 例の検討 —とくに血栓合併症と予防的抗血栓療法について— Jpn.J.Obst.Gynecol.Neonatal Hematol 2009; 19: 41~4
 8. 中山雅弘. 胎盤・臍帯病理検査 周産期医学 2009; 38: 194~199
 9. 宮野章、江口政志、宮道徹、中山雅弘、末原則幸. サイトメガロウイルス IgM 抗体陽性妊婦の IgG 抗体 avidity 測定 医学検査 2009; 58: 177~180
 10. 澤田明久、井上雅美、近藤統、木本富子、山田佳世、中山雅弘、桑江優子、西川正則、大川洋二、井田孔明、徳田桐子、真部淳、土屋邦彦、奥山宏臣、窪田昭男、川原央好、長谷川利路、米田光宏、竹本理、山田淳二、川端秀彦、田村太資、木内恵子、平野慎也、宇野誠、竹下泰史、石原卓、岡村隆行、坂田尚己、水谷修紀、中畑龍俊、迫正廣、多和昭雄、尾路祐介、坪井昭博、小山真穂、岡芳弘、安井昌博、杉山治夫、河敬世. 小児がんに対する WT1 ペプチドによるワクチン療法 日本小児がん学会雑誌 2009; 46: 6~16
 11. 白石淳、望月成隆、細川真一、佐野博之、北島博之、藤村正哲、奥山宏臣、川原央好、窪田昭男、中山雅弘. 胎便関連性腸閉塞症の病因に基づく診断と治療 日本周

- 産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 14～18
12. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、窪田昭男. 著しい神経成分の増加がみられた成熟奇形種の1症例 日本小児がん学会雑誌 2009; 46: 234
 13. 桑江優子、松岡圭子、中山雅弘、窪田昭男. 10歳男児の船尾部皮下原発粘液乳頭状上衣腫 日本小児がん学会雑誌 2009; 46: 239
 14. 南條浩輝、北島博之、西澤和子、高橋伸方、杉本佳乃、望月成隆、北島真一、佐野博之、和田芳郎、白石淳、平野慎也、中山雅弘、藤村正哲. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染が原因と考えられた壊死性気管食道瘻の2症例 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 787～793、1209-1305
 15. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、濱中拓郎、末原則幸、和田芳郎、北島博之. 胎盤病理からみたFGR (IUGR) 周産期シンポジウム 2009; 27: 15～23
 16. 中山雅弘、松岡圭子、桑江優子. 胎児と薬剤性障害 病理と臨床 2009; 27; 884～889
 17. 松淳、池田智明、池ノ上克、岡村州博、末原則幸、中林正雄、照井克生、岡井崇、金山尚裕、植田初江、竹内真、中山雅弘、松田義雄、木村聡. 「妊産婦死亡の原因究明に関する厚生労働省研究班の活動」 日本周産期・新生児医学会学術集会 (第28回周産期学シンポジウム) 2010. 1. 15～16 京都市 シンポジウム
 18. 竹内真、金山尚裕、池田智明、中山雅弘、植田初江、松田義雄、吉松淳、若狭朋子、木村聡. 「妊産婦死亡における羊水塞栓症の再検討」 第99回日本病理学会総会 2010. 4. 27～29 新宿区 一般演題
 19. 中山雅弘. 「SGAの胎児・胎盤病理」 nordiscience forum 2010 Program & Abstracts 2010. 6. 5 京都市 教育講演
 20. 味村和哉、藤田富雄、中山雅弘、光田信明、柳原格. 「当センターにおける原因不明不育症患者の1st trimester 流産検体における病理学的所見の分類」 第46回日本周産期・新生児学会 総会および学術集会 2010.7.11～13 神戸市 一般演題
 21. 藤田太輔、藤田富雄、中山雅弘、湯口裕子、荘園へき子、楯原敬二郎、山下能毅、亀谷英樹、大道正英. 初期絨毛病理所見でMassive Intervillous Fibrin Depositionを繰り返す原因不明不育症 第46回日

