

表2 SIDSとセロトニントランスポーター遺伝子多型に関する報告

文 献	対象(人種、人数など)	control			SIDS			p 値
		S	L	XL	S	L	XL	
Narita N, et al. : Pediatrics, 107 : 690, 2001 ¹⁹⁾	Japanese							
	control (115 人)	86%	14%	0.40%				0.006
	SIDS (27 人)				72%	22%	6%	(Fisher's exact test)
Weese-Mayer DB, et al. : Am J Med Genet, 117A : 268, 2003 ²⁰⁾	Caucasian							
	control (44 人)	53%	47%					0.023
	SIDS (44 人)				36%	64%		
	African American							
	control (43 人)	25%	61%					0.071
Marzano, et al. : Genomics, 91 : 485, 2008 ¹⁹⁾	Italian							
	control (150 人)	57%	43%					<0.001
	SIDS (20 人)				20%	80%		
Opdal, Vege, Rognum : Acta Paediatrica, 97 : 861, 2008 ²⁰⁾	Norwegian							
	control (163 人)	47%	54%					0.05
	SIDS (243 人)				40%	60%		
Paterson, Hannah Kinney : Pediatric Research, 68 : 409, 2010 ²¹⁾	Caucasian							
	control (100 人)	47%	53%					>0.05
	SIDS (94 人)				42%	58%		
	African American							
	control (7 人)	36%	64%					>0.05
	SIDS (19 人)				37%	63%		
	Hispanic							
	control (23 人)	43%	57%					>0.05
	SIDS (46 人)				59%	41%		
Haas, et al. : Legal medicine 11, S210-S212 : 2009 ²¹⁾	アジア人については検体不足で検討できていない。							
	Caucasian (from Switzerland)							
	control (58 人)	42%	59%					>0.05
	SIDS (145 人)				47%	53%		

表2には2001年に我々が報告した後の、欧米諸国からの報告をまとめてある。2001年の日本人における我々の報告の後、Caucasian, African-American, Italian, Norwegianの人種において我々と同様の結果が得られていると報告されてきた¹⁸⁻²⁰⁾。最近になり、“関連はない”とするデータも報告されるようになった^{21, 22)}。

これら結果の一部 discrepancy は以下のようにも考えられる。表からもわかるようにセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型のアリル(SやL)のdistribution (分布)は、人種により大きく異なっていることは以前からよく知られており、表に示した

SIDS検案の際に用いられたコントロール(人種 matched)のアリル分布もおおむねこれまでの報告と一致している。我々の用いたコントロールもSアリル86%、Lアリル14%と、これまでの日本人のコントロールでの比率とおおむね一致する²³⁾。セロトニントランスポーター遺伝子多型とSIDSとの関連性の強さは、あるいは人種間で異なるのかもしれない。我々の統計値(Fisher's exact test)では $p=0.006$ であったが、有意差があっても他の人種では p 値は高い。いずれにしても少なくとも日本人においてはLやXLなど長いアリルはSIDS発症の遺伝的危険因子であるといえる。

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。により、客観的な遺伝的危険因子が明らかになったことで、SIDS発症阻止、予防法解明にもつながり得る点で意義が大きい。

しかしながら上述のようにSIDSの遺伝的危険因子が明らかになったとはいえ、表1に示したどの遺伝子にせよ、それを保持することでSIDSが必ず発症するわけではなくあくまでも危険因子である。後述のように本多型は他の多型と異なり“機能的”な多型であり、どの多型を保持するかによってセロトニン活性が変わる可能性がある点で興味深い。遺伝的危険因子保持群と分かった場合、SIDSの好発年齢である1歳ころまで例えば心拍モニターを装着するなどして慎重に観察することで予防も可能である。Genetic screeningなどの社会的コンセンサスが得られれば予防も夢ではない。

セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型は他の多型と異なり“機能的”な多型である。即ち、プロモーター領域にどのアリルを取るかによって下流遺伝子の転写活性が異なること、即ちプロモーター領域のLアリルはSアリルに比し下流遺伝子の転写活性が約2倍になると報告している²⁴⁾。これは培養細胞を用いたin vitroでの実験結果であるが、in vivoでも同様の機序が存在している可能性が十分想定され、下流遺伝子即ちセロトニントランスポーターの発現がLアリル保持者では大きいことになる。膜蛋白セロトニントランスポーターはシナプス間隙にある細胞外セロトニン(=活性型セロトニン)を細胞内に取り

込みセロトニンの作用・働きを終わらせる(=terminate)させる働きがある。Lアリルを持ちセロトニントランスポーター発現がもしこの仮説通り増加し、その結果細胞外セロトニン、即ち活性型セロトニンが結果的に減少することになれば、呼吸中枢の調節作用のあるセロトニン活性の低下は例えばCO₂に対する反応性の低下につながり、「LアリルはSIDSの危険因子である」という仮説の理論的な説明ができることになる。

しかしながらアリルによる転写活性の違いは必ずしも一貫しているわけではない。また実験に用いる細胞株によっても結果がまちまちである²⁵⁾。またSakaiらの提唱するようにセロトニントランスポーターのアリルの種類はS、L、XLだけでなくさらに細かく細分類すべきという²⁶⁾。さらにはこれらの細胞生物学的データがin vivoでどこまで有用かの確認はなされていない。今後はin vitroでのデータをより確固たるものにするとともに、in vivoでのデータを集積する必要がある。

以上のようにアリルの違いによる転写活性の違いにはいまだ一貫しているデータがあるとは言えない。しかしながらL、S、XLのアリル頻度が、少なくとも日本人でSIDS発症に有意に関連している。またプロモーター領域に存在するこの多型がなんらかの転写調節を行っているのも間違いなく考えられる。アリルの違いが生体、特に呼吸に与える影響について、科学的な裏付けが必要である。

参考文献

- 厚生統計協会編：国民衛生の動向(厚生省の指標 増刊)。vol57(9)。2010/2011
- 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)のためのガイドライン作成及びその予防と発症率軽減に関する研究」平成14～16年総合研究報告書。2005年3月。23-26。
- 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。厚生労働科学研究費補助金平成20年度総括・分担研究報告書。2009年3月。
- 厚生労働省ホームページ。乳幼児突然死症候群(SIDS)をなくすために。http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids.html
- 仁志田博司編：SIDSの手引—厚生省心身障害研究報告のまとめと文献リスト。1993：東京医科学社、東京。
- Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, et al : Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in Japanese population. Pediatrics 2001 ; 107 : 690-692.

- 7) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, et al : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996 ; 274 (5292) : 1527-1531.
- 8) Delbruck SJW, Wendel B, Grunewald I, Samder T, et al : A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism. *Cytogenet Cell Genet* 1997 ; 79 : 214-220.
- 9) Opdal SH, Rognum TO : Gene variants predisposing to SIDS : current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol*, 2010 (on line)
- 10) Moon RY, Horne RSC, Hauck FR : Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007 ; 370 : 1578-1587.
- 11) Weese-Mayer DE, Zhou L, Berry-Kravis EM, Maher BS, et al : Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome : a haplotype analysis. *Am J Med Genet* 2003 ; 122A : 238-245.
- 12) Plant LD, Bowers PN, Liu Q, et al : A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 430-435.
- 13) Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al : Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001 ; 286 : 2264-2269.
- 14) Osawa M, Kimura R, Hasegawa I, Mukasa N, Sato F : SNP association and sequence analysis of the NOS1AP gene in SIDS. *Leg Med* 2009 ; 11 : S307-S308.
- 15) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, et al : Sudden infant death syndrome : case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res* 2004;56(3) : 391-395.
- 16) Korachi M, Pravica V, Barson AJ, Hutchinson IVC, Drucker DB : Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome : determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004 ; 42 : 125-129.
- 17) Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, et al : Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004 ; 42 : 53-65.
- 18) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, et al : Sudden infant death syndrome : Association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet* 2003 ; 117 : 268-274.
- 19) Nonnis Marzano F, Maldini M, Filonzi L, Lavezzi AM, et al : Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome. *Genomics* 2008 ; 91 (6) : 485-491.
- 20) Opdal SH, Vege A, Rognum TO : Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatrica* 2008 ; 97 : 861-865.
- 21) Haas C, Braun J, Bär W, Bartsch C : No association of serotonin transporter gene variation with sudden infant death syndrome (SIDS) in Caucasians. *Leg Med* 2009 ; 11 : S210-S212.
- 22) Paterson DS, Rivera KD, Broadbelt KG, Trachtenberg FL, et al : Lack of association of the serotonin transporter polymorphism with the sudden infant death syndrome in the San Diego Dataset. *Pediatr Res* 2010 ; 68 (5) : 409-413.
- 23) Murakami F, Shimomura T, Kotani K, Ikawa S, Nanba E, Adachi K : Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory lesion in the Japanese. *J Hum Genet* 1999 ; 44 : 15-17.
- 24) Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, et al : Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Neurochem* 1996 ; 66 : 2621-2624.
- 25) Sakai K, Hasegawa C, Okura M, Morikawa O, et al : Novel variants of murine serotonin transporter mRNA and the promoter activity of its upstream site. *Neurosci Lett* 2003 ; 342 : 175-178.
- 26) Sakai K, Nakamura M, Ueno S, Sano A, et al : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett* 2002 ; 327 : 13-16.

Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: a matched case–control study

Sachiko Baba^{1,2,3}, Hiroyuki Noda^{1,4}, Masahiro Nakayama³,
Masako Waguri⁵, Nobuaki Mitsuda⁶, and Hiroyasu Iso^{1,*}

¹Public Health, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan ²Center for International Relations, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan ³Department of Clinical Laboratory Medicine and Anatomic Pathology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840 Murodocho Izumi, Osaka 594-1101, Japan ⁴Medical Center for Translational Research, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan ⁵Department of Maternal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840 Murodocho Izumi, Osaka 594-1101, Japan ⁶Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840 Murodocho Izumi, Osaka 594-1101, Japan

*Correspondence address. Tel: +81-6-6879-3911; Fax: +81-6-6879-3919; E-mail: iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp

Submitted on August 16, 2010; resubmitted on November 8, 2010; accepted on November 11, 2010

BACKGROUND: No epidemiological studies have examined risk factors for early spontaneous abortions among Japanese women. In this matched case–control study, we investigated the associations of reproductive, physical, and lifestyle characteristics of women and their husbands with early spontaneous abortion <12 weeks of gestation.

METHODS: Information was collected through medical records for 430 cases of early spontaneous abortion and 860 controls of term delivery. Two controls were individual-matched to one case according to maternal age (± 3 years) and calendar year of events (either early spontaneous abortion or delivery). Multivariable conditional odds ratios (ORs) and 95% confidence interval (CI) were calculated with conditional logistic-regression.

RESULTS: The risk of early spontaneous abortions was higher for women with a past history of early spontaneous abortions; OR was 1.98 (95% CI: 1.35, 2.89) for one previous spontaneous abortion, 2.36 (95% CI: 1.47, 3.79) for two, and 8.73 (95% CI: 5.22, 14.62) for three or more. Other factors also influence risk; an OR of 2.39 (95% CI: 1.26, 4.25) was found for women who smoked, and 1.65 (95% CI: 1.17, 2.35) for women working outside the home.

CONCLUSIONS: Our finding suggests that for Japanese women, smoking and working may be important public health issue targets for the prevention of early spontaneous abortions.

Key words: spontaneous abortion / Japanese / case–control study / employment / smoking

Introduction

Spontaneous abortions are serious life events. The frequency of early spontaneous abortions is estimated to be 10–15% of clinically recognized pregnancies and as many as 30% of clinically unrecognized pregnancies (Wilcox *et al.*, 1988).

Chromosomal abnormalities of the fetus and increasing maternal age are the major risk factors of early spontaneous abortions (Fretts *et al.*, 1995; Cunningham *et al.*, 2010). Ogasawara *et al.* reported that 50% of recurrent spontaneous abortions and 70% of sporadic spontaneous abortions among Japanese women were attributable to chromosomal abnormalities of the fetus. However, that study focused only on the relationship between embryonic karyotype and

the number of previous spontaneous abortions without any adjustment for maternal age (Ogasawara *et al.*, 2000). Some other potential risk factors that have been considered for early spontaneous abortions include a previous history of early spontaneous abortions (Regan *et al.*, 1989), underweight (Helgstrand and Andersen, 2005; Maconochie *et al.*, 2007), obesity (Lashen *et al.*, 2004), uterine defects (Cunningham *et al.*, 2010) and lifestyle factors such as maternal smoking, alcohol consumption (Armstrong *et al.*, 1992; Larsen *et al.*, 2008) and employment status (Hemminki *et al.*, 1980). Yuan *et al.* reported that the frequency of spontaneous abortion among Japanese women tended to be higher among mothers who reported smoking during pregnancy (spontaneous abortions for non-smokers constituted 17.9% for all pregnancies and 30.8% for smokers who smoke 1–10 cigarettes per day),

but they did not adjust for maternal age (Yuan *et al.*, 1994, in Japanese). Furthermore, Sado (1995, in Japanese) indicated that women in employment had higher risk of early spontaneous abortions, but did not adjust for maternal age, either. Few epidemiological investigations have been conducted concerning risk factors for early spontaneous abortions in Japan or other Asian countries.

Therefore, we conducted a case-control study matched for maternal age to evaluate the risk factors of early spontaneous abortions among Japanese women.

Methods

Study subjects

A hospital-based matched case-control study was conducted at Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health in Izumi city, Osaka, Japan which provides high-quality medical care using advanced technology, but also functions as the core hospital of the local area. The cases were selected consecutively. The case patients were all women who had identified early spontaneous abortions and had been hospitalized for a medical procedure with <12 weeks of gestation from January 2001 to December 2005 at the referral hospital. A total of 430 women were enrolled in this study. For the women who experienced two or more early spontaneous abortions in this period, the information for the last pregnancy was registered. Pregnancies were confirmed by positive human chorionic gonadotropin tests.

Of the 6169 women who underwent term deliveries from January 2001 to December 2005 in the referral hospital, 860 controls (2 controls per case) were randomly selected by matching the age of women (± 3 years) and calendar year of events (either early spontaneous abortion or delivery).

The study was approved by the Ethics Committee of Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health and it was agreed that data collected through medical records would be used for this retrospective study, based on guidelines by the Council for International Organizations of Medical Science (1991).

Measurement of risk factors

The data were collected through medical records. We collected data on maternal age, height, pre-pregnancy weight, reproductive history, lifestyles and husbands' characteristics. Reproductive history included the number of past pregnancies, deliveries, induced abortions and early spontaneous abortions, as well as age at menarche, treatment for infertility (e.g. induction of ovulation, artificial insemination by husband, *in vitro* fertilization, other and unknown). Lifestyle habits included maternal smoking and amount of daily smoking, and drinking status (current drinker or not).

Maternal and husbands' smoking status was divided into non-smokers (never and ex-smokers) and current smokers of 1–19 cigarettes per day and ≥ 20 cigarettes per day. We categorized women who 'quit after learning of pregnancy' as 'current smoker' in maternal smoking status, because smoking before learning of a pregnancy could already have had an effect on early spontaneous abortions. We categorized homemaker as not employed, and the others as women employed because of the small numbers of women in each employment category (clerk, sales clerk, hairdresser, medical staff, teacher, children's nurse, service industry worker, student and others).

Statistical analysis

Data were analyzed using conditional logistic-regression model for a matched case-control study. Conditional odds ratios (ORs) with 95%

confidence intervals (CIs) of early spontaneous abortions were calculated to examine the contribution of potential risk factors. Missing values were included as dummy variables in the analyses. To examine the effects a past history of spontaneous abortion could have all on potential risk factors, we also calculated the risk of early spontaneous abortions in terms of a combination of variables comprising past history of spontaneous abortion and other potential risk factors. We then checked for statistically significant interactions by using cross-product terms of past history of spontaneous abortion and other potential risk factors.

All analyses were two-tailed, and $P < 0.05$ was regarded as statistically significant. SAS, version 9.13 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) was used for all statistical analyses.

Results

Ages of cases were normally distributed from 17 to 45 years old. The mean (standard deviation: SD) age was 32.5 (5.20). There was no difference in the distribution of age by year (Table I).

Table II presents crude and multivariable conditional ORs and 95% CIs of early spontaneous abortions associated with reproductive, physical, lifestyle and husband characteristics. These results did not alter materially when a past history of early spontaneous abortion was excluded as an adjustment variable. There was a strong trend toward increased odds of an early spontaneous abortion among women with an increasing number of past early spontaneous abortions. The multivariable ORs (95% CI) of early spontaneous abortions were 1.98 (1.35, 2.89) for one, 2.36 (1.47, 3.79) for two and 8.73 (5.22, 14.62) for three or more previous spontaneous abortions.

Of the lifestyle characteristics, smoking and being employed were associated with the risk of early spontaneous abortions. Current maternal smoking of ≥ 20 cigarettes per day, i.e. heavy smoking for women, was associated with a two times higher risk of early spontaneous abortions; multivariable OR was 2.39 (1.26, 4.25). Women who were employed had an ~65% higher risk of early spontaneous abortions. Husband's age ≥ 40 years was associated with an ~60% higher risk of early spontaneous abortions in crude analysis, but in multivariable analysis, the association was no longer statistically significant. Past history of induced abortions, age at menarche, treatment for infertility, body mass index, alcohol consumption and husband's smoking were not associated with the risk of early spontaneous abortions.

We had a large number of missing data on husband's smoking and employment. When we restricted the analysis to women without missing data, the results did not alter substantially. For example, when the subjects without husband's smoking information were excluded from the analysis, the association between risk of early spontaneous abortion and employment remained statistically significant. The multivariable OR for being employed was 2.81 (95% CI: 1.40–5.65).

