

い。5年前から引き続き情報源として有用であるとの結果が出ているテレビを使ったり、現在多くの人が使用しているネットを使ったりして、父・母両方、ひいては子どもに直接関係のない人々にも啓発できる方法が望まれる。

5年前と同様、「知っている」と答えた方の中でも SIDS が乳児の死亡原因の第3位である事や好発年齢が生後2ヶ月から6ヶ月である事について知っていたのは「SIDS」という言葉を知っている」と答えた方の中でも半分以下であった。正しい詳細な知識がなく、「名前だけ知っている」ご両親が多く存在すると思われる。危険因子では「うつぶせ」を知っていると答えた方は7割に上り、前回の8割に比べやや低下しているものの「うつぶせ」が SIDS の危険因子として一般知識に定着している事が判明した。しかし、他方、「喫煙」を危険因子として認識しているご両親は半数鶴を下回り、「非母乳保育」を危険因子として認識している御両親は13.4%と特に少なかった。このように、「うつぶせ」以外の危険因子については認識度が低く、これからの啓発を考えて行かなければならない。

最後の蘇生について問いには「赤ちゃんの蘇生についての話を聞いた、または読んだ事がある」と答えた人は全体の1/4程度であり、5年前とほぼ同じ率であった。自由記載の中に「発見した時の対処法が知りたい」という意見があり、前回も述べたことであるが SIDS を啓発するにあたって蘇生法を併せて知らしめるのも良いのではないかと考えた。

#### 【参考文献】

1) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン. 子ども家庭総合研究事業「乳幼児突然死症候群

(SIDS) の診断のためのガイドラインの作成およびその予防と発症率軽減に関する研究」平成14年度～16年度総合研究報告書.

2005年3月、23-26

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

3) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死症候群の発症と予防に対する普及啓発に関する研究～医学生・初期研修医における乳幼児突然死症候群の認知度～. 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「乳幼児突然死症候群 (SIDS) における病態解明と臨床的対応および予防法開発とその普及啓発に関する研究」平成20年度～22年度総合研究報告書. 2011年3月、144-149

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明  
および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」

分担研究報告書

「乳幼児突然死症候群・乳幼児突発性危急事態の予防法に関する研究」

乳幼児突発性危急事態の実態調査

研究分担者：中川 聡（国立成育医療研究センター病院 手術・集中治療部）

研究協力者：上田理誉、野村 理、前川貴伸（国立成育医療研究センター病院 総合診療部）

乳幼児突発性危急事態（apparent life threatening events; ALTE）の臨床像を明らかにするために、2002年から2011年までの期間に、国立成育医療研究センター病院救急センターでALTEの診断を得た患者に対して、診療録を用いた後方視的検討を行った。検討項目は、週齢、ALTE発症に気づかれた症状とタイミング、イベントの反復の有無、退院時診断、6か月後の転帰などである。検討期間中にALTEと診断された症例は112例だった。発症時の週齢の中央値は7週だった。症状としては、顔面蒼白が最も多かった（79%）。症状に気づかれたタイミングとしては、授乳中や授乳直後と啼泣時を合わせると、全体の半数近くとなった。全体の17%でALTE症状を反復し、初発のALTEから1か月以上の遠隔期に症状を反復したものが5例あった。追跡中に1例が死亡した。本研究で得られたALTEの臨床像は、他国からの報告と類似点が多く、ALTEという病像に対する認識は、わが国でも他国と同じように捉えられていると考えられる。

A. 研究目的

乳幼児突発性危急事態（apparent life threatening events; ALTE）は、米国 National Institute of Health により「児が死亡するのではないかと観察者に思わしめるような無呼吸、チアノーゼ、顔面蒼白、筋緊張低下、窒息などのエピソード」として提唱されている（1）。生命予後の良好な病態であるとの認識が一般的である一方で、一部の患者にてんかんや精神発達遅滞を合併することが指摘されるなど、ALTEの予後に関しては、不明な点が多い。このALTE

の臨床像を明らかにするために、国立成育医療研究センター病院で管理をした症例を検討した。

B. 研究方法

対象は、2002年3月から2011年12月までに当院救急センターを受診して、ALTEと診断された症例。方法は、診療録を用いた後方視的検討。週齢、ALTE発症に気づかれた症状とタイミング、イベントの反復の有無、退院時診断、6か月後の転帰などに関して、検討を行った。

### C. 研究結果

結果の一部は、昨年報告書で報告をした。昨年報告できなかったことを中心に、下記に結果を述べる。

対象期間中に ALTE と診断された症例は 112 例（男 55：女 57）であった。

1. 発症時の週齢： 0 から 49 週で、平均は 9.8 週、中央値は 7 週であった。
2. ALTE の症状： 顔面蒼白 89 例(79%)、筋緊張低下 48 例 (43%)、呼吸障害 36 例(32%)、全身性チアノーゼ 29 例(26%) の順に多かった。
3. ALTE に気づかれたタイミング： 授乳中や授乳後 30 分以内 38 例 (34%)、睡眠時 25 例(22%)、嘔吐後 18 例(16%)、啼泣時 17 例 (15%) であった。
4. 入院した症例数： 103 例 (92%)。
5. 退院時診断： 胃食道逆流 30 例(27%)、気道感染 15 例 (13%)、無呼吸発作 14 例 (13%) が多かった。退院時に診断がつかず、原因が不明だった症例が 15 例 (13%) あった。
6. 症状を反復した症例： 19 症例(17%) で症状を反復した。うち 16 症例は、ALTE にて入院中に症状を反復した。3 症例は、ALTE での入院中には症状の反復がなかったが、退院後に症状を反復した。5 例は、初回の ALTE のエピソードから 1 か月を経た遠隔期にも症状を反復した。
7. 6 か月後の転帰： 112 例中、6 か月後の転帰が追跡できた症例は 70 例だった。70 例中 1 例が死亡した。69 例は生存が確認できた。死亡した 1 例は、ALTE での入院中に症状を反復した症例であるが、その後、症状が消失し、外来での

