

2011/7018A

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)および乳幼児突発性危急事態
(ALTE) の病態解明および予防法開発に向けた
複数領域専門家による統合的研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24 (2012) 年 3 月

研究代表者 戸苺 創

目 次

I. 総括研究報告書	戸苺 創 . . . 1
II. 分担研究報告書	
1. 保育施設における乳幼児突然症候群の認知度	横田俊平 . . . 13
2. 乳幼児突然死症候群・乳幼児突発性危急事態における代謝病態に関する研究	山口清次 . . . 17
3. ALTE の新定義の提案と SIDS 問診・チェックリストの変更	市川光太郎 . . . 22
4. 諸外国における Apparent Life Threatening Event の診断	加藤稲子 . . . 33 高嶋幸男
5. SIDS の遺伝的危険因子及び遺伝的危険因子から考えた SIDS 発症機構の解明	成田正明 . . . 37
6. 新生児マススクリーニング検査結果の解析と予後調査	中山雅弘 . . . 47
7. 乳幼児突発性危急事態の実態調査	中川 聡 . . . 54
8. 乳幼児突然死症候群における組織バンク構築と法医学的研究	的場梁次 . . . 57
9. 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 . . . 59
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	. . . 63
IV. 研究成果の刊行物・別冊	. . . 67

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態（ALTE）の病態解明
および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」

平成 23 年度
総括・分担研究報告書

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

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

山口清次 島根大学医学部小児科 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

加藤稲子 埼玉医科大学総合医療センター
総合周産期母子医療センター新生児部門 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

中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療センター検査科 主任部長

中川 聡 国立成育医療研究センター病院手術集中治療部 医長

的場梁次 大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学専攻
社会環境医学講座法医学教室 教授

平野慎也 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科 副部長

研究協力者：

岩崎志穂 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療セ
ンター

高橋和男 島根大学医学部小児科

山田健治 島根大学医学部小児科

小林弘典 島根大学医学部小児科

虫本雄一 島根大学医学部小児科

長谷川(小村)有紀 島根大学医学部小児科

Purevsuren Jamiyan 島根大学医学部小児科

大河原剛 三重大学大学院医学系研究科発生再生医学

稲岡一考 大阪府立母子総合保健医療センター検査科

木本哲人 大阪府立母子総合保健医療センター検査科

上田理誉	国立成育医療研究センター病院総合診療部
野村 理	国立成育医療研究センター病院総合診療部
前川貴伸	国立成育医療研究センター病院総合診療部
中留真人	藤田保健衛生大学医学部法医学講座
山本琢磨	大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学専攻 社会環境医学講座法医学教室

要旨

保育施設における乳幼児突然症候群の認知度を保育士 88 名を対象に調査し、保育施設における SIDS の認知度の実態調査および啓発活動に向けた研究を行った。SIDS については 97.7%が「知っている」と答え、死亡順位で第 3 位であること、好発年齢について知っていたのもそれぞれ 57.0%、67.4%と比較的高率であった。危険因子では「うつせ寝」については 95.3%、窒息と違う事も 80.2%が認識しており、職場で要する知識の保持が認められた。先天性の代謝病態に関する研究では、乳幼児突然死症候群 (SIDS) 67 例および乳幼児突然性危急事態 (ALTE) 様症状で発症した 73 例について、先天代謝異常症の臨床症状や生化学的検査の特徴について検討を行った。先天代謝異常症と診断した症例は SIDS で 1 例 (中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症)、ALTE で 5 例 (メチルマロン酸血症 : 3 例、シトルリン血症 1 例、TFP 欠損症 1 例) あった。SIDS、ALTE 症例に遭遇した際には、新生児期の病歴を注意深く聞くこと、急性期のアンモニア、肝機能、CK、血糖値、pH、ケトン体などをチェックすることが望ましい。わが国では 1995 年厚生省 (当時) 研究班が疾患概念として定めたわが国の ALTE の定義 (以下厚労省定義) が使用されている。しかし、多くの諸外国では、症候概念として ALTE を捉えていて、わが国の臨床 (救急) 現場において、厚労省定義の使用が多いものの、施設でまちまちで、現場での混乱が生じているのも事実である。平成 20 年-22 年の 3 年間に於ける ALTE に関する臨床的調査を行い、現場に即した ALTE の定義の改正を検討してきたが、諸外国同様の症候概念としての ALTE 定義に変更することが望ましいと考えられる。そこで、諸外国特に代表的存在の Andre Kahn 氏の概念を参考に新しい定義を策定した。SIDS 発症の遺伝的危険因子の研究で、セロトニントランスポーター (5HTT) 遺伝子多型を発見し (Narita, et al., Pediatrics, 2001)、SIDS 発症に神経伝達物質セロトニンが関与することを示唆した。大阪府下においては、2007 年よりタンデムマスによる新生児代謝異常スクリーニング検査を施行おり、5 年間 8600 人のデータの解析を行い地域のコホート研究を行う体制を確立した。救急医療の現場における乳幼児突発性危急事態 (apparent life-threatening events; ALTE) を呈した 113 人の症例で実態調査を行った。主訴としては、顔面蒼白 90 例 (80%)、筋力低下 49 例 (43%)、無呼吸 37 例 (33%) が上位を占めた。法医解剖された乳幼児突然死 13 症例に対し、ミトコンドリア呼吸鎖異常症の観点から検討を行った。従来通り、肝臓脂肪染色、タンデムマスによるアシルカルニチン解析を行った。さらにミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定したところ、この中にミトコンドリア呼吸鎖異常症と思われる症例を見出した。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、乳児突然死症候群症例の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. 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 点から検討を行った。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS: Sudden Infant Death Syndrome）の定義は「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」とされ、未だ原因不明の難病である。発症率は1/6000出生で、我が国の1歳未満の死亡原因の第三位を占めている。発症原因としてのSIDSリスク児における覚醒反応の欠如であることを本研究班で明らかにしてきたが、その他の発症因子として各種病態、環境因子、遺伝子等の関与も明らかになってきつつある。

