

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）
「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 年分担研究報告書

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

分担研究者名（所属）：

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）

研究協力者名（所属）：

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）

研究要旨

当教室で行われた過去の乳幼児突然死 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。乳幼児の突然死症例では代謝異常症の関与するものも含まれるため、十分な検討が必要である。

A. はじめに

過去に我々は、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、昨年報告した。

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。

今回、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。

B. 研究方法

当教室で過去 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。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）。さらに心臓、肝臓の呼吸鎖酵素活性を測定した。

C. 研究結果

13 例中 1 例において脂肪染色陽性細胞を認めた (Fig.1)。アシルカルニチン解析では長鎖脂肪酸代謝異常症を示唆する結果は得られなかった。さらに心臓、肝臓、培養線維芽細胞の呼吸鎖酵素活性を測定したところ、13 例中 12 例に心臓で、7 例で肝臓において呼吸鎖酵素活性の低下を認めた (Fig.2)。

D. E. 考察・結論

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。

参考文献

- 1) Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R. Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2011;102:399-406.
- 2) Kirby DM, Crawford M, Cleary MA, Dahl HH, Dennett X, Thorburn DR. Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology.* 1999;52:1255-1264.

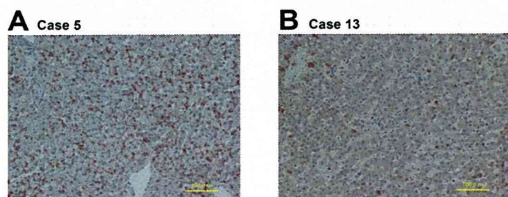
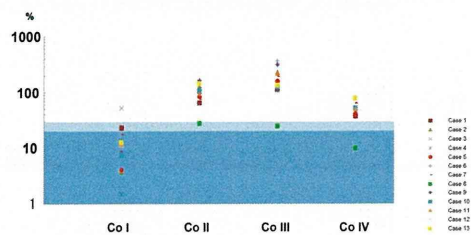


Fig.1

A Cardiomyocyte



B Liver

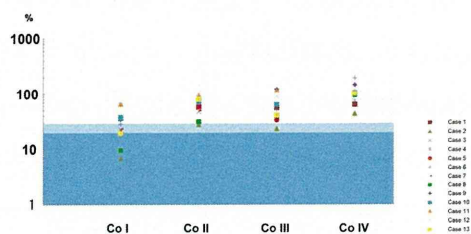


Fig.2

G. 研究発表

1) 国内

榎本祐子、山本琢磨、栗生由季子、田中秀和、的場梁次、乳幼児突然死症例におけるミトコンドリア呼吸鎖の解析、第 58 回日本法医学会近畿地方会

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）
「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」

乳幼児突然死症候群における組織バンク構築に関する倫理についての研究
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

分担研究者：大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 平野慎也

研究要旨

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点から検討整理してきた。それらを踏まえて同意説明文書に記載すべき内容を確認整理し、文書案を作成した。組織バンクについては大阪府監察医事務所において倫理審査委員会の設立等の体制整備に着手した。SIDS 発症の現状に則したバンクの形態も模索する必要がある。

A. 研究目的

乳児突然死症候群（SIDS）病態解明のための組織バンク構築に当たり、組織の提供と保存およびその利用（研究）にあたっては、まず SIDS の特殊性と個人情報の扱いについて十分に配慮されなければならない。同時に死因解明のための解剖検査、病態解明のための組織提供と保存および、研究への利用にあたっては倫理的妥当性の確保、任意性の担保、善意の尊重、匿名性の確保（個人情報の保護）、研究の透明性を保証しなければならない。

組織バンクは、提供組織の保存とその利用（研究）がその機能の主な部分であるが、まず倫理的な側面から、特に SIDS として死亡の診断がなされた乳幼児（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、検討してきたことに基づき、文書案を作成してきた。また SIDS の現状を調査し、現実に即したものであるかどうかを検討する。

B. 研究方法

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、検討してきた。さらに関連の学会からの指針等をふまえて同意説明文書に記載すべき内容を確認し組織バンクについては、東京都監察医務院を参考にその体制整備について具体的に検討する。

C. 研究結果

○インフォームドコンセント

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。

○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。

○ SIDS の現状

大阪においては行政解剖の乳幼児例はほとんどないに等しい。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。大阪府監察医事務所と連携しての組織バンクは現実的にはなかなか機能していかない可能性もある。

○ 海外の組織バンク

米国 NICHD ; 1991 年から The Eunice Kennedy Shriver NICHD Brain and tissue bank (<http://medschool.umaruland.edu/BTBank/>) が University of Maryland school of medicine の下で設立されている。これは donation という形のバンクで “Tissue Donation Offers New Hope & Life to Future Generations” というフレーズとともにオープンにされている。

・米国 Georgetown university ; The resource center for the national sudden & unexpected infant/child death & pregnancy loss consortium (<http://www.sidscenter.org/index.html>)

米国保健社会福祉省の機関である母子健康局の資金提供をうけて運営されている。SIDS/unexpected infant/child deathに関するさまざまな情報が掲載されている。

・ The Italian Data Bank of stillbirth vs.SIDS the Italian database
イタリアの Sudden and unexplained fetal death and SIDS の情報のデータバンクである。
“Regulations for Diagnostic post Mortem Investigation in Victims of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Unexpected Fetal Death” に基づく。ロンバルディア州の健康局と 5 つの病院で開始されている。これは Preventing stillbirth and SUID Act of 2008. 110th Congress, 2nd session. (<http://www.theorator.com/bills110/text/s3142.html>) の法令にもとづく国家的な動きのひとつである。

D. 考察

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。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きている。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。また法令等で規制する形での組織バンク設立の機は熟していない。やはり各機関での検体を利用するネットワークの形の組織バンクが現実的であろう。death scene investigation の一環である問診表、チェック票リストを利用した登録システムの構築も正確な SIDS の発生頻度の把握にも必要ではないかと思われる。

E. 結論

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。

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。

G. 研究発表

なし

参考資料：

1. 「患者の病理検体（生検・細胞診・手術標本）の取扱い指針」平成17年5月10日 日本病理学会 外科関連学会協議会
2. 「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」平成16年4月6日 外科関連学会協議会
3. 症例報告における患者情報保護に関する指針 平成13年11月26日 社団法人日本病理学会
4. 大阪府立母子保健総合医療センター病理解剖説明書
5. 大阪府立母子保健総合医療センター病理解剖同意書