観察へと移行した。退院 1 か月後に心肺停止で当院に搬送されたが、蘇生に反応せず死亡した。

### D. 考察

本研究は、ALTE に対して 100 例以上の乳児を対象とした臨床研究で、アジア圏でも最大規模の検討の一つである。

ALTE に気づかれたタイミングとしては、授乳中・授乳直後あるいは啼泣時が、全体の 49% を占めた。これらは、乳児が覚醒しているとき（あるいはその前後で）に、症状を呈したことになる。ALTE との相同性が議論される乳幼児突然死症候群（sudden infant death syndrome; SIDS）は、一般的に睡眠中に発症されるとされる。したがって、ALTE の中に SIDS との相同性を検討しうる症例は存在しうるものの、ALTE 全体からみると SIDS との相同性は小さいことが理解できる。

また、全体の 2 割近くの症例で、症状を反復することが分かった。さらに、今回検討した症例中、1 例が退院後、死亡した。ALTE 患者では 1% 程度の死亡が、他からも報告されている (2)。

ALTE は兆候であり、その原因の検索をしなければいけない。海外からの報告では、胃食道逆流が最も多い原因診断として挙げられている (2) が、本研究でも同様となった。また、気道感染症も海外からの報告同様、多い診断名だった。

本研究では、長期的に精神発達遅延やてんかんなどの神経系の診断に至った症例の数などに関しては、追跡できていない。今後、ALTE 患者での神経学的な予後や、生命予後に関する詳細な検討が必要である。

また、これらを予知する因子があるのかどうかについても、今後の検討課題である。

#### E. 結論

ALTE で入院した乳児の退院時診断としては、胃食道逆流や気道感染症が多かった。ALTE 症例の 2 割近くが、症状を反復した。経過追跡の過程で、死亡症例を 1 例経験した。

#### 参考文献

1. National Institute of Health. NIH Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. Pediatrics 1987; 79:292-99.
2. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants, a systematic review. Arch Dis Child 2004; 89:1043-48.

#### F. 研究発表

1. 上田理誉、野村 理、前川貴伸、中川 聡、他. 当院における乳幼児突発性危急状態 (ALTE)101 例の臨床像の解析. 第 115 回日本小児科学会学術集会. 福岡市、2012 年 4 月 22 日.
2. 上田理誉、野村 理、前川貴伸、中川 聡、他. 乳幼児突発性緊急事態 (ALTE) 反復および重症化の危険因子について. 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 福岡市、2013 年 3 月 2 日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明  
および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」

分担研究報告書

乳幼児突然死症候群における病態解明に関する睡眠呼吸生理学的研究

研究分担者： 加藤稲子（埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター）  
高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科）

乳幼児突然死症候群の病態について、病理組織学的所見から睡眠中の覚醒反応との関連が示唆されており、SIDS 症例における覚醒反応異常の原因として自律神経系調節の異常が考えられている。今回、SIDS 発症のリスク因子と考えられている喫煙について、喫煙環境下で出生養育されている乳児と非喫煙の環境下にある乳児において、心拍スペクトル解析を用いて自律神経系調節について検討した。また、これまでに SIDS 症例で認められた自律神経系調節異常との比較を行いリスク因子と SIDS 発症について検討した。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群の病態としては、組織学的所見から脳幹部グリオーシスなどが報告されており、特に脳幹部の呼吸循環調節中枢における神経伝達物質に関与する神経細胞の未熟性、受容体およびトランスポータの異常などを示唆する所見が認められている。これらの所見から、睡眠中の覚醒反応の発現が SIDS 発症に関与する可能性が示唆されている。

また、SIDS 症例において、SIDS 発症前のポリグラフ検査から、自律神経系調節の異常が報告されており、覚醒反応の発現異常の因子として注目されている。

B. 研究方法

ブリュッセル自由大学附属小児病院との共同研究にて、同病院にてポリグラフ検査を受けた乳児のポリグラフデータから、

母親が喫煙の環境下で養育されている乳児のデータと非喫煙の環境下で養育されている乳児のデータを抽出し、心拍変動解をおこなった。周期性変動は高速フーリエ変換を用いて、非周期性変動は Detrended Fluctuation Analysis を用いて、終夜ポリグラフデータから抽出した心拍数について検討した。データは性別、在胎週数、検査時の月齢を一致させて抽出した。

また、この結果をこれまでに解析した SIDS 症例での自律神経系調節の特徴と比較検討を行った。

C. 研究結果

ポリグラフデータの解析が可能であったのは喫煙例 16 例、非喫煙 16 例であった。両群ともに男児 7 例、女児 9 例で、在胎週数、検査時の生後週数には有意差を認めなかった。ポリグラフデータの平均記録時間

は喫煙群で 530.4 分、非喫煙群で 528.3 分、その他の睡眠中の各パラメータにも有意差は認めなかった (表 1)。喫煙群での母親の平均喫煙本数は 15.8 本/日であった。

心拍変動解析では、N-N 間隔 (正常の R-R 間隔) の平均値および N-N 間隔の標準偏差には有意差を認めなかった。また、心拍数の非線形解析 (Detrended Fluctuation Amnalysis) では、短期的および長期的な心拍変動の特性を表す DFA  $\alpha$  1 および DFA  $\alpha$  2 ともに有意差を認めなかった (表 2)。