To examine the effect past history of early spontaneous abortions could have on the association between potential risk factors and risk of early spontaneous abortions, we further calculated the risks by combining the variable of past history with that of employment and with that of maternal smoking (Tables III and IV). The ORs of the combined variables were additive, and no interaction was observed between history of early spontaneous abortions and these associations (P for interaction was > 0.20).

Table 1 Distributions of women with early spontaneous abortions (cases) and controls (term deliveries) by maternal age and calendar year.

	Maternal age	Calendar year					Total (% of total)
		2001	2002	2003	2004	2005	
Case (n = 430)	<25	6	7	2	8	2	25 (5.8)
	25–29	26	15	19	16	17	93 (21.6)
	30–34	27	37	24	36	28	152 (35.3)
	35–39	19	19	27	22	34	121 (28.1)
	≥40	4	9	5	12	9	39 (9.1)
	Total	82	87	77	94	90	430 (100.0)
Control (n = 860)	<25	12	14	8	17	5	56 (6.0)
	25–29	56	44	44	39	39	222 (25.8)
	30–34	58	69	46	72	67	312 (36.3)
	35–39	30	38	51	42	59	220 (25.6)
	≥40	8	9	5	18	10	50 (5.8)
	Total	164	174	154	188	180	860 (100.0)

Discussion

In this matched case–control study of Japanese women, we show that a past history of early spontaneous abortions, smoking and being employed are associated with increased risk of early spontaneous abortions. These relationships were not substantially altered in the multivariable adjustment models.

In this study, smoking ≥ 20 cigarettes per day was associated with a 2-fold or higher risk of early spontaneous abortions, which is in concordance with the finding of some previous studies (Armstrong et al., 1992; Risch et al., 1998; Maconochie et al., 2007), but not all (Windham et al., 1992; Rasch, 2003; Wisborg et al., 2003). Smoking and a history of early spontaneous abortions had an additive effect on the risk of early spontaneous abortions. Maternal smoking has been found to lead to smoking-associated placental insufficiency and fetal hypoxia (Cnattingius and Nordström, 1996; Metwally et al., 2008a,b). In Japan, the prevalence of smoking by young women has increased during the last half century. The prevalence of smoking by women aged 20–29 increased, from 6.6% in 1965 to 18.1% in 2008, and the corresponding findings for women aged 30–39 were 13.5 and 19.3% (Ministry of Health, 2006, in Japanese). Therefore, refraining from smoking by women of reproductive age may be an emerging public health issue in Japan.

In this study, we found that women in any type of employment had a 60% higher risk of early spontaneous abortions. We also found that being employed and history of early spontaneous abortions had an additive effect on the risk of early spontaneous abortions. Maternal employment, when it involves long hours or is physically demanding, may also affect other pregnancy outcomes such as preterm birth, small for gestational age, and maternal hypertension, but, in recent investigations, this has not been demonstrated for early spontaneous abortions (Mozurkewich et al., 2000; Saurel-Cubizolles et al., 2004). Several studies showed that women in specific occupations had higher risk for early spontaneous abortions. For example, one investigation of Finnish women in 1980 indicated that women in several occupational groups such as construction work and agriculture were at a higher risk than women without paid occupation, maybe from the physically demanding task

(Hemminki et al., 1980). Another investigation of Japanese pregnant women found that the proportion of early spontaneous abortions was significantly higher for women with any type of employment compared with women who were not employed: 13.1 versus 8.9% although they did not adjust for the age of women (Sado, 1995, in Japanese). However, to our knowledge, no studies from the other countries have shown any association between employment status and early spontaneous abortions (Savitz et al., 1997; Maconochie et al., 2007). A possible explanation for the magnitude of the effect that being employed has on the risk of spontaneous abortion for Japanese women may be the unequal division of house work between men and women. Time devoted to childcare by Japanese women is similar to that by European women (112 min in Japan versus 193 min in the UK and 118 min in Sweden), but that by Japanese men is much shorter than that by European men (corresponding figures are 25, 90 and 70 min) (OECD, 2001; Cabinet office, 2006). This suggests that Japanese women spend much more of their time and energy on a combination of housework and child-care than women in other regions. Further, menstrual disorders, an indicator of reproductive health, have been associated with work stress among full-time working women in China. Chinese women are reported to take primary responsibilities for their families even if they are in full-time employment, so that they too may have the double burden (Zhou et al., 2010).

Neither being underweight nor overweight was strongly associated with the risk of early spontaneous abortions in our study. The proportions of lean and overweight women were similar to those reported by a national study (Ministry of Health, 2006, in Japanese), but the proportion of overweight women were far lower, and that of lean women were higher than those in other developed countries. The proportions of overweight women (BMI ≥ 25.0) were 19.9% in Japan, 56.6% in UK and 61.3% in the USA in most recent years, and those of underweight women (BMI < 18.5) were 10.4, 5.9 and 3.3% in these countries (World Health Organization). A Japanese population, as in our study, may thus be suitable for examining an effect of being underweight and the risk of spontaneous abortions observed in our study, but not suitable for examining an effect of being overweight.

Table II Crude and multivariable conditional ORs of spontaneous abortions associated with reproductive, physical, lifestyle and husband's characteristics.

Characteristics	Number		Crude OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)
	Cases	Controls		
Reproductive variables				
Past history of spontaneous abortion				
None	232	632	1.0	1.0
1	77	124	1.75 (1.26–2.44) [‡]	1.98 (1.35–2.89) [†]
2	45	61	2.00 (1.32–3.03) [‡]	2.36 (1.47–3.79) [‡]
3 or more	76	42	5.36 (3.46–8.29) [‡]	8.73 (5.22–14.6) [‡]
Data missing	0	1	–	–
P for trend			<0.0001	
Past history of induced abortion				
None	360	748	1.0	1.0
1 or more	68	111	1.27 (0.91–1.76)	1.26 (0.84–1.89)
Data missing	0	1	–	–
Age at menarche (years)				
≤11	139	307	1.0	1.0
>12	149	272	1.26 (0.95–1.66)	1.23 (0.89–1.72)
Data missing	142	281	–	–
Treatment for Infertility (Assisted Reproductive Technology)				
No	372	748	1.0	1.0
Yes	55	103	1.08 (0.75–1.54)	1.00 (0.67–1.49)
Data missing	3	9	–	–
Physical variables				
Body mass index (kg/m ²)				
<18.5	73	152	0.99 (0.72–1.36)	0.86 (0.59–1.25)
18.5–24.9	310	637	1.0	1.0
≥25.0	47	71	1.34 (0.91–1.96)	1.40 (0.87–2.25)
P for trend			0.31	0.23
Lifestyle variables				
Maternal smoking status				
Non-smoker	339	722	1.0	1.0
Current smoker (1–19/day)	54	101	1.24 (0.83–1.85)	1.30 (0.84–2.02)
Current smoker (≥20/day)	32	36	1.99 (1.18–3.35) [†]	2.39 (1.26–4.53) [*]
Data missing	5	1	–	–
P for trend			0.03	0.02
Current drinker				
No	346	759	1.0	1.0
Yes	75	120	1.32 (0.97–1.82)	1.04 (0.71–1.53)
Data missing	9	1	–	–
Employment				
No	174	357	1.0	1.0
Yes	146	165	1.64 (1.21–2.23) [†]	1.65 (1.17–2.35) [†]
Data missing	111	338	–	–
Husband's variables				
Husband age (year)				
<29	98	225	1.0	1.0
30–39	246	505	1.29 (0.91–1.87)	1.14 (0.75–1.74)
≥40	86	130	1.98 (1.24–3.23) [†]	1.65 (0.94–2.88)
P for trend			0.015	0.017

Continued

Table II Continued

Characteristics	Number		Crude OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)
	Cases	Controls		
Husband's smoking status				
Non-smoker	114	205	1.0	1.0
Current smoker (1–19/day)	65	97	1.24 (0.83–1.85)	1.23 (0.78–1.96)
Current smoker (≥20/day)	72	103	1.30 (0.88–1.92)	1.30 (0.82–2.06)
Data missing	179	455	–	–
P for trend			0.35	0.47

95% CI, 95% confidence interval; OR, conditional odds ratio; –, valid OR was not calculated. Matched for calendar year of the event and mother age (± 3 years). Multivariable conditional OR was adjusted for past spontaneous abortion history, past induced abortion history, treatment for infertility, body mass index, smoking status, drinking status, employment, husband's age and husband's smoking.

* $P < 0.05$.

† $P < 0.01$.

‡ $P < 0.001$.

The lack of association between being underweight and the risk of early spontaneous abortions observed in our study was consistent with the findings from two previous studies (Stein and Kline, 1991; Helgstrand and Andersen, 2005), but one case-control study reported a significant association between underweight and spontaneous abortions; the multivariable OR was 1.72 and 95% CI was 1.17, 2.53; Maconochie et al., 2007).