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
市川光太郎	CPAOA(SIDSを含む)	前川和彦 相川直樹	今日の救急治療指針第2版	医学書院	東京	2011	459-463
市川光太郎	SIDS/ALTE	五十嵐 隆	小児科診療ガイドライン-最新の治療指針-第2版	総合医学社	東京	2011	37-39

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuda, K.Iwasaki, S.Horiguchi, H.Mori, M.Nishimaki, S.Seki, K.Taguri, M.Yokota, S.	Immune response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in preterm infants	Pediatr Int	54	64-67	2012
Nishimaki, S.Shima, Y.Sato, M.An, H.Fujita, S.Iwasaki, S.Horiguchi, H. Seki, K.Yokota,	Urinary ss(2)-microglobulin in very preterm neonates with chorioamnionitis.	Pediatr Nephrol	26	2185-2191	2011
西巻滋, 島義雄, 佐藤美保, 安ひろ み, 岩崎志穂, 堀 口晴子, 関和男, 横田俊平	早産児の尿中 82-microglobulin 値	日本小児科 学会雑誌	115	1242-1248	2011

Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R.	Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening.	Mol. Genet. Metab.	102	399-406	2011
Yagi M, Lee T, Awano H, Tsuji M, Tajima G, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takeshima Y, Matsuo M.	A patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency due to the mutations in the HADHB gene showed recurrent myalgia since early childhood and was diagnosed in adolescence	Molecular Genetics and Metabolism	104(4)	556-559	2011
虫本雄一, 山口清次	新生児突然死とその予防	産婦人科治療	102(4)	317-321	2011
久保田一生, 深尾敏幸, 堀友博, 小林弘典, 船戸道徳, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症のろ紙血血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的变化	日本小児科学会雑誌	115(5)	956-960	2011
市川光太郎	全国12施設におけるALTE症例の前向き実態調査	日本小児救急医学会雑誌	10	381-385	2011
成田正明	遺伝的危険因子から見たSIDS	日本SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌	11	8-12	2011
Baba S, Noda H, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Iso H.	Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: a matched case-control study	Human Reproduction	26	466-472	2011
Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J.	Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16years: significance of amniotic fluid embolism	Obstetrics and Gynaecology Research	37	58-63	2011

Ohata Y, Arahori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima Y, Yamazaki Y, Ozono K.	Circulating Levels of Soluble α -Klotho Are Markedly Elevated in Human Umbilical Cord Blood	J Clin Endocrinol Metab	96	E943-E947	2011
Kubota A, Shiraisi J, Kawahara H, Okuyama H, Yoneda A, Nakai H, Nara K, Kitajima H, Fujiwara M, Kuwae Y, Nakayama M.	Meconium-related ileus in extremely low-birthweight neonates: Etiological considerations from histology and radiology.	Pediatrics International	53	887-891	2011
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	78	178-185	2011
宮野章、中山雅弘.	妊婦における抗SS-A60-kDa avidity 抗体に関する研究	臨床病理	59	1219-225	2011
中山雅弘.	早剥の胎盤病理	臨床婦人科産科	65	1364-1370	2011
中山雅弘、桑江優子、松岡圭子	胎盤病理からみたFGR,IUFD	産科と婦人科	78	664-670	2011

IV. 研究成果の刊行物・別冊



Original Article

Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants

Kenosuke Tsuda,¹ Shiho Iwasaki,² Haruko Horiguchi,¹ Masaaki Mori,³ Shigeru Nishimaki,² Kazuo Seki,¹ Masataka Taguri,⁴ Shumpei Yokota² and Naruhiko Ishiwada⁵

¹Perinatal Center for Maternity and Neonate, ²Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center, Department of ³Pediatrics, ⁴Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa and ⁵Department of Pediatrics, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

Abstract **Background:** *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine became available for use in Japan in December 2008. The aim of the present study was to evaluate the immunogenicity of Hib vaccine in Japanese preterm infants.

Methods: Serum samples were obtained from 54 preterm infants before the first vaccination and 1 month after the third. Anti-polyribosylribitol phosphate (PRP) antibodies were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay method. Antibody positivity was defined as levels >1 µg/mL.

Results: Of the 54 preterm infants, 46 (85.2%) achieved antibody levels >1 µg/mL. This compares with the 92.4% reported in full-term infants. The antibody seroconversion rate of infants starting vaccination at 2 months of age was close to being significantly lower than when vaccination was started at 3 months of age ($P = 0.060$). In addition, the percentage of infants achieving a positive response in the group with a history of antenatal steroid exposure was significantly higher than in those not exposed ($P = 0.046$). Thus, risk factors for lower Hib antibody concentrations after three doses of vaccine were age at first vaccination and lack of use of antenatal steroids.

Conclusions: There is a possibility that perinatal factors and the environment unique to preterm infants are related to their lower antibody positivity rates compared to full-term infants. It may therefore be preferable to modify the proposed immunization schedule.

Key words anti-polyribosylribitol phosphate antibody, *Haemophilus influenzae* type b, immunogenicity, preterm infant, vaccine.

Haemophilus influenzae is one of the leading causes of pediatric bacterial meningitis in Japan. *Haemophilus influenzae* consists of both unencapsulated and encapsulated strains. Of the latter, *Haemophilus influenzae* type b (Hib), which possesses polyribosylribitol phosphate (PRP), is a major cause of invasive infections, such as meningitis. After its first introduction in 1988, Hib vaccine has been widely used in the USA since 1990. As a consequence, the prevalence of infectious diseases caused by Hib has decreased dramatically.^{1–5} In December 2008, Hib vaccine was introduced into Japan.

For Hib vaccine use in Japan, clinical trials were carried out in 19 facilities, on 200 babies over the period February 2000–February 2001. Good antibody responses were obtained.⁶ The subjects investigated in these clinical trials were all full-term infants. However, there are thus far no data on the immunogenicity of the Hib vaccine in preterm infants in Japan, and similarly, there appear to be few reports in other countries. The aim of the present study was therefore to evaluate vaccine immunogenicity in preterm infants by measuring antibody titers before and after vaccination.

