

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

新生児マススクリーニング検査結果の解析
小児病院 30 年間における外来死亡患者解析

研究分担者：中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力者：稲岡一考（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

木本哲人（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨：

大阪府下においては、2007 年よりタンデムマスによる新生児代謝異常スクリーニング検査を施行している。同意を得た上で実施するパイロット研究であったが、受診率はほぼ 100% であった。5 年間のデータの解析を行った。7,100 人に 1 人の発見頻度であり、地域のコホート研究としても有用な結果である。

次いで、大阪府立母子保健総合医療センターの 30 年間における外来での死亡患者の解析を行った。全患者では、0 歳から 24 歳まで広く分布していたが、予防可能疾患群では、0 歳から 2 歳までに集中する傾向が見られた。

A. 研究目的

SIDS の原因に関しては、慢性低酸素症・脳幹部神経伝達物質の異常・覚醒反応の低下を含めた脳機能異常・循環系調節異常など様々な異常が示唆されているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明にむけた研究がなされている。突然死の中では、以前より代謝異常症が一定程度含まれているといわれ、その頻度は 10%程度と考えられている。

タンデム・マス法を利用した新しい代謝異常スクリーニング体制による成果が大阪府では 5 年間の蓄積があり、それらの結果と突然死の関連の検討から突然死の予防

がどの程度可能かを目的としてこの研究を行った。

次いで、乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明に関連して、小児病院での外来死亡解析を行った。ALTE の重症型の分析として、今後の対策にも有用であると考え

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターでは、2007 年よりタンデムマス分析装置を用いた新しいアミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症・脂肪酸 β 酸化異常症のパイロットスタディを施行している。2011 年 3 月、

「一次対象 19 疾患については、早期に実施するのが適当である」との厚生労働省母子保健課長通達が、各都道府県・政令市母子保健主管部局長宛に出されるに至った。大阪府では、更に 6 疾患のアミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症・脂肪酸β酸化異常症を加え、合計 25 疾患のパイロットスタディを実施してきた。対象疾患とその疾患頻度を表 1 に示す。当該疾患は当センターで全例スクリーニングチェックを行い、要精密検査者は大阪府下の主要な施設での精検が施行され、その結果が当科に報告される。大阪府の協議会でその結果が詳細報告され年次集計とされる。今回は更にその結果を再検討し解析資料とした。今回の集計では、一次対象疾患のうち、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症、ガラクトース血症の 3 疾患を除いたアミノ酸・有機酸・脂肪酸の解析を行った。

次いで、大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）の 30 年間における外来での死亡患者の解析を行った。当センターは、総合周産期センター及び大規模小児総合病院で大阪府南部に位置する。病床数は 367 床で、精神科を除くほぼ全ての診療科を持ち、妊産婦から新生児・小児・成育患児を広く対象としている。1981 年に開所し、約 30 年経過している。開始より、病歴室も充実しており、院内統計のみならず、フォローアップや院外の死亡調査等も十分に把握されている。今回は、外来まで到着下あるいは、外来で DOA と診断された症例を抽出し検討の対象とした。自宅や他院での死亡は今回の調査では含まれていない。

C. 研究結果

2007 年から 2011 年度の大阪府下（大阪府を除く）のタンデムマス法における発見患者数を表示する(表 2)。一次対象疾患として、メチルマロン酸血症が 6 例、プロピオン酸血症が 5 例などを含め合計 23 例発見されている。メチルマロン酸血症の 1 例は新生児早期に死亡している。二次対象疾患としては、シトリン欠損症が 8 例、全身性カルニチン欠乏症が 3 例、グルタル酸血症が 2 例など 14 例見られた。

現段階報告での重症例を示す。メチルマロン酸血症の 1 例が高アンモニア血症で死亡し、CPT II 欠損症の 1 例がアシドーシスとショック状態に陥り、シトルリン血症の 1 例が意識障害・高アンモニア血症となり、複合カルボキシラーゼ欠損症の 1 例は脳室拡大・無呼吸発作を呈し、メチルクロトニルグリシン尿症の 1 例で高アンモニア血症・低血糖症が見られた。

発見患者の総数を年度別に出生数とともにその頻度を見たのが表 3 である。年度により変動はあるものの 5 年間の集計としては、7141 人に 1 例の発見頻度であった。

外来死亡調査の結果を以下に示す。約 30 年間で、83 人の外来死亡患者が見られた。年齢別分布としては、0 歳から 24 歳まで広く分布していた。死因別の解析手段として、Taylor & Emery の分類を適応した（表 4-参考文献）。この分類で、予防可能群とは、基礎疾患自体は致死的ではなく、ケアの不十分さなど社会的要因が大きいと考えられるもので、予防困難群とは、現在の医療水準で予後不良と考えられるものである。このような分類で年齢別死亡を見ると、全患者では、0 歳から 24 歳まで広く分布して

いたが（図 1）、予防可能疾患群では、0 歳から 2 歳までに集中する傾向が見られた（図 2）。周産期情報として、外来死亡児の分娩週数別に見たものが図 3 で、出生体重別に見たものが、図 4 である。予防可能疾患群は、早産傾向と低出生体重児の傾向が認められる。予防可能群（Tayler & Emery の分類の I と II）の症例一覧を表 5 に示す。22 人中、5 人が SIDS と考えられた。I-2 群の中で、目立つ所見は、ダウン症の突然死である。心奇形はあっても死亡が予測できなかった例が多数認められた。これらの例は剖検が施行されていないので、詳細は不明であるが、ダウン症候群の突然死は注目すべき問題である。