The influence of obesity on early spontaneous abortions has been widely investigated. Obesity may increase the risk of spontaneous abortions by an adverse influence on the embryo, the endometrium or both via leptin (Metwally et al., 2007, 2008a,b), but there are few studies on conception without any assisted reproductive technology. Metwally et al. (2008a,b) show in their meta-analysis that obesity may increase the risk of spontaneous abortions, but they included middle-term abortions until 19 weeks of gestation. On the other hand, Maconochie et al. (2007) showed that obesity did not increase the risk of spontaneous abortions <13 weeks in a large population-based case-control study.

This study has a number of potential limitations. First, the study subjects were sampled in a single hospital. In Japan, patients can choose the hospital in which they are treated according to their own preferences, while medical costs are uniform under the national medical insurance system. Women seeking advanced medical treatment, as well as pregnant women at normal risk or without complications, are more likely to visit our hospital. Therefore, the subjects in our study may have been biased toward high-risk pregnant women. Secondly, the case patients were defined as the women who were hospitalized for a medical procedure. A woman who had a complete spontaneous abortion without any additional treatment would not be included. We may evaluate the risk of missed abortions, but not all types of early spontaneous abortions. Thirdly, the data were collected retrospectively through medical records. Therefore, we did not measure caffeine, socio-economic status or other potential confounding variables (Cnattingius et al., 2000; Luo et al., 2006). However, none of these variables are established risk factors for early spontaneous abortions, so that the

Table III Crude and multivariable conditional ORs of early spontaneous abortions associated with combination of previous early spontaneous abortion and employment.

	Number		Crude OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)
	Cases	Controls		
Previous abortions (–), Employment (–)	97	360	1.0	1.0
Previous abortions (–), Employment (+)	88	137	1.56 (1.08–2.26)*	1.50 (1.01–2.24)*
Previous abortions (+), Employment (–)	77	97	2.28 (1.54–3.39)‡	2.40 (1.56–3.7)‡
Previous abortions (+), Employment (+)	58	29	5.16 (2.98–8.94)‡	5.56 (3.04–10.1)‡
Data missing	110	337	–	–

95% CI, 95% confidence interval; OR, conditional odds ratio; –, valid conditional OR was not calculated. Previous abortion (+) includes 1, 2 and 3 or more previous abortions. Matched for calendar year of the event and mother age (± 3 years). Multivariable conditional OR was adjusted for past induced abortion history, treatment for infertility, body mass index, smoking status, drinking status, husband's age and husband's smoking.

* $P < 0.05$.

† $P < 0.01$.

‡ $P < 0.001$.

Table IV Crude and multivariable conditional ORs of early spontaneous abortions associated with combination of previous early spontaneous abortion and maternal smoking.

	Number		Crude OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)
	Cases	Controls		
Previous abortion (–), Maternal smoking (–)	181	525	1.0	1.0
Previous abortion (–), Maternal smoking (+)	50	107	1.42 (0.97–2.09)	1.39 (0.89–2.17)
Previous abortion (+), Maternal smoking (–)	158	197	2.43 (1.83–3.22) [‡]	2.95 (2.14–4.05) [‡]
Previous abortion (+), Maternal smoking (+)	36	30	3.53 (2.10–5.95) [‡]	4.31 (2.37–7.86) [‡]
Data missing	5	1	–	–

95% CI, 95% confidence interval; OR, conditional odds ratio; –, valid conditional OR was not calculated. Previous abortion (+) includes 1, 2, and 3 or more previous abortions. Maternal smoking (+) includes smoking (1–19/day) and (≥ 20 /day). Matched for calendar year of the event and mother age (± 3 years). Multivariable conditional OR was adjusted for past induced abortion history, treatment for infertility, body mass index, smoking status, drinking status, husband's age, and husband's smoking.

* $P < 0.05$.

[†] $P < 0.01$.

[‡] $P < 0.001$.

residual confounding may not be large. Fourthly, there were a large number of missing data for employment and husband's smoking, but the results did not change substantially among the subjects without these missing data.

In conclusion, our study suggested that smoking and being employed, as well as a past history of early spontaneous abortions, were associated with early spontaneous abortions among Japanese women. Our findings suggest that smoking and/or working women may be important public health targets for the prevention of early spontaneous abortions in Japan.

Authors' roles

S.B. analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript and provided statistical expertise. H.N. and M.N. designed the study's analytic strategy. M.V. and N.M. critically revised the manuscript. H.I. conceived and designed the study, acquired and interpreted the data and critically revised the manuscript.

Acknowledgements

We appreciate Dr Noriyuki Suehara for designing the study, Dr Tomio Fujita for interpreting the data, and Mr Seiji Ueda and Ms Naomi Edamitsu for collecting data.

Funding

This project was funded by the Grant-in-Aid for Japan Society for Promotion of Scientific Fellows (DC2-20-4079) and Research Activity Start-up (21890218).

References

- Armstrong B, McDonald A, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; **82**:85–87.
- Cabinet office, Japan. *White Paper on the National Lifestyle*. Tokyo, Japan: Jiji-Gahou Sha, 2006.

- Cnattingius S, Nordström M. Maternal smoking and feto-infant mortality: biological pathways and public health significance. *Acta Paediatr* 1996; **85**:1400–1402.
- Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A *et al*. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000; **343**:1839–1845.
- Council for International Organizations of Medical Science. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. *Law Med Health Care* 1991; **19**:247–258.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J. *Williams Obstetrics*, 23rd edn. New York, USA: McGraw-Hill, 2010.
- Fretts R, Schmittiel J, McLean F, Usher R, Goldman M. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995; **333**:953–957.
- Helgstrand S, Andersen A. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; **84**:1197–1201.
- Hemminki K, Niemi ML, Saloniemi I, Vainio H, Hemminki E. Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Int J Epidemiol* 1980; **9**:149–153.
- Larsen K, Nielsen N, Gronbak M, Andersen P, Osen J, Andersen A. Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Ogset Gynecol* 2008; **111**:602–609.
- Lashen H, Fear K, Sturdee D. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case–control study. *Hum Repro* 2004; **19**:1644–1646.
- Luo ZC, Wilkins R, Kramer MS. Effect of neighbourhood income and maternal education on birth outcomes: a population-based study. *CMAJ* 2006; **174**:1415–1420.
- Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case–control study. *BJOG* 2007; **114**:170–186.
- Ministry of Health, Labour, and Welfare The National Health and Nutrition Survey in Japan 2006 (in Japanese), Tokyo, Japan: Dai-ichi Shuppan.
- Mozurkewich E, Luke B, Avni M, Wolf F. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000; **95**:623–635.
- Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007; **8**:515–523.
- Metwally M, Ledger W, Li T. Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci* 2008a; **1127**:140–146.

- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008b;**90**:714–726.
- OECD. *OECD Employment Outlook*. France: 130–166, 2001. http://www.oecd.org/document/35/0,3343,en_2649_33927_31693539_1_1_1_1,00.html (15 June 2010, date last accessed).
- Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;**73**:300–304.
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br Med J* 1989; **299**:541–545.
- Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;**82**:182–188.
- Risch H, Weiss N, Clarke A, Miller A. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol* 1998;**128**:420–430.
- Sado M. *Hataraku Josei no Ninshin to Shussan (Pregnancies and Deliveries of working women) 1995 (in Japanese)*, Tokyo, Japan: Keisei sha.
- Saurel-Cubizolles M, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo G, Bréart G. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case–control survey. *J Epidemiol Community Health* 2004;**58**:395–401.
- Savitz D, Brett K, Dole N, Tse C. Male and female occupation in relation to miscarriage and preterm delivery in central North Carolina. *Ann Epidemiol* 1997;**7**:509–516.
- Stein A, Kline J. Pre-pregnant body size and spontaneous abortion of known karyotype. *Early Hum Dev* 1991;**25**:173–180.
- Wilcox A, Weinberg C, O'Connor J, Baird D, Schlatterer J, Canfield R, Armstrong E, Nisula B. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;**319**:189–194.
- Windham G, Swan S, Fenster L. Parental cigarette smoking and the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:1394–1403.
- Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen T, Hedegaard M, Secher N. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;**82**:936–941.
- World Health Organization. *WHO GLOBAL DATABASE On Body Mass Index*. Switzerland. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> (15 June 2010, date last accessed).
- Yuan P, Wada N, Arai M, Okazaki I. Maternal drinking and smoking and the risk of birth defects. *Jpn J Public Health* 1994;**41**:751–758 (in Japanese).
- Zhou M, Wege N, Gu H, Shang L, Li J, Siegrist J. Work and Family Stress is Associated with Menstrual Disorders but not with Fibrocystic Changes: Cross-Sectional Findings in Chinese Working Women. *J Occup Health* 2010;**52**:361–366.