Correspondence: Kenosuke Tsuda, Perinatal Center for Maternity and Neonate, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafunecho, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 232-0024, Japan. Email: tsudaken@bk2.so-net.ne.jp

Departments and institutions in which the work was performed:
Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

Perinatal Center for Maternity and Neonate, Yokohama City University Medical Center

Received 28 December 2010; revised 3 August 2011; accepted 7 October 2011.

Methods

Subjects

We conducted a prospective cohort study. Parents of premature infants (<37 weeks gestation; inpatients of the neonatal intensive care unit of Yokohama City University Hospital and Yokohama City University Medical Center) were approached between December 2008 and October 2009. A total of 54 infants were enrolled in the study after informed parental consent was

obtained. The study protocol was approved by the Yokohama City University Ethics Committee.

Vaccine

In this study, we sought to follow a cohort of preterm infants vaccinated with PRP-T (ActHIB, Sanofi Pasteur, France). In accordance with the manufacturer's recommendations, Hib vaccine was injected subcutaneously in a total volume 0.5 mL in the left or right arm. We started vaccination when the infants were aged 2–6 months, with three injections at intervals of 4 weeks. First immunization was delayed if an infant was still mechanically ventilated or clinically unstable or if there were concerns about intercurrent sepsis.

Immunogenicity studies

Blood was obtained by venepuncture prior to the first dose of Hib vaccine and 1 month after the third dose. The blood was centrifuged on return to the laboratory and serum stored at -20°C until serological tests were performed. Anti-PRP antibody titers were determined using Bindazyme Anti-Haemophilus B Enzyme Immunoassay Kits (Binding Site, Birmingham, UK). This method was the same as that described by Ocaktan *et al.*⁷

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Gestational age and birthweights are reported as medians (range). Anti-PRP antibodies were converted by logarithmic transformation and are reported as geometric mean titers (GMT) with 95% confidence intervals. Concentrations $<0.15\ \mu\text{g/mL}$ were allocated a value of 0.08 for purposes of calculation. Antibody positivity was defined as $\geq 1\ \mu\text{g/mL}$, and negativity as $<1\ \mu\text{g/mL}$. This is based on the report that PRP antibody titers of patients who developed Hib systemic infection were never $\geq 1\ \mu\text{g/mL}$ (by enzyme-linked immunosorbent assay) in the acute phase.⁸

Analyses of the influence of different perinatal factors on vaccine immunogenicity in premature infants were performed. The *t*-test was used for comparing continuous variables (gestational age and birthweights) and the χ^2 -test (Yates's corrected) or Fisher's exact test for comparing categorical variables in antibody-positive and -negative patients. The following factors were included in the analyses: age at first vaccination, gestational age, birthweight, maternal infection, neonatal infection, antenatal steroids, postnatal steroids, and breast-feeding (exclusive/non-exclusive).

We defined maternal infection on the basis of diagnoses recorded by clinical caregivers. Indicators of maternal infection were a clinical diagnosis of chorioamnionitis, maternal temperature during labor greater than 38°C , foul-smelling amniotic fluid during the admission for delivery, or maternal sepsis. Definition of neonatal infection was suspected cases of infection from blood tests or some symptoms. Blood culture was not necessarily positive. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results

All 54 preterm infants completed the study. Vaccination was started in 23 infants (42.6%) at 2 months, 18 (33.3%) at 3

Table 1 Influence of perinatal factors on rate of antibody seroconversion

	Antibody		P
	Negative n = 8	Positive n = 46	
	n (%)		
Sex (male)	5 (62.5)	31 (67.4)	1.000
Small for gestational age	3 (37.5)	19 (41.3)	1.000
Age at first vaccination (2 months)	6 (75.0)	17 (37.0)	0.060
Maternal infection (+)	0 (0.0)	7 (15.2)	0.577
Neonatal infection (+)	2 (25.0)	15 (32.6)	1.000
Antenatal steroids (+)	2 (25.0)	37 (80.4)	0.046*
Postnatal steroids (+)	1 (12.5)	1 (2.2)	0.277
Exclusive breast-feeding	3 (37.5)	22 (47.8)	0.711
Gestational age† (weeks of gestation)	31.0 (4.2)	29.4 (3.1)	0.197
Birthweight† (g)	1419 (634)	1173 (380)	0.148

* $P < 0.05$ was considered as statistically significant. †Mean (SD).

months, seven (13.0%) at 4 months, two (3.7%) at 5 months and the remaining four (7.4%) at 6 months of age.

The median gestational age was 30 weeks (range 23–36). The median birthweight was 1.11 kg (range 0.46–2.34) with 66.7% boys. The proportion of small-for-gestational-age (SGA) infants was 22 cases (40.7%). Infection was documented in 13.0% of mothers and 31.5% of infants. Steroids were given antenatally to 72.2% of mothers and two (3.7%) of the infants, in the latter for 10 days and 32 days, respectively, for the treatment of hypoglycemia. Nearly half of the infants (46.3%) were exclusively breast-fed. There were no antibody-positive cases before vaccination, but after three doses of vaccine, GMT had increased from 0.06 to $2.89\ \mu\text{g/mL}$ ($P < 0.001$). The seroconversion rate was 85.2% (46 of the 54 cases). The responders (positive group) were compared with the non-responders (negative group) regarding perinatal factors which might have affected the outcome (Table 1). Dividing infants into two groups according to age at first vaccination of 2 months vs >3 months revealed that the seroconversion rate of the former was close to being significantly worse than the latter ($P = 0.060$). In addition, the rate of seroconversion after vaccination of infants with a history of antenatal exposure to steroids was higher than those without ($P = 0.046$). No statistical significance was observed between antenatal steroids and bronchopulmonary dysplasia. And there was also no trend between bronchopulmonary dysplasia and seroconversion rate (data not shown). No other perinatal factors were found to significantly influence the seroconversion rate. Side-effects after vaccination were rare, with only one case of local redness. There was no case of Hib disease among the infants.