D. 考察

マス・スクリーニング事業は、これまでのクレチン症やアミノ酸代謝異常を中心とする慢性疾患中心の時代から、最近になって、副腎過形成が追加され、更にタンデムマス検査法導入で、有機酸・脂肪酸代謝異常が加わることになり、急性症状を伴う疾患や突然死との関連が重要な問題となってきた。

大阪府では、2007 年 5 月より、タンデムマス法を用いた有機酸代謝等の新生児スクリーニングを行っている。受検者は最近ではほぼ 100% 近くとなっている。このような観点から、地域内における突然死との関連においても重要な検査となっており、突然死症例とスクリーニング結果との照合なども重要な課題になると考えられる。現段階の報告でも、37 例中 5 例が重症例であり、そのうち 1 例が死亡している。メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症や

MCAD 欠損症などは乳幼児期に死に至る可能性のある疾患であり、それらの合計は 15 例程度である。乳幼児の突然死を、1/5000 出生とすると、大阪府の 5 年間で約 50 人の突然死が発生すると考えられる。マス・スクリーニングによる突然死予防効果は最大 30% 程度であると推測する。新しい検査法で発見された疾患は今後の突然死予防につながると考えられ、嚴重なフォローアップが重要である。乳児死亡における代謝異常症の正確な頻度・役割などをみるためには、詳細な予後調査を行うことが必要である。

外来死亡調査の結果として、予防可能疾患群では、0 歳から 2 歳までに集中する傾向が見られ、早産傾向と低出生体重児の傾向が認められた。疾患として、SIDS やダウン症の突然死が目立った。剖検の施行率が低かったが、今後の詳細な解析には、剖検が必須であると考えられる。

E. 参考文献

Tayler EM, Emery JL Two-year study of the causes postperinatal deaths classification in terms of preventability. Arch Dis Child 1982;57:668-673

F. 結論

大阪府下においては、2007 年よりタンデムマスによる新生児代謝異常スクリーニング検査を施行している。同意を得た上で実施するパイロット研究であったが、受診率はほぼ 100% であった。5 年間のデータの解析を行った。37 例の症例が発見され、出生約 7100 人に 1 人の発見頻度であり、地域のコホート研究としても有用な結果で

あった。

外来死亡調査の結果として、予防可能疾患群では、0歳から2歳までに集中する傾向が見られ、早産傾向と低出生体重児の傾向が認められた。疾患として、SIDS やダウン症の突然死が目立った。

G. 健康危険情報

特記すべきものなし。

H. 研究発表

1) 論文発表

1. Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, Narita J, Nawa N, Ueno T, Takahashi K, Kayatani F, Kishimoto H, Nakayama M, Sawa Y, Beghetti M, Ozono K. Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients International Journal of Cardiology 2012
2. 山下美智子、佐藤紀子、高橋良子、藤谷真弓、辻江智子、塩路光徳、浦池厚、中山雅弘。 早期の娩出により救命し得た29週母児リステリア症の1例。臨床婦人科産科 2012 ; 66 : 583~586
3. 中山雅弘。 B. 特殊な剖検 2. 胎児・新生児 病理と臨床 2012 ; 臨時増刊号 : 47~61
4. 宮野章、中山雅弘、新井次郎、山口晃史、村島温子。 酵素免疫測定法による抗 SS-A/B 抗体標準化の検討 2012 ; 24 : 247~259
5. Shigeta N, Ozaki K, Hori K, Ito K, Nakayama M, Nakahira K, Yanagihara I. An Arthrobacter spp. Bacteremia

Leading to Fetal Death and Maternal Disseminated Intravascular Coagulation Fetal and Pediatric Pathology 2013 ; 32 : 25~31

