

18. 乳幼児突然死症候群の危険因子として知っているものにマルを付けてください。
 (6.の設問で「知っている」と答えた方 235名対象、複数可) (図6)

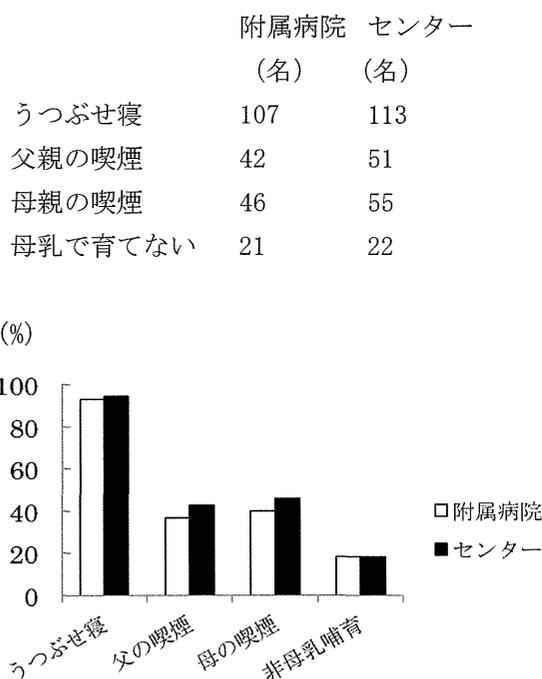


図6

【考察2】

平成19年度の調査は横浜市立大学附属病院のみで施行したアンケート結果であったので、今回は2施設の比較を行った。対象とした横浜市立大学附属病院は横浜と横須賀の市境に位置し、横浜市立大学附属市民総合医療センターは横浜の中心地に位置する。背景となる患者層が異なる可能性があるが、SIDSを知っている割合、父と母の認知度の割合、情報源としているものの順位、SIDSに関する詳細等アンケートのほぼ全ての質問に関して大きな差異は認められなかった。少なくとも横浜でのSIDSの認知度は均一である事が示唆された。

今回施行したアンケート結果を平成19年度に施行したものと比較すると、情報源以外の項目では大きな変化はなかった。情報源に関

してはテレビが群を抜いて1位であることは前回と同様であったが平成19年度に2位であった新聞が減り、今回はインターネットが増加していた。時代による情報源の推移を参考にしながらの啓発活動が必要かもしれない。今回は検討から除外したが、今回初めて両親学級に祖母の参加があった。女性の雇用が増えるにつれて、保育所とともに祖父母が子育てに参加する割合が増えてくる事が予想される。ご両親のみではなく、子育てに参加する祖父母への教育も考慮すべきであるかもしれない。

【まとめ】

今回の結果から、ご両親・保育所両方において行政や医療側からの発信から情報を得ている人は少ない事が判明し、啓発活動方法の見直しが今後の課題であると考えられた。ご両親においては情報源が変化している可能性があり、今後の啓発活動の参考にしたい。また、保育所においては「発見した時の対処法」習得に対する要望が高く、広く普及させるべきであると考えた。

【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

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

平成 23・24・25 年度分担研究総合報告書
乳幼児突発性危急事態（ALTE）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）

研究要旨

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 の診断を得た乳児に対して、診療録を用いた後方視的検討を行った。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%）。これらの患者で原疾患を診断するために、種々の検査が行われた。退院時診断としては、胃食道逆流症が最も多かった（27%）。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反復したものが 5 例あった。本研究により、本邦の ALTE の臨床像が把握できたと考えられる。

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 (NIH) により「児が死亡するのではないかと観察者に思わせるような無呼吸、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。また、本研究班では、ALTE を「呼吸の異常、皮膚色の変化、筋緊張の異常、意識状態の変化のうち 1 つ以上が突然発症し、児が死亡するのではないかと観察者に思わせるエピソードで、回復のための刺激の手段・強弱の有無、および原因の有無を問わない徴候とする」と定義している。しかし、我が国で

