

表8 心臓の諸計測値

項目名	体 重 (g, kg)	3,000～ 3,499	3,500～ 3,999	4,000～ 4,499	4,500～ 4,999	5,000～ 5,999	6,000～ 6,999	7,000～ 7,999	8,000～ 8,999	9,000～ 9,999	10kg～ 15kg 未満
肺動脈弁 中点～ 右室心尖	平均(mm)	32.2	32.9	35.7	37.7	44	44.6	44.8	46	52.7	49.7
	S. D.	7	5.7	6.1	6.7	10.4	9.3	14.1	5.2	7.8	5.8
	計測数	64	52	19	15	21	16	9	6	10	16
三尖弁 中点～ 右室心尖	平均(mm)	24.6	24.1	26.8	26.2	32.7	31.8	30.5	33.2	40	36.4
	S. D.	5.5	5.2	8.1	3.3	8.3	8.7	12.8	8.6	7.4	8.5
	計測数	64	53	20	15	21	15	11	7	11	17
大動脈弁 中点～ 左室心尖	平均(mm)	29.2	29.9	32.4	33	36.6	43.7	42.3	407	45.1	46.1
	S. D.	6.2	6.8	6.2	5	8.8	11.8	5	5.4	10.8	8.7
	計測数	63	50	19	14	20	15	12	7	11	18
大動脈 起始部 周径	平均(mm)	19.1	19.1	20.1	24.5	24.5	29.3	30.5	27.5	28.7	37.3
	S. D.	8	5.5	5.7	5.5	6.6	5.9	5.7	7.1	11.4	9.2
	計測数	66	52	19	17	22	19	14	8	12	20
右肺動脈 高さ	平均(mm)	6.3	8.1	7.5	10	9.1	10	14.7	6	10.3	9.3
	S. D.	1.1	2.9	3.5	5.6	5.6	0	6.5	1.4	2.5	2.3
	計測数	9	16	2	2	6	3	4	2	3	3
左肺動脈 高さ	平均(mm)	10.2	11	12	13	12.5	12.3	17.2	12.5	15.6	14.3
	S. D.	2.2	2.3	4.2	5.6	3.8	4	2.9	0.7	4	1.5
	計測数	9	17	2	2	6	3	4	2	3	3
下行 大動脈 周径	平均(mm)	15.2	16.1	16.3	16.1	18.4	18.7	18.3	20.2	21.7	23.7
	S. D.	2.1	1.5	2.3	1.3	1.6	2.9	1	2.6	4.7	3.8
	計測数	61	49	20	16	21	15	13	4	10	17
主肺動脈 起始部 周径	平均(mm)	21.2	21.5	25.3	27.5	28	31.3	27.5	26.5	34.2	36.1
	S. D.	5.5	5.9	7.1	6.5	9.2	10.3	13.6	4.8	4.7	16.8
	計測数	60	49	18	15	22	18	12	7	12	19
左肺動脈 周径	平均(mm)	11.4	11.9	13.5	16.2	17.7	18.8	19.8	15	20.2	19.7
	S. D.	6.4	3.6	3	4.6	5.2	4.7	7.4	3	4.1	7.5
	計測数	62	50	19	16	16	13	12	5	12	17
右肺動脈 周径	平均(mm)	12.5	12.9	13.8	18.5	18.1	20.5	19.3	16.8	21.6	18.8
	S. D.	6.1	3.9	3.4	6.2	5.1	5.9	6.4	4.1	5.2	6.7
	計測数	62	49	18	17	15	14	12	7	13	17
大動脈弁輪 内直径	平均(mm)	6	6.2	8.3	7.1	7.3	8.8	8.2	10.7	9.8	10.1
	S. D.	3	3.2	6.8	1.6	2	2.9	1.6	7.9	2.9	2.5
	計測数	63	51	20	17	19	19	12	9	11	18
肺静脈弁輪 周囲	平均(mm)	21.3	22.7	23.3	27.3	27.7	32.5	28.7	27.5	33.8	33.8
	S. D.	5.6	5.1	6.9	4.2	8.6	5.9	8.9	8.4	8.7	9.3
	計測数	62	50	19	15	21	14	11	9	10	16
三尖弁輪 周径	平均(mm)	36.6	39.1	38.9	40.8	49.1	50.4	51.7	45.5	57.7	54.6
	S. D.	6.9	9.6	8.3	10.9	11	14	12.2	11.2	8.9	10.9
	計測数	63	53	19	15	21	18	10	9	11	17