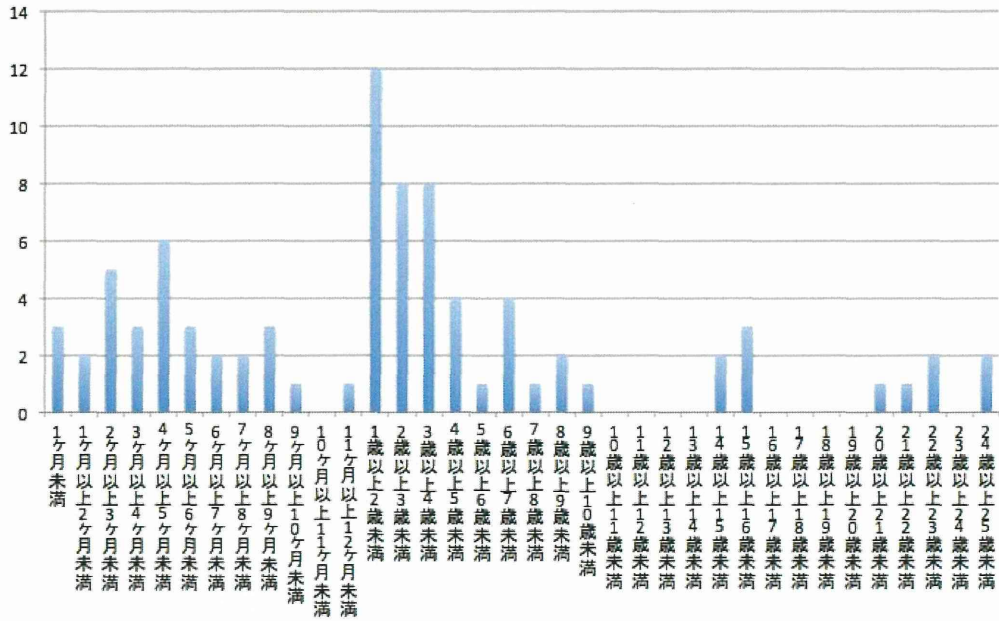
2) 学会発表

1. 大下大介、玉置祥子、斎藤広幸、川村彬子、酒井絵美子、井石倫弘、甲斐明彦、前川周、隅清彰、中山雅弘、柳原格。 出生直後の新生児胃液中顆粒球エラストラーゼ、サイトカインは組織学的絨毛絨毛羊膜炎を反映する 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 2012.7.8~10 さいたま市
2. Iwata M, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Yanagihara I, Fujita T, Nakanishi I. Massive intervillous fibrin deposition in women with recurrent pregnancy loss. IFPA 2012 Hiroshima Meeting (第20回日本胎盤学会学術集会合同開催) 2012.9.18~21 広島市
3. 塩野展子、稲村昇、河津由紀子、濱道裕二、成田淳、石井良、寺島佳乃、石井陽一郎、萱谷太、中山雅弘。 胎児期から経過観察できた母体抗 SS-A 抗体陽性の乳頭筋断裂児礼 第9回日本周産期循環管理研究会 2012.11.16~27 仙台市 一般演題

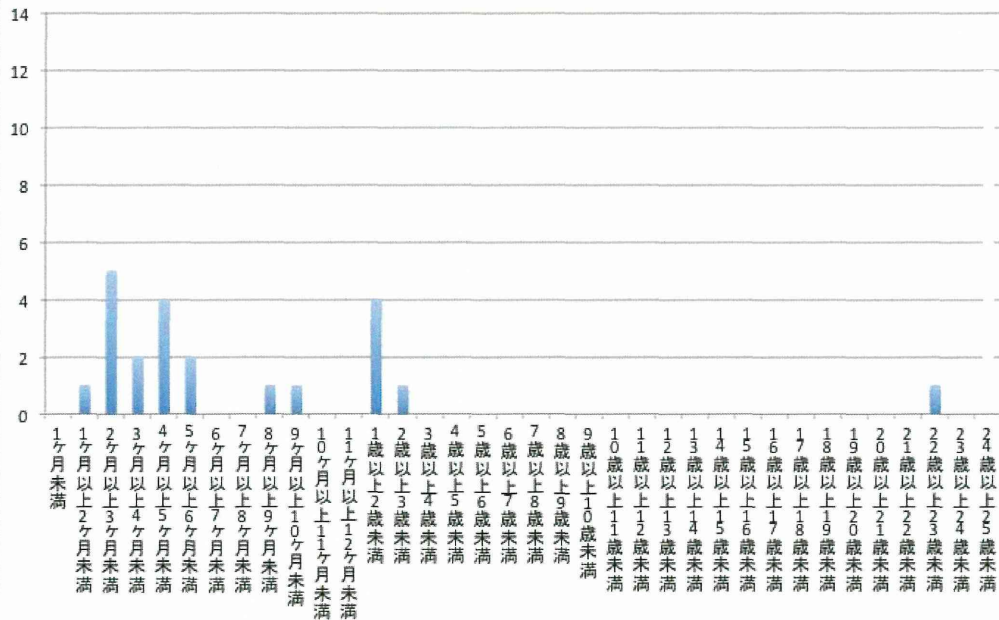
I. 知的財産権

なし

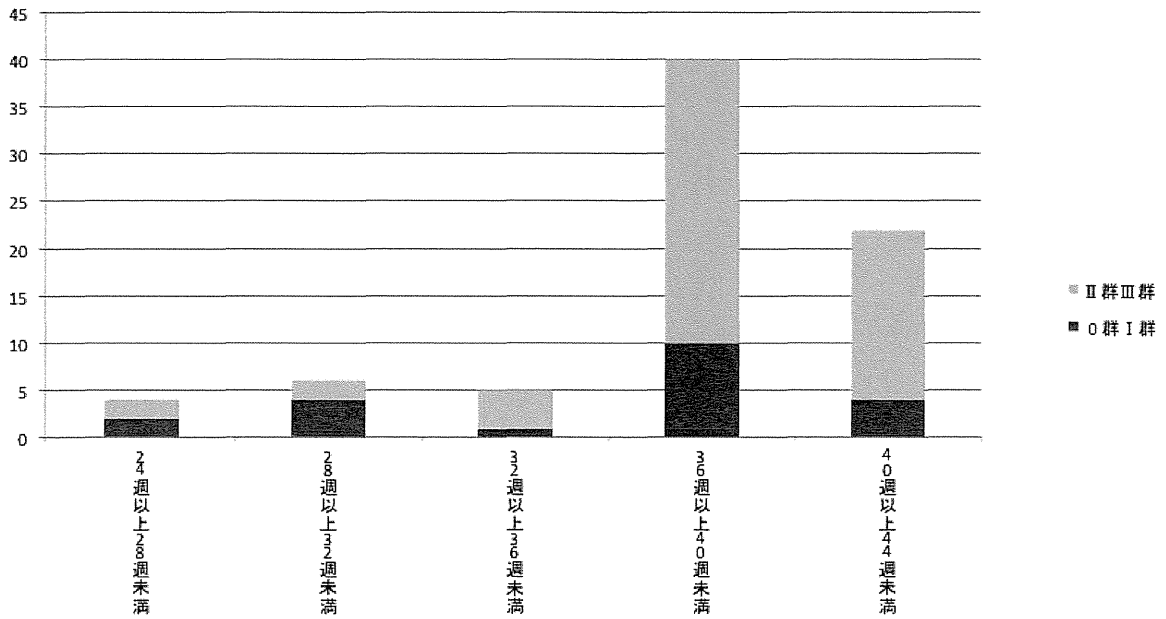
年齢別外来死亡者数(All)