は、ALTE に関してまとまった報告が少ないのが実情であり、臨床家の理解も一定していない。我々は、ALTE 症例の臨床像を明らかにするために、本研究を行った。

B. 研究方法

対象は、国立成育医療研究センター病院救急センターを受診した乳児で、2002 年 3 月から 2011 年 12 月までの期間に ALTE と診断（NIH の定義を用いた）された症例。方法は、診療録を用いた後方視的検討。月齢、周産期情報、主訴、イベント反復の有無、理学所見、検査、退院時診断、転帰に関して検討を行った。また、ALTE のイベントを反復する症例の臨床的特徴も検討を

した。

本研究においては、その結果から個人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

当該期間中、112 例の乳児が ALTE と診断をされた（男児 55 例、女児 57 例）。13 例が何らかの基礎疾患を有していた（早産児を除く）。低出生体重児は 19 例（17%）、早産児は 9 例（8%）だった。

発症時の週齢は 0～49 で、中央値は 7 週、平均値は 9.8 週であった。

ALTE 発症時の症状は、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。

ALTE に気づかれたタイミングとしては、授乳や授乳後 30 分以内が 38 例、睡眠時 25 例、嘔吐後 18 例、啼泣時 17 例であった。

112 例中、103 例（92%）が入院した。

入院中に原因を評価するために種々の検査が行われたが、その中で頻度が高かったものとしては、脈拍数 106 例、呼吸数 100 例、酸素飽和度 109 例、体温 112 例、血算と生化学検査 107 例、血液ガス分析 105 例、胸部 X 線 107 例、心電図 106 例、血液培養 85 例、頭部 CT 検査 71 例、RSV 抗原迅速検査 67 例、脳波 57 例、心エコー 55 例、終夜パルスオキシメトリ 42 例、上部消化管造影検査 28 例、食道 pH モニタリング 21 例、頭部 MRI 検査 21 例、髄液検査（培養を含む）20 例、タンデムマススクリーニング 17 例、百日咳 PCR または抗体価 14 例があった。

退院時診断は、胃食道逆流症 30 例（27%）、気道感染 15 例、無呼吸発作 14 例、窒息 12 例、憤怒痙攣 7 例、痙攣 5 例の順に多かった。不明のものは 15 例だった。

19 症例（17%）で、入院後も ALTE 症状を反復した。16 症例は入院中に反復し、3

症例は入院中には反復はしなかったものの、退院後に症状を反復した。初回の ALTE のエピソードから 1 か月以上経過した遠隔期に症状を呈した症例が 5 例あった。反復症例では、全例で初回症状として顔面蒼白を呈していた。また、感冒症状の存在、救急センター受診時に蘇生トリアージに分類された頻度が、非反復症例よりも高かった。多変量解析では、初発症状としての顔面蒼白と救急センター受診時の蘇生トリアージが、反復症例の予測因子として抽出できた。

112 例中、6 か月後の転帰が確認できた 79 症例のうち、78 例で生存が確認できた。1 例が死亡した。

D. 考察

本研究は、ALTE に対して、100 症例以上の乳児を対象にした臨床研究で、アジア圏では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 全体からみると SIDS との相同性は小さいと言えよう。

ALTE は徴候であるために、その徴候を呈する原因疾患を見出さなければいけない。そのために、当院では前掲した種々の検査を行った。中には、陽性率の低い検査があることも事実であるが、重篤な病態をスクリーニングするために必要なものが多い。

退院時診断としては、胃食道逆流症例が 27% と最も多かった。これは、海外からの報告と同様の傾向であった。

全体の 2 割近くの患者で、症状を反復した。症状反復を予測する因子としては、発症時の症状としての顔面蒼白と救急センタ

一受診時の蘇生トリアージの分類があげられた。また、症状を反復した患者の約4分の1で、1か月以上経過した遠隔期に症状を反復した。

なし

6か月後の追跡では、1例が死亡した。海外からも、ALTEでは1%程度の死亡がおこりうるということが報告されている。

E. 結論

ALTEの臨床的特徴を検討した。発症の週齢の中央値は7週だった。症状としては顔面蒼白が最も多かった。退院時診断としても最も多かったのは胃食道逆流症(27%)であった。症状を反復したものは全体の17%で、初回エピソードから1か月以上の遠隔期にも反復した症例もあった。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在、論文を投稿中。