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン

(平成 17 年 3 月:厚生労働省研究班)

乳幼児突然死症候群(SIDS: Sudden Infant Death Syndrome)は、それまで元気な乳幼児が、主として睡眠中に突然死亡状態で発見され、原則として 1 歳未満の乳児に起こる。日本での発症頻度はおおよそ出生 4000 人にひとりと推定され、生後 2 カ月から 6 カ月に多く、稀には 1 歳以上で発症することがある。従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げている。原因に関しては、睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在、等々種々のものが考えられているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明と予防法の確立にむけた研究がなされている。これまで、我が国では本疾患に対する認識が浅く、解剖率が必ずしも高くないことから、厚生省研究班(現厚生労働省研究班)は昭和 57 年に「広義と狭義の定義」を作成して疾患の認識の普及に努めた。平成 8 年の報告では、解剖されなかった例には「乳幼児突然死症候群(SIDS)の疑い」という定義を用いて来た。しかし、平成 7 年から ICD-10 の採用により乳幼児突然死症候群(SIDS)が独立して統計処理されるようになって、人口動態統計の 0 歳の死因順位では第 3 位に掲載されるようになり、疾患の重要性が認識されるようになった。この間、我が国では乳幼児突然死症候群(SIDS)、窒息、虐待の診断を巡る混乱が生じ、社会的混乱を招く所となり、平成 14 年来の研究班では、国際的に討議されつつある定義も参照して、我が国における SIDS に関するガイドラインを作成することになった。

I 乳幼児突然死症候群(SIDS)の定義:

(Sudden Infant Death Syndrome: SIDS):

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

II 診断に際しての留意事項:

- 1) 諸外国で行われている研究も考慮し、乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は原則として新生児期を含めて1歳未満とするが、1歳を超える場合でも年齢以外の定義をみたす場合に限り乳幼児突然死症候群(SIDS)とする。*
- 2) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検に基づいて行い、解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、死因の分類が不可能であり、従って、死亡診断書(死体検案書)の分類上は「12.不詳」とする。
- 3) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断の為には、乳幼児突然死症候群 (SIDS)以外の乳幼児に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別診断が必要である。
- 4) 外因死の診断には死亡現場の状況および法医学的な証拠を必要とする。外因死の中でも窒息死と診断するためには、体位に関係なく、ベッドの隙間や柵に挟み込まれるなどで頭部が拘束状態となり回避出来なくなっている、などの直接死因を説明しうる睡眠時の物理的状況が必要であり、通常使用している寝具で単にうつぶせという所見だけでは診断されない。また、虐待や殺人などによる意図的な窒息死はSIDSとの鑑別が困難な場合があり、慎重に診断する必要がある。

* 諸外国では生後7日以上(あるいは1ヵ月以上)で生後9ヵ月未満の乳幼児突然死症候群(SIDS)とそれ以外の年齢の乳幼児突然死症候群(SIDS)とを区別して考える場合があるが、これはより典型的な乳幼児突然死症候群(SIDS)を集積して原因を解明することを目的とした研究推進のための分類である。

付記:少数意見として、高津光洋分担研究者より、乳幼児突然死症候群(SIDS)は疾患とすべきではない、及び本ガイドラインに窒息死と診断するための説明を記載すべきではない旨の意見があった。その提言は文部科学研究費研究成果報告書に記載されている。

今後の課題と提言:

乳幼児突然死症候群 (SIDS)を正しく診断するための取り組みについて:

- 1) 全国の小児医療の臨床現場で、乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する知識の啓発と普及を行い、死因が明らかでない予期せぬ突然死を解剖検査なくして乳幼児突然死症候群 (SIDS)と診断せず、警察への届け出と解剖の必要性を

家族に十分説明するように周知徹底する必要がある(小児救急医療を含む小児医療の臨床現場への適切なパンフレットの作成、配布が望ましい)。

- 2) 警察・警察医の死亡状況調査のためのプロトコール作成と普及および死体検案講習会の開催など、死体検案体制を早急に整える必要がある。
- 3) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)と窒息などの外因死との鑑別は、解剖所見のみでは困難な場合があり、病歴、生前の健康状態、状況証拠などを総合的に検討する必要があるところから、小児科医、病理医、法医の間で諸検査、解剖精度、死因診断などについて共通の認識のもとに行われることが望まれる。
- 4) 乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク因子に関しては、時代とともに変わることが報告されており、我が国においても解剖された乳幼児突然死症候群(SIDS)を対象として、死亡児の病歴、発育、生前の健康状態、などに関して聞き取り調査を継続的に実施することでリスク因子を把握し、広くキャンペーンを展開し発症を軽減する必要がある。
- 5) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態解明および予防法の確立に関する研究を進め、呼吸循環系の異常を早期に発見するためのモニタリングシステムの開発などを検討する必要がある。

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する研究、その他の取り組みについて：

- 6) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態を究明するために、運営の倫理基準を定めて症例登録システムあるいは解剖で得られた臓器を集積する tissue bank システムの構築を検討する必要がある。
- 7) 死亡診断書(死体検案書)の分類上、「12.不詳」と記載された場合、およびその後正確な死因が確定した場合には、不備照会ならびに記載事項訂正手続きが迅速に遂行される必要がある。
- 8) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)で児を失った家族、特に母親に対する精神的なサポートの重要性の社会的認知を高め、そのサポートを行っていくことが重要である。
- 9) 乳幼児突然死症候群 (SIDS)の大半は、最も社会的に脆弱な生後 6 ヶ月未満の乳児であり、またその発症に保育環境が関与するところから、適切な保育環境が重要であること、母親や父親、その家族の存在が大きいこと、などを一般社会に啓発していくことが重要である。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断の手引き

乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン

厚生労働省SIDS研究班 (平成19年4月)

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0418-1.html>

定義

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

疾患概念

主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2ヵ月から6ヵ月に多く、稀には1歳以上で発症することがある。

診断

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断は剖検および死亡状況調査に基づいて行う。やむをえず解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、診断が不可能である。従って、死亡診断書 (死体検案書) の死因分類は「12.不詳」とする。

解剖

異状死と判断されたら検視ののち法医解剖 (主として行政解剖) あるいは病理解剖を行う (フローチャート図)。

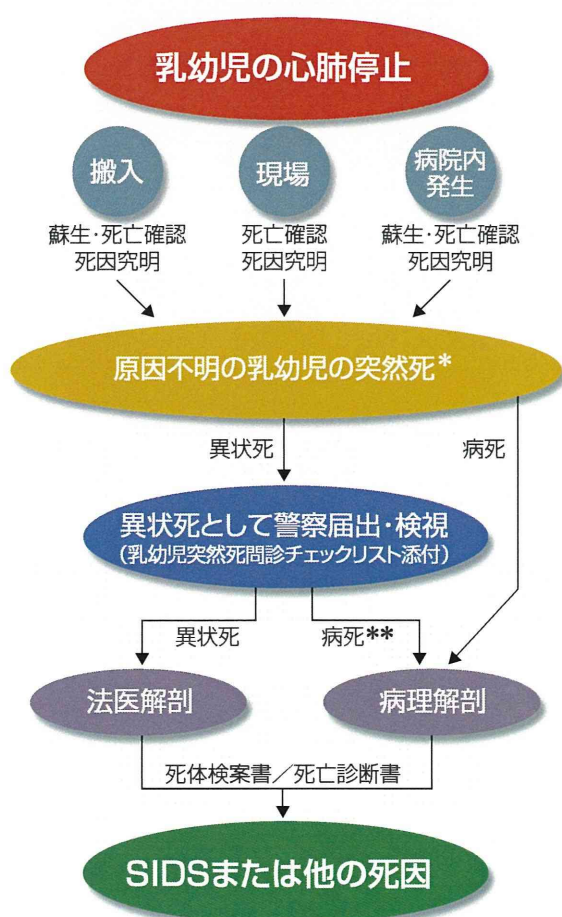
鑑別診断

乳幼児突然死症候群 (SIDS) は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断のためには、乳幼児突然死症候群 (SIDS) 以外に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別が必要である。診断分類は日本SIDS学会の分類を参照する (表)。

問診チェックリスト

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断に際しては「問診・チェックリスト」を死亡状況調査に活用する。

▶ 診断フローチャート図 ◀



解剖による診断分類

(日本SIDS学会)

<http://plaza.umin.ac.jp/sids/>

I. 乳幼児突然死症候群 (SIDS)

- Ia. 典型的SIDS: 解剖で異常を認めないか、生命に危機を及ぼす肉眼的所見を認めない。軽微な所見を認めるものの死因とは断定できない。
- Ib. 非典型的SIDS: 無視はできないものの死因とは断定できない病変を認める。

II. 既知の疾患による病死

急死を説明する基礎疾患を証明できる。

III. 外因死

剖検において外因の根拠が示される。

IV. 分類不能の乳幼児突然死

- IVa. 剖検施行症例: 死亡状況調査や剖検を含む様々な検討でも、病死と外因死の鑑別ができない。
- IVb. 剖検非施行症例: 剖検が実施されず臨床経過や死亡状況調査からも死因を推定できない。

* 急死を説明する基礎疾患が存在する場合や明らかな外因死を除く

** 解剖がなされない場合は診断が不可能であり、死因は「12.不詳」とする

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版

日本 SIDS 学会診断基準検討委員会

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

[全体の構成]