表 8(つづき) 心臓の諸計測値

項目名	体 重 (g, kg)	3,000～ 3,499	3,500～ 3,999	4,000～ 4,499	4,500～ 4,999	5,000～ 5,999	6,000～ 6,999	7,000～ 7,999	8,000～ 8,999	9,000～ 9,999	10kg～ 15kg未満
僧帽弁輪 周径	平均(mm)	29	29.7	29.6	34.5	38.8	40.3	45.4	41.3	44	46.4
	S. D.	6.8	7.1	4.9	6	7.7	8.9	7.9	6.7	11.9	11.8
	計測数	61	48	20	15	19	13	11	9	11	17
動脈管 長さ	平均(mm)	9.1	10	8.1	8.6	9	5	9.2	0	8.5	7
	S. D.	2.3	3.1	1.7	2.8	1.7	0	4.3	0	1.9	1
	計測数	41	34	11	8	6	1	5	0	4	3
動脈管 肺動脈側 外径	平均(mm)	4.2	4.9	4.5	4	3.6	3	3.3	0	5.2	3.6
	S. D.	1.9	1.7	1.7	1	0.5	0	0.5	0	0.9	1.1
	計測数	9	11	4	5	3	1	3	0	4	3
動脈管 肺動脈側 内周径	平均(mm)	11.3	10.7	9.4	3.5	5.6	0	6.5	3	0	0
	S. D.	2.8	3	3.8	1.7	2.5	0	0.7	0	0	0
	計測数	35	24	7	4	3	0	2	1	0	0
動脈管 大動脈側 外径	平均(mm)	5.2	4.6	4.5	3.8	3.6	3	3.3	0	4.7	4.6
	S. D.	3.6	1.3	1.2	0.8	0.5	0	0.5	0	2.2	2.8
	計測数	10	10	4	5	3	1	3	0	4	3
動脈管 大動脈側 内周径	平均(mm)	11.6	11.3	9.1	4	6	0	9.5	2	0	0
	S. D.	2.3	3.6	3.2	2.1	2.6	0	3.5	0	0	0
	計測数	33	24	7	4	3	0	2	1	0	0
右 室 壁	平均(mm)	5	5.4	6.5	6.2	5.4	6.5	5.4	3.6	5.5	6
	S. D.	2.6	1.9	3	2.3	3.6	3.4	3.6	1	2.5	3.8
	計測数	66	52	20	17	23	22	14	8	14	23
左 室 壁	平均(mm)	6.2	6.5	7.7	7.9	8.4	9	8.2	8.8	9.2	9.5
	S. D.	2	1.5	2.3	1.3	2	1.8	1.7	1.5	1.7	1.8
	計測数	65	48	21	15	22	19	14	8	14	23
中 隔	平均(mm)	6.3	7	8.5	8.2	8.8	9.8	10.5	9	9.2	9.7
	S. D.	1.5	1.6	2.8	1.6	1.9	1.8	3.5	1	1.4	2.6
	計測数	59	45	18	14	21	15	14	8	11	21