#### D. 考察

心拍変動の非線形解析において、DFA  $\alpha$  1 は自律神経系や呼吸の影響による心拍変動の特性を表しており、DFA  $\alpha$  2 は体液性調節や体液移動、体温などのゆっくりした調節系の影響による心拍変動の特性を表していると考えられている。

今回、母親の喫煙が出生した乳児の自律神経系調節に及ぼす影響について検討したが、有意な差は認められなかった。

これまでの検討で、SIDS 症例において SIDS 発症以前のポリグラフデータの解析から、SIDS 発症例では DFA  $\alpha$  1 が有意に減少していた。DFA  $\alpha$  1 の減少は成人における心筋梗塞後の予後指標あるいは心臓突然死の予測因子として注目されており、SIDS 発症の予測因子となる可能性が示唆される。

今回、喫煙環境下の乳児と非喫煙の環境下の乳児で心拍変動解析を行ったが、SIDS 症例で認めたような心拍変動の特性は認められなかった。喫煙と SIDS 発症には自律神経系以外の因子が関与する可能性も示唆されるが、喫煙と SIDS 発症の因果関係に

ついては、母親の喫煙の量あるいは期間により検討するなど、今後のさらなる検討が必要と思われた。

#### E. 結論

SIDS リスク因子である母親の喫煙と児の自律神経系調節について検討を行った。今回の心拍変動解析では有意な差は認められなかったが、今後は喫煙の程度などを考慮したさらなる検討が必要と思われた。

#### F. 研究発表

1. 加藤稲子、他 母親の喫煙と非喫煙による児の心拍変動解析. 国際小児睡眠学会 2012 Dec. 5-7, UK

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

表 1 対象症例

Mean + SD	Smoking	Non-smoking	P	
<b>Number of Infants</b>	<b>16</b>	<b>16</b>		
<b>Gender (F / M)</b>	<b>9 / 7</b>	<b>9 / 7</b>		
<b>Gestational age (wks)</b>	<b>39.7 ± 1.3</b>	<b>38.7 ± 0.9</b>	<b>NS</b>	
<b>Postnatal Age (wks)</b>	<b>15.9 ± 6.4</b>	<b>13.5 ± 3.0</b>	<b>NS</b>	
<b>Sleep Duration (min.)</b>	<b>Total Sleep</b>	<b>416.3 ± 98.9</b>	<b>409.2 ± 46.0</b>	<b>NS</b>
	<b>Active Sleep</b>	<b>217.8 ± 56.7</b>	<b>223.0 ± 24.2</b>	<b>NS</b>
	<b>Quiet Sleep</b>	<b>198.5 ± 53.5</b>	<b>186.1 ± 27.3</b>	<b>NS</b>
<b>Sleep Stage (%)</b>	<b>Active Sleep</b>	<b>52.3 ± 5.5</b>	<b>54.5 ± 2.9</b>	<b>NS</b>
	<b>Quiet Sleep</b>	<b>47.7 ± 5.5</b>	<b>45.1 ± 2.9</b>	<b>NS</b>
<b>Recording Time (min.)</b>	<b>530.4 ± 93.3</b>	<b>528.3 ± 20.4</b>	<b>NS</b>	
<b>Sleep Efficiency (%)</b>	<b>78.7 ± 12.4</b>	<b>77.3 ± 7.2</b>	<b>NS</b>	
<b>No. of cigarettes (/day)</b>	<b>15.8 ± 6.3</b>	<b>0</b>	<b>.000</b>	

表 2 心拍変動解析

	Smoking	Non-smoking	P
Mean NN (ms)	482.0±26.2	470.8±40.1	NS (0.669)
SDNN (ms)	56.6±15.5	54.6±10.9	NS (0.926)
DFA: α 1	1.0±0.1	1.0±0.1	NS (0.809)
DFA: α 2	1.0±0.1	1.0±0.1	NS (0.184)

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明  
および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」

分担研究報告書

分担研究課題 遺伝的危険因子から考えた SIDS 発症機構の解明

研究分担者：成田正明（三重大学大学院医学系研究科 教授）

研究協力者：大河原剛（三重大学大学院医学系研究科 講師）

研究要旨

SIDS 発症の危険因子としてうつぶせ寝、父母の喫煙、非母乳保育などが報告されているが、遺伝的危険因子は知られていなかった。研究分担者の成田は SIDS の遺伝的危険因子としてセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子多型を発見した(Narita, et al., Pediatrics, 2001)。我々の発見以降、我々の報告を指示する報告が欧米から相次いでいる。これは SIDS 発症に遺伝的危険因子が存在するという事実に他ならない。すなわち SIDS 発症には上述のうつぶせ寝、父母の喫煙、非母乳保育など生後の危険因子が知られているが、胎生期に起因する危険因子も存在することになる。事実、妊娠中の父母の喫煙も危険因子の一つである。本研究では、胎生期に起因する因子として胎内感染に着目した。昨年度は胎生期の poly I:C (polyribocytidilic acid=合成二本鎖 RNA)投与によるウイルス感染モデルでセロトニン神経の分化発生異常を報告した。今年度は胎内ウイルス感染モデルを用いて生後の脳内のセロトニン含量が poly I:C 投与日依存的に変動することを明らかにした。

胎内感染、あるいは妊婦へのワクチン接種は現状では SIDS 発症危険因子とは規定されていないが、今後はその可能性についても検討したい。

A. 研究目的

我が国における SIDS による年間死亡数は、「国民衛生の動向」（厚生省の指標 増刊）によれば平成 9 年には 538 人であったが徐々に減少し平成 19 年には 158 人であったが、20 年には 168 人になっている。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り、SIDS の原因解明は社会的にも喫緊の課題である。