2. 学会発表

- a. 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事態(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.
- b. 上田理誉、野村 理、前川貴伸、中川 聡、他. 乳幼児突発性危急事態(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. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

平成 23・24・25 年度分担研究総合報告書

諸外国における Apparent Life Threatening Event の診断

研究代表者 戸蒔 創（名古屋市立大学）

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）

欧米諸国では ALTE (Apparent Life Threatening Event) は一般的に主訴として認識されているため、ALTE の診断について検討が行われ報告されている。これらの報告によれば、ALTE 症例全体のうち、「原因不明の ALTE」が約 50%を占めることが報告されており、これが日本における ALTE に定義に一致するものである。一方、原因が解明された ALTE については、欧米諸国において最も多い原因は消化器系に關与するもので約 50%を占める。胃食道逆流現象、胃捻転、腸重積などが主な原因である。続いて、けいれん、中枢神経系感染症、などの神経学的原因が約 30%と報告されている。さらに呼吸器関連が 20%、循環器系に關与するものが 5%、代謝内分泌 2-5%、虐待 3-5%となっている。

ALTE には様々な因子が含まれており、原因検索のためには詳細は医学的評価、および両親や養育者からの病歴聴取や養育状況の情報を踏まえて診察する必要がある。さらには ALTE の原因を検索するための標準的な診断手順の作成も必要と思われる。

A. 研究目的

欧米諸国では ALTE は症状として認識されているため、わが国において定義の認識に混乱が生じている。欧米諸国の ALTE の現状を検討し、我が国における ALTE の定義改訂の資料とする。

B. 研究方法

ALTE については欧米諸国ではその原因検索について様々な検討が行われている。今回は、ALTE 研究の世界的代表者である A. Kahn 博士の概念をもとに欧米諸国にお

ける ALTE の診断について検討を行った。

C. 研究成果

National Institute of Health により ALTE の定義が提唱された。

ALTE の定義：「養育者を驚かせるようなエピソードで、無呼吸（中枢性あるいは閉塞性）、皮膚色変化（チアノーゼ、蒼白など）、筋緊張の変化（脱力）、気道閉塞などの組み合わせで特徴づけられる。いくつかの症例では観察者は児が死亡してしまったと恐れを抱くこともある。これまで使用されてき

た”aborted crib death”、”near-miss SIDS”は ALTE と SIDS と関連性について誤解を招くことがあるので、使用を避けるべきである。」

ALTE の児は急激な予期しない、養育者を驚かせるような行動の変化のため医学的注目を集める。最初の症状は睡眠中、覚醒時、哺乳時のいつでも起こりうる。それらは一般的に無呼吸、皮膚色変化、筋緊張の大きな変化、上気道閉塞の組み合わせとして記載される。ほとんどの症例では観察者がエピソードは生命を脅かすかと思われた、あるいは児が死亡したのではないかと思った、と表現され、迅速な介入により児の状態が改善している。いくつかの症例ではエピソードはごく短く、自然に回復する。ALTE という単語は主訴をあらわすものとして、また従来のニアミス SIDS が SIDS との関連性を深く印象付けるため、それに変わるものとして作られた。

ALTE 症例の主な診断は以下のようである。

1. 消化器系

原因解明された ALTE の約 50%。胃食道逆流、胃捻転、腸重積、など。胃食道逆流は高頻度で乳児に認めるものであり、簡単に ALTE の原因としてはならない。逆流現象と無呼吸が同時に見られる場合、無呼吸は閉塞性であることが多い。消化管系が原因の ALTE は哺乳時、あるいは哺乳直後が多く、嘔吐、咳、気道閉塞などを伴う。

2. 神経系

原因解明された ALTE の約 30%。けいれん、熱性けいれん、中枢神経系出血、中枢神経系先天異常により呼吸に影響を及ぼしたものの、迷走神経反射、水頭症、中枢神経