はじめに	E. 外因死との鑑別
A. SIDS の診断上の定義	1. 基本的な考え方
B. 乳幼児突然死の分類指針	2. 乳児突然死の死体所見
1. 分 類	3. 鼻口部閉塞・胸腹部圧迫について
2. 分類の説明	4. 吐乳吸引について
C. 診断にかかわる疫学・病態・疾患名	5. 損傷について
1. 疫 学	F. 診断に必要な情報と検査項目
2. 病 態	1. 法的手続き
3. 疾患名	2. 病歴, 身体所見, 死亡状況調査(DSI)および検査項目
D. 乳幼児突然死症例に見られる病理所見の解釈と鑑別診断	3. 剖検方法
1. 一般的な事項・所見	4. 正常値(基準臓器重量)
2. 脳神経病変	
3. 呼吸器病変	参考文献
4. 心血管系の病変	
5. その他の病変	

中山雅弘(日本 SIDS 学会診断基準検討委員会委員長, 大阪府立母子保健総合医療センター検査科)
〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Osaka Medial Center and Research Institute for Maternal and Child Health
840 Murodo-cho, Izumi, Osaka, 594-1101, Japan

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

はじめに

1995年に乳幼児突然死症候群(Sudden Infant Death Syndrome ; SIDS)の研究会(現:日本SIDS学会)の発足とともにSIDS症例検討会が全国規模で開催されるようになり, その中でSIDSに対する基本的な考え方や分類において各専門家の間にも共通の認識が乏しく, 日本全国でSIDSにかかわる医療関係者にSIDSの診断・理解・解釈に関して相当の隔たりがあることが推察された。そこで, 臨床・病理・法医といった異なる分野の専門家が症例検討委員会において共通症例の討議を重ねながらできあがったものが, この「手引き」である。

この手引きは, SIDSが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(pathognomonic)所見が認められない, という立場で作成されている。SIDSに対して一定の見解を設定することで, SIDSならびに乳幼児の突然死の症例の調査・研究の推進および症例の統一的な見解の一助となることを目指している。

現場で診断する医師が, 法医や病理の医師と議論・検討する際に用いられれば幸いと考えている。ただし, 現段階では個々の医師の診断や鑑定を拘束するものではない。

SIDSは死亡例の剖検診断が原則であるところから, この手引きは基本的には病理診断を中心として記載されている。

なお, 本改訂版は「乳幼児突然死症例・診断の手引き」(2001年出版)¹⁾を改訂したものであり, その改訂の要点は, 次の2点である。

1. SIDSの診断には剖検が必須であり, 剖検を行わないものを「SIDS」または「SIDSの疑い」と診断してはならない。
2. SIDSの発症年齢を原則として1歳未満とする。

以上の改訂の理由は, 本文中で述べる。また, 本改訂にともない, 乳幼児突然死の死因分類も変更となる。

なお, SIDSの日本語訳についての本委員会の見解は, 「C. 3. 疾患名」の項で述べる。

A. SIDSの診断上の定義

平成16年度の厚生労働省の研究班では「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」と定義している²⁾。本委員会でもこの定義に基づき分類案を改訂した。

SIDSの診断には, 病歴・死亡状況調査(death scene investigation ; DSI)と剖検が必須であり, 死因に重大な影響を及ぼす疾患, 病態, 外因等を厳しく鑑別診断してなされるべきである。

2001年版の「診断の手引き」では, SIDSの発症年齢を「2歳未満」と定義したが, 年齢の定義を原則として「1歳未満」と改訂する。1歳を過ぎていても, 年齢以外の臨床所見や剖検所見よりSIDSと診断されうる症例は存在するものの, その診断は慎重であるべきである。また, わが国での年齢の定義を原則として1歳未満とすることは欧米の年齢的な定義と合致する³⁾。

B. 乳幼児突然死の分類指針

2001年版の「診断の手引き」では, 剖検率が低いわが国の現状を考慮して暫定的に剖検非施行例に対しても「SIDSの疑い」と診断する分類を設けた。しかし, 本改訂では, 剖検なしで「SIDS」や「SIDSの疑い」と診断すべきではないと考える。また, 剖検率が低いわが国の現状に対しては, 臨床医をはじめとする関係者への啓発を行うことにより, 剖検率の改善に努めることが必要である。

乳幼児の突然死の診断においては, 必ずSIDSを念頭におくべきではあるが, ほかに突然死を引き起こしうる病態が多数知られており, その可能性も考え診断することが重要である。また, SIDSは, 他の内因および外因の死因と鑑別されてはじめて得られる診断名であり, それを診断するためには剖検は必須である。临床上ならびに剖検上, 乳幼児の突然死の診断は, 表1の疾患・病態を鑑別して行う。

基礎疾患が存在する場合の突然死については, その疾患が突然に死亡する可能性が非常に高い場合(染色体異常・奇形症候群, 脳性麻痺の重症例など)には, SIDSと診断しない。しかし, その基礎疾患が突然死を起こす可能性がないかきわめて低いと考えられる場合には, SIDSの可能性も考慮する。

1. 乳幼児突然死の分類(死因および死亡の種類の分類: 表2)

I. 乳幼児突然死症候群(SIDS)

- I a. 典型的SIDS
- I b. 非典型的SIDS

表 1 SIDS との鑑別が必要な疾患・病態

1. 全身性疾患：感染症（敗血症など）、DIC、先天性代謝異常症（脂肪酸代謝異常症など）、脱水症
2. 中枢神経系：重篤な奇形、髄膜炎、脳炎、動静脈奇形、神経筋疾患、外傷
3. 心疾患系：重篤な奇形、心筋炎、冠動脈病変（川崎病など）、心内膜線維弾性症、心筋症、横紋筋腫、不整脈（QT 延長症候群など）
4. 呼吸器系：肺炎、高度の細気管支炎（RS ウイルスなどによる）、肺高血圧症、気管支喘息、頸部腫瘍（上気道閉塞）
5. 消化器系：巨細胞性肝炎、腸炎（脱水や電解質異常を伴う）、消化管穿孔、腹膜炎
6. 造血器系：白血病などの造血器腫瘍、血球貪食症候群
7. 外因：外傷、事故、窒息、溺水、うつ熱、凍死、虐待、殺人、傷害致死、中毒など

表 2 乳幼児突然死の分類指針

分 類 (原則として 12 か月未満の乳 幼児の突然死に対する分類)	臨床医学情報	死亡状況調査 (death scene investigation ; DSI)	解剖検査所見
I. 乳幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome ; SIDS) I a. 典型的 SIDS I b. 非典型的 SIDS	到着時心肺停止状態 (cardiopulmonary arrest on ar- rival ; CPAOA) で、以下の病死や外因死 (分類 II と III) が否定できるもの。 I a. 生後の成長発達が正常。同胞や同じ環境で養育 されている乳幼児に同様の死亡例がない。 I b. 原則として生後 12 か月未満の死亡 (生後 12 か月 を超えた乳幼児の死亡においては、他の原因が 否定されたときのみ適用する)。同胞や同じ環境 で養育されている乳幼児に同様の死亡はあるが 乳幼児殺や遺伝的疾患がない。早産など周産期 になんらかの異常があったものの、死亡したと きにはその問題が完全に解決されている。	死亡状況をさまざまに検討し ても死亡が説明できない。 安全な睡眠環境にあり、事故 による死亡の証拠がない	脳を含む全身の詳細な解剖が 必須である。 I a. 解剖で異常を認めない か、生命に危機を及ぼ す肉眼的所見を認めな い。ただし、軽微な奇 形 (多指症や副脾など) や治療した治療痕など は問題にしない。 軽微な肉眼的または組 織学的病理所見を数個 は認めるものの、死因 とは断定できない場合。 I b. 無視はできないものの 死因とは断定できない 病変 (限局的な気管支 炎、心房中隔欠損症な ど) が認められる。
II. 既知の疾患による病死 診断された疾病の病態が突然 死の死因として十分に説明可 能なもの	突然死を起こしやすい疾患としては、「表 1. SIDS と の鑑別が必要な疾患・病態」を参照のこと。		急死を説明しうる基礎疾患が 証明できる。
III. 外因死 外因による急死としては、外 傷、事故、窒息、溺水、うつ 熱、凍死、虐待、殺人、傷害 致死、中毒など	外表所見・X 線・他の検査所見から、明らかな窒息所 見、外傷などに合致する所見がある。「E. 外因死との鑑 別」の項を参照。	明確な DSI 結果に基づいて、 突然死が事故や殺人などに よる外因で説明できる。 うつぶせ寝で死亡が発見さ れても安易には窒息とは判断し ない。	剖検においても外因の根拠が 示される。
IV. 分類不能の乳幼児突然死 臨床と剖検所見のいずれから も確定診断に至らず、病死 (SIDS を含む) と外因死との 鑑別ができないもの IV a. 剖検されているもの IV b. 剖検されていないもの	死因が臨床経過や DSI (死亡状況調査) から明確でない もの	外因の関与が疑われるが、そ れが死因と断定できないもの	IVa型 DSI や剖検を含む様々 な検討を行っても、病 死と外因死の鑑別が できないもの IVb型 剖検が実施されてお らず臨床経過や DSI からも死因を推定で きないもの