Discussion

Vaccines against Hib became available in Japan only quite recently. Thus, there are only sparse data available on the immunogenicity of these Hib conjugate vaccines. To the best of our knowledge, the present study is the first to examine the immunogenicity of Hib vaccines in Japanese preterm infants. Studies

comparing immunogenicity in preterm and full-term infants have been described in the literature in other countries, although these varied in vaccine type and vaccination schedule.^{9–11} Those studies documented that preterm infants responded less frequently than full-term babies and with lower anti-PRP antibody concentrations following Hib vaccination, such that fewer achieved antibody titers above the conventionally accepted protective concentrations.¹² Preterm Japanese infants were found to have significantly lower GMT of anti-PRP antibody even after three doses of vaccines compared to full-term infants:⁶ these values were 2.89 compared with 9.68 µg/mL, with lower seroconversion rate of 85.2% vs 92.4%. Our immunogenicity data reported here are generally consistent with those of other published studies. In the present study, we aimed to evaluate the immunogenicity of vaccinating preterm infants against Hib, focusing on those who had required perinatal treatment. Risk factors for lower Hib antibody titers after three doses of vaccine were identified as age at first vaccination and lack of use of antenatal steroids. Above all, we particularly focused on age at first vaccination, where there appear to have been no studies thus far. We found that seroconversion by infants first vaccinated at 2 months of age was close to being significantly less frequent than when the first vaccination was at 3 months of age. In Japan, infants <7 months of age are offered the first Hib vaccination of the series at 2 or 3 months of age. According to the recommendations of the American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, medically stable preterm infants should receive full doses of acellular pertussis, diphtheria, tetanus, Hib, hepatitis B, poliovirus, and pneumococcal conjugate vaccines at a chronological age consistent with the schedule recommended for full-term infants.¹³ Vaccine dosages normally given to full-term infants should not be reduced or divided into separate doses when given to preterm infants and those with low birthweight. Moreover, it was shown that all vaccines routinely recommended during infancy are safe for use in preterm infants and, although the immunogenicity of some childhood vaccines may be decreased in the smallest preterm infants, the antibody concentrations achieved are usually protective.^{14–16}

In addition to the lesser ability of B cells to produce antibodies in preterm infants¹⁷ and the immaturity of the neonatal immune system, perinatal factors are also considered to contribute to the lower antibody production in preterm compared to full-term infants. Previous studies have shown that the presence of chorioamnionitis or intrauterine infection influences the fetal and neonatal immune system via a mechanism mediated by cytokines.¹⁸ Antenatal steroid restrains T cell proliferation.¹⁹ However, the state of knowledge on immune status of newborns is still poor, especially for preterm infants. It is also not yet clear whether perinatal medication affects the neonatal immune system.

As a matter of course, preterm infants, particularly those that have to be admitted to neonatal intensive care units, are less likely to be exposed to bacteria cross-reacting with Hib.²⁰ Consequently, it is difficult to induce natural booster effects and their anti-PRP antibody concentrations remain low.

The reason for the tendential correlation between age at first vaccination and vaccine responses in this study is not yet

established. Similarly, the reason for significant association between antenatal steroid use and antibody responses is also unclear. One study demonstrated previously that the seroconversion rate did not differ significantly whether or not infants were exposed to antenatal steroids.¹¹ The number of samples in the present study was limited. The aim of this study was to report that Japanese preterm infants have lower seroconversion rate. Further studies are needed to confirm these findings.

The low antibody concentration itself can be a risk factor for Hib infection. In general, it is recommended to start vaccination for Hib from 2 months of age because relatively high levels of transplacentally acquired anti-PRP antibodies fall over the first months of life to very low levels by around 6 months of age.^{21,22} Moreover, preterm infants are less likely to have maternal antibody – particularly very premature (≤32 weeks) infants. Preterm infants are less exposed to horizontal transmission. Hence, it might be better to start vaccination at 3 months of age. When starting at 2 months of age, it is recommended that the number of vaccinations be increased, or the interval between vaccinations extended.²³ However, it should be noted that preterm infants living with siblings should still start vaccination earlier because they are more likely to be exposed to other carriers, especially in group nursing.

References

- Adams WG, Deaver KA, Cochi SL *et al.* Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; **269**: 221–6.
- Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992; **340**(8819): 592–4.
- Garpenholt O, Silfverdal SA, Hugosson S *et al.* The impact of Haemophilus influenzae type b vaccination in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; **28**: 165–9.
- Booy R, Hodgson S, Carpenter L *et al.* Efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994; **344**(8919): 362–6.
- McIntyre PB, Chey T, Smith WT. The impact of vaccination against invasive Haemophilus influenzae type b disease in the Sydney region. *Med. J. Aust.* 1995; **162**: 245–8.
- Togashi T. Clinical study of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (DF-098) in Japanese infants, immunogenicity and safety by the first 3-dose inoculation. *J. Ped. Inf. Dis. Immunol.* 2002; **14**: 241–5.
- Ocaktan E, Ozyurda F, Akar N. Natural immunity to Haemophilus influenzae type B in children of Ankara, Turkey. *Pediatr. Int.* 2004; **46**: 280–4.
- Ishiwada N, Takeda N, Nakano T, Kamiya H, Kohno Y. Measurement of anti-capsular polysaccharide antibody in patients with Haemophilus influenzae type b infection. *Kansenshogaku Zasshi* 2004; **78**: 451–3.
- Heath PT, Booy R, McVernon J *et al.* Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch. Dis. Child.* 2003; **88**: 206–10.
- Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; **15**: 525–9.
- Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ *et al.* Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J. Infect. Dis.* 2001; **184**: 1617–20.