託児所および病院等でうつぶせ状態で突然死が発生した場合、かつてはその原因が乳幼児突然死症候群(SIDS)という内因死か窒息という外因死かを巡って我が国だけに裁判事例が多く認められたが、その後、窒息なる診断には証拠が必要なることと、解剖を義務づけたことにより激減していた。然るに、最近になり窒息なる診断はなくとも、寝かせ方を巡っての訴訟事例が再増加の傾向を示すに至って社会的にも大きな問題となっている。いわゆる窒息裁判から寝かせ方裁判へと形を変えており、本疾患の存在の啓発普及の大切さを提示している。さらに、ALTE（乳幼児突発性危急事態）も訴訟対象となるなど社会的に要因が複雑となり、ALTE（乳幼児突発性危急事態）の定義の整理、啓発普及が急がれている。託児所では、大変奇妙な現象が起こっている。預かった子どもが睡眠中に寝返りをしてうつぶせ寝になるか、なった場合は仰向けに戻すという行事が、多くの施設で5分毎に繰り返されているという。すでに寝返りが可能な児に対

しても行われていることから、寝返りが自由に出来る児では、うつぶせ寝を禁止しない方向で検討する必要がある。

我が国では解剖率が未だ低く、異状死である上で多くの社会的な要素を含む疾患故に、解剖制度の普及と組織バンクの確立が叫ばれて久しい。本研究班での重要課題として取り組んでおり、モデル地区を設定してその実現に向けて努力している。ALTEやSIDSに対してリスク児の抽出方法が判明すれば、予測プログラムの構築が可能となり、予防法の確立に向けての対策が現実化するものと思われる。

平成19年度の調査で、これから出産を控えた両親へのアンケートを行い一般社会におけるSIDSの認知度の実態調査を行っているが、今年度は保育士におけるSIDSの認知度を調査し啓発活動を行う礎にすることとした。

平成20年度～平成22年度の3年間に当研究班で、日本小児科学会専門医研修施設等のALTE入院症例の後ろ向き調査や定義に関する意識調査、ALTE症例の前向き調査を行い、ALTEの定義が諸外国と異なることにより、臨床（救急）現場では混乱していることが判った。そこで、新たにALTEの定義改訂を行うこととして新定義素案を策定することとした。

ALTEの新定義に関しての補足検討を加え、外国での概念を紹介することで、より我が国の実態に沿った内容のものを提案した。

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ている。「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

ニン系の異常を指摘している。SIDS に遺伝的危険因子が存在することに加え、妊娠中の母親の喫煙もまた SIDS 発症の危険性を高めることが知られており、これらのことは SIDS 発症に胎生期に由来する原因が存在することを示唆している。

突然死の中では、以前より代謝異常症が一定程度含まれているといわれ、その頻度は 10%程度と考えられていることから、タンデム・マス法を利用した新しい代謝異常スクリーニング体制により大阪府では 5 年間の蓄積を元に、それらの結果と突然死の関連の検討から突然死の予防がどの程度可能かを検討した。

ALTE 症例の臨床像を明らかにするために国立成育医療研究センター病院で管理をした症例を検討した。顔面蒼白、筋力低下 4、無呼吸、チアノーゼの頻度を検討し、その実態を把握した。

乳幼児突然死症例に対し、代謝異常症の観点から Metabolic autopsy の手法を用い、Carnitine Palmitoyltransferase II 欠損症を見出しているが、ミトコンドリア呼吸鎖異常症は、先天性代謝異常症の中でも高頻度に存在するものの、突然死との関連を報告した文献は少ない。そこで、Metabolic autopsy の手法を用い、ミトコンドリア呼吸鎖異常症と乳幼児突然死との関係を検討した。