年齢別外来死亡者数(0群+ I 群)



外来死亡(分娩週数別)



外来死亡(出生時体重別)

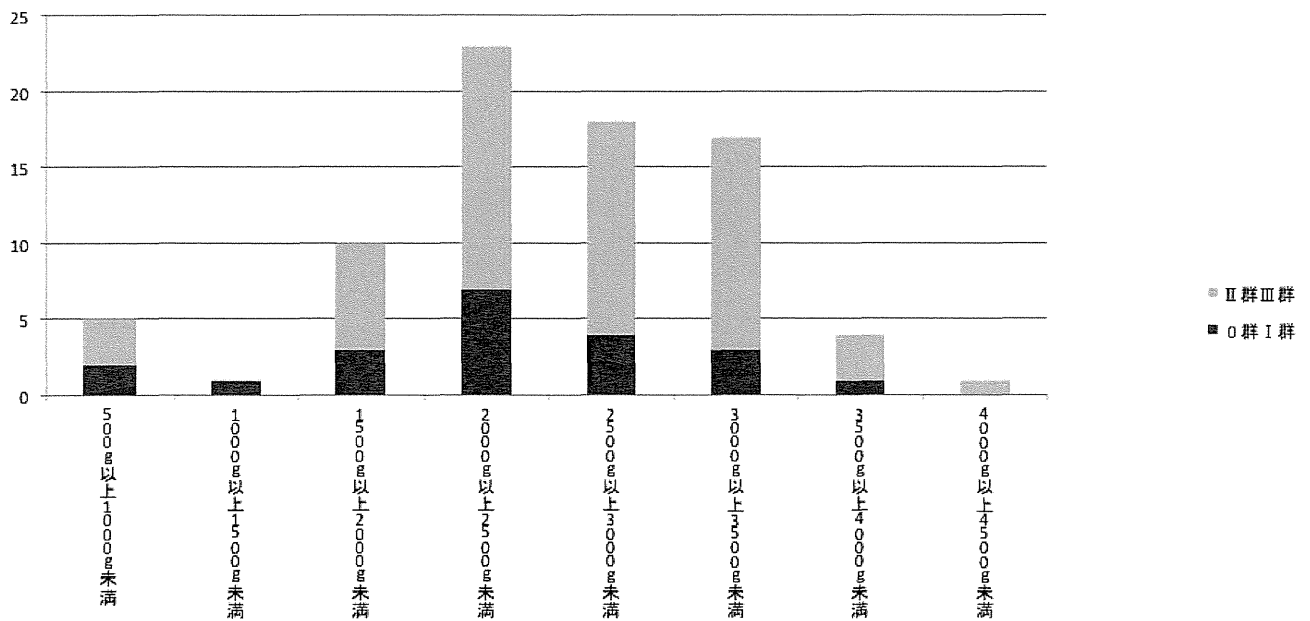


表1-新生児スクリーニング対象疾患

一次対象疾患

[1] 先天性甲状腺機能低下症 (CH)	(約 3 千に 1 人)
[2] 先天性副腎過形成症 (CAH)	(約 2 万人に 1 人)
[3] ガラクトース血症	(約 3 万人に 1 人)
[4] フェニルケトン尿症 (PKU)	(約 6 万人に 1 人)
[5] メープルシロップ尿症 (MSUD)	(約 50 万人に 1 人)
[6] ホモシチン尿症 (HCU)	(約 80 万人に一人)
[7] シトルリン血症 I 型 (CTLN1)	(非常に希な疾患)
[8] アルギニノコハク酸尿症	(約 20 万人に 1 人)
[9] メチルマロン酸尿症 (MMA)	(約11万人に1人)
[10] プロピオン酸血症 (PA)	(約 4 万人に 1 人)
[11] イソ吉草酸血症 (IVA)	(約 40 万人に 1 人)
[12] メチルクロニドグリシン尿症 (3MCCD)	(約 13 万人に 1 人)
[13] ヒドロキシメチルグルタル酸尿症 (HMG)	(非常に希な疾患)
[14] 複合カルボキシル欠損症 (MCD)	(約 40 万人に 1 人)
[15] グルタル酸尿症 I 型 (GA1)	(約 20 万人に 1 人)
[16] 中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症	(約 13 万人に 1 人)
[17] 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症	(約 20 万人に 1 人)
[18] 長鎖ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(LCHAD)欠損症/三頭酵素(TFP)欠損症 (希)	
[19]カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - I (CPT-I)欠損症	(約 27 万人に 1 人)