- 12 Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J. Infect. Dis.* 1983; **147**: 1100.
- 13 Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003; **112**: (1 Pt 1):193–8.
- 14 Bernbaum JC, Daft A, Anolik R *et al.* Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. *J. Pediatr.* 1985; **107**: 184–8.
- 15 D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae*, and polio immunizations. *Pediatrics* 1995; **96**: (1 Pt 1):18–22.
- 16 Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 1995; **72**: 230–2.
- 17 Lewis D, Gern J, Hill H *et al.* Newborn immunology: relevance to the clinician. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2006; **36**: 189–204.
- 18 Kotiranta-Ainamo A, Apajasalo M, Pohjavuori M, Rautonen N, Rautonen J. Mononuclear cell subpopulations in preterm and full-term neonates: independent effects of gestational age, neonatal infection, maternal pre-eclampsia, maternal betamethason therapy, and mode of delivery. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; **115**: 309–14.
- 19 Kavelaars A, Zijlstra J, Bakker JM *et al.* Increased dexamethasone sensitivity of neonatal leukocytes: different mechanisms of glucocorticoid inhibition of T cell proliferation in adult and neonatal cells. *Eur. J. Immunol.* 1995; **25**: 1346–51.
- 20 Bradshaw MW, Schneerson R, Parke JC Jr, Robbins JB. Bacterial antigens cross-reactive with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 1971; **1**(7709): 1095–6.
- 21 Schneerson R, Robbins JB. Induction of serum *Haemophilus influenzae* type B capsular antibodies in adult volunteers fed cross-reacting *Escherichia coli* 075:K100:H5. *N. Engl. J. Med.* 1975; **292**(21): 1093–6.
- 22 Hall DB, Lum MK, Knutson LR, Heyward WL, Ward JI. Pharyngeal carriage and acquisition of anticapsular antibody to *Haemophilus influenzae* type b in a high-risk population in southwestern Alaska. *Am. J. Epidemiol.* 1987; **126**: 1190–7.
- 23 Lenoir AA, Granoff PD, Granoff DM. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* outer membrane protein conjugate vaccine in 2- to 6-month-old infants. *Pediatrics* 1987; **80**: 283–7.

特 集 新生児医療の最前線—産婦人科医が知っておきたい新生児の新知識

新生児突然死とその予防

The prevention of sudden neonatal death

虫本 雄一 山口 清次*
MUSHIMOTO Yuichi YAMAGUCHI Seiji

島根大学医学部小児科学教室 *教授

先天代謝異常症の一部に、乳幼児突然死症候群に類似した発症形態をとる疾患がある。アミノ酸・有機酸代謝異常症では哺乳後の蛋白負荷時に、脂肪酸代謝異常症では哺乳が確立する前や感染罹患に伴う経口摂取不良時に発症しやすい。近年、ガスリー法にかわるタンデムマスによる新しい新生児マススクリーニングが拡大しつつある。新生児突然死の病態解明、また先天代謝異常症による新生児突然死の予防が期待されている。

Key Words

乳幼児突然死症候群, SIDS, 新生児マススクリーニング, タンデムマス, 新生児

はじめに

新生児期は、子宮内環境から子宮外環境への適応の時期である。胎内で保たれていた均衡が崩れると、もともと存在していた疾患が突然に顕在化し、呼吸障害、哺乳低下、痙攣、意識障害、そして突然死をきたすこともある。

早期新生児期に突然死を起こしうる病態を表1に示す¹⁾。B群溶連菌の早発型は急激に発症する。

また、重篤な心奇形であっても出産後早期には必ずしも明らかな症状がない場合があり、動脈管が閉鎖した途端に状態が悪化し死亡することはよく知られている。一方、乳幼児突然死症候群(SIDS; sudden infant death syndrome)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おい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²⁾」であるが、SIDSの原因はいまだに解明されていない。

表1 早期新生児期に突然死を起こしうる疾患

- 1) 感染: B群溶連菌(GBS), 単純ヘルペスなど
- 2) 先天性心疾患: 動脈管(PDA)依存型の心奇形, 不整脈(QT延長症候群など)
- 3) 先天代謝異常症(とくに有機酸, 脂肪酸代謝異常症)
- 4) 母体薬物使用の禁断症状
- 5) 窒息その他の事故
- 6) 無呼吸を起こしうる奇形, 腫瘍, 上気道・中枢神経系の異常
- 7) 犯罪

(仁志田博司, 1999¹⁾より一部改変)

近年、乳幼児突然死の原因として一部の先天代謝異常症、とくに有機酸・脂肪酸代謝異常症などが注目されている³⁾。これらは発症前に診断すれば、突然死を予防することが可能となる。そこで、SIDS 様症状で発症する先天代謝異常症とその発症機序、診断、また新生児スクリーニングの重要性について述べたい。

新生児突然死の予防のための タンデムマス・スクリーニング

近年、タンデムマスによる新しい新生児マススクリーニングが拡大しつつある⁴⁾。タンデムマス

法では、血液ろ紙を利用した一回の検査で表2に示すような疾患をスクリーニングできる⁵⁾。現行の新生児マススクリーニング(ガスリー法)対象疾患であるアミノ酸代謝異常症3疾患に加えて、約20疾患以上が検出可能である。わが国でのこれまでのパイロット研究によると、個々の疾患頻度は少ないが、全体の発生頻度は約9,000人に1人である⁴⁾⁶⁾。

タンデムマスによる新生児マススクリーニングは、1997年からパイロット研究が開始された。2003年からは厚生労働省科学研究費補助をうけ、現在は約20%の新生児が検査をうけており、今

表2 タンデムマス・スクリーニングでみつける主な疾患

	タンデムマスの対象疾患	発症時期	主な臨床症状	発見頻度 ⁺	感度
アミノ酸代謝異常	1)フェニルケトン尿症*	新〜乳	けいれん、発達遅滞	1:6万	○
	2)メーブルシロップ尿症*	新〜乳	多呼吸、アシドーシス	—	○
	3)ホモシスチン尿症*	新〜乳	遅れ、発育異常	—	○
	4)高チロシン血症1型	新〜乳	肝・腎不全	—	▲
	5)シトルリン血症(1型)	新〜乳	興奮、多呼吸、昏睡	1:40万	○
	6)アルギニノコハク酸血症	新〜乳	興奮、多呼吸、昏睡	1:80万	○
	7)アルギニン血症	新〜乳	興奮、多呼吸、昏睡	—	▲
	8)シトルリン欠損症	新〜乳	一過性乳児肝炎類似症状	1:9万	▲
有機酸代謝異常	9)メチルマロン酸血症	新〜乳	アシドーシス、遅れ	1:11万	○
	10)プロピオン酸血症	新〜乳	アシドーシス、遅れ	1:4万	○
	11)3-ケトチオラーゼ欠損症	新〜乳	ケトアシドーシス発作	—	▲
	12)イソ吉草酸血症	新〜乳	アシドーシス、体臭	1:40万	○
	13)メチルクリトニグリシン尿症	新〜乳	筋緊張低下、ライ症候群	1:13万	○
	14)HMG血症	新〜乳	ライ症候群、低血糖	—	○
	15)複合カルボキシラーゼ欠損症	新〜乳	湿疹、乳酸アシドーシス	1:40万	○
	16)グルタル酸血症1型	新〜幼	アテトーゼ、遅れ	1:20万	○
脂肪酸代謝異常	17)MCAD欠損症	乳〜幼	ライ症候群、SIDS	1:13万	○
	18)VLCAD欠損症	乳〜成	低血糖、筋肉、心障害	1:20万	○
	19)TFP(LCHAD)欠損症	新〜成	ライ症候群、SIDS	—	○
	20)CPT1欠損症	新〜乳	ライ症候群、肝障害	1:27万	○
	21)CPT2欠損症	新〜成	ライ症候群、筋肉症状	1:30万	▲
	22)TRANS欠損症	新〜乳	ライ症候群、SIDS	—	▲
	23)全身性カルニチン欠乏症	乳〜幼	ライ症候群、SIDS	1:20万	▲
	24)グルタル酸血症2型	新〜乳	ライ症候群、低血糖	1:16万	▲
	25)SCHAD欠損症	新〜乳	低血糖発作	1:80万	▲