我が国の乳幼児突然死症候群の定義は変遷の後、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、その他、低出生体重、母親が若年齢、子宮内発育障害、なども指摘されてきた<sup>5)</sup>。



図1 SIDS 患者ではセロトニントランスポーターの遺伝子多型の特殊なアリル（長いアリル）を持つ頻度が有意に高かった<sup>6)</sup>

研究分担者の成田らは SIDS の遺伝的危険因子（セロトニ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<sup>6)12)</sup>。即ち、セロトニントランスポーター遺伝子多型の長いアリルは SIDS の遺伝的危険因子であることを発見した（図1）。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きていなかった。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ニ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持者分布の割合は、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<sup>7)</sup>が、研究分担者成田正明は SIDS 患者でも同様の検索を行ない、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<sup>8)9)</sup>）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けることができる点、など意義が大きい。

上述のように SIDS に遺伝的危険因子が存在することに加え、妊娠中の母親の喫煙もまた SIDS 発症の危険性を高めることが知られており、これらのことは SIDS 発症に胎生期に由来する原因が存在することを示唆する<sup>10)</sup>。また SIDS 発症には、呼吸を調節する神経伝達物質セロトニンの異常の関与が知られてきた。神経伝達物質セロトニンは他の神経系よりも早くから発生を開始するが、これらのことは胎生期の様々なイベント（遺伝的因子、妊娠中の喫煙）がセロトニン神経の初期発生を乱して

しまう可能性がある。

今回の研究では胎生期のセロトニン神経の初期発生を乱してしまう要因として“胎生期のウイルス感染”を取り上げ、poly I:C (polyribocytidilic acid=合成二本鎖 RNA) を投与することで確立されているウイルス感染モデル<sup>11)</sup>を用いた解析を行ってみた。

## B. 研究方法

妊娠中の poly I:C の投与による成体ラット海馬セロトニンへの影響を調べた。投与時期の影響を調べるため、様々な妊娠時期及び生後の幼若期、即ち胎仔期（妊娠 5 日目、または 10 日目、または 19 日目）や幼若期（生後 5 日目、または 10 日目）の Wistar 系ラットに、PBS に溶解した 10 mg/kg の poly I:C を注射器で腹腔内に投与した。対照群としては、溶媒である PBS を同量、腹腔内に投与した。妊娠中に poly I:C を投与されたラットは、そのまま妊娠を継続させ生まれた仔ラットが 8 週齢になった時点で実験に用いた。生後に poly I:C を投与されたラットは、8 週齢になった時点で実験に用いた。8 週齢の雄 Wistar 系ラットから海馬を取り出し、HPLC（エイコム HTEC-500）により海馬のセロトニン含量の測定を行った。今回の実験では、妊娠 10 日目のコントロール群では 2 匹の母親ラットを用い、それ以外は各群 3 匹の母親ラットを用いた。雌のラットのセロトニン含量は性周期により増減することが知られているため、今回の実験では雄ラットのみを用いた。

## C. 研究結果

poly I:C の投与時期による成体ラット海

馬セロトニンへの影響を調べるために、妊娠期または幼若期の Wistar 系ラットに poly I:C を投与し、HPLC によって 8 週齢の雄ラット海馬のセロトニン含量を測定した。その結果、妊娠 5 日目に投与した群では、対照群で海馬 1 グラム当たりのセロトニン含量が  $243.6 \pm 23.7$  ng であったのに対して、poly I:C 投与群では  $185.2 \pm 27.4$  ng と統計的に有意な ( $p=0.0000025$ ) セロトニン含量の減少が観察された (図 2a)。また、妊娠 10 日目に投与した群においても、対照群におけるセロトニン含量が  $278.3 \pm 43.8$  ng であったのに対して、poly I:C 投与群では  $223.3 \pm 36.8$  ng と統計的に有意な ( $p=0.0097$ ) セロトニン含量の減少が観察された (図 2b)。同様に、生後 5 日目に投与した群でも、対照群におけるセロトニン含量が  $276.8 \pm 48.0$  ng であったのに対して、poly I:C 投与群では  $236.6 \pm 37.9$  ng と統計的に有意な ( $p=0.023$ ) セロトニン含量の減少が観察された (図 2d)。一方、妊娠 19 日目に投与した群や生後 10 日目に投与した群においては、海馬セロトニン含量の変化が見られなかった (図 2c, e)。

## D. 考察

私たちは SIDS の遺伝的因子を報告してきた<sup>12)</sup>。胎生期のセロトニン神経への影響を調べるため、昨年度までに私たちは胎生期のウイルス感染モデル(polyI:C 投与)でセロトニン初期発生の異常を認めた。polyI:C は polyribocytidilic acid=合成二本鎖 RNA であり、ウイルス感染モデルとして用いられている。私どものこれまでの研究でセロトニン神経の初期発生において、ラットでは胎生 9-10 日目が最も critical であること

を明らかにしてきた。昨年度ラット妊娠 9-10 日目に polyI:C を投与し、胎生 15 日目のセロトニン神経の初期発生をコントロールと比較したところ、polyI:C 投与群、即ち胎内感染モデル群でセロトニン神経細胞数が有意に多かった。この時期の細胞数の「増多」していることはセロトニン神経の初期発生が順調に進んでいるとは到底考えられず、出生後のセロトニン神経の発達がどうなっているか長期的な検討が必要である。SIDS 発症には様々な危険因子が知られているなかで、“胎内感染”は知られていない。今後の研究で“胎内感染”もまた SIDS の危険因子になり得るか検討する必要があると思われる。またウイルス侵入による様々なサイトカイン反応を考慮すると、胎生期の妊婦の予防接種もまた危険因子になり得るか検討が必要である。