参考文献

- 1) 日本 SIDS 学会症例検討委員会編：乳幼児突然死症例・診断の手引き。日本 SIDS 学会雑誌。2001；1：63-83.
- 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～16年総合研究報告書。2005年3月，23-26.
- 3) Beckwith JB：A proposed new definition of the sudden infant death syndrome. In：Walker AM, McMillen C ed. Second SIDS conference. Perinatology Press, Ithaca, NY, 1993, pp421-4.
- 4) 厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の予防に関する研究」平成9年度報告書.
- 5) 仁志田博司：新生児の突然死。日本未熟児新生児会誌。1999；11：21-25.
- 6) 山南貞夫：Neonatal SIDS。小児内科。1997；29：498-502.
- 7) Rodriguez-Alarcon J, Melchor JC, Linares A, Aranguren G, Quintanilla M, Fernandez-Llebreg L, de la Gandara A, Rodriguez-Soriano J：Early neonatal sudden death or near death syndrome. An epidemiological study of 29 cases. Acta Paediatr. 1994；83：704-8.
- 8) Polberger S, Svenningsen NW：Early neonatal sudden infant death and near death of fullterm infants in maternity wards. Acta Paediatr Scand. 1985；74：861-6.
- 9) Naeye RL：Hypoxemia and the sudden infant death syndrome. Science. 1974 Nov 29；186(4166)：837-8.
- 10) Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Huber J：Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. Pediatrics. 1978；62：155-9.
- 11) Kinney HC, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF：Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. Science. 1995 Sep 8；269(5229)：1446-50.
- 12) Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S：Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. Pediatrics. 1998；101：285-8.
- 13) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S：Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS. Pediatr Neurol. 1999；21：471-5.
- 14) Nattie E, Kinney H：Nicotine, serotonin, and sudden infant death syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Dec 15；166(12 Pt 1)：1530-1.
- 15) Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. Pediatrics. 2001；107：690-2.
- 16) Kato I, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A：Developmental characteristics of apnea in infants who succumb to sudden infant death syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001；164：1464-9.
- 17) 北島博之，中山雅弘：呼吸循環生理からみた乳児の死亡。日本 SIDS 学会雑誌。2003；3：40-7.
- 18) Webster's Third New International Dictionary
- 19) Valdes-Dapena M, Gibert-Barness E, Naeye RL：Sudden death in infants. In Gilbert-Barness E ed：Potter's pathology of the fetus and infant, Mosby, St.Louis；1997, pp433-452.
- 20) Byard RW, Kohle SD：Sudden death in infancy, childhood and adolescence. Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
- 21) Valdes-Dapena M, McFeeley PA, Hoffman HJ, et al：Histopathology atlas for the sudden infant death syndrome. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1993, p51.
- 22) Kinney HC, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF. Delayed central nervous system myelination in the sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 1991；50：9-48.
- 23) Obonai T, Takashima S：In utero brain lesions in SIDS. Pediatr Neurol. 1998；19：23-5.
- 24) Filiano JJ, Kinney HC：Arcuate nucleus hypoplasia in the sudden infant death syndrome. Neuropathol Exp Neurol. 1992；51：394-403.
- 25) Gleckman AM, Bell MD, Evans RJ, Smith TW：Diffuse axonal injury in infants with nonaccidental craniocerebral trauma：enhanced detection by beta-amyloid precursor protein immunohistochemical staining. Arch Pathol Lab Med. 1999；123：146-51.
- 26) 大浜栄作，宮田元，大塚真ほか：急性脳症における clasmatoendrosis の免疫組織学的検討。Neuropathology. 2004；24(supplement)：130.
- 27) Zuppan CW, Robinson CC, Langston C：Viral pneumonia in infants and children. Perspect Pediatr Pathol. 1995；18：111-153.
- 28) Katzenstein AA, Askin FB, Livolsi VA：Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 2nd ed. Philadelphia, Sanders, 1990.
- 29) Travis WD, Koss MN, Ferrans V：The lung in connective tissue disorders. in Hasleton edi. Spencer's pathology of the lung, 5th ed. Mac Graw-Hill, 1996, New York, p807.
- 30) 由谷親夫：心・血管。石川栄世，遠城寺宗知編。外科病理学。第3版。文光堂，東京，1999，p1273-1346.
- 31) Jevon GP, Dimmick JE：Histopathologic approach to metabolic liver disease：Part 2. Pediatr Develop Pathol. 1998；1：261-269.
- 32) Bennett MJ, Powell S：Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy. Human Pathol. 1994；25：742-746.
- 33) Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, Van Belle G, Hasselmeyer EG：Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death：Results of the national institute of child health and human development

- cooperative epidemiological study of sudden infant death syndrome risk factors. *Pediatrics*. 1987 ; 79 : 598-611.
- 34) Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W : Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Eng J Med*. 1988 ; 319 : 618-23.
- 35) Byard RW, Krous HF : Petechial hemorrhages and unexpected infant death. *Legal Med*. 1999 ; 1(4) : 193-7.
- 36) Kleeman WJ, Wiechern V, Schuck M, Troger HD : Intrathoracic and subconjunctival petechiae in sudden infant death syndrome(SIDS). *Forensic Sci Int* 1995 ; 72(1) : 49-54.
- 37) Byard RW : Is cosleeping in infancy a desirable or dangerous practice? *J Paediatr Child Health*. 1994 ; 30 : 198-9.
- 38) Saukko P, Knight B : *Knight's forensic pathology* 3rd ed. Arnold, London. 2004, p454.
- 39) Banaschak S, Schmidt P, Madea B : Smothering of children older than 1 year of age — diagnostic significance of morphological findings. *Forensic Sci Int*. 2003 ; 134 : 163-8.
- 40) Emery JL, Mithal A : The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during intrauterine life and childhood. *Arch Dis Childh* 1960 ; 35 : 544-547
- 41) 小野正道, 岸本英文, 川田博昭ほか : 乳児期における Radial Alveolar Counts(RAC)の正常値. 大阪府立母子医療センター雑誌. 1998 ; 14 : 32-35.
- 42) 齊藤脩, 佐久間由子, 鈴木節子, 砂田美津子 : 心刺激伝導系検索の病理標本作製. 臨床検査. 1978 ; 22 : 1383-1392.