組織バンクの構築にあたり、倫理的な側面から、特に SIDS として死亡の診断がなされた乳幼児（代諾者）からの組織保護、提供、研究利用へのインフォームド・コンセントに関して、検討してきたが、今回は SIDS の現状を調査した上で、作製された書式が現実に即したものであるかどうかを検討した。

B. 研究計画・方法

保育士へ認知度調査の対象は横浜市内の 3 カ所の保育所に勤務する保育士 89 名。SIDS に関する無記名のアンケートを実施した。回収数は 88 名、回収率は 98.9%であった。

タンデムマスによるアシルカルニチン分析は、2004 年 6 月～2010 年 12 月に島根大学医学部小児科で GC/MS による尿中有機酸分析、またはタンデムマスによるアシルカルニチン分析を依頼された以下の患者を対象として検討した。①日齢 7～3 歳未満の患児。②受診機関において SIDS、ALTE と診断された症例、または病歴から SIDS、ALTE が疑われた症例。

ALTE の新定義に関する研究では、平成 20 年度から平成 22 年度の 3 年間に行った調査、特に ALTE の定義に関する意見を元に新定義素案を考案した。SIDS 問診・チェックリストの変更は予防接種歴聴取欄を作成した。

欧米でその第一人者とされる Andre Kahn 氏の概念を詳細に検討比較して ALTE の新定義策定の一助とした。

セロトニントランスポーターに関する研究では、妊娠 9 日目および 10 日目の Wistar 系妊娠ラットに、PBS に溶解した 10 mg/kg の poly I:C を注射器で腹腔内に投与し、対照群としては、妊娠 9 日目および 10 日目に溶媒である PBS を同量、腹腔内に投与した Wistar 系妊娠ラットを用いた。胎生 15 日目の胎仔神経管の抗 5-HT 抗体を用いた免疫染色を行った。

タンデムマス分析装置を用いた研究では、アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症・脂肪酸 β 酸化異常症のパイロトスタディを施行している。2011 年 3 月、「一次対象 19 疾患については、早

期に実施するのが適当である」との厚生労働省母子保健課長通達が、各都道府県・政令市母子保健主管部局長宛に出されるに至った。

救急センターで ALTE と診断した症例の検討では、診療録を用いた後方視的検討。月齢、周産期情報、主訴、イベント反復の有無、イベント時の観察者の対応、理学所見や検査、最終診断などに関して検討を行った。

司法解剖例を用いた研究では、過去 2 年間に解剖された乳幼児突然死 13 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。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。さらに心臓、肝臓の呼吸鎖酵素活性を測定した。

同意書の作製に関する研究では、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、検討してした。

C. 研究結果

保育士への認知度調査では、知っているが 97.7%、知らないが 2.3%であった。乳幼児突然死症候群についてどこで知りましたか？に対しては、授業、テレビ、新聞が多かった。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に対しては、知っている 57.0%で、知らないが 41.9%であった。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に対しては、知っているが 67.4%で、知らないが 31.4%であった。乳幼児突然死症候群の危険因子として知って

いる程度は、うつぶせ寝が、95.3%であった。乳幼児突然死症候群と窒息は違う事をご存知ですかに対しては、知っているが 80.2%であった。

先天代謝異常に関する検討では、該当する患者は 140 症例で、内訳は、SIDS は 67 例、ALTE は 73 例あり、その中で先天代謝異常と診断した症例は SIDS で 1 例（中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ（MCAD）欠損症）、ALTE で 5 例（メチルマロン酸血症：3 例、シトルリン血症 1 例、TFP 欠損症 1 例）あった。

ALTE の定義修正に関する研究では、ALTE の発生頻度が、諸外国では ALTE の発症率は全乳幼児の 0.5~6%、あるいは出生 1000 人に対して 0.6~9.4 人発症する、さらには 1 才未満児の救急受診例の 0.6~0.8%との報告もある。しかし、わが国での発生頻度を含めた正確な疫学的調査は現在までない。平成 22 年度の調査では、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。経験施設のみに限っても、総受診者数の 0.02%で、6 ヶ月未満受診者数の 0.12%と諸外国に比し少なかった。この理由は諸外国との定義の違いが最大の原因と思われる。すなわち、原因不問とすることにより、もっと比率は増加するものと思われる。或いは、表 2-②の 3 の定義に示されるように観察者が不安を抱く程度の軽いイベントも ALTE として徴候概念で捉えることでその症例数は増加するものと考えられる。ALTE 症例の疫学的特徴は外国では母体の喫煙歴、男児、在胎週数、極低出生体重児は ALTE と SIDS に共通するリスク因子であり、ALTE は 2 ヶ月未満児に多く、SIDS より幼若であり、母親