本年度、私たちは胎生期のウイルス感染モデルにおいて、生後 50 日の脳セロトニン含量が変動することを見出した。このことは胎生期のウイルス感染が、昨年度認めた胎内での影響だけでなく、生後の脳セロトニン活性にまで影響を及ぼし続けることを示しており、このことは SIDS 発症にセロトニンが関与していることを考え合わせると胎内感染もまた SIDS の発症危険因子となる可能性を示唆している。さらに生後の脳セロトニン値の変動は poly I:C 投与時期、即ち妊娠中のウイルス感染時期に依存して変化する（減少する）ことを見出した。このことは胎内感染がセロトニン神経の成熟に与える影響を調べる上でたいへん参考となる因子である。また E19 や生後 (P10) の poly I:C 投与では P50 での脳セロトニン濃度に影響を与えてはいなかった。P5 投与

では若干の影響はあるものの、妊娠後期や生後では合い今日は少ないと思われるが今後さらに追加の解析が必要である。

実は予備実験で私たちは、polyI:C 投与群、即ち胎内感染モデル群で、polyI:C 投与、即ち感染 4 時間後で胎仔頭部のサイトカイン (IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ) が上昇することを定量的 PCR で見出している。このことはヒト SIDS 児ではセロトニン活性の低下に加え、髄液中のサイトカイン上昇の報告<sup>13)</sup>があることも考え合わせると興味深い。

胎内感染、あるいは妊婦へのワクチン接種は現状では SIDS 発症危険因子と歯規定されていないが、今後その可能性についても検討したい。

現在考えられている SIDS の病態は、「睡眠時の無呼吸からの回復が遅れる、覚醒反応の異常」であり、それゆえ延髄呼吸中枢を調節している神経伝達物質セロトニン系の異常が指摘されてきた。これまでの SIDS 研究ではセロトニン系の異常として、SIDS 患児脳でのセロトニン性シナプスの減少、セロトニン 2A 受容体の延髄での分布異常などがあるが、いずれも間接的なデータに過ぎなかった。5HTT 発現の異常がセロトニン値を変化させ SIDS を発症させるのではないかというセロトニン関与の解明を一步踏み込んだ形で取り組むもうとしている点に学術的特色がある。また SIDS 発症における遺伝的因子はそれまでは否定的であったが、我々の報告及び米国からの追試により遺伝的因子の関与が初めて明らかにされ、それをもとに病態解明を目指すことができる。特に日本人において著明な有意差を認めることは、日本人において SIDS 発

症機序になんらかの vulnerability が存在する可能性がある。なにより、客観的な遺伝的危険因子が明らかになったことで、SIDS 発症阻止、予防法解明にもつながり得る点で意義が大きい。

以上のように SIDS 発症には、うつぶせ寝、暖め過ぎなど生後の因子だけでなく、遺伝的因子も存在する。今回の私たちの結果は、SIDS 予防のためには胎生期の因子にも目を向ける必要があることを示している。

#### E. 結論

SIDS 発症には遺伝的危険因子など、胎生期の因子も関与する。胎内感染モデルを用いた解析では、胎生期のウイルス感染で、胎生期のセロトニン初期発生の異常のほか、生後の脳セロトニン値も影響を受ける。

#### 参考文献

- 1)厚生統計協会編：国民衛生の動向（厚生  
の指標 増刊）vol57(9). 2010/2011
- 2) 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.
- 3) 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
- 4)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>

5)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. 東  
京医学社. 1993 年 8 月

6) Naoko Narita, Masaaki Narita, Sachio  
Takashima, Masahiro Nakayama,  
Toshiro Nagai, Nobuo Okado. Serotonin  
transporter gene variation is a risk factor  
for sudden infant death syndrome in  
Japanese population. *Pediatrics* 2001;  
107: 690-692.

7) Klaus-Peter Lesch, Dietmar Bengel,  
Armin Heils, Sue Z. Sabol, Benjamin D.  
Greenberg, Susanne Petri, Jonathan  
Benjamin, Cremens R. Muller, Dean H  
Mammer, Dennis L. Murphy. Association  
of anxiety-related traits with a  
polymorphism in the serotonin  
transporter gene regulatory region.  
*Science* 1996; 274(5292): 1527-1531.

8) S. J. W. Delbruck, B Wendel, I  
Grunewald, T. Samder, D  
Morris-Rosendahl, M. A. Crocq, W. H.  
Berettini, M. R. Hoche. A novel allelic  
variant of the human serotonin  
transporter gene regulatory  
polymorphism.

*Cytogenet Cell Genet* 1997; 79: 214-220.

9) Debra E. Weese-Mayer, Elizabeth M.  
Berry-Kravis, Brion S. Maher, Jean M.  
Silvestri, Mark E. Curran, Mary L.  
Marazita. Sudden infant death  
syndrome: Association with a promoter  
polymorphism of the serotonin  
transporter gene

*American Journal of Medical Genetics*  
2003 117; 268-274

- 10) Hannah C. Kinney, Kevin G. Broadbelt, Robin L. Haynes, Ingvar J. Rognum, David S. Paterson The serotonergic anatomy of the developing human medulla oblongata: Implications for pediatric disorders of homeostasis Review Article. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 41(4), 182-199, 2011
- 11) Misako Matsumoto, Tsukasa Seya. TLR3: Interferon induction by double-stranded RNA including poly (I:C) *Advanced Drug Delivery Reviews* 60: 805-812: 2008
- 12) 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(1)8-12, 2011
- 13) MMT Vennemann, B Fracasso, T Fracasso, et al., Cytokines and sudden infant death *International Journal of Legal Medicine*126(2); 279-284: 2012