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。

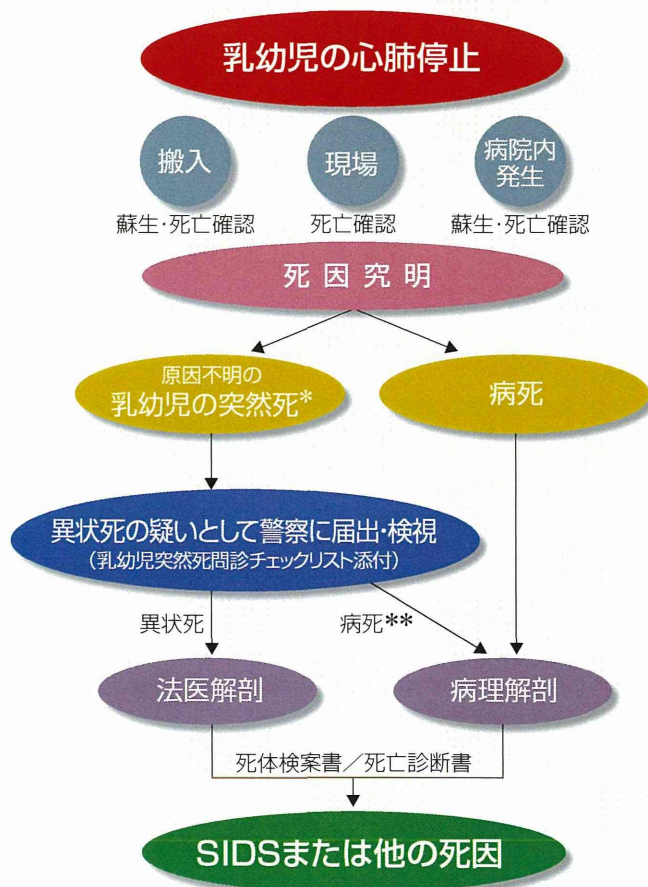
鑑別診断

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 159 -

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)

- Ia. 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。
- Ib. 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	異状発生数日前の様子	
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	発育発達の遅れ	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
異状発見から 病院到着までの時間	分	母親の仕事	①なし ②あり()
病院までの搬入手段	①救急車 ②自家用車 ③その他()	母親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
病院搬入時の状態		父親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
呼吸停止	①なし ②あり()	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)
心停止	①なし ②あり()	主な臨床検査データ	
外表の外傷	①なし ②あり()	1. 血液・尿・髄液・その他 異常所見;	
鼻出血の有無	①なし ②あり()	2. 単純X線の有無[頭部 胸部 腹部 その他()] 異常:有() 無	
窒息させた物	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()	
その他の特記事項	()	5. CT(AI)の有無 ①なし ②頭部 胸部 腹部 その他()	
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)	異常:有() 無	
気管内の血液	①なし ②あり(多量・微量)	6. 心電図・心エコーの有無 異常:有() 無	
胃内チューブ吸引物	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	
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	8. 百日咳抗体() その他の抗体検査()	
		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)	
		臨床診断(疑い)	
		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。
		関係機関連絡の有無	①なし ②あり(児相,保健福祉,その他)

乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）について

平成 24 年 10 月 厚生労働科学研究

「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」
(研究代表者：戸苺 創名古屋市立大学長)

わが国では SIDS は減少しているものの、未だに年間 100 名余が死亡している。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、病理学的所見が認められないものであることから、その診断には解剖による精査が必須である。不幸にして突然亡くなられた乳児に遭遇した場合には、検視は無論のこと、剖検を行い、正確な SIDS 診断および死因の究明を図る必要が有る。

この診断ガイドラインは、現場で診断する医師が、法医や病理の医師と議論・検討の上、SIDS をより適切に診断するためのものである。第2版では、問診・チェックリストに SIDS の除外診断に必要な検査項目や寝返りの状況等詳細分析を行う場合に必要項目を追加した他、選択肢を増やすなどの改訂を行い、問診・チェックリストの記入要領を作成した。今後の SIDS 発症の予防対策の一助にして頂くとともに、救急現場で得られた正確な臨床情報が解剖医に伝達されるよう、ご活用頂きたい。

乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト記入要領

【目的】

本問診・チェックリストは SIDS の診断がより適切に行われることを目的に作成されています。法医や病理の医師と議論・検討の上、SIDS をより適切に診断するために、SIDS の除外診断に必要な項目、解剖医に正確に臨床情報を伝達することを目的にした項目及び寝返りの状況やワクチン歴等 SIDS との関連を詳細分析することを目的にした項目からなっています。

【記入の手引き】

- 繁忙な救急現場で主担当医師が単独で問診聴取やチェックリスト記入を行うことは困難をきわめると予測されます。蘇生中をはじめとして、グリーフケア～診断後の対応の間に医療チームが分担して作成してください。
- 項目によっては必要な情報の母子手帳からの転載も可能ですので、母子手帳を利用ください。