の年齢は若くも高くもなく、SIDS に比し、低出生体重児、子宮内発育不全児の割合が低いとの結論であった。また、ALTE は 52% が覚醒中に起こり、SIDS は 83% が深睡眠中であった点も大きな違いとの報告がある。また、原因に関しては、約 50% としか特定の診断に至らないとの報告があるが、平成 21 年度調査では 55.6% に原因が判明し、報告とほぼ一致するものと考えられた。そこで、これらの報告も参考に平成 21 年度調査研究結果を元に、新定義案を検討した。ALTE の定義に関して、疾患概念定義から徴候概念定義へ変更すべきと考え、修正を行った。その症候もより広く、無呼吸、呼吸窮迫などの文言を使わず、呼吸の異常とした。また、筋緊張低下に限らず、筋緊張の異常とした。さらに、重症度の表現では、死亡するのではないかという文言は threatening の語彙を重視して残した。しかし、回復のための刺激の強弱や手段は問わないこととした。加えて、徴候概念を明示するために、原因の有無を問わない徴候として、徴候という文言を明示した。そして、年齢制限も加えて、1 才未満児とした。新定義案は以下の如くである。

新しい ALTE の定義：

『呼吸の異常、皮膚色の変化、筋緊張の異常、意識状態の変化のうちの 1 つ以上が突然発症し、児が死亡するのではないかと観察者に思わせるエピソードで、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(なお、原則として 1 歳未満とする。)]

Andre Kahn 氏の概念を以下のように分析した。即ち、ALTE には様々な原因が最初の臨床症状に関与しているため、詳細な医学的評価を受けることなく治

療されたりモニターされたりしていない現状がある。もっとも多いのは消化器系に関与するもの(50%)、神経学的(30%)、呼吸(20%)、心臓血管系(5%)、代謝内分泌(5%以下)、虐待を含むその他。約 50% の ALTE は原因不明である。最初の症状は睡眠中、覚醒時、哺乳時のいつでも起こりうる。それらは一般的に無呼吸、皮膚色変化(チアノーゼ、蒼白)、筋緊張の大きな変化(四肢脱力、まれに硬直)、上気道閉塞の組み合わせとして記載される。ほとんどの症例では観察者がエピソードは生命を脅かすかと思われた、あるいは児が死亡したのではないかと思った、と表現され、迅速な介入により児の状態が改善している。いくつかの症例ではエピソードはごく短く、自然に回復する。ALTE は臨床症状であり、原因を検索するには全身的な完全な評価が必要である。症状を説明する医学的、外科的な原因がない場合、原因不明とか特発性と呼ばれる。ALTE の重症度は観察者からの証言とか診察による。最初の診察時には、児はいまだに脱力、皮膚色変化、意識異常などを呈していることがある、しかし、児は完全に正常なこともある。観察者の情報から判断するのは不安とか経験の不足から難しいことが多い。観察者は過大評価したり、過少評価したりする。動脈血 PH、乳酸、肝酵素、尿中ヒポキサンチンなどのマーカーがあれば ALTE の評価に役立つ。ALTE の約 50% は消化器系が原因であった。胃食道逆流は高頻度で乳児に認めるものであり、簡単に ALTE の原因としてはならない。逆流現象と無呼吸が同時に見られる場合、無呼吸は閉塞性であることが多い。消化管系が原因の ALTE は哺乳時、あるいは哺乳直後が多く、嘔吐、咳、気道閉塞などを伴う。診断された ALTE

の 30%は神経系が原因であった。痙攣の診断には EEG 記録が必要である。あるいは EEG で診断できないときは既往歴などに基づく。低酸素症による痙攣は一過性洞性頻脈などでおこる。幼弱な児では頭蓋内感染症が症状を示さないことがある。主要な症状、蒼白、チアノーゼ、筋緊張低下、過緊張などは憤怒痙攣では迷走神経反射が関与する。まれに脳幹部の先天異常が無呼吸、心拍異常に関連することがある。神経学的 ALTE の特徴は無呼吸、気道閉塞、緊張低下、過緊張として記載され、覚醒時に起こることが多い。迷走神経に関連する ALTE は覚醒時あるいは啼泣時におこることが多い。ALTE の 20%は呼吸器系が原因でおこっていた。閉塞性無呼吸はサイトメガロ、インフルエンザなどの感染、解剖学的異常、アレルギーなどのリンパ組織異常、睡眠障害などでみられる。フェノサイアジンとかバルビタールなどの薬剤に関連して閉塞性無呼吸を認めることがある。若い乳児では閉塞性無呼吸は特発性に起こり、特に早産児ではさらに頻回である。早産児などでは、重症貧血も無呼吸に関与する。呼吸が粗いとか、いびき、寝汗などは気道閉塞の児でみられる。先天性代謝異常は ALTE の 2-5%である。突然の予期せぬ低ケトン性低血糖、肝不全、アシドーシスの原因として、中鎖アシル Co-A 脱水素酵素欠損などのミトコンドリア脂肪酸酸化異常を含む様々な状態が報告されている。これらの疾患は様々なミューテーションが関与している。アルギナーゼ欠損症などの尿素サイクル異常は脳浮腫を伴う急性脳症の原因となる。ほとんどの症状は飢餓によって引き起こされ、嘔吐、筋緊張低下、lethargy、昏睡などを伴う。これらの診断は、ALTE では典型的でない年齢（1