- Ⅱ. 既知の疾患による病死
- Ⅲ. 外因死
- Ⅳ. 分類不能の乳幼児突然死
 - Ⅳ a. 剖検施行症例
 - Ⅳ b. 剖検非施行症例

2. 分類の説明

Ⅰ. 乳幼児突然死症候群(SIDS)

原則として1歳未満の児の予期しない突然死であって、頭部を含む全身の剖検による詳細な検討によっても突然死を説明できる所見を特定し得なかった例である。ただし、死因には直接なりえず、また、間接的にも強く影響を与えたとは考えられない病変は、剖検所見に加えてもよい。

医療機関到着時に心肺停止状態で、臨床的情報より明らかな病死(本分類のⅡ型)や外因死(Ⅲ型)が否定され、DSIでその死亡原因が説明できず、かつ、安全な睡眠環境にあり事故による死亡とは考えにくい場合である。この分類の中で、典型的なSIDSをⅠa型とし、それ以外の非典型的SIDSをⅠb型とする。

Ⅰa型(典型的SIDS)とは、成長発達が正常、かつ、同胞や同じ環境で養育されている乳幼児に同様の死亡がない症例であり、生後21日以上9か月未満の死亡例が多数を占める。剖検所見においても、異常を認めないことが大原則であるが、軽微な奇形(多指症や副脾など)や治癒した治療痕などは問題にしない。

Ⅰb型(非典型的SIDS)とは、次のような症例を言う。すなわち、同胞や同じ環境で養育されている児に同様の死亡はあるが、乳幼児殺や遺伝的疾患が証明されない。早産など周産期になんらかの異常があったものの死亡したときにはその問題が完全に解決されているもの。剖検所見としては、無視はできないものの死因とは断定できない病変(限局的な気管支炎・肺出血・浮腫、心房中隔欠損症・心肥大など)が認められる。DSIにおいては、死亡にはつながらない異常が存在するときなど。

死亡診断書(死体検案書)上の死因は「乳幼児突然死症候群」とし、死因の種類は「病死」とする。

Ⅱ. 既知の疾患による病死

客観的な所見(症状・所見、臨床経過、剖検など)から直接死にいたるような特定の疾患が認められ、それにより突然死が証明できる症例。剖検の有無は問わ

ない。

死亡診断書(死体検案書)上の死因は、それぞれの疾患名(肺炎、心筋炎など)を使用する(表1)。

Ⅲ. 外因死

客観的な所見(症状、臨床経過、死体検案、剖検など)や、明確なDSI結果に基づいて、突然死が事故や他殺などによる外因によって説明できる症例である。外傷、窒息、溺水、脱水症(疾患に続発したものを除く)、低体温症、虐待などを含む。剖検の有無は問わない。

死亡診断書(死体検案書)上の死因は、それぞれの傷病名(頭部外傷、溺死など)を使用する。

Ⅳ. 分類不能の乳幼児突然死

臨床経過、DSI、剖検所見から外因死とも病死とも判定できない症例をⅣa型とし、剖検が実施されておらず臨床経過やDSIからも死因を推定できない症例をⅣb型と分類する。

従来剖検を行わずに「SIDS」もしくは「SIDSの疑い」と診断していた症例は、本分類ではⅣb型となる。しかし、乳幼児の突然死で、その死因が臨床経過やDSIから明確でない場合は、剖検を行って診断することが原則であるため、剖検をすることなしに安易にⅣb型に分類することは極力避ける。諸般の事情によって剖検をなしえない症例で、死因が明確でないものはこの分類が適用されるが、このような症例を減少させるための努力が今後必要である。

死亡診断書(死体検案書)上の死因は、「原因不明の乳幼児突然死」とし、死因の種類は、「不詳の死」とする。

C. 診断にかかわる疫学・病態・疾患名

1. 疫 学

SIDSは生後2～3か月に発症のピークがあり、生後1か月未満および6か月以降には発症が少ない。わが国の発症頻度は出生1,000に対し約0.2～0.3であり、約4,000人に1人程度となる。

従来、SIDSリスク因子として、妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつ伏せ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を上げている⁴⁾。

新生児期早期にも突然死の発症は見られる^{5, 6)}。生

後1週間以内の早期新生児期の症例でも定義をみたす場合はSIDSと診断されるが、この時期には先天異常、周産期異常などが関与している可能性もあり、死亡原因の診断は慎重にする必要がある^{7,8)}。

生後1年以降の幼児急死例におけるSIDSの診断には慎重であるべきである。1歳を過ぎていても年齢以外の臨床所見や剖検所見で死因となる異常が見出せない場合は、SIDSと診断されるが、1歳を過ぎるとSIDSの発症頻度は稀であり、病態が異なる可能性も考慮して慎重に対応する必要がある。

2. 病 態

原因に関しては、病理学的所見から発症前の慢性低酸素症の存在が示唆されたことから、睡眠中に無呼吸を繰り返すことが慢性低酸素症の原因ではないかと考えられ^{9,10)}、さらに近年では、病理組織学的には脳幹部神経伝達物質の異常¹¹⁻¹⁵⁾、呼吸生理学的には睡眠に随伴する覚醒反応の低下を含めた脳機能異常¹⁶⁾、循環系調節異常¹⁷⁾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向けた研究がなされている。

3. 疾患名

英語のinfantは一般には新生児から幼児まで含む広い意味で用いられる¹⁸⁾。これを受けてわが国でも、Sudden Infant Death Syndrome；SIDSを「乳幼児突然死症候群」として訳してきた。近年、欧米でSIDSが1歳未満と定義されたことに準じて、平成17年度厚生労働省のSIDSガイドラインでは、SIDSは「原則として1歳未満」と定義されたが、日本語の疾患名はこれまでの経緯を考慮し、「乳児突然死症候群」ではなく「乳幼児突然死症候群」とされている²⁾。そのため本診断の手引きにおいても、SIDSは「乳幼児突然死症候群」とする。

D. 乳幼児突然死症例に見られる 病理所見の解釈と鑑別診断

1. 一般的な事項・所見

1歳未満の乳幼児突然死の死因の検討においては、乳幼児の発達段階にみられる正常所見を病変と誤らないようにすることが不可欠である。異常所見と断定する前に成書や文献の調査に加えて経験者へのコンサルテーションが望ましい^{19,20,21)}。

既知の疾患による病死に関しては、表1の通りである。それらの病理学的所見の詳細については、成書を参照すべきである。この手引きではSIDSの定型的病像およびSIDSとの鑑別上問題となる疾患・病変につき、以下に記載する。

a) 外表所見

死斑を、皮下出血などに見誤らないようにする。死亡時の体位とともに考慮する。口腔・鼻腔では、少量の血液・粘液・泡沫液が見られることがある。口唇や指先のチアノーゼもよく見られる。

b) 臓器所見

点状出血(溢血点)は、胸腺ではしばしば見られる。胸膜や心膜にも見られる。ほとんどの例で血液は流動性である。

胸腺の大きさは、正常大である。重症の感染症や虐待などのストレスが加わると急速に萎縮する。萎縮が見られるときはSIDS以外の原因を考慮すべきである。

肺は、正常の大きさを示し、剖面では、浮腫・うっ血が見られることが多い。しかし、これらの症例の肉眼所見のみで、肺炎を診断するあるいは除外することは不可能である。心臓も肉眼的には異常が認められない。

腹腔内臓器には、肉眼的に異常は認められない。リンパ節は、生理的な発達の過程として、乳児期後半例では目立つことも多い。回腸粘膜でパイエル板や大腸でも多数のリンパ装置が目立つことがある。

2. 脳神経病変

SIDS症例では、死因となるほどの神経病理学的異常所見は認められない。しかし、軽微な所見でも全身性の疾患が疑われ、死因追究の手がかりとなることがある。また、典型的SIDS症例にも、しばしば認められる病的所見がある。これらはSIDSを診断する根拠ではないが、比較的高頻度に認められる所見である。

a) SIDSにしばしば見られる所見

①軽度のうっ血・出血

SIDS症例では、蘇生を受けている影響などで、ごく軽度のうっ血や出血を伴うことがある。また、新生児症例ではくも膜下出血などを伴っていることがある。このような症例では、外因死を慎重に否定することが必要である。SIDSと診断された症例で認められた出血部位としては、くも膜下が最も多い。

②脳幹被蓋部のアストロサイトの増加

脳幹被蓋部にアストロサイトの反応性増加がしばしば見られる。SIDS 症例のグリオーシスは脳幹全体で認められるのではなく、局在性であるのが特徴と考えられる。したがって、脳幹全体のアストロサイトの数を比較すると、有意差がないことがある。有意差の認められる神経核は中脳中心灰白質、橋・延髄網様体、迷走神経背側核、孤束核などである。

