

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られる。

乳幼児突然死の原因として代謝異常症によるものが10-15%程度存在すると言われている。近年、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で脂肪酸や有機酸代謝異常症に関しては診断可能となってきた。しかし、ミトコンドリア異常症に関しては、血液濾紙などによるスクリーニングはなされておらず、死亡症例においても通常の病理解剖では診断が困難である。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。

今回、剖検症例において、肝臓の脂肪膜の免疫染色を行い、以前に原因不明の突然死とされていた剖検例の再検討を行った。今回の研究は今後の剖検診断の精度向上に必要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つと考える。

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。

平成25年度の研究方法であるが、大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）の病理検査室では、1981年の開所以来病理検体がすべてコンピュータ登録

されている。その中で、今回、肝生検および剖検例の中でミトコンドリア病と確定診断されていた症例を再検索した。ミトコンドリア病確定例は7例であった。保存されていたブロックより、アディポフィリンの免疫染色を行い、ミトコンドリア病における肝細胞の脂肪沈着の形状・程度を検討した。抗体は、プロゲン社の抗ヒト相同マウスアディポインモノクローナル抗体 (Clone125, Progen biotechnik)を利用した。

次いで、当センターの30年間における突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳はSIDS34例、SUD35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肝臓のアディポフィリン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。

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、CPTⅡ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、Tayler & 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。

ミトコンドリア病確定例は 7 例であった。7 例の臨床歴、診断、肝生検組織のアディポフィリン染色の結果を表 6 に示す。肝生検（あるいは剖検）時の年齢は、3 ヶ月から 9 歳であった。臨床徴候も、消化器症状、脳症、肝障害など多岐にわたる。診断は酵素診断を基本としたが、一部は臨床所見と検査所見のみの例も含めている。肝臓の病理所見では、肝硬変を 2 例に認めた。組織所見では、小脂肪滴が多数認められる例がほとんどであった。大脂肪滴が混在する例も見られたが、大脂肪滴が優位である症例は認めなかった。複数の生検を行っている例では、治療前は、小脂肪滴と大脂肪滴の混在であり（図 5、6）、治療後では小脂肪滴優位の脂肪化が見られた（図 7、8）。

突然死症例（SIDS34 例、SUD35 例）で、脂肪変性あり（詳細不明）とされていた症例の肝組織でアディポフィリン染色施行した 10 症例の結果を表 7 に示す。症例 3,4,5,7 では、小脂肪滴優位の顕著な脂肪化が認められた。突然死症例全体では年齢は、生後 4 日から 12 歳であるが、小脂肪滴優位の症例はいずれも、1 歳未満であった。診断は、4 例中 2 例に SIDS と診断されていた。解剖所見では、4 例とも心肥大が認められていた。

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

ってきている。

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、厳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。

肝臓は脂肪代謝の中心臓器で、正常でも、2.4-8.2g/100g 湿重量の死亡成分を含む。肝臓の脂肪成分の増加は、①脂肪組織からの脂肪酸の動員増加、②肝細胞内での脂肪合

成の増加、③脂肪の酸化の低下、④肝細胞からの脂肪放出低下などにより起こる。肝組織における脂肪肝の病理所見として、脂肪が細胞質の大部分を占め、核の偏在が認められるものを大滴性脂肪肝 (macrovesicular steatosis) といい、微細な脂肪滴が膜周囲から細胞全体にびまん性に認められるものを小滴性脂肪肝 (microvesicular steatosis) と呼ぶ。前者は、慢性鬱血、低酸素血症、アルコール性、非アルコール性など多くの脂肪肝で見られる。後者は、代謝性疾患とくに Reye 症候群や脂肪酸代謝異常症に特徴的な脂肪肝とされている。脂肪酸代謝異常症では、脂肪酸酸化異常症や今回検討したミトコンドリア病も小滴性の脂肪肝であるとされている。脂肪化の組織像については、一般的には、H.E.染色に加えて、Sudan III や Oil-Red O 染色などが用いられる。H.E.染色では、空泡変性やグリコーゲンなどの鑑別がつかないことも多く、確定診断とは言えない。Sudan III や Oil-Red O 染色はホルマリン固定後に凍結標本を作成して染色を行うもので、パラフィン包埋後の標本では染色できない。作成された標本でも脂肪かどうかの確定はできるが、細胞内の分布状態の観察には適していない。今回採用したアディポフィリンは、細胞内の脂肪滴を形成する膜に発現する抗原に対応するもので、しかもパラフィン切片での免疫染色が可能な抗体である。今回は、当センターに保管されていたパラフィンブロックからの再検討を行った。Sudan III や Oil-Red O 染色は適応できなかった。H.E.染色では、大脂肪滴はともかく、小脂肪滴では診断困難例が大多数であった。これに