【各項目の記入方法】

1. 発見年月日時は、異状事態を家族が発見した時間を記入してください。
2. 異状発見時の状況は、発見時の姿勢体位、衣類の状況、布団の状況や布団と身体的位置関係、ベッドの柵との位置関係、身体周囲の状況（吐物の有無などを含めて）、部屋の空調状況、などを聴取してください。
3. 発見場所のその他は「車の中」などとなります。
4. 発見者のその他は、「祖父母」「同胞」「近所の人」などとなります。
5. 異状発見時の時刻は、「6 時 40 分」などとできるだけ正確に記入してください。
6. 最終健康確認時刻は患児に異状を感じなかった最終時間、例えば最終哺乳時刻、「3 時 05 分」と記入してください。
7. 発見時の添い寝は「同じ布団」でのことを指します。
8. 異常発見時及び最後に寝かせたときの体位。SIDS とうつぶせ寝の関連が指摘されている（出典¹⁾）ため、除外診断及び必要に応じ詳細分析を行うための項目です。
9. 寝返りの有無で「自由にできる」は、「患児の意思で自由自在にできる」

ことを意味しています。そのように自在に寝返ることができるようになったのがおおよそ生後何ヶ月頃だったのかも記入してください。この項目は、寝返りが自由自在に可能となる頃から SIDS の発症頻度は減少するとの報告（出典²⁾）があることから、自由自在の寝返りが可能な乳児における仰向け寝の必要性に関する詳細分析を必要に応じ行うために新たに加えています。

- 1 0. 病院までの搬入手段のその他は「徒歩」「タクシー」などを指します。
- 1 1. 病院搬入時の状態の窒息させた物は、患児の口腔気道から得られた物、例えば、「ナイロン袋」「包装袋」「離乳食材」などを意味します。
- 1 2. 主な治療の③レスピレーター管理の有無に関しては、法医・病理解剖における気道変化の評価に関して重要となりますので、救急室でも使用された場合には記入してください。
- 1 3. 異状発生数日前の様子は、医療機関に受診していなくても、いつもと様子が異なっていた場合には記入してください。
- 1 4. 直近 1 ヶ月間のワクチン歴は接種ワクチンと接種年月日を記入してください。母子手帳から転載可能な場合は、ロット番号の転載もお願いします。一般に SIDS とワクチン接種との因果関係は否定されています（出典³⁾）。しかし、国内では十分検証されていないので、更なるエビデンスを必要に応じ検討するためにこの項目を新たに加えています。
- 1 5. 栄養方法(現在)は SIDS が原則 1 歳未満とされていることから、乳児の栄養法を中心に選択肢としています。現在の栄養方法（複数の場合には複数）を選択ください。
- 1 6. 普段の睡眠中の着衣は、欧米では着せ過ぎ（Over wrapping）が自律神経のアンバランスを来し、呼吸機能障害を起こし SIDS 発症の誘因になるとされていることから尋ねています。
- 1 7. 基礎疾患の有無は、突然死を引き起こす可能性のある疾患を有している場合に記入ください。
- 1 8. 主な既往歴は、「RSV 感染症」「尿路感染症」など入院治療を要するような疾患を書いてください。
- 1 9. 無呼吸やチアノーゼ発作の既往でありの場合、病名が不明の場合には不明と書いてください。
- 2 0. 喫煙本数は 1～10 本、10～20 本、20～30 本、30～40 本などの大枠で

の記入で可能です。SIDS と喫煙の関連が指摘されています(出典⁴⁾)。

2.1. 主な臨床検査データでは、SIDS の除外診断のために必要な検査項目を列記しています。

- 死亡宣告までに行われた検査、さらに死亡後にも行われた検査は全て記入ください。(結果がまだ出ていない場合は「提出中」と記入してください。)
- 血液検査等で死後変化を含めて異常所見が多い場合には検査結果用紙を添付しても構いません。
- 骨折の有無、及び眼底検査は虐待(特に「虐待による頭部外傷[Abusive Head Trauma:AHT]」)を否定するために行ってください。
- 心電図検査(モニター波形での評価ではありません)は蘇生中～心拍再開後の検査を指しています。検査の有無を含め、異常(異状事態に直結する)を認めた場合に記入してください。
- 心エコー検査は蘇生中の検査を指しています。検査の有無を含め、異常(異状事態に直結する)を認めた場合に記入してください。
- 感染症の除外診断のために抗体検査及び迅速診断キットを行った場合に実施した検査名及び結果を記載して下さい。
- 百日咳抗体検査を行った場合は、検査に○を付けて、空欄に結果を記載して下さい。その他の抗体検査は、実施した検査名を空欄に記載し、陽性のものは、○を付けて下さい。)
- 迅速診断キットは施行された全ての検査に○を付けて、陽性ありの場合は、空欄に英略語を記入してください。なお、FluA/B はインフルエンザウイルス A/B、RS は RS ウイルス、Rota はロタウイルス、hMP はヒトメタニューモウイルス、GAS は溶連菌、Noro はノロウイルスを示しています。
- GER は胃食道逆流症を意味していますが、その診断を受けているかどうか尋ねています。
- 保存検体は今後の除外診断のため、保存が望ましいものを列挙しています。保存可能検体に○をお付けください。