- 本周産期・新生児学会 総会および学術集会 2010.7.11～13 神戸市 一般演題
22. 馬場幸子、中山雅弘、藤田富雄、末原則幸. 「不育症リスク要因に関する疫学研究」第46回日本周産期・新生児学会 総会および学術集会 2010.7.11～13 神戸市 一般演題
23. 中山雅弘、竹島俊一、木本哲人、桑江優子、松岡圭子、竹内真. 「先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の胎児・胎盤病理」第30回日本小児病理研究会 2010.9 大阪市 一般演題
24. 大幡泰久、大菌恵一、山崎美和、岡田知子、中山雅弘、平井治彦、道上敏美. 合胞体栄養膜層は Klotho と FGFR1 を共発現しており、FGF23 シグナルを受容する 第18回日本胎盤学会学術集会・第28回日本絨毛性疾患研究会 2010.9.30～10.1 熊本市 一般演題
25. 河野通晴、三浦清徳、山崎健太郎、中山大介、吉浦孝一郎、中山雅弘、増崎秀明. Placental mesenchymal dysplasia の一例 第18回日本胎盤学会学術集会・第28回日本絨毛性疾患研究会 2010.9.30～10.1 熊本市 ワークショップ
26. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、白石淳、北島博之. 「新生児慢性肺疾患と胎盤病理 —CLD 分類再評価のために—」第55回日本未熟児新生児学会・学術集会 2010.11.5～7 神戸市 シンポジウム
27. 中山雅弘. CMV 感染症の胎児・胎盤の病理 第16回ヘルペス感染フォーラム, エムディエス 2010 40～43
28. 中山雅弘. 胎盤の組織学的所見 周産期医学 2010; 40: 1007～1013
29. 中山雅弘. 乳幼児突然死症例・診断の手引き 周産期医学 2010; 40: 505～509
30. 中山雅弘、木本哲人、植田初江. 羊水塞栓症における肺・子宮での組織および免疫組織学的検討 産科と婦人科 2011; 78: 178～185
- 2) 海外
1. Namba F, Kitajima H, Nakayama M, Fujimura M, Yanagihara I. Anti-Annexin A2 IgM Antibody in Preterm Infants: Its Association with Chorioamnionitis. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint Meeting. 2008.5.2 Honolulu

- Howaii poster
2. Inoue M, Yasui M, Sawada A, Koyama M, Kondou O, Kubota A, Nakayama M, Kawa K. Encouraging Results of HLA-mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Advanced Neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research 2008* 2008.5.21~24
 3. Kondou H, Tachikawa K, Yamagata M, Kimoto A, Nakayama M, Michigami T. The Sodium-coupled Neutral Amino acid Transporter(SNAT) 4 is Expressed in Developing Mouse Liver and Regulated by Hepatocyte Nuclear Factor(Hnf) 4 α FASEB Summer Research Conference 2008.8
 4. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith A, Ishino F, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *nature genetics* 2008; 40: 237~242
 5. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Chronic Active Epstein –Barr Infection. *Blood Cancer* 2008; 50: 924~927
 6. Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Ozono K, Nakayama M. A favorable response to steroid therapy in a child with drug-associated acute vanishing bile duct syndrome and skin disorder. *J Paediatr Child Health* 2008; 44; 234~236
 7. Takeuchi M, Nakayama M, Tamura A, Kitajima H. Hydrops Fetalis Due to Agenesis of the Ductus Venosus: New Hepatic Histological Features *Pediatric and Developmental Pathology* 2009; 12: 239~243
 8. Fujino T, Okamura A, Hatsukawa Y, Nakayama K, Inoue M, Nakayama M. A case of intraocular yolk sac tumor in a child and its pathogenesis. *Journal of AAPOS* 2009; 13: 613~615
 9. Wakasa T, Wakasa K, Nakayama M, Kuwae Y, Matsuoka K, Takeuchi M, Suehara N, Kimura T. Change in Morphology and Oxytocin Receptor

- Expression in the Uterine Blood Vessels during the Involution Process. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2009; 67: 137~144
10. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N. Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragm hernia and NIPBL gene mutation. *Congenital Anomalies* 2010; 50: 2 129~132
 11. Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. Placental Features of Chorioamnionitis Colonized With *Ureaplasma* Species in Preterm Delivery. *Pediatric Research* 2010; 67:166~172
 12. Ito Y, Goldschmeding R, Kasuga H, Claessen N, Nakayama M, Yuzawa Y, Sawai A, Matsuo S, Weening J, Aten J. Expression patterns of connective tissue growth factor and of TGF- β isoforms during glomerular injury recapitulate glomerulogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: 545~558
 13. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: A single center experience. *International Journal* 2011; 1-6
 14. Takeuchi M, Nakayama M, Nakano A, Kitajima H, Sawada A. Congenital systemic juvenile xanthogranuloma with placental lesion. *Pediatrics International* 2009; 51: 833~836



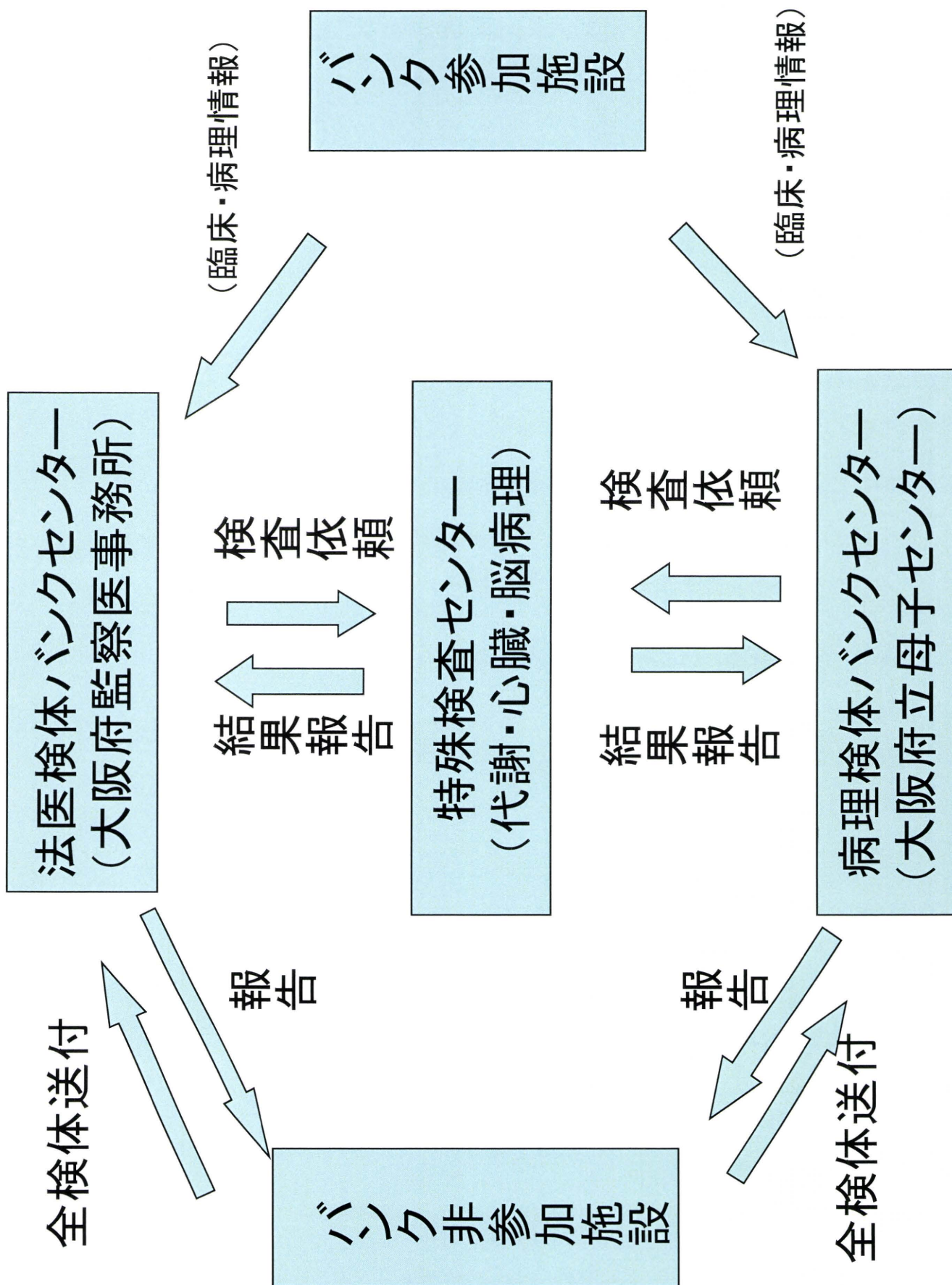