略字(疾患名): HMG=3-OH-3-メチルグルタル酸; VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素; MCAD=中鎖アシル-CoA 脱水素酵素; LCHAD=長鎖3-OH-アシル-CoA 脱水素酵素; CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ, TRANS=トランスロカーゼ; SCHAD=短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素。

発症時期: 新=新生児; 乳=乳児期; 成=成人期。

*現行マススクリーニングの対象疾患。+ 発見頻度は、2008年時点でのパイロット研究の結果。

○: 一次対象疾患(おおむね発見できる、治療効果も期待できると判断される疾患)

▲: 二次対象疾患(現時点では、見落とし例や治療効果が不確実な可能性のある病気)

(山口清次, 2009⁵⁾による)

後も拡大すると考えられる⁷⁾。

■ ■ ■ 新生児突然死を起こす代表的な先天代謝異常症

新生児突然死、または SIDS 様症状で発症する代表的な先天代謝異常症を表 3 に示す⁸⁾。

タンデムマス・スクリーニングでは、有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症、および一部の尿素サイクル異常症(アルギニン血症、シトルリン血症、シトルリン欠損症、アルギニノコハク酸尿症)を含むアミノ酸代謝異常症が対象となる。

■ ■ ■ 先天代謝異常症における突然死の発症機序

アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症の原因は、先天的な酵素障害による有毒物質の蓄積あるいはエネルギー不足による臓器障害である。胎児期には母体の代償機構が働いているため、出生後に新生児の体内で急速に代謝不全が起こると推定される。

新生児期の突然死の起こる機序として、1)低血糖発作、2)アシドーシス、高アンモニア血症などによる代謝不全による組織毒性がある。

1. 低血糖発作

体内でのエネルギー供給源の変化を図 1 に示す⁸⁾。生体はエネルギー源として食事からのグルコースを利用しているが、炭水化物からのエネルギー供給が不足したときは、①グリコーゲンやアラニンなどからの糖新生、②脂肪酸代謝からのケトン体産生を順番に使用する。

低血糖は、糖新生系異常症や脂肪酸代謝異常症でみられる症状である。通常、新生児期は 3～4 時間ごとに授乳を行うため低血糖は起こりにくい。しかし、重度の酵素活性障害がある場合には、授乳開始前の早期、または出生直後から経口哺乳が確立するまでの間に発症することもある。

2. 代謝不全による組織毒性

血中アンモニアや乳酸などの急激な上昇による

表 3 新生児突然死を起こす可能性がある先天代謝異常症

1. 脂肪酸代謝異常症
a) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症
b) 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症
c) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT 1) 欠損症
d) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT 2) 欠損症
e) アシルカルニチントランスロカーゼ (TRANS) 欠損症
f) 全身性カルニチン欠乏症
g) グルタル酸血症 2 型
2. 有機酸代謝異常症
a) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 (HMG) 血症
b) プロピオン酸血症
c) メチルマロン酸血症
3. アミノ酸代謝異常症
a) メープルシロップ尿症
b) 尿素サイクル異常症
4. 糖新生系異常症
a) 糖原病 I 型
b) フルクトース-1,6-ジフォスファターゼ (FDPase) 欠損症
5. その他
a) グリセロールキナーゼ欠損症
b) 副腎過形成

(山口清次, 2009³⁾ より一部改変)

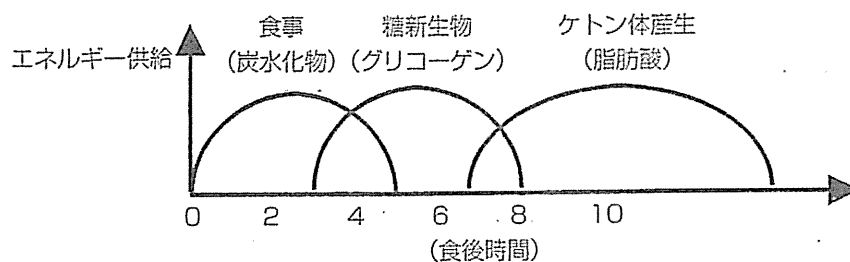


図1 体内のエネルギー供給源の変化

食事からの糖分摂取に引き続き、グリコーゲンからの糖新生が生じる。これらのエネルギー供給が減ると、脂肪酸酸化によるケトン体産生が始まる。脂肪酸代謝異常症は脂肪酸酸化の障害である。とくに長期間の飢餓や感染時など、エネルギー需要の亢進を契機に代謝不全を発症する。

(山口清次：母子保健情報，2006⁹⁾による)

表4 先天代謝異常症の診断のために必要な検査と検体

検体	検体量	保存方法	測定
尿	最低2ml	冷凍	尿中有機酸分析 アミノ酸分析
血液ろ紙(ガスリー)	最低1スポット	冷凍	アシルカルニチン分析*
血清	最低0.5ml	冷凍	アシルカルニチン分析* アミノ酸分析
ヘパリン未梢血	5~10ml	冷蔵	酵素活性、遺伝子解析
皮膚生検	米粒大	常温 ホルマリンにつけない	酵素活性、遺伝子解析
胆汁	1ml	冷凍	アシルカルニチン分析*
臓器(肝、脳、腎)	約1g	冷凍 ホルマリンにつけない	酵素活性、遺伝子解析

(山口清次，2009¹⁾より一部改変)

代謝不全が考えられる。蛋白負荷が発症の契機となるアミノ酸・有機酸代謝異常症では、出生直後よりも哺乳後から急激に症状が悪化することが多い。

活性測定や異常代謝産物の同定による生化学的診断を組み合わせる行うことが多い⁹⁾。出生前診断の前提として、母親(発端者)の遺伝子診断を行う必要がある。

出生前診断について

出生前診断の適応にはより慎重な対応が必要となる。タンデムマス・スクリーニングの対象疾患(表2)においては、出生後の診断により多くのケースが発症前から治療を開始することができる。グルタル酸血症2型の新生児型のような出生後早期に発症し重篤になる疾患では、出生前診断の適応となる場合もある。

出生前診断の際には、遺伝子検査のほか、酵素

突然死に遭遇したときの対応

新生児突然死に遭遇した際、先天代謝異常症診断するために保存すべき検体を表4に示す⁹⁾。皮膚線維芽細胞があることで確定診断がつく症は多く、可能な限り採取したい。また、線維芽細胞や臓器が得られた場合には、ホルマリン固定を行わないことが重要である。正確な診断は次子についての遺伝相談や予防にも役立つ。

■ ■ ■ 先天代謝異常症を見逃さないために

先天代謝異常症の新生児期発症では、呼吸障害や哺乳力低下、嘔吐、けいれん、意識障害など、非特異的な症状を示すことが多い。Sepsis work upで感染徴候がなく、画像検査で特異的所見がみられない場合には、背景疾患として先天代謝異常症を念頭におく必要がある。代謝異常症を見逃さないために最初に行うべき検査は、血液ガス、血糖、アンモニア、乳酸、肝機能などである¹⁰⁾。最近の血液ガス分析では乳酸の測定ができるものが多いが、アンモニアの検査も忘れてはならない。最初の検査で異常を認めた場合には表4に示した検査を行い、鑑別を進めていく。

■ ■ ■ 早期診断，発症前診断の重要性

有機酸・脂肪酸代謝異常症について、タンデムマス・スクリーニングで発症前に診断された症例と、発症後に診断された症例の転帰を表5に示す。新生児スクリーニングで診断された患者では、有機酸代謝異常症の89%、脂肪酸代謝異常症の88%が正常な発育をしていた。一方、発症後に診断

表5 発症前診断例と発症後診断例の予後比較 (2001年～2008年の発見例)

疾患	新生児スクリーニングで発症前に診断*	発症後に診断**
患者数	66	152
有機酸代謝異常症	40	108
正常発達	35(89%)	20(18%)
後遺症	3(7%)	56(52%)
死亡	2(4%)	32(30%)
脂肪酸代謝異常症	26	44
正常発達	24(88%)	23(52%)
後遺症	1(4%)	9(20%)
死亡	1(4%)	12(28%)

*福井大学と厚生省研究班のパイロットスタディ。

**島根大学で診断した症例。

(山口清次, 2001⁷⁾による)

された症例での正常発達は、有機酸代謝異常症の18%、脂肪酸代謝異常症の52%であった⁷⁾。これらの結果からは、発症後に診断、治療するよりも、発症前に発見する重要性を示している。

SIDSの剖検例についてタンデムマスを行った結果、313症例中14例(4.4%)に脂肪酸代謝異常症が発見された報告もある¹¹⁾。新生児突然死の病態解明、撲滅のためにも新しいタンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及が求められる。

文 献

- 1) 仁志田博司：新生児の突然死。日本未熟児新生児学会雑誌 11：21-25, 1999.
- 2) 中山雅弘, 中川 聡, 青木康博ほか：乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版。J Jap SIDS Res Soc 6：73-97, 2006.
- 3) 山口清次：新生児突然死の予防：タンデムマスによる早期発見。日本周産期・新生児医学会雑誌 45：973-976, 2009.
- 4) 重松陽介, 畑 郁江：タンデムマスによる新生児マススクリーニング。小児内科 42：1200-1204, 2010.
- 5) 山口清次：新しい新生児マススクリーニング タンデムマス Q & A 2009。厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究班, p19-22, 2009.
- 6) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al：Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. Journal of chromatography B 776：39-48, 2002.
- 7) 山口清次：タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究。厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究班, 平成21年度総括・分担研究報告書(研究代表者 山口清次), p5-15, 2010.
- 8) 山口清次：乳幼児突然死症候群(SIDS)と先天代謝異常症。母子保健情報 53：39-45, 2006.
- 9) 長谷川有紀, 山口清次：先天代謝異常症の出生前診断。周産期医学 38(増刊)：161-164, 2008.
- 10) 藤浪綾子, 高柳正樹：救急外来で見逃してはならない先天代謝異常症。小児科診療 69：1574-1578, 2006.
- 11) Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, et al：Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. J Pediatr 132：924-933, 1998.

遺伝的危険因子から見た SIDS

三重大学大学院医学系研究科 ゲノム再生医学講座・発生再生医学研究教育分野

成田正明

Key words : SIDS, セロトニン, トランスポーター, 遺伝子多型

概要

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳児の主な死因のひとつであり、その原因は不明である。遺伝性素因の関与が示唆されてきたが長く不明のままであった。

著者らは SIDS の“遺伝的”危険因子(セロトントランスポーター遺伝子多型)を世界に先駆けて報告した(Narita, et al, Pediatrics, 2001)。セロトニン活性を調節しているセロトントランスポーターの遺伝子のプロモーター領域には多型(S, L, XL の 3 種類の variant)が存在するが、このうち長いアリル(Lアリル)が SIDS 発症と有意に関連していた。

興味深いことにプロモーター領域がどの多型をとるか(SかLか)で、下流遺伝子(=セロトントランスポーター)への転写効率が変化的に in vitro の系で分かっている。セロトントランスポーターの発現の大小で神経伝達物質セロトニンの活性も調節される。このことは SIDS 発症にはセロトニン系は睡眠・呼吸機能を制御する因子とされる点で興味深い。