F. 研究発表

なし

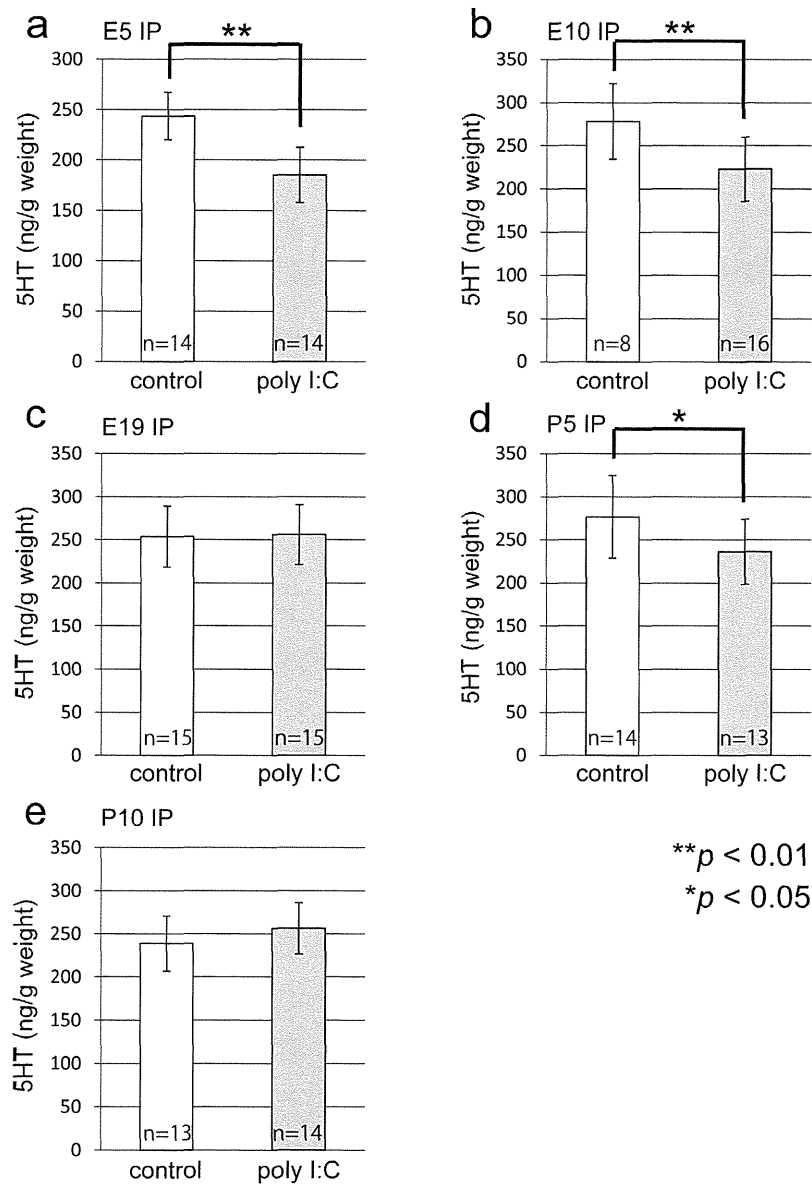


図 2 妊娠中のウイルス感染による生後の脳セロトニンの異常は、ウイルス感染時期に大きく影響される

妊娠 5 日目(a)、10 日目(b)、19 日目(c)のラットに poly I:C、または溶媒である PBS (control) を腹腔内投与して胎内感染状態にした。そのまま妊娠を継続させ出産させ生後 8 週齢の雄ラット海馬の単位重量当たりのセロトニン含量を測定した。幼若期の生後 5 日目(d)、10 日目(e)でも投与、8 週齢の脳セロトニン測定を行った。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ 。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明  
および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」

分担研究報告書

**乳幼児突然死症候群・乳幼児突発性危急事態における  
代謝病態に関する研究**

研究分担者 山口清次（島根大学医学部教授）

**研究要旨**

乳幼児突然死症候群（SIDS）または乳幼児突発性危急事態（ALTE）の背景疾患として「先天代謝異常症」との関連を調べるために、2004年1月～2012年12月の間、島根大学に代謝解析を依頼されたSIDSおよびALTE症例で、先天代謝異常症と診断した症例とその臨床症状や生化学的検査の特徴について後方視的に検討した。内訳はSIDSが155例、ALTEが152例であった。そのうち先天代謝異常の判明した症例はSIDSで2例（CPT2欠損症、中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症）、ALTEで8例（メチルマロン酸血症：4例、尿素サイクル異常症：2例、TFP欠損症：1例、グルタル酸血症2型：1例）あった。先天代謝異常の判明した10例のうち、前駆症状として、咳や鼻水など上気道症状が3例、嘔吐が4例あった。また、高アンモニア血症が8例、肝機能異常8例、高CK血症8例、低血糖2例、アシドーシス7例、ケトン体（尿、血中）陽性が4例に見られた。また病歴で新生児期に何らかの異常の記載（チアノーゼ、低血糖、哺乳不良）が6例にあった。SIDS、ALTE症例に遭遇した際には、新生児期の病歴を注意深く聞くこと、急性期の血中アンモニア、肝機能、CK、血糖値、pH、ケトン体などのチェックは先天代謝異常の可能性を調べる手がかりとなる。またSIDS、ALTEに遭遇した時、ハイリスクスクリーニングとして、積極的に尿中有機酸分析、血中アシルカルニチン分析を行うことは原因を突き止めるために重要である。すぐに検査できなくても血液と尿検体を保存しておくべきである。日本ではタンデムマス法による新生児マススクリーニングが普及し始めており、先天代謝異常によるSIDS、ALTEの予防が期待される。