二次対象疾患

[1] シリン欠損症 (CTRN2)	(約 9 万人に 1 人)
[2] 3-ケチオラーゼ欠損症 (T2)	(非常に希な疾患)
[3] カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - II (CPT-II)欠損症	(約 30 万人に 1 人)
[4] カルニチンアシルカルニチトランスロカーゼ (TRANS)欠損症	(非常に希な疾患)
[5] 全身性カルニチン欠乏症	(約 20 万人に 1 人)
[6] グルタル酸尿症 II 型	(約 16 万人に 1 人)

表 2-発見症例

	代謝	グループ		H19	H20	H21	H22	H23	合計
1	アミノ酸	1次疾患	フェニルケトン尿症	1	0	0	1	0	2
2	アミノ酸	1次疾患	メープルシロップ尿症	0	0	0	1	0	1
3	アミノ酸	1次疾患	ホモシスチン尿症	0	0	0	0	2	2
4	アミノ酸	1次疾患	シトルリン血症	0	1	0	0	1	2
5	アミノ酸	1次疾患	アルギノコハク酸血症	0	0	0	0	0	0
6	アミノ酸	2次疾患	シトルリン欠損症	0	4	2	1	1	8
7	有機酸	1次疾患	メチルマロン酸血症	0	1	3	0	2	6
8	有機酸	1次疾患	プロピオン酸血症	0	2	1	1	1	5
9	有機酸	2次疾患	3ケトチオラーゼ欠損症	0	0	0	0	0	0
10	有機酸	1次疾患	イソ吉草酸血症	0	0	0	0	0	0
11	有機酸	1次疾患	メチルクロトニルグリシン尿症	0	0	0	0	1	1
12	有機酸	1次疾患	HMG血症	0	0	0	0	0	0
13	有機酸	1次疾患	複合カルボキシラーゼ欠損症	0	0	0	1	0	1
14	有機酸	1次疾患	グルタル酸血症 I 型	0	0	0	0	0	0
15	脂肪酸	1次疾患	MCAD欠損症	0	0	0	2	0	2
16	脂肪酸	1次疾患	VLCAD欠損症	0	0	1	0	0	1
17	脂肪酸	1次疾患	TFP(LCHAD)欠損症	0	0	0	0	0	0
18	脂肪酸	1次疾患	CPT I 欠損症	0	0	0	0	0	0
19	脂肪酸	2次疾患	CPT II 欠損症	1	0	0	0	0	1
20	脂肪酸	2次疾患	TRANS 欠損症	0	0	0	0	0	0
21	脂肪酸	2次疾患	全身性カルニチン欠乏症	2	1	0	0	0	3
22	脂肪酸	2次疾患	グルタル酸血症 II 型	1	1	0	0	0	2
			小 計	5	10	7	7	8	37

表 3-タンDEMマス頻度

年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	合計
検査数	54509	54028	52631	51774	51279	264221
患児	5	10	7	7	8	37
発生頻度	1/10902	1/5403	1/7519	1/7396	1/6410	1/7141

表 4-死亡分類 (Tayler & Emery)

0 群	不慮の事故死など	
1	事故	0
2	事故以外の外傷	1
3	不明	1
1 群	予防可能な死亡	
1	乳児突然死症候群	5
2	症候性突然死	11
3	疾病—後天性	4
4	不明	0
2 群	予防困難な死亡	
1	疾病—先天奇形	33
2	疾病—周産期異常による	15
3	疾病—腫瘍、代謝異常など	8
4	不明	1
3 群	分類不能	4

表 5-外来死亡リスト (0群&I群)