系感染症、など。痙攣の診断には EEG 記録が必要。あるいは EEG で診断できないときは既往歴などに基づく。低酸素症による痙攣は一過性洞性頻脈などでおこる。幼弱な児では頭蓋内感染症が症状を示さないことがある。主要な症状、蒼白、チアノーゼ、筋緊張低下、過緊張などは憤怒痙攣では迷走神経反射が関与する。まれに脳幹部の先天異常が無呼吸、心拍異常に関連することがある。神経学的 ALTE の特徴は無呼吸、気道閉塞、緊張低下、過緊張として記載され、覚醒時に起こることが多い。迷走神経に関連する ALTE は覚醒時あるいは啼泣時におこることが多い。

3. 呼吸器系

原因解明された ALTE の約 20%。感染症、RS ウィルス、百日咳、マイコプラズマ、クループ、肺炎などのよる呼吸障害、睡眠時閉塞性無呼吸、憤怒けいれん、早産児や中枢神経性低換気などの呼吸調節の異常によるもの、声帯異常、アデノイド、喉頭軟化症、先天異常に起因する上気道閉塞、異物誤嚥、など。閉塞性無呼吸はサイトメガロウィルス、インフルエンザなどの感染、解剖学的異常、アレルギーなどのリンパ組織異常、睡眠障害などでみられる。フェノサイアジンとかバルビタールなどの薬剤に関連して閉塞性無呼吸を認めることがある。若い乳児では閉塞性無呼吸は特発性に起こり、特に早産児ではさらに頻回である。早産児などでは、重症貧血も無呼吸に関与する。呼吸が粗いとか、いびき、寝汗などは気道閉塞の児でみられる。

4. 循環器系

これらは ALTE の約 5%。QT 延長などの不整脈、先天性心疾患、心筋症、など。こ

これらの児の何人かは、睡眠中に無呼吸、蒼白、チアノーゼ、脱力、発達遅滞、寝汗などの病歴を示す。

5. 代謝内分泌系

先天性代謝異常は ALTE の 2-5%。先天性代謝異常症、内分泌異常、電解質異常など。突然の予期せぬ低ケトン性低血糖、肝不全、アシドーシスの原因として、中鎖アシル Co-A 脱水素酵素欠損などのミトコンドリア脂肪酸酸化異常を含む様々な状態が報告されている。これらの疾患は様々なミューテーションが関与している。アルギナーゼ欠損症などの尿素サイクル異常は脳浮腫を伴う急性脳症の原因となる。ほとんどの症状は飢餓によって引き起こされ、嘔吐、筋緊張低下、lethargy、昏睡などを伴う。これらの診断は、ALTE では典型的でない年齢（1歳以上）、繰り返す life-threatening event、家族内で前児が死亡しているなどで特に疑われる。

6. その他

ALTE のまれなケースとして、食物アレルギー、アナフィラキシー、栄養障害、たとえば多量の哺乳や薬物投与などによる急性の胃食道逆流、コット内での気道閉塞、一酸化炭素中毒、薬物中毒など。発熱のない児での敗血症などは除外される。これらのグループは ALTE の 5%以下である。

虐待が関与するのは ALTE の 3%以下。虐待はネグレクト、外傷のサイン、つまり打撲傷あるいは火傷、骨折、眼底出血などを認める場合に疑われる。繰り返す ALTE では虐待も疑われる。また繰り返す ALTE の場合、ミュンヒハウゼンなども考慮する必要がある。

7. 原因不明

50%の ALTE が原因不明。これらは特発性あるいは説明できない ALTE として報告される。このグループの最も頻度の高い症状は、無呼吸、筋緊張低下、低体温、皮膚色変化（蒼白、チアノーゼ）である。

8. 繰り返す ALTE

閉塞性無呼吸、消化管系、神経系、代謝障害、ミュンヒハウゼン、など

ALTE は臨床症状であり、原因を検索するには全身的な完全な評価が必要である。症状を説明する医学的、外科的な原因がない場合、原因不明あるいは特発性と診断される。ALTE の重症度は観察者からの証言によることが多いが、観察者の情報から判断するのは不安および経験の不足から、過大評価したり、過少評価したりすることがあるため、難しいことも多い。また診察においても、最初の診察時には、児はいまだに脱力、皮膚色変化、意識異常などを呈していることもあるが、児が完全に正常なこともある。動脈血 PH、乳酸、肝酵素、尿中ヒポキサンチンなどのマーカーがあれば ALTE の評価に役立つと考えられている。

D. 考察

様々な原因が ALTE の最初の臨床症状に関与していることが報告されている。ALTE の診断にあたっては、詳細な医学的評価に加えて、病歴、養育環境などの聴取も重要である。今後、ALTE の原因を確認するための標準的な診断手順の作成も必要と思われる。

D. 結論

ALTE には様々な因子が含まれており、

原因検索のためには詳細は医学的評価、および両親や養育者からの病歴聴取や養育状況の情報を踏まえて診察する必要がある。さらには ALTE の原因を診断するための標準的な評価手順の作成も必要と思われる。

F. 研究発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

E. 参考文献

1. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Infantile apnea and home monitoring. Sep. 29-Oct.1, 1986
2. Kahn A. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. Eur J Pediatr 2004; 163:108-115
3. Hall KL, Zalman B. Evaluation and management of apparent life threatening event in children. Am Fam Physician 2005;71:2301-8
4. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. Arch Dis Child 2004;89:1043-8
5. Poets A, Urschitz MS, Steinfeldt R, Poets C. Risk factors for early sudden death and severe apparent life threatening events. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2012, Jan.31
6. Franco P, Montemitro A, Scaillet S, Groswasser J, Kato I, Lin JS, Villa MP. Fewer spontaneous arousals in infants with apparent life-threatening event. SLEEP 2011;34:733-743

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」

総合研究報告書

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
—SIDS 発症リスク因子と喫煙の関連—

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 α 1およびDFA α 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 α 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 α 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 α 1が有意に減少していた。DFA α 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2 心拍変動解析

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

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

平成 23・24・25 年度分担研究総合報告書

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
—SIDS 発症リスク予測の可能性—

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）

研究協力者：モハメド フセイン

（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）

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。これまでに SIDS 発症例では睡眠中の覚醒反応の頻度が低く、特に皮質覚醒の頻度が低いことから、SIDS 症例においては覚醒反応の発達プロセスの異常が存在する可能性を示唆してきた。また SIDS 症例においては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。今回、心拍変動解析を用いて、SIDS 症例における覚醒反応異常と自律神経系調節異常の関連を検討し、自律神経系調節の異常から SIDS リスク因子と SIDS 発症予測について検討した。

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。

SIDS 症例における覚醒反応については、SIDS 発症前のポリグラフ検査から、REM 睡眠期の覚醒反応の発現頻度が低いこと、特に皮質での覚醒反応の頻度が低いこと、

また皮質下覚醒は SIDS 症例で増加していることを報告してきた（図1）。

今回、覚醒反応と心拍変動解析による自律神経系調節異常の相関関係を解析することにより、SIDS 発症リスクの予測として有用な指標となりうるかどうかを検討した。

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、ポリグラフ検査数日～数週で SIDS を発症して死亡した児と検査後の生後1年まで健康に過ごした正常乳児のデータを抽出し、

心拍変動解析を行った。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。SIDS 症例 15 例のデータと性別、在胎週数、検査時の月齢、普段の寝かせ方などを一致させて健康乳児のコントロール 15 例を抽出した。

また、SIDS 症例における心拍変動解析の結果をこれまでに解析した SIDS 症例での覚醒反応の頻度と比較検討を行った。

C. 研究結果

SIDS 症例 15 例とコントロール 15 例は、それぞれ男児 5 例、女児 10 例であった。通常の寝かせ方はいずれのグループも仰向け 9 例、うつぶせ 6 例であった。全睡眠時間、動睡眠・静睡眠時間は両グループで有意差を認めなかった。(表 1)

心拍変動解析では、N-N 間隔(正常の R-R 間隔)の平均値(Mean NN)および N-N 間隔の標準偏差(SDNN)には有意差を認めなかった。1 心拍毎の N-N 間隔の差の自乗の平均値の平方根 (RMSSD) は SIDS 症例で有意に上昇していた。また、心拍数の非線形解析 (Detrended Fluctuation Amnalysis) では、短期的なゆらぎで自律神経系、呼吸の影響による心拍変動の特性を表すと言われている $DFA_{\alpha 1}$ が SIDS 症例で有意に低下していた。長期的なゆらぎで体液性調節、体温などのゆっくりした調節系による心拍変動の特性を表すと言われている $DFA_{\alpha 2}$ には有意差を認めなかった (表 2)。

これまでに SIDS 症例では REM 期の皮質覚醒の頻度が低く、皮質下覚醒の頻度が低かったことを報告してきた。今回の心拍

変動解析の結果とこれまでの覚醒反応の頻度との相関関係を検討した。SIDS 症例において、REM 期の覚醒反応と $DFA_{\alpha 1}$ 値に相関関係を認めた (表 3)。

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。

SIDS 症例においては SIDS 発症以前のポリグラフデータの解析から、 $DFA_{\alpha 1}$ 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、覚醒反応の頻度と $DFA_{\alpha 1}$ に相関関係を認めたことから、 $DFA_{\alpha 1}$ の解析を行うことで、SIDS 発症リスク予測の可能性が示唆されたが、今後、皮質覚醒および皮質下覚醒との相関、各睡眠期での相関関係など、より詳細な検討が必要と思われた。

E. 結論

SIDS 症例において、発症以前のポリグラフデータから睡眠中の覚醒反応の頻度と心拍変動解析結果に相関を認めた。このことから、心拍変動解析により SIDS 発症リスク予測の可能性が示唆された。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 対象症例

Mean + SD	SIDS victims	Controls	p	
Number of Infants	15	15		
Gender (F / M)	5 / 10	5 / 10		
Postnatal Age (wks)	11.8 ± 3.0	11.7 ± 3.1	NS	
Usual Sleep Position(S/P)	9 / 6	9 / 6		
Sleep Duration (min.)	Total Sleep	391.9 ± 49.4	417.2 ± 49.7	NS
	Active Sleep	223.2 ± 24.9	229.6 ± 50.9	NS
	Quiet Sleep	168.6 ± 39.5	186.9 ± 23.1	NS
Sleep Stage (%)	Active Sleep	57.3 ± 6.1	54.5 ± 7.3	NS
	Quiet Sleep	42.6 ± 6.1	45.2 ± 7.1	NS
Recording Time (min.)	515.4 ± 22.9	534.8 ± 15.1	0.027	
Sleep Efficiency (%)	76.0 ± 9.2	78.0 ± 9.5	NS	

図 1 SIDS 症例での覚醒反応頻度

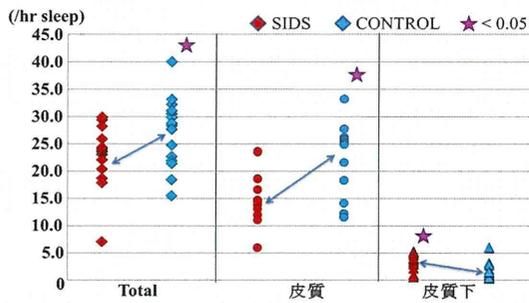


表 2 SIDS 症例における非線形解析

	SIDS	CONTROL	p
Mean NN (ms)	457.9±30.9	468.2±36.9	NS
SDNN (ms)	56.8±9.3	49.3±15.1	NS
RMSSD (ms)	43.1±9.7	22.7±7.2	<0.001
DFA:α1	0.7±0.1	1.1±0.1	<0.001
DFA:α2	1.0±0.1	1.0±0.1	NS
LF	5.7±0.6	5.6±0.7	NS
HF	5.0±0.5	4.6±0.8	NS

表 3 覚醒反応の頻度と DFA の相関

		Total arousal	Arousal REM	Arousal NREM
DFA α 1	相関係数	.444	.649**	.167
	有意確率	.097	.009	.552
DFA α 2	相関係数	.309	.239	.358
	有意確率	.097	.203	.052

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

平成 23・24・25 年度分担研究総合報告書
遺传的危険因子から考えた SIDS 発症機構の解明

分担研究者 三重大学大学院医学系研究科 教授 成田正明
研究協力者 三重大学大学院医学系研究科 講師 大河原剛

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、遺传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 の遺传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 発症に遺传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。1年目は胎生期の 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。2年目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報告した。3年目は、セロトニン神経の分化成熟を妨げることが明らかとなった先天性ウイルス感染モデルにおいては、感染でセロトニンの分化誘導因子(SHH, FGF4, Pet-1, ほか)の発現への影響までは確認できなかったこと、及び先天性ウイルス感染は、生後の脳（線条体）ドーパミン濃度には影響を与えなかったことを明らかにした。

先天性ウイルス感染は、これまでの報告では SIDS 発症危険因子とはされていないが、妊娠中のウイルス感染が生後の脳セロトニン濃度まで変化させているということは、先天性ウイルス感染はセロトニンの正常な分化成熟に影響を与え、SIDS の危険因子となっている可能性がある。

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¹⁾。しかしながら乳児の死因の第 3 位を占め、依然高い位置を占め続けており、深刻である。

近年は SIDS が医療事故や虐待の隠れみのとされることもあり、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²⁾。この定義は、SIDS はなんらかの病因を有する疾患であるにもかかわらず、形態学的に診断に結びつく所見が認められない、という立場に基づく³⁾。即ち SIDS 診断には客観的指標がなく現在のところ除外診断とならざるを得ず、それだけに確定診断に至るには死亡状況や、生前の様々な危険因子の有無などが極めて有用な情報となるため、危険因子の探索は重要な意味をもつ。

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

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⁶⁾⁷⁾。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⁸⁾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⁹⁾）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¹¹⁾。

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¹²⁾。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¹³⁾を用いた解析を行ってみた。

B. 研究方法

(1年目)妊娠9日目および10日目のWistar系妊娠ラットに、PBSに溶解した10 mg/kgのpoly I:Cを注射器で腹腔内に投与した。対照群としては、妊娠9日目および10日目に溶媒であるPBSを同量、腹腔内に投与したWistar系妊娠ラットを用いた。これらの妊娠ラットは、抗5-HT抗体による免疫染色に用いる場合は、胎生15日目までそのまま妊娠を継続させて実験に用いた。

胎生15日目の胎仔神経管の抗5-HT抗体を用いた免疫染色を行った。即ち、poly I:C投与群、対照群ともに各3匹の妊娠ラットから胎生15日目の胎仔を取り出し頭殿長(CRL)を測定した後、神経管の展開標本の作製を行った。作成した展開標本は、抗5-HT抗体(Invitrogen)を用いて免疫染色を行い(poly I:C投与群; n=26, 対照群; n=34)、Olympus BX50顕微鏡で写真撮影後、吻側縫線核におけるセロトニン神経細胞の細胞数の計測を行った。

(2年目)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。

(3年目)

1) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた成体ラット脳モノアミンとその代謝物の測定

胎内感染による生まれてきた児のセロトニン系とドーパミン系への影響を調べるために、妊娠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Wistar系ラットを用いた。生まれた雄の仔ラットが生後50日目になった時点で、海馬と線条体を取り出し、HPLC(エイコムHTEC-500)によりモノアミンとその代謝物含量の測定を行った。今回の実験では、

両群ともに 2 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。

2) 胎内感染がセロトニン神経細胞の分化・発達に与える影響の解析

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とから、セロトニン神経細胞の分化・発達に関与する遺伝子の解析を定量的 PCR と whole mount *in situ* hybridization 法を用いて行った。実験に用いた胎仔は、妊娠 9 日目の Wistar ラットに、PBS に溶解した 10 mg/kg の poly I:C を腹腔内投与し、胎生 12 日目で帝王切開により取り出した。対照群は、溶媒である PBS を同量、腹腔内投与した。リアルタイム PCR は下記のように行った。胎生 12 日目の胎仔頭部から TRIzol Reagent を用いて、total RNA を回収し、cDNA の合成を行った。Applied Biosystems 社製 Step One Real-Time PCR Systems を使い、タカラバイオ社の SYBR Premix EX Taq II を使用したインターカレーター法により定量的 PCR を行った。PCR の反応条件は、反応液を 95°C 10 分で酵素の活性化を行った後に、95°C 15 秒の熱変性、60°C 60 秒のアニーリングと伸長反応を 40 サイクル行った。結果の解析は、比較 Ct 法を用いて行った。本研究で使用した primer の配列を表 1 に記す。whole mount *in situ* hybridization に関しては、胎生 12 日目の胎仔を 4% パラフォルムアルデヒド (PFA) で固定し、10 µg/ml Proteinase K で 37°C, 30

分間処理した。プレハイブリダイゼーションを行った後、Digoxigenin でラベルした *shh* または *Fgf8* プローブを加え 70°C で一晩インキュベートした。翌日、洗浄を行った後、Anti-Digoxigenin-AP Fab fragments と反応させ、4-nitroblue tetrazolium chloride (NBT) 5-bromo-4-chloro-3-indolyl-phosphate (BCIP) を用いて発色を行った。今回の実験に用いたプローブの部位は下記の通りである。ラット *Shh* (2052-3331; GenBank accession no. AF030355) ラット *Fgf8* (34-560; GenBank accession No. AB079113)。

C. 研究結果

(1 年目)

胎生期のウイルス感染モデル(polyI:C 投与)によるセロトニン初期発生の異常

胎生 15 日目の胎仔の神経管の展開標本作製し、抗 5-HT 抗体で免疫染色を行った後、吻側縫線核のセロトニン神経細胞の数を計測した。その結果、対照群では吻側縫線核のセロトニン神経細胞の数が 222.9 ± 34.8 であったのに対し、poly I:C 投与群では 259.2 ± 26.5 と統計的に有意な ($p=0.000024$) 細胞数の増加が観察された (図 2)。

(2 年目)

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 ± 23.7 ng であったのに対

して、poly I:C 投与群では 185.2 ± 27.4 ng と統計的に有意な ($p = 0.000025$) セロトニン含量の減少が観察された (図 3a)。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 ± 43.8 ng であったのに対して、poly I:C 投与群では 223.3 ± 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 3b)。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 ± 48.0 ng であったのに対して、poly I:C 投与群では 236.6 ± 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 3d)。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 3c, e)。

(3 年目)

1) HPLC を用いた成体ラット脳のモノアミンとその代謝物の測定

胎内感染による児のセロトニン系とドーパミン系への影響を調べるために、妊娠 10 日目の Wistar 系ラットに、 10 mg/kg の poly I:C を腹腔内投与し、生まれた雄の仔ラットが生後 50 日目になった時点で、海馬と線条体のモノアミン量を HPLC により測定した。その結果、対照群の海馬 1 グラム当たりのセロトニン含量が 196.6 ± 40.2 ng であったのに対して、poly I:C 投与群では 109.3 ± 51.7 ng と統計的に有意な ($p < 0.01$) セロトニン含量の減少が観察された (表 2)。しかし、海馬におけるセロトニンの代謝産物である 5-HIAA 含量には両群間で差が見られなかった (表 2)。一方、ドーパミンやその代謝産物である DOPAC、

HVA は海馬では検出できなかった (表 2)。同様に線条体におけるセロトニン、ドーパミン、それらの代謝産物の測定を行ったところ両群間で違いが見られなかった (表 1)。
2) 胎内感染がセロトニン神経細胞の分化・発達に必要な遺伝子発現に与える影響 (定量的 PCR を用いた解析)

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とから、セロトニン神経細胞の分化・発達に必要な遺伝子の発現量を定量的 PCR で測定した。その結果、今回調べた 4 つの遺伝子 (*shh*, *Fgf8*, *Gata2*, *Pet-1*) の発現量は両群間で差が見られなかった (図 4A)。

3) 胎内感染がセロトニン神経細胞の分化・発達に必要な遺伝子発現に与える影響 (whole mount *in situ* hybridization を用いた解析)

polyI:C の投与、即ち妊娠中のウイルス感染によりセロトニン神経細胞の分化に必要な遺伝子の発現パターンに違いが見られるのか調べる為に、胎生 12 日目の polyI:C 投与群とコントロール群の胎仔を用いて whole mount *in situ* hybridization を行った。その結果、両群間で *shh*, *Fgf8* の局在に違いが見られなかった (図 4B)。

D. 考察

私たちは SIDS の遺伝的因子を報告してきた⁷⁾。胎生期のセロトニン神経への影響を調べるため、1 年目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。

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、これまで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（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 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ) 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¹⁴⁾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。

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。

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