2.2. 検視結果は検視後の対応を記載してください、なお、承諾解剖は広義の行政解剖の1つですが、監察医による解剖(狭義の行政解剖)では

ない場合を指しますので、監察医制度のある東京 23 区、大阪市、横浜市、名古屋市、神戸市以外の地区での法医による解剖は遺族の承諾が必要なために「承諾解剖」と呼称し法医解剖の中に包括され、病理解剖と識別されています。

- 2 3. 死亡診断書（検案書）において、法医解剖になった場合は「検案書」の作成となります。また、検視後、解剖が行われない場合は、臨床診断にかかわらず、「不詳死（解剖なし）」と記載してください。
- 2 4. 関係機関の連絡の有無は、虐待などを疑った場合の関係機関への連絡の状況を記載します。

【出典】

- 1) 厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」（主任研究者 田中哲郎）平成 9 年度研究報告書、平成 10 年 3 月
- 2) Nahid Esaniet al : Apparent Life-Threatening Event and Sudden Infant Death Syndrome : Comparison of Risk Factors, J Pediatrics 2008 ; 152:365-70
- 3) R P.Wise et al : Postlicensure Safety Surveillance for 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, JAMA 2004;292:1702-1710
- 4) 厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」（主任研究者 田中哲郎）平成 9 年度研究報告書、平成 10 年 3 月

平成 24 年 10 月 厚生労働科学研究
「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」
(研究代表者：戸苅 創 名古屋市立大学 学長)

特 集 新生児医療の最前線—産婦人科医が知っておきたい新生児の新知識

新生児突然死とその予防

The prevention of sudden neonatal death

虫本 雄一 山口 清次*
MUSHIMOTO Yuichi YAMAGUCHI Seiji

島根大学医学部小児科学教室 *教授

先天代謝異常症の一部に、乳幼児突然死症候群に類似した発症形態をとる疾患がある。アミノ酸・有機酸代謝異常症では哺乳後の蛋白負荷時に、脂肪酸代謝異常症では哺乳が確立する前や感染罹患に伴う経口摂取不良時に発症しやすい。近年、ガスリー法にかわるタンデムマスによる新しい新生児マススクリーニングが拡大しつつある。新生児突然死の病態解明、また先天代謝異常症による新生児突然死の予防が期待されている。

Key Words

乳幼児突然死症候群, SIDS, 新生児マススクリーニング, タンデムマス, 新生児

はじめに

新生児期は、子宮内環境から子宮外環境への適応の時期である。胎内で保たれていた均衡が崩れると、もともと存在していた疾患が突然に顕在化し、呼吸障害、哺乳低下、痙攣、意識障害、そして突然死をきたすこともある。

早期新生児期に突然死を起こしうる病態を表1に示す¹⁾。B群溶連菌の早発型は急激に発症する。

また、重篤な心奇形であっても出産後早期には必ずしも明らかな症状がない場合があり、動脈管が閉鎖した途端に状態が悪化し死亡することはよく知られている。一方、乳幼児突然死症候群(SIDS; sudden infant death syndrome)は、「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おい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²⁾」であるが、SIDSの原因はいまだに解明されていない。

表1 早期新生児期に突然死を起こしうる疾患

- 1) 感染: B群溶連菌(GBS), 単純ヘルペスなど
- 2) 先天性心疾患: 動脈管(PDA)依存型の心奇形, 不整脈(QT延長症候群など)
- 3) 先天代謝異常症(とくに有機酸, 脂肪酸代謝異常症)
- 4) 母体薬物使用の禁断症状
- 5) 窒息その他の事故
- 6) 無呼吸を起こしうる奇形, 腫瘍, 上気道・中枢神経系の異常
- 7) 犯罪

(仁志田博司, 1999¹⁾より一部改変)

近年、乳幼児突然死の原因として一部の先天代謝異常症、とくに有機酸・脂肪酸代謝異常症などが注目されている³⁾。これらは発症前に診断すれば、突然死を予防することが可能となる。そこで、SIDS 様症状で発症する先天代謝異常症とその発症機序、診断、また新生児スクリーニングの重要性について述べたい。