対して、アディポフィリン染色では、小脂肪滴の肝細胞内での分布状態などの分析にも十分に対応可能であった。

今回、肝生検と剖検肝において、ミトコンドリア病の肝組織を中心に再検索した。ほとんど小脂肪滴優位の脂肪肝であった。大脂肪滴を合併している例も見られ、症状が進行すれば、大脂肪滴に移行する可能性も考えられる。複数の肝生検を施行された症例で、治療後に、H.E.染色ではほとんど脂肪化が認めがたい例においてもアディポフィリン染色において、明瞭に観察された。ミトコンドリア病以外の肝病変では、鬱血性の脂肪化、非アルコール性肝炎 (NASH)、ウイルソン病等では中脂肪滴から大脂肪滴であり鑑別が可能と考える。脂肪酸酸化異常症やその他の肝病変など、更に多くの例での小脂肪化組織の検討が必要である。

突然死症例 (SIDS34 例、SUD35 例) で、脂肪変性あり (詳細不明) とされていた症例の肝組織でアディポフィリン染色を施行した。10 症例のうち 4 例に小脂肪滴優位の顕著な脂肪化が認められた。今回は、以前に脂肪変性が疑われていた例からの検討であったため、高頻度に代謝異常症が疑われる肝臓の小滴性脂肪肝を見出したが、前述したミトコンドリア病などにおける H.E 標本とアディポフィリン染色との相違を考慮すると脂肪変性が診断されなかった突然死症例にも小滴性脂肪肝が発見される可能性もある。肝臓に小脂肪滴が存在し、SIDS と鑑別が困難な疾患として、ミトコンドリア病のほかに、脂肪酸酸化異常症がある。中でも、中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MCAD) とカルニ

チンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症(CPTⅡ)が有力である。ミトコンドリア病は、従来強調されている筋肉症状が前景に立つ比較的軽傷例は年長児発症例に多いが、乳児期発症例は症状が多彩で、重篤症例が多く、脳筋症状に加えて、消化器・肝症状や心筋症状が特徴とされる。ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)と称される。突然死の中にも含まれていると思われるが、診断の困難性もあり、詳細な解析は行われていない。一方、脂肪酸酸化異常症は、近年、出生時のマス・スクリーニングの対称疾患に指定され、今後は早期発見・治療が可能となることが期待される。剖検例からの今回の検索では、これらを鑑別することはできないが、代謝疾患による突然死であった可能性は極めて高い。中でもミトコンドリア病は出生 5000 人に 1 人と言われ、他の疾患よりも頻度が高く、また、剖検でも、心肥大の合併が診断されており、可能性が強いと考える。診断は、4 例中 2 例に SIDS と診断されていた。今後は、突然死の診断に際して、肝臓のアディポフィリン染色を活用し、疑わしい例に関しては確定診断を行うという方針が重要と考えられる。

E. 参考文献

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

Heid HW, Moll R, Schwetlick I et al Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases. Cell Tissue Res 1998;294:309-321

五十嵐隆、高柳正樹編 見逃せない先天代謝異常症 中山書店、東京、2010

Skladal D et al Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Brain 2003;126:1905-12

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。

突然死剖検症例において、肝臓の脂肪膜の免疫染色を行い、剖検例の再検討を行った。SIDS と診断されていた症例の中でも代謝異常症の可能性が強く示唆される症例があった。今回の研究は今後の剖検診断の精度向上に必要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つと考える。

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. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F,

- Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: A single center experience. *International Journal* 2011; 1-6
2. Baba S, Noda H, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Iso H. Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: a matched case-control study *Human Reproduction* 2011; 26: 466-472
 3. Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16years: significance of amniotic fluid embolism *Obsterics and Gynaecology Research* 2011; 37: 58-63
 4. Ohata Y, Arahori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima Y, Yamazaki Y, Ozono K. Circulating Levels of Soluble α -Klotho Are Markedly Elevated in Human Umbilical Cord Blood *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 96: E943-E947
 5. 中山雅弘、木本哲人、植田初江. 羊水塞栓症における肺・子宮での組織および免疫組織学的検討 *産科と婦人科* 2011; 78: 178-185
 6. 中山雅弘、竹島清美、入江明美、桑江優子、松岡圭子、米田光宏、井上雅美、河敬世. 大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング —11 症例の解析とスクリーニングの効果について *日本がん検診・診断学会誌* 2011; 3: 257-262
 7. 竹内真、金山尚裕、吉松淳、植田初江、中山雅弘、若狭朋子、木村聡、松田義雄、池田智明. 妊産婦死亡の剖検方法とその注意点 —厚生労働省研究班で作成した妊産婦死亡剖検マニュアルについて— *病理診断* 2011; 28: 8-17
 8. 松岡圭子、桑江優子、中山雅弘. Anaplastic Wilms tumor の一例 *小児がん* 2011; 48: 40
 9. 桑江優子、橘真紀子、松岡圭子、中山雅弘. Melanotic Xp11.2 renal cancer の一例 *小児がん* 2011; 48: 41
 10. 橘真紀子、桑江優子、松岡圭子、中山雅弘. 神経内分泌腫瘍と考えられた原発不明の後腹膜腫瘍の一例 *小児がん* 2011; 48: 50
 11. 宮野章、中山雅弘. 妊婦における抗 SS-A60-kDa avidity 抗体に関する研究 *臨床病理* 2011; 59: 219-225
 12. 米田光宏、井上雅美、大植孝治、井深奏司、合田太郎、奈良啓吾、中井弘、川原央好、窪田昭男、西川正則、桑江優子、中山雅弘、河敬世. 遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療—再発形式からみた局所治療と全身治療の役割— *小児外科* 2011; 43: 488-492
 13. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子. 胎盤病理からみた FGR,IUFD *産科と婦人科 別冊* 2011; 78: 664-670
 14. 松岡圭子、桑江優子、中山雅弘. Anaplastic Wilms tumor の一例 *日本小児がん学会雑誌* 2011; 48: 40
 15. 桑江優子、橘真紀子、松岡圭子、中

- 山雅弘. Melanotic Xp11.2 renal cancer の一例 日本小児がん学会雑誌 2011; 48: 41
16. 橘真紀子、桑江優子、松岡圭子、中山雅弘. 神経内分泌腫瘍と考えられた原発不明の後腹膜腫瘍の一例 日本小児がん学会雑誌 2011; 48: 50
 17. 宮野章、江口政志、中山雅弘. EVOLISによるNIL-2R測定試薬の検討 医学検査 2011; 60: 762-766
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. Kakigano A, Mimura K, Tanagawa T, Nakayama M, Kanayama T, Fujita S, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Tomimatsu M, Kimura T. Imbalance of angiogenic factors and avascular edematous cystic villi in a trisomy 13 pregnancy: A case report. Placenta. 2013
 24. Kubota A, Mochizuki N, Shiraiishi J, Nakayama M, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Goda T, Nakahata K, Sano H, Hirano S, Kitajima H. Parenteral-nutrition-associated liver disease after intestinal perforation in extremely low-birthweight infants : Consequent lethal portal hypertension. Pediatrics International. 2013 ; 55 : 39-43
 25. Yoshida M, Matsuoka K, Nakazawa A, Yoshida M, Inoue T, Kishimoto H, Nakayama M, Takaba E, Hamazaki M, Yokoyama S, Horie H, Tanaka M, Gomi K, Ohama Y, Kigasawa H, Kitano Y, Uchida H, Kanamori Y, Iwanaka T, Tanaka Y. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma : A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. Journal of Pediatric Surgery. 2013 ; 48 : 776-781
 26. Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M,

- Kubota A, Fukuzawa M. Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1159~1163
27. Saka R, Okuyama H, Uchida K, Nakahira K, Sasaki T, Nose S, Nakayama M, Fukuzawa M, Yanagihara I. The expression of surfactant proteins A and D in the intestines and pancreas of murine fetuses. *Open Journal of pediatrics* 2014
28. 中山雅弘、竹島清美、入江明美、桑江優子、松岡圭子、米田光宏、井上雅美、河敬世. 大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング—6ヶ月マスから1歳半マスへの経緯と発見症例について—, 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌, 2013; 28
- 2) 学会発表
1. 大下大介、玉置祥子、斎籐広幸、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ターゼ、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 一般演題
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 広島市ポスター
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 2112.11.16-27 仙台市 一般演題
4. 大塚泰史、佐々木健介、城崎幸介、東本健、岡本伸彦、窪田昭男、中山雅弘、吉浦孝一郎、福島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第48回日本小児腎臓病学会. 2013.6.18-29 徳島 一般演題
5. 玉井圭、西原正泰、平田克弥、白石淳、平野慎也、中山雅弘、藤村正哲、北島博之. 学齢期検診における超低出生体重児の体力検査～呼吸機能検査との関連も踏まえて～. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14-16 横浜市 一般演題
6. 文一恵、西原正泰、白石淳、平野慎也、中山雅弘、藤村正哲、北島博之. 超低出生体重児の学齢期における腎機能と周産期因子について. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14-16 横浜市 一般演題
7. 竹内真、中山雅弘、石井桂介、光田信明. 胎児死亡したダウン症候群・一過性骨髄異常増殖症の病理学的検討. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14-16 横浜市 一般演題