**研究協力者**

高橋知男（島根大学小児科）  
山田健治（島根大学小児科）  
小林弘典（島根大学小児科）  
長谷川（小村）有紀（島根大学小児科）

**A. 研究目的**

先天代謝異常症の一部には、普段と変わらない生活をしていながら、何らかのストレスが加わった時、SIDSまたはALTE様の発症形態をとる疾患がある。代表的な疾患として有機酸・脂肪酸代

謝異常症や糖原病などがある。これらは発症前に診断できれば、予防できる疾患が少なくない。

島根大学小児科では GC/MS による尿中有機酸分析とタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析による先天代謝異常症の生化学診断を行っている。SIDS、ALTE 様症状を主訴に GC/MS、タンデムマス分析を依頼された症例を後方視的に調べ、検査によって先天代謝異常症の判明した症例について、臨床的特徴と、代謝プロフィールを検討した。

## B. 研究方法

2004 年 1 月～2012 年 12 月に島根大学医学部小児科で GC/MS による尿中有機酸分析、またはタンデムマスによるアシルカルニチン分析を依頼された患者で以下のクライテリアを設定した。

①日齢 7～3 歳未満の患児。

②臨床診断が SIDS、ALTE、または依頼書の病歴から SIDS、ALTE と疑われた症例。

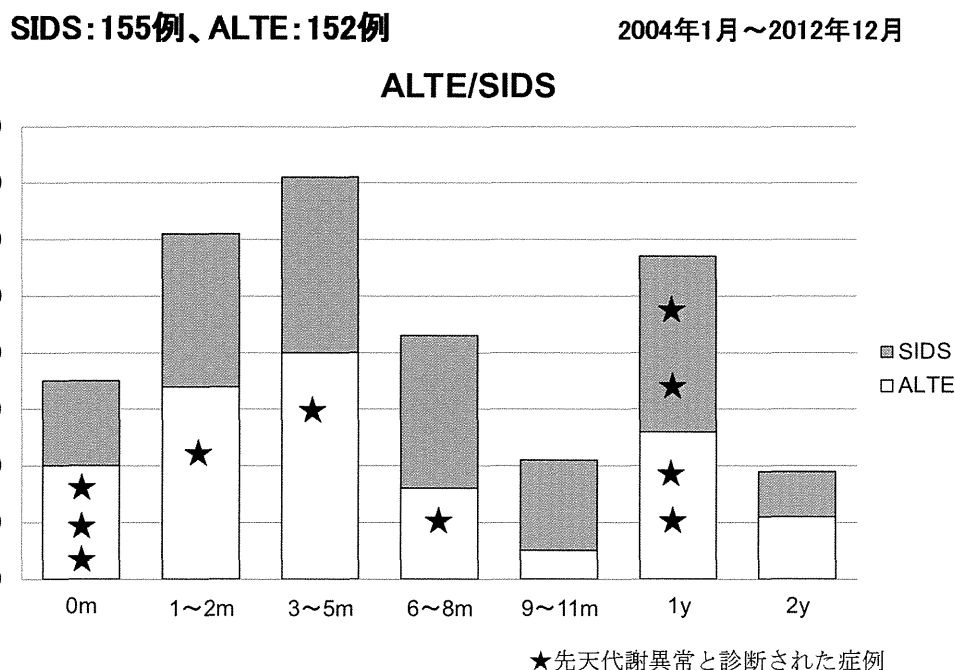
これに該当する症例をピックアップし、そのうち有機酸・脂肪酸代謝異常症と診断した症例の現病歴、既往歴、家族歴、一般検査所見について後方視的に検討した。

## C. 研究結果

### (1) 発症年齢

該当する患者は 307 症例がリストされた。内訳は、SIDS 155 例、ALTE 152 例であった。そして SIDS の中から 2 例、ALTE で 8 例に先天代謝異常が判明した。SIDS または ALTE の発生時期と発見された先天代謝異常の関係は図 1 に示すように 1 歳未満が最も多く、ついで 1 才台、2 歳台であった。突然死した症例 (2 例) はいずれも 1 才台の症例であった。

図 1. SIDS、ALTE を主訴に検査依頼をされた患者の年齢別内訳



### (2) 発見頻度

先天代謝異常症の発見された症例は SIDS、ALTE の合計 307 例中 10 例 (3.3%) であった。

SIDS 症例に限ると 155 例中 2 例 (1.3%)、ALTE 症例 152 例中 8 例 (5.3%) であった。



### (3) 疾患の内訳

表1に示すように、SIDSで発見された2例は、カルニチンパルニトイル基転移酵素II (CPT2) 欠損症、中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ (MCAD) 欠損症各1例であった。一方 ALTE 症例から発見された症例は8例で、メチルマロン酸血症4例、尿素回路異常症2例、TFP 欠損症1例、およびグルタル酸血症2型1例あった。

### (4) 臨床的特徴

前駆症状として嘔吐がみられた症例は10例中4例、発熱や咳、鼻水など感冒症状を認めたものが3例あり、何らかの感染が契機になって発症する可能性があることが示唆された。

また病歴で、新生児期に何らかの異常があった

症例が6例あった(チアノーゼ、低血糖、哺乳不良)ことは特筆すべき所見かもしれない。出生直後は代謝状態も不安定な時期であり、先天代謝異常があると異常が出やすい可能性がある。