③髄鞘形成の遅延

SIDS 症例では、脳幹・小脳の髄鞘形成が遅延しているという報告がある²²⁾。

④限局性の皮質下白質軟化(図 1A・B)

SIDS 症例の大脳白質では、局在性の皮質下白質軟化と反応性アストロサイト増加が有意に高頻度に見られる。皮質下白質軟化は前頭葉の深い脳溝の底に、肉眼的には透明な限局性病変として認められる。顕微鏡的には、基質が疎となり、軽度のアストロサイトの反応が認められる¹⁰⁾。

⑤限局性の脳形成異常

大脳に微細な形成異常を認めることがある。もっとも高頻度に認められるのが *leptomeningeal glioneuronal heterotopia* (LGH) である²³⁾ (図 2)。LGH は、視索と扁桃核が含まれるレベルの大脳の基底部にしばしばみられ、脳軟膜内に神経組織が迷入した像として認められる。これらは脳形成期の破壊性病変によってもたらされたと考えられるが、奇形症候群にもよく認められる所見であることより、他臓器の小形成異常を詳しく検索する必要がある。

また、脳幹部では弓状核の低形成が指摘されている。橋から延髄の腹側にかけて存在する神経群が SIDS 症例では低形成であったり認められないことがある²⁴⁾。

⑥小脳外顆粒層の遺残

小脳外顆粒細胞は発達とともに消退してしまうが、SIDS 症例では小脳外顆粒細胞が対照症例に比べ長く残存する場合がある。これは、小脳の発達遅滞の所見と考えられる。

b) SIDS と鑑別を要する疾患・所見

①被虐待児との鑑別

SIDS と鑑別される疾患に被虐待児が挙げられる。被虐待児では、頭蓋内にも異常所見が認められる場合があり、重要な鑑別点である。病変が単一で小さい場合には、SIDS との鑑別で大事なことは、臨床情報、状況証拠であり、他臓器や外表の異常所見である。

・頭蓋内出血：被虐待児では、硬膜下血腫、くも膜下出血および限局性皮質・皮質下出血が前頭葉、後頭葉あるいは側頭葉の極部に起こりやすい。急性出血の中あるいは周辺に、陳旧性のヘモジデリン沈着があると、時間経過の異なる出血であり、反復性の損傷と考えられる。両側性の慢性硬膜下出血でも時間経過が異なることがあり、被虐待が疑われる。随伴所見として、皮下血腫や頭蓋骨骨折を伴うこともある。皮質点状出血など、脳実質の微小出血を認めることもある。このような症例には挫傷(contusion)を伴う。

・Shaken baby syndrome では shearing injury に伴う所見として diffuse axonal injury が認められる。これは肉眼所見や H.E. 染色では確認が困難であるが、アミロイド前駆体物質(s-amyloid precursor protein)の免疫組織化学染色で軸索変性が診断できるとの報告がある²⁵⁾。SIDS のほとんどは陰性であるが、ごくまれに陽性の症例が存在するといわれる。

②脳症との鑑別

び慢性に脳腫脹が認められる場合、脳症や外傷性脳腫脹などと鑑別する必要がある。

Rye 症候群やインフルエンザ等による脳症との鑑別では、アストロサイトの染色(glial fibrillary acidic protein ; GFAP の免疫組織化学染色)が有用なことが多い²⁶⁾。脳症の場合、アストロサイトは通常の線維状構造が破壊され、clasmatodendrosis と呼ばれる特有の顆粒状の構造を示す(図 3A・B)。典型的な SIDS 症例では、clasmatodendrosis の所見は認められない。

3. 呼吸器病変

急性気管支肺炎は、その死因への関与に関して、個々の事例において十分な検討が必要である。検鏡した多数の組織標本において少数の炎症細胞浸潤が認められるが、周囲の肺胞にあまり炎症が波及していない症例は SIDS に含める。高度な症例、すなわち、検鏡した多数の標本に多数の病巣が認められ、なおかつ周囲の肺胞にも炎症が広く波及している症例は、急性気管支肺炎で死亡したと考えてよい。

1 歳までの児はしばしば急性気管支・細気管支炎に罹患し、多くの例は数日のうちに治癒するが、時には呼吸切迫などの症状を伴ってくる。実際に死因となる症例は少数と考えられるが、高度になれば死因になる可能性がある。組織学的には炎症細胞浸潤と浮腫によ

る壁の肥厚が認められ、気道内には変性壊死に陥った細胞や粘液が認められる。

気管支・細気管支炎が死因と診断するためには、両肺から多数の切片を切り出す必要がある。病変の広がりを目眼的・組織学的に慎重に判断して対処することが必要である。軽度の気管支・細気管支炎を伴う症例は、SIDS (I b 型) と考えるべきである (図 4A・B)。

1 歳までの児の細気管支炎はウイルス性が多く、特に respiratory syncytial (RS) virus の感染が多いといわれる。その他 influenza virus や adenovirus などの感染によるものがあり、封入体の有無や免疫組織化学などウイルスに対する検索を行う必要がある²⁷⁾。

間質性肺炎は、肺の肺泡隔壁、血管気管支周囲の結合組織、小葉間結合組織などの間質に炎症の主座が認められる疾患である (図 5)。乳幼児急死例で真の間質性肺炎が見られることは極めてまれである。一般に、乳児の肺は、隔壁が厚く見える傾向がある (剖検方法参照)。間質性肺炎などと区別されねばならない。間質性肺炎の病理学的記載については成書を参照されたい²⁸⁾。

乳幼児にはときに気管支・細気管支周囲によく発達した傍気管支粘膜関連リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue ; BALT) が認められるので、これと気管支炎の鑑別は慎重に行わなければならない (図 6)²¹⁾。ただし、気管支粘膜上皮自体にリンパ球が多く観察され、強いリンパ濾胞の形成が見られ、かつ末梢気道および肺泡に泡沫状マクロファージの集簇巣が見られた場合には、濾胞性細気管支炎 (follicular bronchiolitis) の可能性があり、免疫不全症候群を背景に持っている可能性を考慮する必要がある²⁹⁾。

胸膜近くの肺泡壁に巣状にリンパ球が軽度浸潤しているように見られる所見がときに観察されるが、胸膜下にもリンパ装置が認められることがあり、リンパ装置と胸膜炎を慎重に鑑別する必要がある。

肺水腫は SIDS 症例にもしばしばみられるが、複数の標本上に見られても、斑状、散在性である。肺のうっ血や肺泡内出血は水腫とともに急性循環不全の所見として、あるいは蘇生処置の結果としてしばしば観察される。肺出血は、よほど強いものでない限り、死因につながらないと考えられる。病変の肉眼的、組織学的広がり、強さの検討が大切である。肺泡内にマクロファージの集簇もしばしば見られ、ヘモジデリン貪食細胞も見られるが、周産期の出血の名残の可能性などが考えられ、病的意義は少ないものと推察される。し

かし、心不全の可能性を否定するため心臓の十分な検索が必要である。

時に無気肺と過膨脹が境界明瞭に境されて見られることがあるが、これも突然死の原因とはならない (図 7)。

血管内や肺泡内に細胞反応を伴わない細菌塊が観察されても死後の細菌増殖であって病的意義はない。

新生児の剖検例において、肺泡内に羊水分が観察されることがあるが、羊水分が大量に認められる例を除き重大な病的意義はないものと考えられる (図 8)。

4. 心血管系の病変

心臓の計測所見と正常値との比較検討が必要であり、肥大や大動脈縮窄症を見落とさないようにする。心内膜線維弾性症も見落とされやすく、内膜の弾性線維染色による評価がしばしば必要になる。

心筋炎では、明らかな細胞浸潤と心筋細胞の変性・壊死を確認する必要がある³⁰⁾。

全身感染症が疑われ、心筋間質に少数の好中球からなる巣状の細胞浸潤が見られるときは、肝臓や脾臓などの所見も考慮した上で、敗血症の可能性も考える。

卵円孔開存、心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存などの心奇形が観察されていても、血行動態に大きな変化が生じていることを示す所見が見られなければ、死因としない。これらの所見を副所見として加えてもよい。欠損孔が完全な閉鎖状態であれば、SIDS と診断されても、I b 型とする。

5. その他の病変

生後数か月までの症例では、通常、肝組織に髄外造血を認める。SIDS で増加しているという報告があるが、顕著なものではない。著しい場合には、骨髄抑制や貧血等の状態を考えるべきである。肝炎などと誤診してはならないが、まれには、白血病細胞の肝浸潤が認められることもあり、専門家へのコンサルトを含め慎重な診断が必要なこともある。

乳幼児突然死の 10～20 % に強い肝細胞の脂肪変性が見られる。SIDS を含む乳幼児剖検例の肝細胞の脂肪変性については、必ず脂肪染色を施した上で判断する。H.E. 染色で見られる空胞はかならずしも脂肪滴でないこともある。大脂肪滴脂肪化、微小脂肪滴脂肪化、両者の混在かの判定が必要である。特に、Reye 症候群に見られる微小脂肪滴は肝細胞に核の偏在化も認め