8. 白石淳、北島博之、窪田昭男、中山雅弘. 組織所見に基づく超低出生体重児における消化管穿孔の再分類の試み. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14-16 横浜市 一般演題
9. 平野勝久、窪田昭男、中山雅弘、川原央好、米田光宏、田附裕子、谷岳人、合田太郎. 新生児消化管疾患における静脈栄養に伴う肝障害に関する検討. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14-16 横浜市 一般演題
10. 柿ヶ野藍子、味村和哉、金川武司、中山雅弘、金山智子、藤田聡子、谷口友基子、遠藤誠之、富松拓治、木村正. 母体血精中の angiogenic imbalance と胎盤の avasclar edematous cystic villi を認めたトリソミー13 合併妊娠. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14-16 横浜市 ポスター
11. 副島英伸、東元健、八木ひとみ、青木早織、鮫島梓、斎藤滋、夫律子、中山雅弘、坂口勲、大場隆、片淵秀隆. 11p15 インプリントドメインのメチル化異常を認めた間葉性異形成胎盤の1例. 第20回出生前診断研究会 2013.9 鹿児島 一般演題

I. 知的財産権 なし

図1

年齢別外来死亡者数(All)

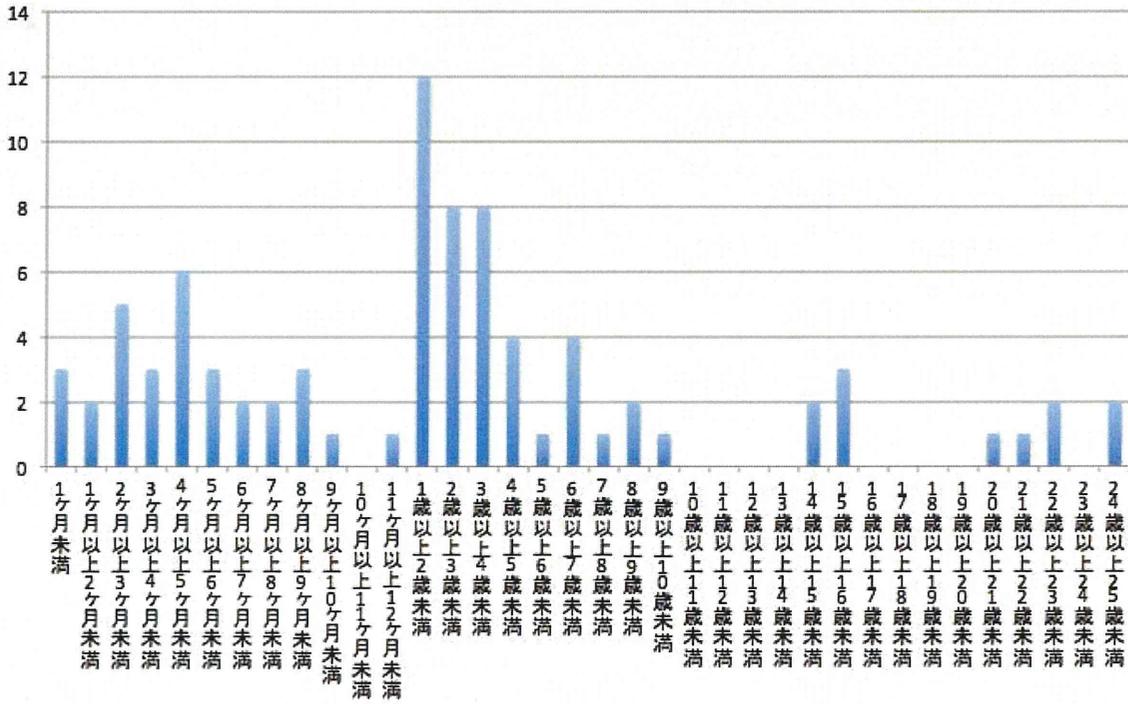


図2

年齢別外来死亡者数(0群+I群)

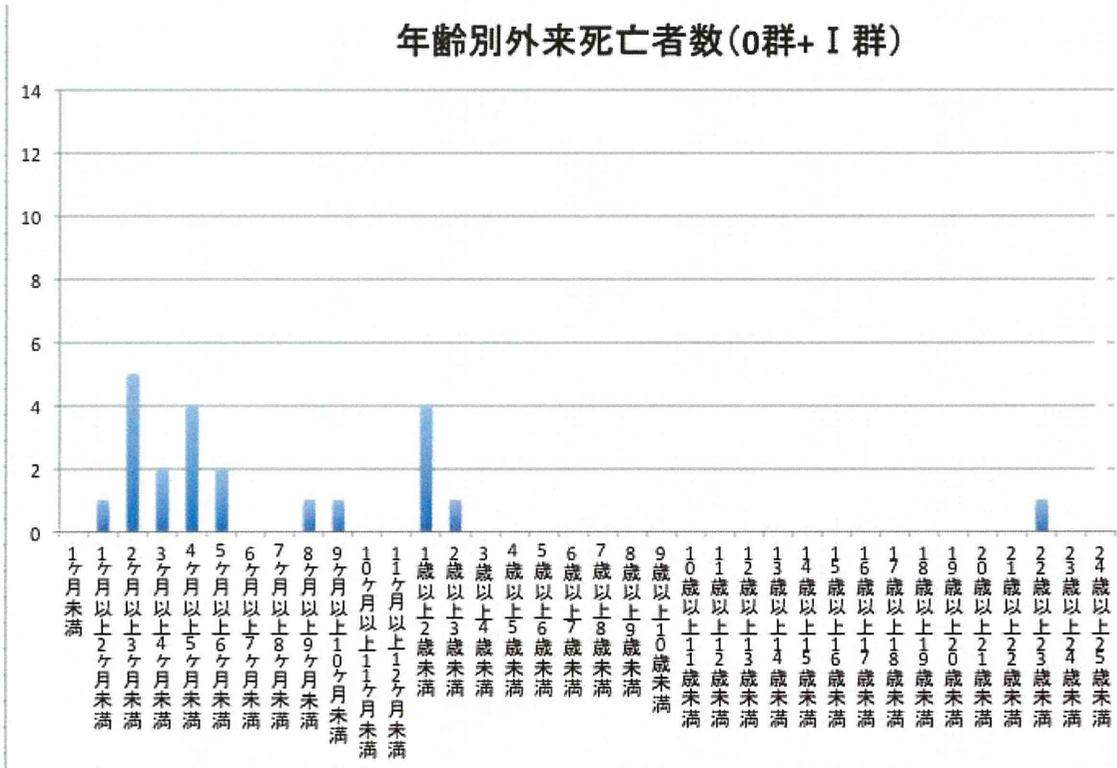


图3

外来死亡(分娩週数別)

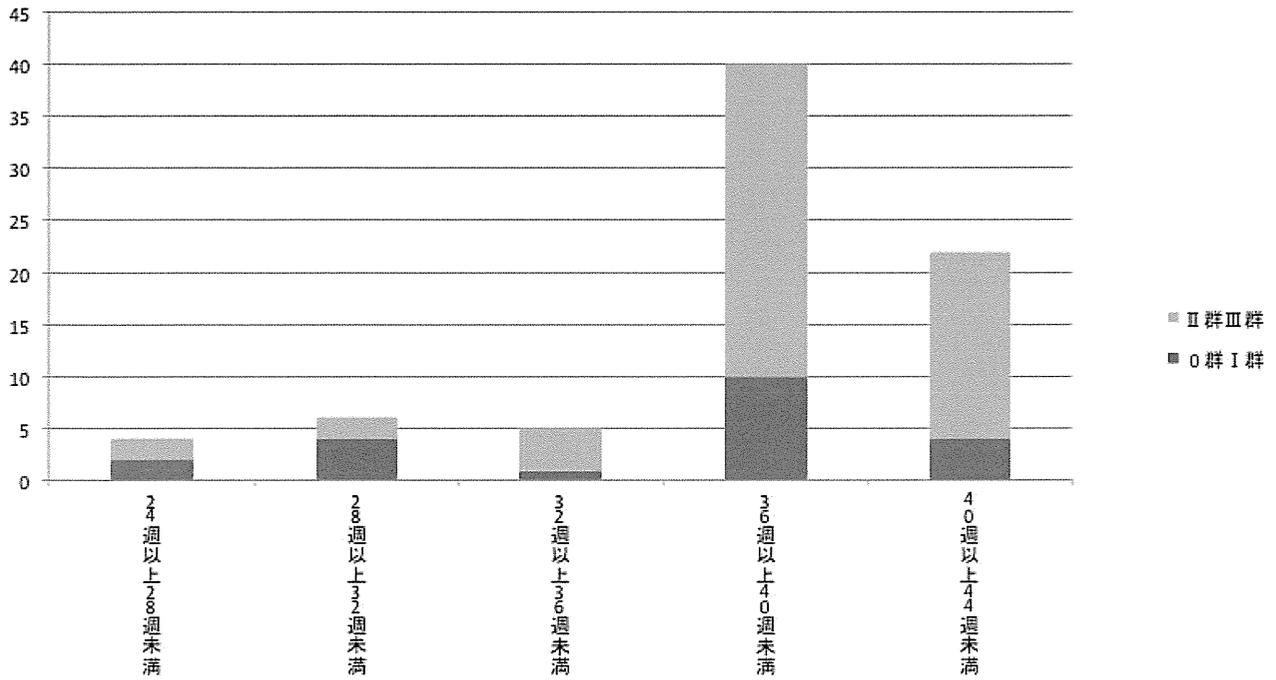


图4

外来死亡(出生時体重別)