No	死亡日	死亡の原因	解剖 No.	死亡年齢	死亡 分類	胎盤番号	在胎 週数	出生 体重
1	2002/11/27	ミルク誤嚥による窒息 ← 先天性赤芽球癆		0歳9ヶ月15日	0-2	-	36	2018
2	2007/6/28	ショック 気管熱傷		22歳6ヶ月2日	0-3	-	不明	不明
3	1989/4/12	肺出血 → SIDS	890026	0歳1ヵ月28日	1-1	P-89-0232	31+4	1546
4	1990/4/14	乳児突然死症候群	900024	0歳3ヶ月10日	1-1	P-90-0011	31+6	1964
5	1991/6/24	乳児突然死症候群	910045	0歳2ヶ月29日	1-1	P-91-0444	31+5	1662
6	1997/9/17	不明(外来死亡) → SIDS	—	0歳5ヶ月18日	1-1	-	28+2	1110
7	2009/3/31	SIDS? (司法解剖有り)		0歳4ヶ月23日	1-1	-	27+3	602
8	1984/10/2	乳児突然死症候群 VSD PS?		0歳3ヶ月9日	1-2	P-86-1759	40+1	2962
9	1985/1/15	窒息 — ECD ダウン		0歳4ヶ月26日	1-2	P-84-0925	37+4	2475
10	1987/8/4	乳児突然死 ダウン ECD		0歳4ヶ月17日	1-2	-	41	3600
11	1990/2/18	心不全 ダウン PDA		0歳5ヶ月28日	1-2	P-89-1194	38+3	2970
12	1992/12/16	乳児突然死症候群 前児も SIDS?		1歳5ヶ月4日	1-2	-	39	2528
13	1992/12/28	呼吸不全 ダウン VSD	920096	1歳0ヶ月6日	1-2	-	37	2388
14	1993/1/30	乳児突然死症候群 脳梗塞	930004	0歳2ヶ月13日	1-2	P-92-1825	36+5	2140
15	1994/3/7	呼吸不全 ← ダウン症 VSD		1歳10ヶ月10日	1-2	-	38	2430
16	1996/1/7	乳児突然死症候群(奇形症候群、肺出血)	960052	0歳4ヶ月29日	1-2	P-96-0678	41+5	3390
17	2000/4/11	フォロー四徴極型		2歳1ヶ月25日	1-2	P-98-0255	38+6	2320
18	2002/6/1	肺出血 (法医解剖)		0歳2ヶ月14日	1-2	P-02-0378	38+1	2670
19	1987/1/20	脳障害 → 脳膿瘍		1歳11ヶ月17日	1-3	P-85-0173	24+6	684
20	1993/10/1	不明(外来死亡) → 肺炎	930070	0歳2ヶ月26日	1-3	P-93-0816	35+3	2070
21	1994/11/10	窒息 → 肺炎	940066	0歳2ヶ月11日	1-3	P-94-1224	36+0	3050
22	1998/6/17	ウイルス性肺炎; (後腹膜奇形腫術後)		0歳8ヶ月3日	1-3	-	40+1	3176

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組織バンク構築と法医学的研究
Metabolic autopsy についての検討

研究分担者：山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）

研究協力者：的場梁次（大阪府監察医事務所）

中留真人（藤田保健衛生大学法医学講座）

研究要旨

過去に我々は脂肪酸代謝異常症の観点から乳幼児突然死を解析し、Metabolic autopsy を用い脂肪酸代謝異常症の一つである carnitine palmitoyltransferase II 欠損症の症例を見出した。近年、この疾患の原因遺伝子である *carnitine palmitoyltransferase 2* 遺伝子の多型がインフルエンザ脳症に関連しているとの報告がなされている。本年度は、乳幼児突然死と遺伝子多型についての検討を行いたい。

はじめに

過去に我々は脂肪酸代謝異常症の観点から乳幼児突然死を解析し、Metabolic autopsy を用い脂肪酸代謝異常症の一つである Carnitine palmitoyltransferase II 欠損症の症例を見出した。近年、この疾患の原因遺伝子である *Carnitine palmitoyltransferase 2* 遺伝子の多型がインフルエンザ脳症に関連しているとの報告がなされている。

研究方法

当教室および大阪大学法医学教室で過去に解剖された乳幼児突然死症例（肉眼的に異常を認めない1歳未満の解剖例）および100例の非乳幼

児突然死症例を検討した。倫理委員会の承認を得て、*Carnitine palmitoyltransferase 2* 遺伝子多型を検出した。

研究結果

乳幼児突然死症例54例中5例において exon5 の遺伝子多型 M647V を検出した。非乳幼児突然死症例100例中12例において exon5 の遺伝子多型 M647V を検出した（Table 1）。

考察

Carnitine palmitoyltransferase II は脂肪酸代謝に関連する酵素であり、解糖系が働かない際のエネルギー源として重要な代謝経路を担っ

ている。近年、*Carnitine palmitoyltransferase 2* 遺伝子の exon4 の遺伝子多型 (F352C) が酵素活性を低下させる変異であるとの報告がなされている。¹⁾

Carnitine palmitoyltransferase 2 遺伝子の遺伝子多型によって、酵素活性の低下が起こるのであれば、生体に負荷がかかった場合にエネルギークライシスから死へと至る可能性も考えられる。

Carnitine palmitoyltransferase 2 遺伝子には現在、exon4 に 2 か所 (F352C、V368I)、exon5 に 1 か所 (M647V) の遺伝子多型が報告されている。今回我々が行った M647V 変異に関しては、乳幼児突然死症例と非乳幼児突然死症例の間に統計学的有意差は認められなかった。

しかし、Shinohara らによると、*carnitine palmitoyltransferase 2* 遺伝子の exon4 の遺伝子多型 (F352C) はインフルエンザ脳症のリスクファクターであると報告されている。²⁾ 現在は、F352C 変異について解析中であり、次年度以降に報告したい。

参考文献

1) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, Ide M, Kuroda Y, Shigematsu Y, et al. Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Lett* 2005;579:2040–4.

2) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, et al. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 2011;33:512–7.