家族歴に異常のあった症例はなかった。

検査所見では、結果の記載があった症例の中では次のような異常がみられた。アシドーシスが9例中7例(pH 6.9~7.3)、ケトン体(尿、血中)陽性は5例中4例、高アンモニア血症は8例全例(147~2006 μg/dl)、肝機能異常は10例中8例(AST 52~353 IU/L、ALT 43~178 IU/L)、血中CK高値10例中8例(203~8077 IU/L)、および低血糖10例中2例(30 mg/dL、検出不能)であった。

表1. SIDSまたはALTEを主訴に検査されて代謝異常の発見された症例(2004~2012年)

	年齢	性別	臨床診断	病名	ケトン	pH	BS	NH <sub>3</sub>	AST	ALT	CK
1	7d	女	ALTE	MMA	(-)	7.3	143	674	65	53	245
2	8d	女	ALTE	尿素回路異常症	?	7.0	nl	155	156	107	871
3	8d	女	ALTE	尿素回路異常症	(+)	nl	78	1035	36	16	284
4	1m	男	ALTE	TFP 欠損症	?	?	71	?	153	71	8,077
5	4m	女	ALTE	GA2	?	acidosis	79	2006	55	33	308
6	8m	男	ALTE	MMA	(+)	7.1	63	?	nl	nl	1,084
7	1y0d	女	SIDS	CPT2 欠損症	?	7.37	98	147	353	178	203
8	1y8m	女	ALTE	MMA	(+)	7.2	30	162	40	43	560
9	1y8m	男	SIDS	MCAD 欠損症	?	7.2	ND	1640	80	40	107
10	1y10m	男	ALTE	MMA	(+)	6.9	88	188	52	17	100

※略字: MMA=メチルマロン酸血症; TFP=ミトコンドリア三頭酵素; GA2=グルタル酸血症2型; CPT2=カルニチンパルニトイルトランスフェラーゼII; MCAD=中鎖アシル-CoA 脱水素酵素; nl=normal、ND=検出感度以下、acidosis=アシドーシス、?=データなし。

## D. 考察と結論

1982年にSIDSやライ症候群に類似した症状で発症するMCAD欠損症が発見され、これを機に、SIDSと先天代謝異常症特に脂肪酸代謝異常

などとの関連が注目されるようになった。1998年のBoleらの報告によると、「狭義のSIDS」と診断された症例の試料を後方視的にタンデムマス分析したところ、4.4%に脂肪酸代謝症が発見された。また感染などを契機に突然死した症例では

20%に代謝異常症が発見された。このことは SIDS、ALTE に遭遇した際にその鑑別に代謝異常症を念頭におく必要があることを示す。今回の我々の研究では、SIDS と ALTE 全体で 3.3%に先天代謝異常症が同定された。そしてその多くは感染などが契機になっていた。前方視的に代謝検索する体制ができれば正しく先天代謝異常症が発見される頻度は高くなることが予想される。

SIDS や ALTE に対応する小児救急の現場では、とにかく救命に追われる。背景疾患の可能性として先天代謝異常症がありうるが、診断まで手が回らないことも多い。血清しかない場合や、尿しかないケースも少なくない。今回リストした 10 例以外にも約 20~30 例の先天代謝異常の疑わしい症例はあった。例えばグルタル酸血症 2 型や VLCAD 欠損症などである。しかし試料不足のために酵素診断や遺伝子診断などを行うことができず、確定診断できない症例も少なくなかった。救急の場で、代謝異常の検索をするというマインドも必要となる。さらに代謝異常の可能性を考えると、家族歴の他、新生児期の病歴に注意を払うことも必要である。一般検査では、肝機能、特に血中 CK 値、血中アンモニア、代謝性アシドーシス、ケトンなどの検査は第一歩となるであろう。ただちに診断できなくても、血液と尿検体を保存し、鑑別すべき疾患として代謝異常を検索する重要性を啓発すべきである。

日本では、タンデムマス法による新生児マススクリーニングが普及し始め、先天代謝異常の早期発見、早期治療が期待されている。SIDS、ALTE の発症予防に貢献することが期待される。また小児救急の場で病態を把握するためにも GC/MS やタンデムマスなどの技術の普及の効果が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y,

Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)

- 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)

- 3) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 10: Online, 2012 (November)

- 4) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics*: Online, 2012 (December)

- 5) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. *臨床検査* 56(7): 770-776, 2012 (7 月)

- 6) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. *公衆衛生* 76(11): 853-857, 2012 (11 月)

### 2. 発表

- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid

- oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 2) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
  - 3) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012
  - 4) Yamaguchi S, Purevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
  - 5) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
  - 6) 山口清次, Prevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリアβ酸化障害を介して起こる. 第54回日本小児神経学会. 札幌, 2012年5月
  - 7) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例: タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
  - 8) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, プレブスレン・ジャミヤン, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの臨床の効果: 脂肪酸代謝異常症の発症後診断症例数の比較. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
  - 9) 小林弘典, 高橋知男, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次: ピボキシル基を含む抗菌薬によりカルニチン欠乏症をきたした24例の臨床像. 第64回中国四国小児科学会. 徳島, 2012年11月
  - 10) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第37回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012年10月
  - 11) 山本琢磨, 榎本祐子, 小林弘典, 梅原敬弘, 山口清次, 的場梁次, 池松和哉: Metabolic autopsy を用いた突然死症例の検討 ~脂肪酸代謝異常症の観点から~. 第54回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012年11月
  - 12) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンとβ酸化機能の関連性の検討: in vitro probe assay による評価. 第54回日本先天

- 13) 代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 14) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマス  
と GC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 第 59 回  
日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム.  
京都, 2012 年 11 月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし