

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。

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、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 (図 5)。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¹⁵⁾。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できることになる (図 6)。

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¹⁶⁾。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¹⁷⁾¹⁸⁾。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いと考えられる。アリの違いが生体、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。

そのためには、マイクロダイアリス法などを用いて、生きたラットでのリアルタイムでの脳内セロトニン濃度を測定する系を確立し、SIDS が発症しうる様々な状況（吸気高炭酸ガス下など）を再現し、確認していく必要がある。

表 2 には 2001 年に我々が報告したのちの、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¹⁰⁾¹⁹⁾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 検索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¹⁵⁾。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。

表 3 にこれまでに報告された SIDS 発症に関連するとされる遺伝的因子を列挙した (文献 23, 24 より)。表に挙げた遺伝子以外にもまだ多くの遺伝子の報告がある。セロトニン関連遺伝子として我々の発見したセロト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がある。我々の発見の後、欧米の他の研究者より、他の人種についても同様の結果が認められるとの報告が相次いだ。最近否定的な論文も出ている。

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) 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
- 8) Klaus-Peter Lesch, Dietmar Bengel, Armin Heils, Sue Z. Sabol, Benjamin D. Greenberg, Susanne Petri, Jonathan Benjamin, Cremens R. Muller, Dean H Mamer, Dennis L. Murphy. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292): 1527-1531.
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 成田奈緒子、成田正明、永井敏郎 小児の突然死の原因 日本医事新報 2005; 4235: 90-92.
- 12) 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
- 13) Misako Matsumoto, Tsukasa Seya. TLR3: Interferon induction by double-stranded RNA including poly (I:C) *Advanced Drug Delivery Reviews* 60; 805-812: 2008
- 14) MMT Vennemann, B Fracasso, T Fracasso, et al., Cytokines and sudden infant death *International Journal of Legal Medicine* 126(2); 279-284: 2012
- 15) F Murakami, T Shimomura, K Kotani, S Ikawa, E Nanba, K adachi. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory lesion in the Japanese. *J Hum Genet* 44; 15-17: 1999.

- 16) Armin Heils, Andreas Teufel, Susanne Petri, Gerald Stober, Peter Riederer, Dietmar Bengel, K-P Lesch. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry* 1996; 66: 2621-2624.
- 17) Kazuo Sakai, Chie Hasegawa, Mutsumi Okura, Osamu Morikawa, Takehiko Ueyama, Yasuhito Shirai, Norio Sakai, Naoaki Saito. Novel variants of murine serotonin transporter mRNA and the promoter activity of its upstream site. *Neuroscience Letters* 2003; 342: 175-178.
- 18) Kazuo Sakai, Masayuki Nakamura, Shu-ichi Ueno, Akira Sano, Norio Sakai, Yasuhito Shirai, Naoaki Saito. The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neuroscience Letters* 2002; 327: 13-16
- 19) Francesco Nonnis Marzano, Milena Maldini, Laura Filonzi, Anna Maria Lavezzi, Stefano Parmigiani, Cinzia Magnani, Giulio Bevilacqua, Luigi Matturri Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome Original Research Article *Genomics*, 91(6) 485-491, 2008
- 20) Siri Hauge Opdal, Åshild Vege, Torleiv Ole Rognum. Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatrica* 97; 861-865: 2008
- 21) David S Paterson, Keith D. Rivera, Kevin G. Broadbelt, Felicia L Trachtenberg, Richard A. Bell Veal, Ingrid A. Holm, Elisabeth A. Haas, Christina Stanley, Henry F. Krous, Hannah C. Kinney, Kyriacos Markianos. Lack of association of the serotonin transporter polymorphism with the sudden infant death syndrome in the San Diego Dataset. *Pediatric Research* 68(5); 409-413: 2010
- 22) C Haas, J Braun, W Bar, C Bartsch. No association of serotonin transporter gene variation with sudden infant death syndrome (SIDS) in Caucasians. *Legal Medicine* 11; S210-S212: 2009.
- 23) SH Opdal, TO Rognum. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge *Forensic Sci Med Pathol*, 2010 on line
- 24) RY Moon, RSC Horne, FR Hauck. Sudden infant death syndrome *Lancet*; 370: 1578-1587: 2007
- 25) Debra E. Weese-Mayer, Lili Zhou, Elizabeth M. Berry-Kravis, Brion S. Maher, Jean M. Silvestri, Mary L. Marazita. Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome: a haplotype analysis *American Journal of Medical Genetics* 122A:238-245 (2003)
- 26) Ackerman MJ, Siu BL, Sturmer WQ, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2264-69.
- 27) 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: 430-35.

28) Motoki Osawa , Ryousuke Kimura, Iwao Hasegawa, Nahoko Mukasa, Fumiko Sato. SNP association and sequence analysis of the NOS1AP gene in SIDS. *Legal Medicine* 11 S307-S308: 2009

29) DE Weese-Mayer, EM Berry-Kravis, L Zhou, BS Maher, ME Curran, JM Silvestri, ML Marazita. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatric Research* 56(3): 391-395: 2004

30) Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, et al. Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 42: 53-65: 2004

31) Korachi M, Pravica V, Barson AJ, Hutchinson IV, 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.* 42:125-29: 2004.

F. 研究発表

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

NHK テレビ“視点論点”「乳幼児突然死の予防に向けて」2012年1月23日放映

<http://www.nhk.or.jp/kaisetsu-blog/400/107166.html>

第 40 回日本小児神経学会東海地方会 特別講演 基礎研究から見た小児神経疾患の病態—臨床への応用を目指して
平成 26 年 1 月 25 日名古屋

第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 教育講演 「セロトニンと SIDS」 平成 26 年 3 月 7, 8 日大宮 (予定)

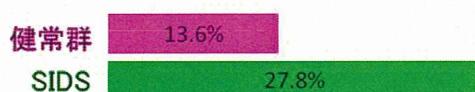


図 1 SIDS 患者ではセロトニントランスポーターの遺伝子多型の特殊なアリル (長いアリル) を持つ頻度が有意に高かった⁶⁾

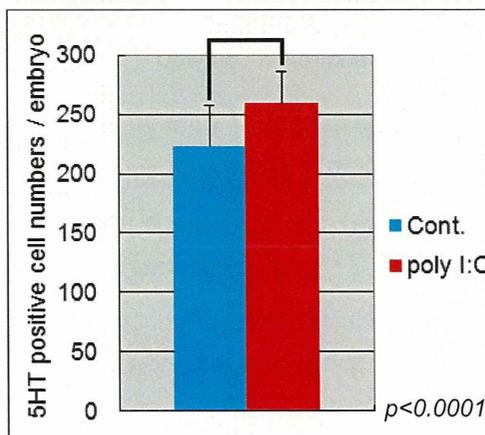
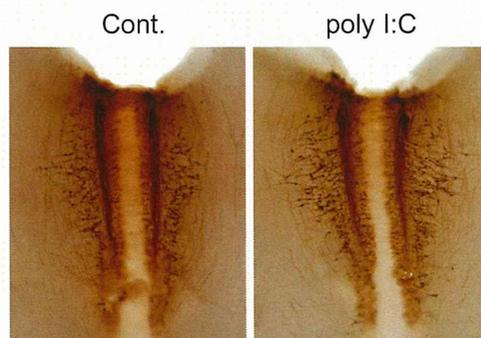


図 2 胎生 15 日目の胎仔の吻側縫線核のセロトニン神経細胞の数

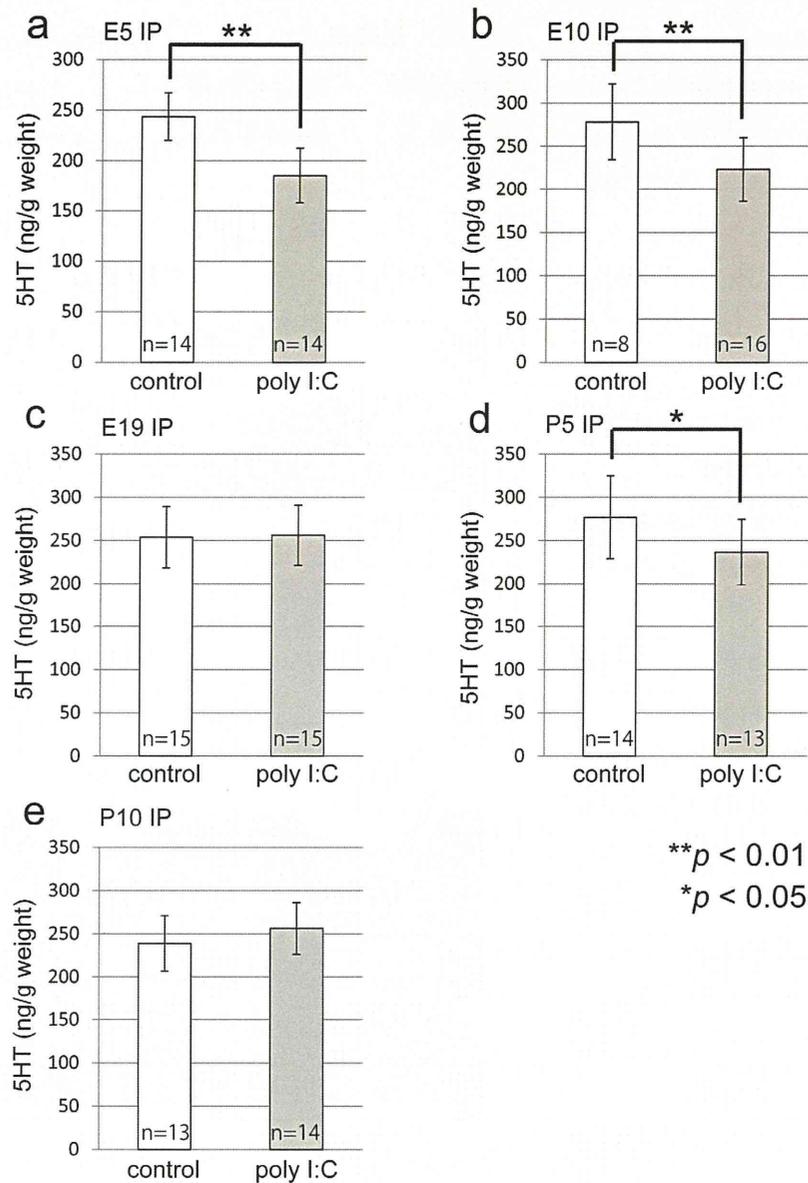


図 3 妊娠中のウイルス感染による生後の脳セロトニンの異常は、ウイルス感染時期に大きく影響される

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。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

Monoamine levels in control (n = 8) vs. poly I:C injected rats (n = 5) on P50

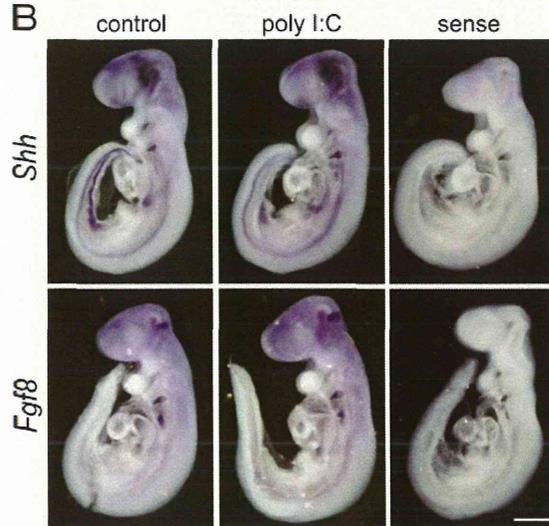
monoamines ng/g weight	group	hippocampus	striatum
5-HT	control	196.6±40.2	133.8±34.9
	poly I:C	109.3±51.7*	139.7±47.6
5-HIAA	control	307.2±24.5	273.0±46.1
	poly I:C	314.8±39.6	241.6±77.9
DA	control	N.D.	1295.3±391.3
	poly I:C	N.D.	1147.1±596.2
DOPAC	control	N.D.	802.8±88.9
	poly I:C	N.D.	855.4±142.8
HVA	control	N.D.	345.4±49.3
	poly I:C	N.D.	338.6±58.1

Ten milligrams per kilograms of poly I:C were administered to GD10 rats. On P50, concentrations of hippocampal and striatal monoamines and their metabolites in offspring were measured by HPLC. Consistent results were obtained from independent experiment. Values represent the mean ± standard deviation (SD). N.D.: not detected. *p < 0.01 vs. control

A

gene	control	poly I:C
<i>Shh</i>	1.00±0.03	0.94±0.08
<i>Fgf8</i>	1.00±0.03	1.03±0.11
<i>Gata2</i>	1.00±0.12	1.00±0.11
<i>Pet-1</i>	1.00±0.03	1.01±0.29

B



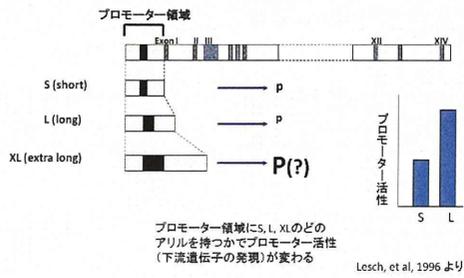


図5 SIDSの遺伝的危険因子であるセロトントランスポーター遺伝子多型は“機能的多型”である

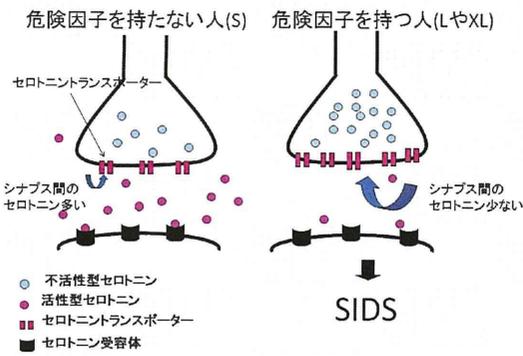


図6 どの多型を持つかで下流遺伝子(セロトントランスポーター)の発現が変わる→セロトニン活性が変わる

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, et al., Pediatrics 2001 ⁶⁾	Japanese control 115 人, SIDS 27 人	86%	14%	0.4%	72%	22%	6%	0.006
DB Weese- Mayer et al., Am J Med Genet 2003 ¹⁰⁾	Caucasian control 44 人, SIDS 44 人	53%	47%		36%	64%		0.023
	African American control 43 人 SIDS 43 人	25%	61%		17%	83%		0.071
Marzano, et al., Genomics, 2008 ¹⁹⁾	Italian control 150 人 SIDS 20 人	57%	43%		20%	80%		<0.001
Opdal, Vege, Rognum, Acta Pediatric, 2008 ²⁰⁾	Norwegian control 163 人 SIDS 243 人	47%	54%		40%	60%		0.05
Paterson, Hannah Kinney Pediatric Research, 2010 ²¹⁾	Caucasian control 100 人, SIDS 94 人	47%	53%		42%	58%		有意差なし
	African American control 7 人 SIDS 19 人	36%	64%		37%	63%		有意差なし
	Hispanic control 23 人 SIDS 46 人	43%	57%		59%	41%		有意差なし
Haas, et al., Legal medicine 11, S210-S212: 2009 ²²⁾	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 SIDS 145 人	42%	59%		47%	53%		有意差なし

表3 表1以外でSIDS発症に関連すると報告されたその他の遺伝的因子(一部)
(文献23, 24より)

遺伝子名	掲載論文	備考
・セロトニントランスポーター遺伝子のイントロン2のVNTR variable number of tandem repeat(繰り返し数)	DE Weese-Mayer, et al., American Journal of Medical Genetics 122A:238-245, 2003 ²⁵⁾	
・SCN5A(Naチャンネル)、 ・NOS1AP(NO合成酵素1アダプター蛋白)	Ackerman MJ, et al. JAMA 286: 2264-69; 2001 ²⁶⁾ Plant LD, et al. J Clin Invest 116: 430-35.2006 ²⁷⁾ 、M Osawa, et al., Legal Medicine 11 S307-S308: 2009 ²⁸⁾	QT延長症候群との関連?
・PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1	DE Weese-Mayer, et al., Pediatric Research 56(3); 391-395: 2004 ²⁹⁾	胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群
・補体C4A, C4B、IL-10遺伝子多型	Blackwell CC, et al., FEMS Immunol Med Microbiol. 42: 53-65: 2004 ³⁰⁾ Korachi M, et al., FEMS Immunol Med Microbiol. 42:125-29: 2004 ³¹⁾	免疫系に関与

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

分担研究者：山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

タンデムマスやGC/MSで診断可能な有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部は、SIDS、ALTE様の症状で発症することが知られている。2004年1月～2013年12月に島根大学小児科で、タンデムマスとGC/MSで代謝解析を行ったSIDS 196例、ALTE 167例のうち、先天代謝異常症が背景にあったことの判明した症例はSIDSで3例（カルニチンパルミトイル基転移酵素II欠損症：2例、中鎖アシルCoA脱水素酵素デヒドロゲナーゼ欠損症：1例）、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、グルタル酸血症2型：1例、TFP欠損症1例）であった。また確定診断には至らなかったが、グルタル酸尿症2型や極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、先天性カルニチン欠乏症などの先天代謝異常症が疑われた症例が少なくとも10例あった。

また先天代謝異常症以外にも、ALTEの患児でGC/MSによる有機酸分析で、大量の馬尿酸が検出された症例に遭遇したので病歴を検討したところ、トルエン中毒児童虐待が疑われた。タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングによって対象疾患が拡大し、突然死を引き起こすような疾患を予防できることが期待されている。先天代謝異常症以外にも後天的な代謝異常も診断される可能性がある。SIDS様症状で発症する先天代謝異常の早期発見、早期診断、発症予防とともに、原因不明の小児突然死の病態解明が期待される。

研究協力者

高橋知男、山田健治、小林弘典、長谷川有紀
（島根大学医学部小児科）

A. 研究目的

新生児マススクリーニング（新生児MS）で診断可能な有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部は、安定している時には正常と変わらぬ生活をしながら、感染などのストレスを契機に突然死様の症状

で発症することが知られている。突然死様の発症形態をとる先天代謝異常症として、有機酸・脂肪酸代謝異常症の他、アミノ酸代謝異常、糖新生系異常などがある。主な病態は低血糖や毒性物質の急激な上昇による急性代謝不全とされている。これらは、発症前に診断できれば、予防できる可能性がある。

SIDS、ALTEと背景疾患としての先天代謝異常症との関連性を明らかにするため、島根大学小児

科に代謝検査を依頼され先天代謝異常と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

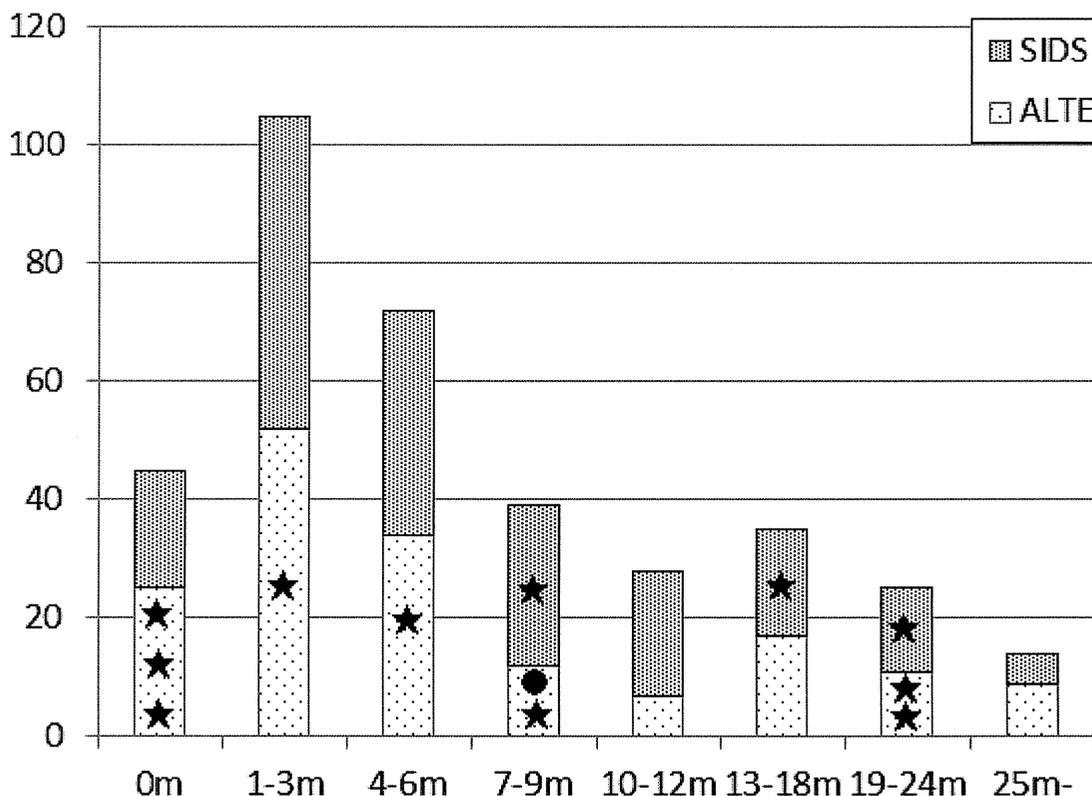
2004年1月～2013年12月に代謝解析を依頼された症例のうち、以下のクライテリアを満たす小児例で、SIDS、またはALTE様の症状を主訴に代謝解析を依頼された症例を検討した。すなわち、①生後7日以降～3歳未満、②SIDS、ALTEが分析依頼理由であった症例、または病歴から当科でSIDS、ALTEとみなされた症例である。生後7日未満の早期新生児期の症例は、周産期の障害などが関与している可能性もあるため除外した。GC/MSによる尿中有機酸分析と、MS/MSによるアシルカルニチン分析を行った。

C. 研究結果

該当する症例の内訳は、SIDS 196例、ALTE 167例あった(図1)。その中で、先天代謝異常症と診断した症例はSIDS群で3例(カルニチンパルミトイル基転移酵素II欠損症:2例、中鎖アシルCoA脱水素酵素デヒドロゲナーゼ欠損症:1例)、ALTE群で8例(メチルマロン酸血症:4例、尿素サイクル異常症:2例、グルタル酸血症2型:1例、TFP欠損症1例)あった。(表1)。これらの病歴を後方視的に調べたところ、11例中10例で、新生児期に哺乳不良や傾眠傾向があったり、また乳児では咳や発熱、嘔吐などの感染症状がみられた。乳児期発症8例のうち、新生児期の異常所見(チアノーゼ、低血糖)が3例にみられた。

急性期の生化学検査では、高アンモニア血症が11例中8例、肝機能異常が9例、血中CK高値が9例、アシドーシスが8例、ケトン体(尿、血中)陽性が4例、低血糖が3例に見られた。

図1. SIDS, ALTE患者の年齢別内訳



★は先天代謝異常症

●はトルエン中毒

表 1. 確定診断に至った症例の詳細と診断方法

症例	年齢	性別	臨床診断	診断方法		最終診断名
				GC/MS	MS/MS	
1	7日	女	ALTE	○	○	MMA
2	8日	女	ALTE	○	○	尿素サイクル異常症
3	8日	女	ALTE	○	○	尿素サイクル異常症
4	1ヶ月	男	ALTE	○	○	TFP欠損症
5	4ヶ月	女	ALTE	○	○	グルタル酸尿症2型
6	8ヶ月	男	ALTE	○	○	MMA
7	9ヶ月	男	SIDS	○	○	CPT2欠損症
8	1歳0ヶ月	女	SIDS	○	○	CPT2欠損症
9	1歳8ヶ月	女	ALTE	○	○	MMA
10	1歳8ヶ月	男	SIDS	○	○	MCAD欠損症
11	1歳10ヶ月	男	ALTE	○	○	MMA
12	9ヶ月	男	ALTE	○	○	トルエン中毒

略称; MMA, メチルマロン酸血症; TFP, 三頭酵素; CPT, カルニチンパルミトイル基転移酵素 II 欠損症; MCAD, 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素

さらに、先天代謝異常症ではなかったが一過性の代謝異常所見のみられた症例にも遭遇した。すなわち生後9カ月男児で、意識障害、呼吸不全がみられ ALTE と臨床診断されたが、尿中有機酸分析で馬尿酸の著明な増加が認められた。父は塗装工であるが、病歴聴取によって家庭内暴力が判明

し、児童虐待によるトルエン中毒が疑われた。

また、この他に検体の不備のため確定診断には至らなかったが、グルタル酸尿症2型や極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、先天性カルニチン欠乏症などの先天代謝異常症が疑われた症例が少なくとも10例あった(表2)。

表 2. 確定診断に至らなかったが、先天代謝異常症が疑われた10症例

症例	年齢	性別	臨床診断	診断方法		疑い病名	代謝検査
				GC/MS	MS/MS		
1	14日	女	ALTE	○	○	GA2	短鎖～中鎖AC↑
2	16日	男	ALTE	—	○	VLCAD欠損症, GA2	長鎖AC↑
3	27日	男	ALTE	○	○	カルニチン欠乏症	C0 6.8
4	1か月	男	SIDS	—	○	カルニチン欠乏症	C0 13.97
5	1か月	男	ALTE	○	○	GA2	中鎖～長鎖AC↑
6	4か月	女	ALTE	—	○	カルニチン欠乏症	C0 17.27
7	5か月	男	ALTE	—	○	GA2	中鎖～長鎖AC↑
8	5か月	男	ALTE	○	○	VLCAD	長鎖AC↑
9	1歳2か月	男	ALTE	—	○	GA2	短鎖～長鎖AC↑
10	1歳4か月	男	ALTE	—	○	GA2	短鎖～長鎖AC↑

略称; GA, グルタル酸血症; AC, アシルカルニチン VLCAD; 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素,

D. 考察

1982年にSIDSやライ症候群に類似した症状で発症する症例の中から、ミトコンドリアβ酸化異常症である中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症が発見され、これを機にSIDSの一部には先天代謝異常症、特に脂肪酸代謝異常症などが潜在している可能性があるとして、社会的に注目されるようになった。

1998年のBolesらの報告によると、生前に「狭義のSIDS」と診断された313症例の後方視的検討結果から、14例(4.4%)に脂肪酸代謝異常が同定された。さらに感染などを契機に突然死した症例では、約20%に脂肪酸代謝異常症が発見されたと報告している。またDonaldらは、小児の原因不明の死亡症例7,058例から、タンデムマスによって66例に代謝異常症を発見しており、Lundemoseらは0~4歳の突然死亡例の線維芽細胞の検索によって、79例中3例のβ酸化異常症を確認したと報告している。タンデムマスとGC/MSで後方視的に解析した我々の検討では367例中11例(3.0%)に有機酸・脂肪酸代謝異常症が発見された。以上の結果から有機酸・脂肪酸代謝異常症以外の先天代謝異常症の可能性も考えると、SIDS症例の中に先天代謝異常例は5~10%はあると考えられる。

代謝異常症が判明した症例の一般検査の結果は、有機酸代謝異常におけるアニオンギャップ高値、アシドーシスがみられ、脂肪酸代謝異常症では、β酸化に依存性の高い臓器、すなわち骨格筋や心筋、肝臓などの異常を反映して血中CK高値、ケトン陰性などがみられた。また症例によっては検査は実施されてなかったため、全症例における検査値異常の割合は明らかにできなかった。

ALTE症例で、一過性馬尿酸増加の所見から、トルエン等の中毒の疑われた症例にも遭遇した。トルエンなどの有機溶媒は塗料や接着剤の溶剤として大量に使用されるが、一方でシンナー中毒の悪用例もある。この症例の病歴から家庭内暴力が判明し、児童虐待、トルエン・シンナー中毒が疑われる代謝所見と結論した。シンナー中毒では

頭痛やめまい、嘔気を起こし、重症例では意識障害や死に至る。尿中有機酸分析で、これらに暴露された患者を特定できる可能性も示された。このことからSIDS、ALTE症例に遭遇した際の代謝スクリーニングの有用性を示す。

今回検討した先天代謝異常症11例以外にも、検体不足などのために確定診断には至らなかったが、先天代謝異常症が疑われた症例が少なくとも10例あった。小児救急の場でこのような症例に遭遇した時に代謝スクリーニングの重要性を念頭に置いた検査、および検体採取が望まれる。

タンデムマスを導入した新生児MSが始まろうとしている。これに伴い、先天代謝異常によるSIDS、ALTEの発症予防、および発症したとしてもこれらの検査技術によってその病態解明が進むことが期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R.: Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 102(4): 399-406, 2011 (April)
- 2) Yagi M, Lee T, Awano H, Tsuji M, Tajima G, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takeshima Y, Matsuo M: A patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency due to the mutations in the HADHB gene showed recurrent myalgia since early childhood and was diagnosed in adolescence. *Molecular Genetics and Metabolism* 104(4): 556-559, 2011 (December)
- 3) 虫本雄一, 山口清次: 新生児突然死とその予防. *産婦人科治療* 102(4): 317-321, 2011 (4月)
- 4) 久保田一生, 深尾敏幸, 堀友博, 小林弘典, 船戸道徳, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: カルニチンパルミトイルトランスフェラー

- ゼ2欠損症のろ紙血血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的变化. 日本小児科学会雑誌 115(5): 956-960, 2011 (5月)
- 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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* 131(1): e327-30, 2013 (January)
 - 10) 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. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
 - 11) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *日本マス・スクリーニング学会誌* 23(3): 270-276, 2013 (12月)
 - 12) 山口清次: MS 解析による代謝障害の診断. *分子消化器病* 10(1): 72-78, 2013 (1月)
 - 13) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 48(4): 827-829, 2013 (1月)
 - 14) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. *臨床神経学* 53(3): 191-195, 2013 (3月)
 - 15) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. *小児科臨床* 66(2): 193-198, 2013 (2月)
 - 16) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症: 有機酸とアシルカルニチンの推移. *日本マス・スクリーニング学会誌* 23(1): 61-67, 2013
 - 17) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. *小児科診療 UP-to-DATE ラジオ NIKKEI 放送内容集* 1: 42-47, 2013 (5月)
 - 18) 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. *臨床病理* 61(9): 817-824, 2013 (9月)
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T, Fukuda S: A hypolipidemic drug, bezafibrate, can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Denver, USA, April 2011
 - 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Okamoto A, Ohta M, Yamaguchi S: Emetic toxin of bacillus cereus that associates with reye-like syndrome severely inhibits mitochondrial fatty acid oxidation. Annual Symposium of

the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Switzerland, August 2011

- 3) 安田謙二, 南憲明, 竹谷健, 山口清次: KCNQ1 遺伝子変異を持つ日本人小児先天性 QT 延長症候群患者の臨床象の検討. 第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 出雲, 2011 年 3 月
- 4) 長谷川有紀, 虫本雄一, 山田健治, 小林弘典, 小野浩明, 坂野堯, 山口清次: 新生児突然死の家族歴を持ち尿素サイクル異常症と判明した新生児例. 第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 出雲, 2011 年 3 月
- 5) 星野正也, 大竹明, 原嶋宏子, 山崎太郎, 山内秀雄, 雨宮伸, 高田綾, 齊藤一之, 増谷聡, 重松陽介, 長谷川有紀, 山口清次: 乳幼児突然死と脂肪酸代謝異常症: 死後胆汁を用いたタンデムマス分析の有用性. 第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 出雲, 2011 年 3 月
- 6) 山口清次: 乳幼児突然死予防におけるタンデムマス・スクリーニングの意義. 第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 会長講演. 出雲, 2011 年 3 月
- 7) 山口清次: ベザフィブレードのミトコンドリア β 酸化異常症に対する治療 -in vitro probe assay による評価-. 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜, 2011 年 5 月
- 8) 山口清次: GC/MS 有機酸分析で発見される小児の後天性ビタミン欠乏症: B1 欠乏, ビオチン欠乏, カルニチン欠乏. 日本ビタミン学会第 63 回大会 シンポジウム. 広島, 2011 年 6 月
- 9) 金井雅代, 須藤陽介, 若林崇, 佐々木綾子, 早坂清, 山口清次: 救命し得なかったグルタル酸尿症 2 型の早産低出生体重. 第 47 回日本周産期・新生児医学会. 札幌, 2011 年 7 月
- 10) 星野正也, 大竹明, 山崎太郎, 徳山研一, 山内秀雄, 雨宮伸, 増谷聡, 重松陽介, 長谷川有紀, 山口清次: 乳幼児突然死と脂肪酸代謝異常症: 死後胆汁を用いたタンデムマス分析の有用性. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京, 2011 年 8 月
- 11) 尾崎佳代, 奥野美佐子, 丸山あずさ, 上谷良行, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症 2 型が疑われた sudden unexpected death in infancy の 1 例. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京, 2011 年 8 月
- 12) 山口清次, 李紅, Purevusren J, 古居みどり, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 福田誠司: タンデムマスと培養細胞を用いる in vitro probe assay の応用: ベザフィブレードのミトコンドリア β 酸化異常症に対する効果の評価. 第 36 回日本医用マススペクトル学会年会. 大阪, 2011 年 9 月
- 13) 虫本雄一, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 御牧信義, 山口清次: タンデムマス法による新生児スクリーニングを契機に発見された母親のメチルクロトニルグリシン尿症. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月
- 14) 長谷川有紀, 高橋知男, 佐野葉子, 中田節子, 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, プレブスレン・ジャミヤン, 長沼邦明, 山口清次: 軽度の多呼吸を契機に GC/MS とタンデムマス・スクリーニングで診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症の新生児例. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月
- 15) 深尾敏幸, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 新宅治夫: 日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像: 研究班におけるアンケート調査結果から. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月
- 16) 虫本雄一, プレブスレン ジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 山口清次: In vitro probe assay によるカルニチントランスポーター機能評価法: 原発性カルニチン欠乏症の酵素診断. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月
- 17) 李知子, 栗野宏之, 八木麻理子, 高見勇一, 但馬剛, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 松尾雅文, 竹島野泰弘: 発達遅滞、てんかんを認め、胃腸炎罹患時の痙攣、意識障害を機に診断に至ったプロピオン酸血症の一例. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月
- 18) Nguyen H-T, Vu D-C, Nguyen K-N, Bui T-P, Can N-T-B, Khu D-T-K, Nguyen L-T, Yamaguchi S, Fukao T, Purevsuren J, Kobayashi H: Service for inborn errors of metabolism at central hospital in Vietnam: Spectrum and outcome. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月

- 19) 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
- 20) 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 dehydrogenase (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
- 21) 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. Kyoto, September 2012
- 22) 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 CO 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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的效果: 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 31) 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
- 32) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applications to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
- 33) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of

- Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 34) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 35) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS>S) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 36) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
- 37) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type II: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 38) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type II. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 39) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
- 40) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 41) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 42) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
- 43) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット (エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第 116 回日本小児科学会. 広島, 2013 年 4 月
- 44) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三渕浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 45) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次: 突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の 9 カ月男児例. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 46) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013

年 8 月

- 47) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型 LC/MS/MS による副腎ステロイド分析の検討. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月
- 48) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の β 酸化に及ぼす影響: *in vitro probe assay* による評価. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月
- 49) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 65 回中国四国小児科学会. 米子, 2013 年 11 月
- 50) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症 2 型の 2 例に対するベザフィブラートの治療経験. 第 27 回日本小児脂質研究会. 福井, 2013 年 11 月
- 51) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信,

立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した 2 例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第 58 回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013 年 11,12 月

F. 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

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
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
小児突然死の病理診断(先天性代謝異常、特にミトコンドリア病についての検討)

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。

25 年度においては、まず、当科の肝臓バイオプシーなどの診断結果から、明らかなミトコンドリア病において、詳細に肝臓の脂肪変性を検討した。次いで、当科でこれまで検索した突然死症例を同様に検討した。SIDS は 34 例、SUD は 35 例であった。これらの中で、肝臓に脂肪変性ありとされていた症例でかつ、肝臓の新たな染色が出来るようにパラフィンブロックが保存されていた例は 10 例であった。これらの例につき、細胞内脂肪膜の adipophilin に対する免疫染色を行った。結果は 4 例にミトコンドリア病に類似する微小な脂肪変性所見を認めた。

研究協力者

稲岡一考、木本哲人、小西暁子（大阪府立
母子保健総合医療センター検査科）

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