歳以上）、繰り返す life-threatening event、家族内で前児が死亡しているなど、で特に疑われる。50%の ALTE が原因不明。これらは特発性あるいは説明できない ALTE として報告される。このグループの最も頻度の高い症状は、無呼吸、筋緊張低下、低体温、皮膚色変化（蒼白、チアノーゼ）である。繰り返す ALTE の場合には、閉塞性無呼吸、消化管系、神経系、代謝障害、ミュンヒハウゼン、などを疑う。

胎生期のウイルス感染モデル (polyI:C 投与) によるセロトニン初期発生の異常に関する研究では、胎生 15 日目の胎仔の神経管の展開標本を作製し、抗 5-HT 抗体で免疫染色を行った後、吻側縫線核のセロトニン神経細胞の数を計測した。その結果、対照群では吻側縫線核のセロトニン神経細胞の数が 222.9 ± 34.8 であったのに対し、poly I:C 投与群では 259.2 ± 26.5 と統計的に有意な ($p=0.000024$) 細胞数の増加が観察された。

2007 年から 2011 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研究では、一次対象疾患として、メチルマロン酸血症が 6 例、プロピオン酸血症が 5 例など合計 22 例発見されている。メチルマロン酸血症の 1 例は新生児早期に死亡している。二次対象疾患としては、シトリン欠損症が 8 例、全身性カルニチン欠乏症が 3 例、グルタル酸血症が 2 例など 14 例見られた。

急外来受診例の検討では、113 例（男児 56 例、女児 57 例、受診時平均週齢 10.3）が ALTE と診断をされ、うち 105 例（93%）が入院した。15 例（13%）が何らかの基礎疾患を有していた（早産を除く）。出生体重が 2500 グラム未満は 19 例（17%）、在胎週数が 36 週以下

の症例は9症例(8%)だった。

インフォームドコンセントに関する研究では、SIDSとして死亡の診断がなされた乳幼児(代諾者)からの組織保護、提供、研究利用へのインフォームド・コンセントに関しては、1. 診断のための解剖に関するもの2. SIDSの病態解明のための(試料提供および利用に関するもの(包括同意)の2つを含む必要があることを指定した。また、SIDS組織バンクの構築については、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と、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)管理する場合に分けての検討がなされた。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. E. 考察と結論

保育士への認知度調査において、乳幼児突然死症候群(SIDS)について97.7%が知っていると答えており、平成19年に行ったご両親へのアンケートでの76.9%を大きく上回り保育の現場で働く職員の関心の高さが伺える結果となった。また、SIDSが乳児の死亡原因の第3位である事や好発年齢が生後2ヶ月から6ヶ月である事、「うつぶせ寝」が危険因子の一つである事、窒息とは違う事などを知っている人の割合もご両親対象の結果を大きく上回るだけでなく、平成20年から3年かけて行った医

学生や研修医を対象としたアンケート結果と比べても遜色ないことからここでも関心の高さが伺えた。ただし、危険因子に関しては父または母の喫煙や非母乳哺育を認識している割合は少なく、知識の偏りを認めた。職場において必要性の高いことについての知識を保持しているものと思われた。

SIDSの一部には先天代謝異常症、特に脂肪酸代謝異常などが隠れていると考えられるようになり、1998年のBoleらの報告によると、「狭義のSIDS」と診断された症例の4.4%に脂肪酸代謝異常症が含まれていた。また感染などを契機に急変し死に至った症例の20%に代謝異常症が発見されている。今回の検討でも、試料不足のために酵素診断や遺伝子診断などを行うことができず、確定診断には至らなかった症例でも、尿中有機酸分析とアシルカルニチン分析の結果から、グルタル酸尿症2型や極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症など先天代謝異常症が強く疑われる症例もあった。血中アンモニアやケトンなどの検査がされていない症例も多く、また特殊検査でもGC/MSやタンデムマスのいずれか一方の分析しかされていない症例が少なからずあり、血液と尿検体を保存し、鑑別すべき疾患として代謝異常スクリーニングをルチンで行うように啓発すべきであると考えられる。日本でもタンデムマス法による新生児マススクリーニングが普及し始め、先天代謝異常の早期発見、早期治療が期待されており、更なる普及が望まれる。

ALTEの新定義に関しては、原因が判ったらその疾患への治療へ進み、原因不明の症例はALTE without Cause(原因不明のALTE)と診断名を付ける等と分けて考えればいいし、簡単な刺激で

戻る場合は軽症 ALTE、医療者の介入が必要な場合は重症 ALTE として分類して良いであろう。つまり、今後の課題と方向性として、広く ALTE 徴候を呈する症例を集め、その原因を精査し、ALTE without cause の症例の集約を行い、SIDS との相同等の検討を行っていく必要がある。また、特に ALTE without cause 症例はその重症度別の検討を行い、長期予後を含めた検討が必要と考えられた。SIDS 問診・チェックリストに関しては表 10 に示すように、予防接種歴を問う欄を設け、直近(1 ヶ月以内)という文言と、同時接種の有無含めたワクチンの種類を記載するようにした。さらに、寝返りの有無と寝返り開始時期を明記することも付加した。諸外国とりわけその代表的存在である Andre Kahn 氏の ALTE の概念を十分に検討することで、我が国に最も適合した病態概念が作製可能となったことは意義が大きい。

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。

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ている。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。現段階の報告でも、36 例中 5 例が重症例であり、そのうち 1 例が死亡している。メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症や MCAD 欠損症などは乳幼児期に死に至る可能性のある疾患であり、それらを比較的多く発見できていることより乳幼児の死亡予防へのつながるものと考えられる。乳児死亡における代謝異常症の頻度・役割などをみるためには、詳細な予後調査を行うことが必要である。大阪府下においては、2007 年よりタンデムマスによる新生児代謝異常スクリーニング検査を施行した。同意を得た上で実施するパイロット研究であったが、受診率はほぼ 100% であった。5

年間のデータの解析を行った。36 例の症例が発見され、出生 8600 人に 1 人の発見頻度であり、地域のコホート研究としても有用な結果であった。

今回の救命救急の現場における ALTE の検討は、対象患者が 100 名以上であり、国内からの発表としては最大規模の検討の一つである。その中で、ALTE と認識される病態は、発症週齢、主訴、退院時診断などにおいては、海外からの報告と同様の傾向が認められた。ALTE 症例に対しては、当院では、担当医による患者の評価の結果を重視し、その後の検査を行った。その結果、呼吸数・脈拍数・体温などのバイタルサインに関連する指標、CBC・生化学といった基本的な血液検査、心電図、胸部 X 線写真、血液ガスを施行した症例が多かった。今回の検討では、ALTE の長期的な予後に関しては検討できていない。米国からの報告では、ALTE の 4.9% の患者でてんかんや精神発達遅滞などの神経学的な症状を呈し、そういった神経症状を呈した患者での後の死亡例があったことが報告されている。さらに、11% の患者で虐待の被害者であったと報告している。今後、ALTE の長期的な予後についても焦点を当てた研究が本邦でも求められる。

法医解剖の現場における代謝異常症の研究において、ミトコンドリア呼吸鎖はエネルギー産生において重要な部位を占めるため、その異常症はエネルギー産生不足から死にいたることもある疾患であるが、乳幼児突然死との関連について報告された文献は少ない。今回、肉眼解剖において異常を認めなかった 13 例を検討したところ、ミトコンドリア呼吸鎖異常症を示唆する結果を得た。今後はこれらの症例の確定診断を得るため

に DNA 解析を行う予定である。現在、死因究明には肉眼解剖を中心に、組織検査や薬物測定を行っているが、代謝異常症に焦点を当てた Metabolic autopsy の手法は広くいきわたっているとは言い難い。今後、Metabolic autopsy を進める中で、新たな代謝疾患と突然死との関連を検討したい。

SIDS 組織バンク構築に伴う同意書の作製、倫理的問題の検討において、乳幼児突然死症候群の解剖検査と試料保存とその利用に関する説明書を作成してきたが SIDS 組織バンクの規定（提供の手続き、方法、提供後の状態、情報の公開（結果の開示について）など）、また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 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。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を働きかけが必要ではないかと思われる。組織バンクは、我が国においては、米国とは違った文化的な背景を考慮すると自発的な donation に基づく試料は、その収集、保管は難しいと考えられる。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）を作成してきた。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が、大阪においてはSIDSが疑われる例でも乳児虐待ではないかと判断され、犯罪性を問われることが多く、乳幼児の場合は警察の判断にて行政解剖から司法解剖へと移行しているため、大阪府監察医事務所と連携しての組織バンクはなかなか機能していかない現実がみられた。今後組織バンクとしてのあり方として、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を働きかけも必要ではないかと思われる。また登録システムも検討されるべきであろう。

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

平成 23 年度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研究事業)
「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明
および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」