■ ■ ■ 新生児突然死の予防のための タンデムマス・スクリーニング

近年、タンデムマスによる新しい新生児マススクリーニングが拡大しつつある⁴⁾。タンデムマス

法では、血液ろ紙を利用した一回の検査で表 2 に示すような疾患をスクリーニングできる⁵⁾。現行の新生児マススクリーニング(ガスリー法)対象疾患であるアミノ酸代謝異常症 3 疾患に加えて、約 20 疾患以上が検出可能である。わが国でのこれまでのパイロット研究によると、個々の疾患頻度は少ないが、全体の発生頻度は約 9,000 人に 1 人である⁴⁾⁶⁾。

タンデムマスによる新生児マススクリーニングは、1997 年からパイロット研究が開始された。2003 年からは厚生労働省科学研究費補助をうけ、現在は約 20% の新生児が検査をうけており、今

表 2 タンデムマス・スクリーニングで見つかる主な疾患

	タンデムマスの対象疾患	発症時期	主な臨床症状	発見頻度 ⁺	感度
アミノ酸代謝異常	1) フェニルケトン尿症*	新～乳	けいれん, 発達遅滞	1:6万	○
	2) メーブルシロップ尿症*	新～乳	多呼吸, アシドーシス	—	○
	3) ホモシスチン尿症*	新～乳	遅れ, 発育異常	—	○
	4) 高チロシン血症 1 型	新～乳	肝・腎不全	—	▲
	5) シトルリン血症 (1 型)	新～乳	興奮, 多呼吸, 昏睡	1:40万	○
	6) アルギニノコハク酸血症	新～乳	興奮, 多呼吸, 昏睡	1:80万	○
	7) アルギニン血症	新～乳	興奮, 多呼吸, 昏睡	—	▲
	8) シトルリン欠損症	新～乳	一過性乳児肝炎類似症状	1:9万	▲
有機酸代謝異常	9) メチルマロン酸血症	新～乳	アシドーシス, 遅れ	1:11万	○
	10) プロピオン酸血症	新～乳	アシドーシス, 遅れ	1:4万	○
	11) 3-ケトチオラーゼ欠損症	新～乳	ケトアシドーシス発作	—	▲
	12) イソ吉草酸血症	新～乳	アシドーシス, 体臭	1:40万	○
	13) メチルクリトニグリシン尿症	新～乳	筋緊張低下, ライ症候群	1:13万	○
	14) HMG 血症	新～乳	ライ症候群, 低血糖	—	○
	15) 複合カルボキシラーゼ欠損症	新～乳	湿疹, 乳酸アシドーシス	1:40万	○
	16) グルタル酸血症 1 型	新～幼	アテトーゼ, 遅れ	1:20万	○
脂肪酸代謝異常	17) MCAD 欠損症	乳～幼	ライ症候群, SIDS	1:13万	○
	18) VLCAD 欠損症	乳～成	低血糖, 筋肉, 心障害	1:20万	○
	19) TFP (LCHAD) 欠損症	新～成	ライ症候群, SIDS	—	○
	20) CPT1 欠損症	新～乳	ライ症候群, 肝障害	1:27万	○
	21) CPT2 欠損症	新～成	ライ症候群, 筋肉症状	1:30万	▲
	22) TRANS 欠損症	新～乳	ライ症候群, SIDS	—	▲
	23) 全身性カルニチン欠乏症	乳～幼	ライ症候群, SIDS	1:20万	▲
	24) グルタル酸血症 2 型	新～乳	ライ症候群, 低血糖	1:16万	▲
	25) SCHAD 欠損症	新～乳	低血糖発作	1:80万	▲

略字(疾患名): HMG=3-OH-3-メチルグルタル酸; VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素; MCAD=中鎖アシル-CoA 脱水素酵素; LCHAD=長鎖3-OH-アシル-CoA 脱水素酵素; CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ, TRANS=トランスロカーゼ; SCHAD=短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素。

発症時期: 新=新生児; 乳=乳児期; 成=成人期。

*現行マススクリーニングの対象疾患。+ 発見頻度は、2008年時点でのパイロット研究の結果。

○: 一次対象疾患(おおむね発見できる, 治療効果も期待できると判断される疾患)

▲: 二次対象疾患(現時点では, 見落とし例や治療効果が不確実な可能性のある病気)

(山口清次, 2009⁵⁾による)

後も拡大すると考えられる⁷⁾。

■ ■ ■ 新生児突然死を起こす代表的な先天代謝異常症

新生児突然死、または SIDS 様症状で発症する代表的な先天代謝異常症を表 3 に示す³⁾。

タンデムマス・スクリーニングでは、有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症、および一部の尿素サイクル異常症(アルギニン血症、シトルリン血症、シトルリン欠損症、アルギニノコハク酸尿症)を含むアミノ酸代謝異常症が対象となる。

■ ■ ■ 先天代謝異常症における突然死の発症機序

アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症の原因は、先天的な酵素障害による有毒物質の蓄積あるいはエネルギー不足による臓器障害である。胎児期には母体の代償機構が働いているため、出生後に新生児の体内で急速に代謝不全が起こると推定される。