Table 1

	突然死群	非突然死群
Wild	49 例	88 例
Hetero	5 例	12 例
Homo	0 例	0 例
Total	54 例	100 例

健康危険情報

なし

研究発表

1)なし

2)海外

T. Yamamoto, Y. Emoto, T. Umehara, R. Matoba, K. Ikematsu

The polymorphism of the Carnitine palmitoyltransferase 2 gene is associated with sudden unexpected death in infancy, 91st Annual Meeting of the German Society of Legal Medicine

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

研究分担者：平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科）

研究要旨

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を行うに当たり、乳幼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、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。同意説明文書に記載すべき内容を確認整理し、文書案を作成してきた。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、準備できた。米国 NICHD の Brain and Tissue Bank、フロリダ The SUID Tissue Project の関係者と tissue bank 設立に向けての情報交換をおこなった。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（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。国内外を問わず既存の組織バンクについて情報を収集する。

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大阪監察医事務所を含めて体制整備をおこなってきた。電子メール等にて組織バンクの情報を収集する。

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、準備は整ったものの現実的には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.umaryland.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。

The SUID Tissue Project ;

米国フロリダにおけるプロジェクトで、SUID(Sudden Unexpected Infant Death)のケースでの研究を推進するために行われている。米国 SIDS institute とフロリダ州の Medical Examiner 事務所とが共同で行っている pilot study は、

- ・研究のための組織の提供のための同意取得
 - ・通常の解剖検査に基づいた組織の採取
 - ・NICHD 組織バンクでの組織の保存
- の3つの大きな部分で構成されている。

今回はこのプロジェクトに関わる担当者と電子メールでのやり取りを行い、情報を収集した。

このプロジェクトでは、

- ・SUID のケースと同様に1歳未満の死亡症例の組織も対照のケースとして提供を受けている
 - ・組織は定められた方法で NICHD Brain and Tissue Bank に輸送し保存される。状況調査は解剖検査の結果もデータベース化される。
 - ・組織は以下の9種；脳脊髄液、血液、肺、心臓、心室、腎臓、肝臓、胸腺、脳)
 - ・Medical officer 事務所を日常的に訪れ、ケースがあれば、研究用の組織提供について家族に説明し、NICHD Bank が同意取得にうかがう
 - ・Medical examiner の検視ではすべての組織が提供されない場合もある。
- などであった。

○ RRN

Research Resource Network

国立精神・神経医療研究センターが中心となった、ブレインバンクに準ずる組織で、神経・筋疾患政策医療ネットワーク産科病院が個々の施設に凍結保存していた剖検病理検体をデータベース登録したものである。研究使用の同意書の標準化と改訂の継続、組

織保存プロトコルの作成、疾患分類の作成、内部での病理診断コンサルテーション、などのシステム整備をかさね、参加各病院が共通の水準で脳検体を保存している。

C. 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設立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等のネットワークへの参加の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 に基づく試料の、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 RNN のような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化もしれない。

今回は米国 NICHD の The Eunice Kennedy Shriver NICHD Brain and tissue bank と関係のある、The SUID Tissue Project の関係者と情報交換することができた。1. 研究のための組織の提供のための同意取得 2. 通常の解剖検査に基づいた組織の採取 3. NICHD 組織バンクでの組織の保存の 3 つの大きな部分より成り立っていた。2. に関しては大阪において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現状がある。組織バンクに提供してもらうというより、むしろ 1 歳未満の死亡症例、司法解剖例は大学の法医学教室がほとんどであろうが、そういったケースがあれば、こちらからご家族にアプローチし説明させていただくという積極的な姿勢も必要であるかもしれない。death scene investigation の一環である問診表、チェック票リストの利用など、SIDS/SUID 登録システムの構築も同時に考えていかななくてはならない。

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かない現実がみられた。今後組織バンクとしてのあり方として、米国の物理的に一元化されたシステムも参考にしつつ、SIDS 登録システムとともに研究目的の検体の授受のネットワーク構築、参加も検討されるべきである。

F. 研究発表

なし

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

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
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
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
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
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
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

IV. 研究成果の刊行物・別冊

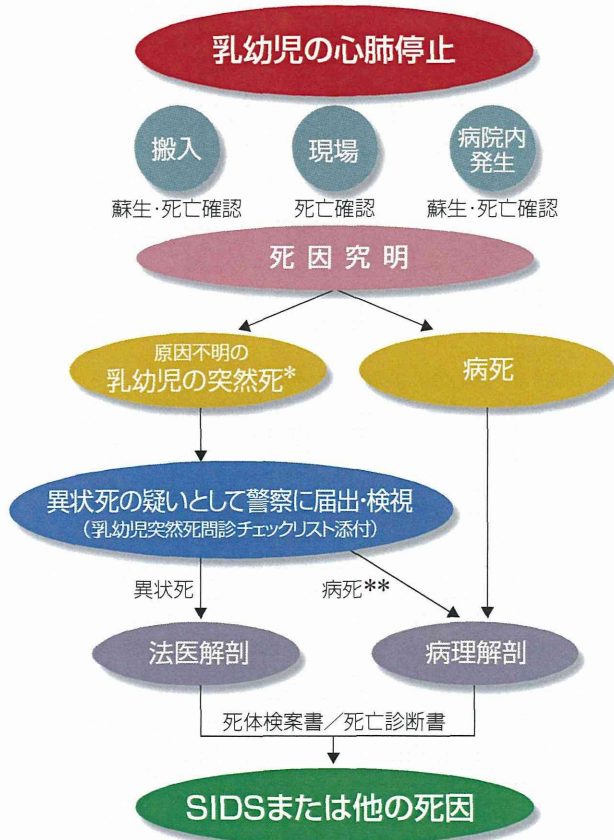
乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断ガイドライン (第2版)