これに関連して著者らは平成 20~22 年度厚生労働科学研究費補助金「乳幼児突然死症候群(SIDS)における病態解明と臨床的対応、及び予防法開発とその普及啓発に関する研究」(戸町創・研究代表者)の研究分担者として SIDS の遺伝的背景について研究を行ってきた。本稿では、私どもの遺伝的因子の発見の分子的・疫学的背景、及び私どもの報告のその後の欧米各国における研究動向について、文献的考察も含め述べていきたい。

本邦における乳幼児突然死症候群(SIDS)発症は、平成 9 年には 538 人であったが徐々に減少し、平成 19 年には 158 人、20 年には 168 人になっている¹⁾。しかしながら乳児の死因の第 3 位を占め、依然高い位置を占め続けており、深刻である。近年は SIDS が医療事故や虐待の隠れみのとされることも多く、これは SIDS の原因が不明であることによるものである。SIDS の原因解明は社会的にも喫緊の課題である。

我が国における SIDS の定義は、現在は平成 14 年来の厚生労働省研究班により策定された定義、即ち「そ

れまでの健康状態及び既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査及び解剖検査によってもその原因が特定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」が用いられている²⁾。この定義は、SIDS はなんらかの病因を有する疾患であるにもかかわらず、形態学的に診断に結びつく所見が認められない、という立場に基づく³⁾。即ち SIDS 診断には客観的指標がなく現在のところ除外診断とならざるを得ず、それだけに確定診断に至るには死亡状況や、生前の様々な危険因子の有無などが極めて有用な情報と

三重大学大学院医学系研究科 ゲノム再生医学講座・発生再生医学研究教育分野
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174
Mie University Graduate School of Medicine
2-174 Edobashi, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

表 1 これまでに報告された SIDS 発症に関連するとされる遺伝的因子(一部)

遺伝子名	掲載論文	備考
セロトントランスポーター遺伝子多型(プロモーター領域)	Narita N, et al : Pediatrics. 107 : 690, 2001 ⁹⁾	遺伝的因子の最初の報告
同遺伝子イントロン 2 の VNTR	Weese-Mayer DE, et al : Am J Med Genet 122A : 238-245, 2003 ¹¹⁾	セロトントランスポーター遺伝子のイントロン 2 の VNTR (variable number of tandem repeat)
SCN5A, NOS1AP (nitric oxide synthase 1 adaptor protein)	Plant LD, et al : J Clin Invest 116 : 430-435, 2006 ¹²⁾ Ackerman MJ, et al : JAMA 286 : 2264-2269, 2001 ¹³⁾ Osawa M, et al : Legal Medicine 11 : S307-S308, 2009 ¹⁴⁾	QT 延長症候群との関連
PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1	Weese-Mayer DE, et al : Pediatric Research 56 (3) : 391-395, 2004 ¹⁵⁾	胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群
補体 C4A, C4B, IL-10 遺伝子多型	Korachi M, et al : FEMS Immunol Med Microbiol. 42 : 125-129, 2004 ¹⁶⁾ Blackwell CC, et al : FEMS Immunol Med Microbiol. 42 : 53-65, 2004 ¹⁷⁾	免疫系に関与

(文献 9, 10 より)

なるため、危険因子の探索は重要な意味をもつ。

これまでの研究により SIDS 発症の危険因子としてうつぶせ寝、父母の喫煙、非母乳保育などが危険因子として明らかになっているが⁴⁾、その他、低出生体重、母親が若年産、子宮内発育障害、なども指摘されてきた⁵⁾。

著者らは SIDS の遺伝的危険因子(セロトントランスポーター遺伝子多型)を、世界に先駆けて報告した⁹⁾。即ち、セロトントランスポーター遺伝子多型の長いアリルは SIDS の遺伝的危険因子であることを発見した。同胞例の発症・家系研究などから SIDS 発症において遺伝的素因が存在することについてはこれまでも指摘されてきたが、我々の報告まで明らかにされていなかった。現在考えられている SIDS の病態は、「睡眠時の無呼吸からの回復が遅れる、覚醒反応の異常」であり、それゆえ延髄呼吸中枢を調節している神経伝達物質セロトニン系の異常が指摘されてきたが、そのセロトニン活性はセロトントランスポーター (5HTT) という膜蛋白に調節されており、5HTT 遺伝子多型を SIDS 患者とコントロールで検討した。すなわち 5HTT 遺伝子のプロモーター領域には繰り返し配列の数により S, L, XL というアリルの多型が存在し、どの多型を持っているかの保有者分布の割合は、セロトニン関連疾患であるうつ病や不安神経症などと関連することがわかっていた⁷⁾が、著者らは SIDS 患者でも同様の検索を行い、Lアリルと XLアリル(このアリルは日本

人にはほとんど見られない⁸⁾)の出現頻度がコントロールに比しそれぞれ 1.8 倍、11.2 倍に増加していることを見出した。この発見は、SIDS の発症には一部遺伝的因子が関与すること、発症前の生後早期にこの多型を予め検索しておくことで発症危険因子群を見つげることができる点、など意義が大きい。

表 1 にこれまでに報告された SIDS 発症に関連するとされる遺伝的因子を列挙した^{9, 10)}。ここに挙げた遺伝子以外にもまだ多くの遺伝子の報告がある。

セロトニン関連遺伝子として我々の発見したセロトントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型がある。我々の発見の後、欧米の他の研究者より、他の人種についても同様の結果が認められるとの報告が相次いだ。有意差の出ない人種の結果もあるが、これは SIDS 発症頻度が人種により異なることを反映しているからかもしれない。

セロトントランスポーター遺伝子には上述のプロモーター領域以外にも、イントロン 2 領域に VNTR (variable number of tandem repeat) が存在し、この領域のリピート数と SIDS 患者との関連が報告されている¹¹⁾。SCN5A, NOS1AP など QT 延長症候群に関連する遺伝子¹²⁻¹⁴⁾、PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1 など胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群¹⁵⁾、補体 C4A, C4B, IL-10 遺伝子多型など免疫系に関与する遺伝子群^{16, 17)}などがある。