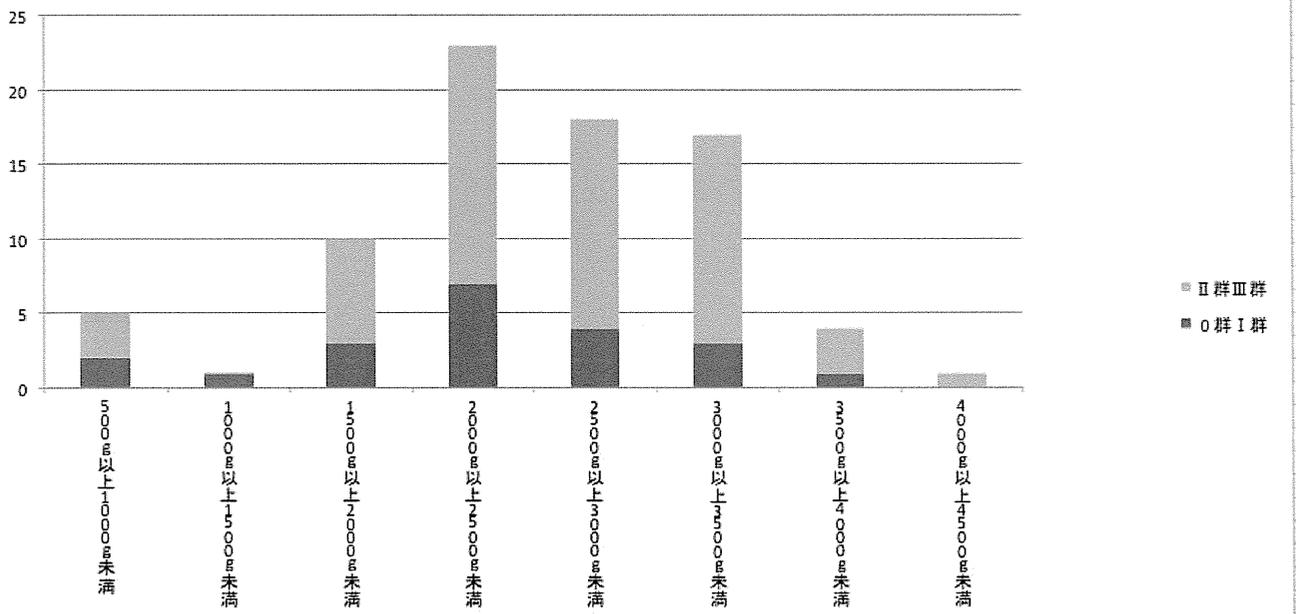
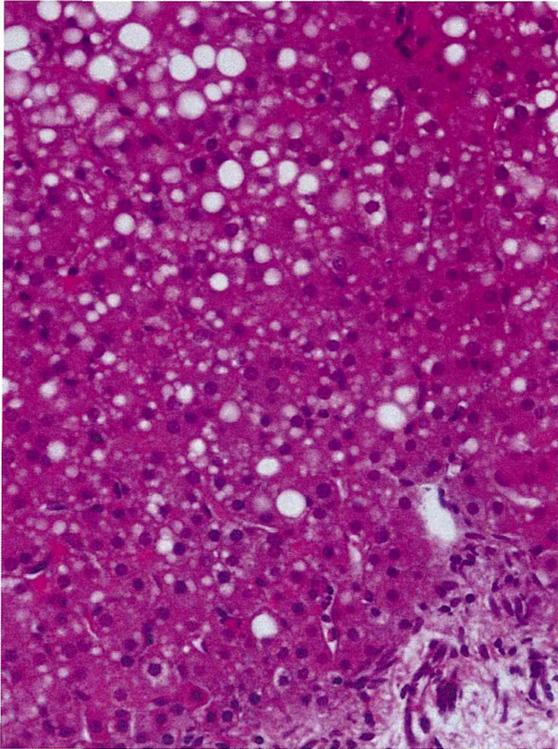
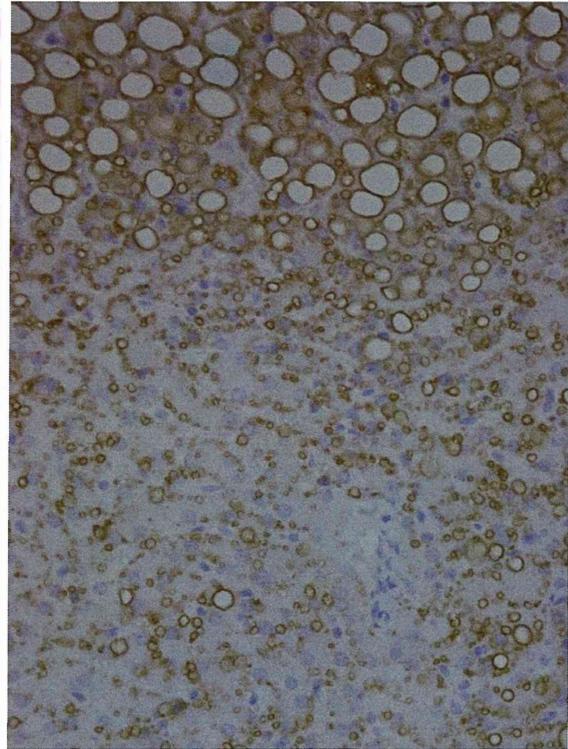


図 5



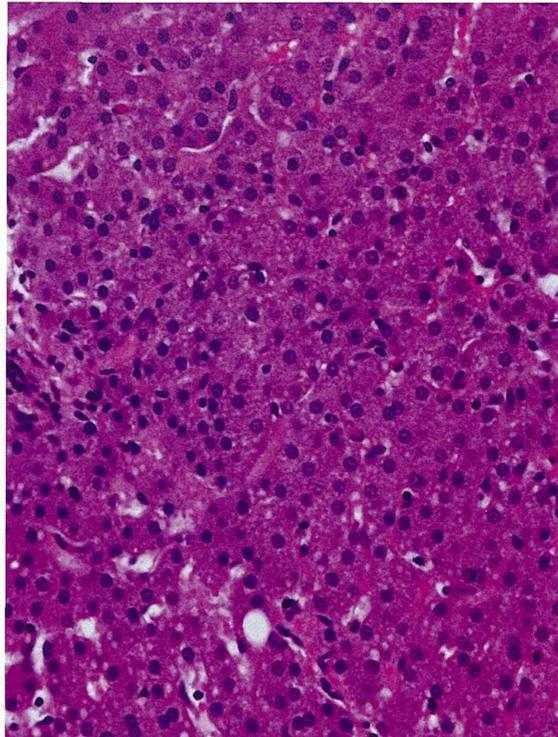
最初の肝生検組織。H.E. 染色で、大脂肪滴と小脂肪滴の混在が認められる。

図 6



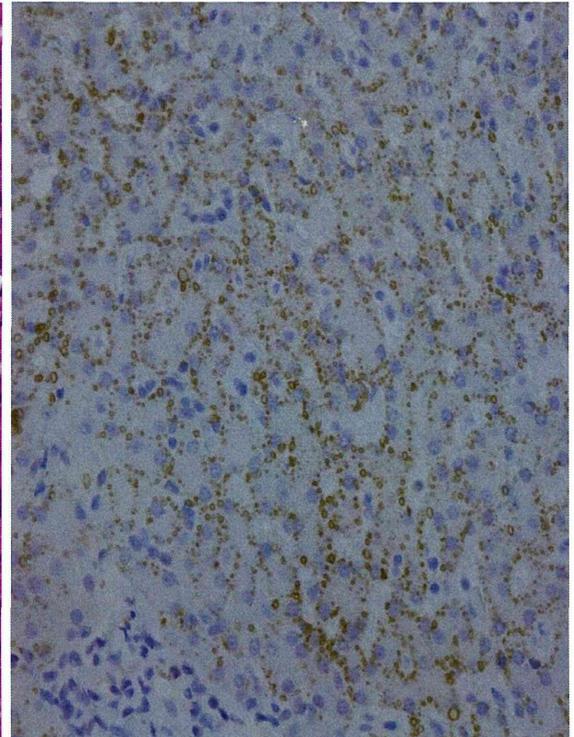
最初の肝生検組織。アディポフィリン免疫染色で、大脂肪滴と小脂肪滴の混在が認められる。

図 7



2回目の肝生検組織。H.E. 染色で、脂肪化の可能性が推定されるが、確定は困難である。

図 8



2回目の肝生検組織。アディポフィリン免疫染色で、明瞭に小脂肪滴が認められ、肝細胞の類同側に並列して認められる。

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] イソ草酸血症 (IVA)	(約 40 万人に 1 人)
[12] メチルクロトニクグリシン尿症 (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] 複合加ホキシラーゼ欠損症 (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-ケトチラーゼ欠損症 (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ントランスロカーゼ (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 I II 型	(約 16 万人に 1 人)

表2 発見症例

	代謝	グループ		H 19	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 タンデムマス頻度

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

表 6 ミトコンドリア病の臨床経過と病理所見

症例	年齢	症例	診断	肝	病理 No.
1	9 歳	1 歳 嘔吐、脱水 2 歳 筋脱力、高乳酸血症 5 歳 痙攣、MELAS と診断 9 歳 死亡	肝酵素は不明 MELAS	中心静脈性 小～大脂肪滴性脂肪化	S-87-266
2	6 歳	11 ヶ月より 痙攣 6 歳 死亡	Alpers complex I、IV ↓	肝硬変 残存部 小脂肪滴	A-90-51
3	2 歳	Noonan 症候群 先天性心疾患でフォロー 2 歳 急性脳症、MELAS	肝で complex I ↓	小～大脂肪滴瀰漫性に多数	S-09-406
4	6 ヶ月	回腸閉鎖・胎便性腹膜炎 胆汁鬱滞性肝障害 中枢性甲状腺機能異常 4 歳時発育正常	肝で complex I、IV ↓	小脂肪滴中等量。 脂肪膜の変性所見あり。	S-10-549
5	3 ヶ月	十二指腸閉鎖 胆汁鬱滞性肝障害	肝で complex I ↓ (一過性)	①小脂肪滴多数。 脂肪膜の変性所見あり。 ②類似の所見がやや軽度に	S-11-297 S-13-695
6	1 ヶ月	同胞に新生児期死亡 高アンモニア血症 生後 9 ヶ月で死亡	肝酵素の低下なし	小脂肪滴多数。 肝硬変	S-11-540
7	1 歳	同胞に 8 歳時急死 金髪、皮膚低色素 難治性下痢	肝で complex I ↓	①小～大脂肪滴瀰漫性に多数。 ②小脂肪滴多数。	S-11-595 S-13-751

表 7 突然死症例の臨床経過と病理所見

症例	年齢	症例	剖検所見	肝脂肪変性	病理 No.
1	5ヶ月	5ヶ月時 突然死 E. coli 敗血症疑い	敗血症	脂肪滴は乏しい	A-81-4
2	4日	生後4日目に突然死	クモ膜下出血あり。 軽度気管支炎	脂肪滴は乏しい 空胞変性?	A-85-33 (SIDS)
3	6ヶ月	6ヶ月時に不明の突然死	左心肥大、心内膜線維弾性症	小脂肪滴多数、 大脂肪滴中等量	A-87-25 (SIDS)
4	12日	急性心不全で生後12日に死亡	心筋症疑い 頭蓋内出血	小～中脂肪滴多数	A-90-77
5	2ヶ月	2ヶ月時突然死、監察医事務所症例	心肥大、肺炎	小脂肪滴多数	A-91-7 (SIDS)
6	5ヶ月	Neglect 死亡症例	肺炎	脂肪滴は乏しい	A-93-86
7	2ヶ月	低酸素性脳症 2ヶ月時に突然死	心肥大、腎出血、 頭蓋内出血	小脂肪滴多数	A-94-22 (SIDS)
8	2歳	2歳時に心不全で死亡	軟骨異栄養症 原発性肺高血圧症	脂肪滴は乏しい	A-94-23
9	5ヶ月	5ヶ月時にミルク誤嚥で死亡	ミルク誤嚥	小脂肪滴軽度	A-94-76
10	14歳	14歳時に意識消失で突然死	Small VSD	大脂肪滴多数	A-05-43

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

分担研究者：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。大阪における SIDS 発症の現状を把握した上で、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い、わが国での組織バンクの形態および体制整備強化の参考とした。

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

分担研究者の居住する大阪府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の可能性が否定できないことから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、準備は整ったので機能させていくことが重要である。

○ 主な海外の組織バンク

米国 NICHD ;

1991 年から The Eunice Kennedy Shriver NICHD Brain and tissue bank ([http://medschool.umaryland.edu/BT 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 Italian Data Bank of stillbirth vs. SIDS the Italian database ;

イタリアの Sudden and unexplained fetal death and SIDS の情報のデータベースである。“Regulations for Diagnostic post Mortem Investigation in Victims of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Unexpected Fetal Death” に基づく。ロンバルディア州の健康局と 5 つの病院で開始されている。これは Preventing stillbirth and SUID Act of 2008. 110th Congress, 2nd session.

(<http://www.theorator.com/bills110/text/s3142.html>) の法令にもとづく国家的な動きのひとつである。

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