厚生労働省SIDS研究班 2012年(平成24年)10月

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.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6,000~7,000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	原因不明の乳幼児の突然死と判断されたら、警察に届け出る。検視ののち法医解剖あるいは病理解剖を行う。
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・乳幼児突然死予防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 ◀



* 急死を説明しう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

解剖による診断分類

(日本SIDS・乳幼児突然死予防学会)

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

I. 乳幼児突然死症候群 (SIDS)

- 1a. 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。
- 1b. 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

急死を説明しう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。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断のための問診・チェックリスト

厚生労働省SIDS研究班 2012年(平成24年)版

カルテ保存用紙、法医・病理連絡用紙

医療機関名()

*このチェックリストは、SIDS診断が、より適切に行われることを目的としております。
是非御活用ください。

担当医()

*母子手帳をお持ちの場合、ワクチン歴などは、母子手帳からの転載も可能です。

記入日 年 月 日

発見年月日時	年 月 日 時 分	異状発生日前の様子	
搬入年月日時	年 月 日 時 分	風邪症状	①なし ②あり()
死亡年月日時	年 月 日 時 分	発熱	①なし ②あり(max °C)
氏名(イニシャル)	ID-No.	鼻閉	①なし ②あり()
年齢・性別	歳 ヶ月 男・女	直近1ヵ月間のワクチン歴	
異状発見時の状況 (発症(死亡)状況)		あり(同時接種 有 無) なし	
		ありの場合、各々のワクチン名と接種期日: (ワクチン名:) (接種日:) (ワクチン名:) (接種日:)	
		出生体重・在胎週数	g 在胎 週 日
発見場所	①自宅 ②保育所 ③病院 ④その他()	分娩中の異常	①なし ②あり()
最初の発見者	①母 ②父 ③保育士 ④その他()	第何子	第 子 (同胞 人)
異状発見時の時刻	時 分(24時間法)	栄養方法(現在)	①母乳 ②ミルク ③離乳食 ④普通食
最終健康確認時刻	時 分(24時間法)	普段の睡眠中の着衣	①薄着 ②普通 ③厚着
異状発生時は睡眠中?	①はい ②いいえ	発育発達の違い	①なし ②あり()
発見時の添い寝	①なし ②あり	基礎疾患の有無	①なし ②あり()
異状発見時の体位	①あおむけ ②うつぶせ ③横向き	主な既往歴	①なし ②あり()
最後に寝かせた時の体位	①あおむけ ②うつぶせ ③横向き	原因不明のALTE歴の有無	①なし ②あり
普段の就寝時体位	①あおむけ ②うつぶせ ③その他()	これまでに無呼吸や チアノーゼ発作の既往	①なし ②あり(病名)
寝返りの有無	①あおむけからうつぶせに自由に出来る (おおよそ生後 ヶ月頃より出来た) ②うつぶせからあおむけに自由に出来る (おおよそ生後 ヶ月頃より出来た) ③ まだ寝返りは一人で出来ていなかった	母親・父親の年齢	母親 歳 / 父親 歳
		母親の仕事	①なし ②あり()
		母親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
		父親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
		同胞のSIDS又はSIDS疑い、 原因不明のALTE(突発性危 急事態)の有無	①なし ②あり(SIDS・原因不明のALTE)
異状発見から 病院到着までの時間	分	主な臨床検査データ	
病院までの搬入手段	①救急車 ②自家用車 ③その他()	1. 血液・尿・髄液・その他 異常所見;	
病院搬入時の状態		2. 単純X線の有無[頭部 胸部 腹部 その他()] 異常:有() 無	
呼吸停止	①なし ②あり()	3. 骨折の有無 ①なし ②あり()	4. 眼底所見の異常 ①なし ②あり()
心停止	①なし ②あり()	5. CT(Ai)の有無 ①なし ②頭部 胸部 腹部 その他()	異常:有() 無
外表の外傷	①なし ②あり()	6. 心電図・心エコーの有無 異常:有() 無	
鼻出血の有無	①なし ②あり()	7. タンデムマスなどの代謝系検査の有無:有(結果) 無	
窒息させた物	①なし ②あり()	8. 百日咳抗体() その他の抗体検査()	
その他の特記事項	()	9. 迅速診断キット(Flu.A/B,RS,Rota,hMP,Ad,GAS,Noro) 陽性あり() なし	
		10. GERの既往の有無(有 無 不明)	
		11. 死亡後組織検査の有無:有(肝,肺,その他()) 無	
		12. 保存検体(血液濾紙、血清、尿、髄液、小皮膚片、毛根付毛髪5~6本、爪)	
挿管時気管内ミルク	①なし ②あり(多量・微量) 泡沫状(あり・なし)	臨床診断(疑い)	
気管内の血液	①なし ②あり(多量・微量)	検視結果および 死亡診断書(検案書)の記載	①法医解剖(司法・行政・承諾) ②病理解剖 ③解剖なし(不詳死) *解剖がなされない場合、死亡診断書の死因は「不詳」とする。
胃内チューブ吸引物	①なし ②あり()	関係機関連絡の有無	①なし ②あり(児相、保健福祉、その他)
主な治療	①蘇生術(時間) ②気管挿管 ③レスピレーター管理 ④その他		

この用紙をコピーしてカルテ保存用紙および法医・病理連絡用紙としてお使い下さい。