表 1-SIDS 症例の medical information bank 設立に向けて(問題点)

1. 以前に行った症例の登録制度

死亡症例、剖検症例、生存例
以前に SIDS 症例検討委員会での実績
臨床登録は困難
剖検登録は比較的順調に施行された。

2. バンクの構成

主体は

研究班か 学会か 行政か

場所は

大学 監察医関連施設 病院 SIDS 研究センター

3. バンクの具体例

1) フォルマリン標本

脳・心臓(伝導系) など

検索後は返却、記録のみの保存

2) パラフィン標本(全臓器)

集積センター化

3) 凍結標本(脳、肝臓、肺、髄液、尿、胆汁など) および遺伝子(DNA)

コントロールセンターの下に参加施設で凍結組織を各自保存し、コンピュータによる登録(バーチャル方式)

DNA は集積センター化

4) 臨床検体-----血清・血球・尿および画像情報など

集積センター化あるいはバーチャル方式

4. Medical information bank の利用形態、規約

表 2-過去の症例検討会のデータ

1.研究目的と方法：乳児急死の実際の症例を小児科医、法医、病理医などより多面的な検討を行い、実情の把握とともに具体的な診断基準の作成を目的とした。委員は小児科（6名）、病理学（4名）、法医学（4名）で構成した。全国大学病理学教室・法医学教室・小児救急医療施設・小児病院に登録用紙を送り症例を収集し、問題例を年2回行う検討会で解析した。送付先は病理関係 228 件。

2.症例の収集・登録の結果

①年度別登録数

1994年以前の症例	15例
1995年の症例	71例
1996年の症例	34例
合計	120例

②地域別登録数

北海道；3例 東北；9例 関東；40例（東京 38例） 甲信越；4例
 中部；21例 近畿；37例（大阪 31例） 中国・四国；2例
 九州・沖縄；5例

③科別登録数

法医学関係	102例
病理学関係	12例
小児科関係	4例
救命救急関係	2例

④診断名別登録数 S I D S 84例 他

⑤登録施設

東京都監察医務院（36例）、大阪府監察医事務所（28例）、兵庫県監察医事務所、札幌医大、弘前大、岩手医大、東北大、済生会宇都宮病院、成田赤十字病院、東京医科歯科大、国立大蔵病院、新潟市民病院、飯田市立病院、名古屋大、西尾市民病院、名古屋市立大、岐阜大、富山医科薬科大、福井県立病院、滋賀医大、京都府立医大、鳥取大、博愛病院、大阪府立母子保健総合医療センター、淀川キリスト教病院、六甲アイランド病院、島根医大、九州大、聖マリア病院、久留米大、熊本大、熊本地域医療センター