分担研究報告書

乳幼児突然死症候群・乳幼児突発性危急事態の普及啓発に関する研究 保育施設における乳幼児突然症候群の認知度

分担研究者：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）

研究協力者：岩崎志穂（横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター）

【要旨】

乳幼児突然死症候群(SIDS)の予防に対しては適切な保育環境が重要である。現代社会では乳幼児の保育においてご両親とともに保育所の担う役割が大きい。そこで横浜市の保育所3施設に勤務する保育士へのアンケートを行い保育施設におけるSIDSの認知度の実態調査および啓発活動に向けた研究を行った。対象は上記保育所に勤務する保育士89名のうちアンケートへ回答のあった88名。SIDSについては97.7%が「知っている」と答え、死亡順位で第3位であること、好発年齢について知っていたのもそれぞれ57.0%、67.4%と比較的高率であった。危険因子では「うつぶせ寝」については95.3%、窒息と違う事も80.2%が認識しており、職場で要する知識の保持が認められた。SIDSを知るきっかけとしては「授業」を挙げたものが多く、次いでテレビ、新聞であった。行政や医療側が配布する資料や情報を挙げている人は少なく、今後の課題と思われる。最後に行った蘇生についての質問では、蘇生の講義を受けた事があると答えた人は85.2%であり、高率に蘇生についての知識を有していると思われる。講義受講経験者が多いにもかかわらず、94.3%が蘇生講義を受講したいと答えていた。SIDSが起こりうる保育所において「発見した時の対処法」を広く普及させるべきだと考える。

A 【目的】

平成16年度厚生労働省研究班は「乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン」を公表した。この中で「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ヵ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」と述べられている¹⁾。このようにSIDSは一般社会に啓発していくこ

とが重要であるが普及啓発に関しての研究は少ない。このため我々は平成19年度の調査で、これから出産を控えたご両親へのアンケートを行い一般社会におけるSIDSの認知度の実態調査を行った。現代社会では乳幼児の保育において両親とともに保育所の担う役割が大きい。先に述べたようにSIDSの発症には保育環境が大きく関与する。そこで今年度は現代社会において乳幼児の保育の一端を担っている保育士におけるSIDSの認知度を調査し、啓発活動を行う礎にすることとした。

B 【対象および方法】

対象は横浜市内の3カ所の保育所に勤務する保育士89名。SIDSに関する無記名のアンケートを配布した。回収数は88名、回収率は98.9%であった。

講演	15
雑誌	9
知り合いから	5
インターネット	4
母子手帳	1
ラジオ	1
どこで知ったか忘れた	9
その他（自由記載）	

C 【結果】

1. あなたは保母歴何年ですか？

	(人)
5年未満	33
5～9年	20
10～15年	15
15～20年	15
20年以上	5

職場（5）、産院で（1）、研修（1）、保育指針ハンドブック（1）、他の勤務地（1）

4. 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。

	(人)	(%)
知っている	49	57.0
知らない	36	41.9
無回答	1	1.1

2. 乳幼児突然死症候群(SIDS)という言葉をご存知ですか。

	(人)	(%)
知っている	86	97.7
知らない	2	2.3

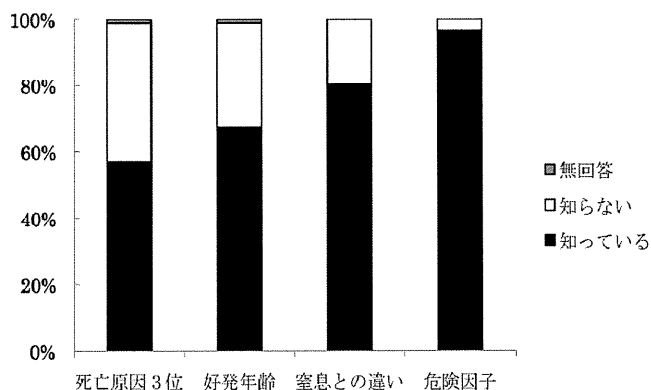
5. 乳幼児突然死症候群がおきやすいのは生後2から6ヶ月であることをご存知ですか。

	(人)	(%)
知っている	58	67.4
知らない	27	31.4
無回答	1	1.2

「知っている」と答えた方（86名）には3番以降の質問にすべて答えていただき「知らない」と答えた方には3-7番をとばし8番以降の質問に答えていただいた。

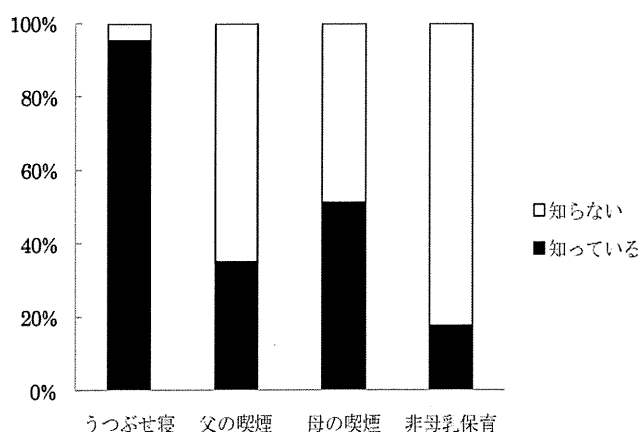
3. 乳幼児突然死症候群についてどこで知りましたか？（複数回答可）

	(人)
授業	42
テレビ	40
新聞	32



6. 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)

	(人 : %)
うつぶせ寝	82 : 95.3
父親の喫煙	30 : 34.9
母親の喫煙	44 : 51.2
母乳で育てない	15 : 17.4
危険因子については知らない	3 : 3.5%



7. 乳幼児突然死症候群と窒息は違う事をご存知ですか？

	(人 : %)
知っている	69 : 80.2
知らない	17 : 19.8
無回答	0 : 0

8. ご両親への SIDS の啓発活動は必要だと思われますか。

	(人 : %)
必要	73 : 83.0
不必要	2 : 2.3
判らない	12 : 13.6
無回答	1 : 1.1

9. 乳幼児の蘇生（呼吸や心臓の動きが停止した時の応急処置）についての講義を受けた事がありますか。

	(人 : %)
ある	75 : 85.2
ない	12 : 13.6
無回答	1 : 1.2

10. 乳幼児の蘇生講習があれば受けたいと思いますか？

	(人 : %)
思う	83 : 94.3
思わない	4 : 4.5
無回答	1 : 1.2

11. 蘇生講習が行われる場合、講習料はどのくらいが適当だと思われますか？

	(人)
無料	8
1000 円未満	8
1000 円以上 2000 円未満	25
2000 円以上 5000 円未満	26
5000 円以上	3
判らない	6
無回答	12

D【考察】

乳幼児突然死症候群（SIDS）については、97.7%が知っていると答えており、平成19年に行ったご両親へのアンケートでの76.9%を大きく上回り保育の現場で働く職員の関心の高さが伺える結果となった。また、SIDSが乳児の死亡原因の第3位である事や好発年齢が生後2ヶ月から6ヶ月である

事、「うつぶせ寝」が危険因子の一つである事、窒息とは違う事などを知っている人の割合もご両親対象の結果を大きく上回るだけではなく、平成20年から3年かけて行った医学生や研修医を対象としたアンケート結果と比べても遜色ないことからここでも関心の高さが伺えた。ただし、危険因子に関しては父または母の喫煙や非母乳哺育を認識している割合は少なく、知識の偏りを認めた。職場において必要性の高いことに関しての知識を保持しているものと思われた。

SIDSを知ったきっかけとしては「授業」と答えた保育士が若い世代中心に多かった。このことは、SIDSの正しい知識が伝達されるという意味において非常に歓迎すべきである。一方、「授業」に次いでテレビ、新聞を挙げる人が多く、ご両親に対するアンケート結果と同様、行政や医療側が配布する資料や情報をあげている人は少なかった。マスメディアによる情報は時にセンセーショナルな事件をきっかけに流布されるものもあり、マスメディアを使った正しい知識の啓発活動が望まれる。また行政や医療側が行う啓発活動に関しては、その方法の見直しが今後の課題である。

最後に蘇生についての質問を行ってみた。乳幼児の蘇生についての講義を受けた事があると答えた人は85.2%であり、かなり高率の保育士が蘇生についての知識を有していると思われる。しかし、今回の調査では講義内容は問わなかったため、単なる座学なのか実習も含めたものだったのかは不明である。講義受講経験者が多いにもかかわらず、乳幼児蘇生の講義を受講したいかの問いに94.3%が受講したいと答えていた。保育士の意欲が高いこともあり、SIDSが起こりうる保育所において「発見した時の対処法」を受講者の負担が少ない方法で広く普及させるべきだと考える。

E【結論】

横浜市内3カ所の保育施設に勤務する保育士

対象のアンケート調査ではSIDSに対する関心が高い事が伺えた。乳幼児の蘇生についての学習意欲が高く、事態を発見した時の対処法の啓発方法についても考えるべきである。今回は限られた範囲での調査であり、今後対象範囲を広げての調査を要する。

【参考文献】

1) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン. 子ども家庭総合研究事業「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断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年度～16年度総合研究報告書. 2005年3月、23-26

2) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死症候群(SIDS)の発症と予防に対する普及啓発に関する研究. 子ども家庭総合研究事業「乳幼児突然死症候群(SIDS)における科学的根拠に基づいた病態解明および臨床対応と予防法の開発に関する研究」平成19年度総括・分担研究報告書. 2008年3月、84-87

3) 厚生労働省研究班編：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死症候群の認知度～. 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. 2011年3月、144-149