新生児期の突然死の起こる機序として、1)低血糖発作、2)アシドーシス、高アンモニア血症などによる代謝不全による組織毒性がある。

1. 低血糖発作

体内でのエネルギー供給源の変化を図 1 に示す⁸⁾。生体はエネルギー源として食事からのグルコースを利用しているが、炭水化物からのエネルギー供給が不足したときは、①グリコーゲンやアラニンなどからの糖新生、②脂肪酸代謝からのケトン体産生を順番に使用する。

低血糖は、糖新生系異常症や脂肪酸代謝異常症でみられる症状である。通常、新生児期は 3～4 時間ごとに授乳を行うため低血糖は起こりにくい。しかし、重度の酵素活性障害がある場合には、授乳開始前の早期、または出生直後から経口哺乳が確立するまでの間に発症することもある。

2. 代謝不全による組織毒性

血中アンモニアや乳酸などの急激な上昇による

表 3 新生児突然死を起こす可能性がある先天代謝異常症

1. 脂肪酸代謝異常症
a) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症
b) 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症
c) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT 1) 欠損症
d) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT 2) 欠損症
e) アシルカルニチントランスロカーゼ (TRANS) 欠損症
f) 全身性カルニチン欠乏症
g) グルタル酸血症 2 型
2. 有機酸代謝異常症
a) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 (HMG) 血症
b) プロピオン酸血症
c) メチルマロン酸血症
3. アミノ酸代謝異常症
a) メープルシロップ尿症
b) 尿素サイクル異常症
4. 糖新生系異常症
a) 糖原病 I 型
b) フルクトース-1,6-ジフォスファターゼ (FDPase) 欠損症
5. その他
a) グリセロールキナーゼ欠損症
b) 副腎過形成

(山口清次, 2009³⁾ より一部改変)

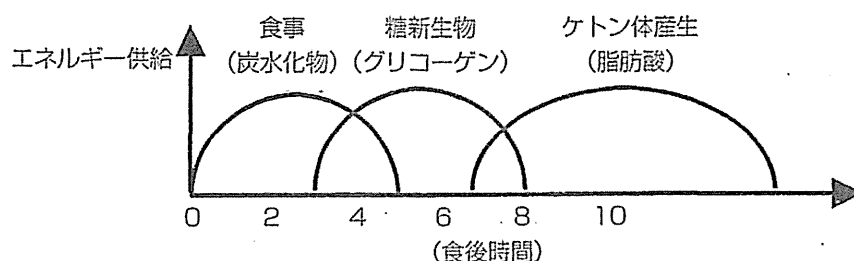


図1 体内のエネルギー供給源の変化

食事からの糖分摂取に引き続き、グリコーゲンからの糖新生が生じる。これらのエネルギー供給が減ると、脂肪酸酸化によるケトン体産生が始まる。脂肪酸代謝異常症は脂肪酸酸化の障害である。とくに長期間の飢餓や感染時など、エネルギー需要の亢進を契機に代謝不全を発症する。

(山口清次：母子保健情報，2006⁹⁾による)

表4 先天代謝異常症の診断のために必要な検査と検体

検体	検体量	保存方法	測定
尿	最低2ml	冷凍	尿中有機酸分析 アミノ酸分析
血液ろ紙(ガスリー)	最低1スポット	冷凍	アシルカルニチン分析*
血清	最低0.5ml	冷凍	アシルカルニチン分析* アミノ酸分析
ヘパリン末梢血	5~10ml	冷蔵	酵素活性、遺伝子解析
皮膚生検	米粒大	常温 ホルマリンにつけない	酵素活性、遺伝子解析
胆汁	1ml	冷凍	アシルカルニチン分析*
臓器(肝、脳、腎)	約1g	冷凍 ホルマリンにつけない	酵素活性、遺伝子解析

(山口清次，2009¹⁾より一部改変)

代謝不全が考えられる。蛋白負荷が発症の契機となるアミノ酸・有機酸代謝異常症では、出生直後よりも哺乳後から急激に症状が悪化することが多い。

活性測定や異常代謝産物の同定による生化学的診断を組み合わせる行うことが多い⁹⁾。出生前診断の前提として、母親(発端者)の遺伝子診断を行うておく必要がある。

■ ■ ■ 出生前診断について

出生前診断の適応にはより慎重な対応が必要となる。タンデムマス・スクリーニングの対象疾患(表2)においては、出生後の診断により多くのケースが発症前から治療を開始することができる。グルタル酸血症2型の新生児型のような出生後早期に発症し重篤になる疾患では、出生前診断の適応となる場合もある。

出生前診断の際には、遺伝子検査のほか、酵素

■ ■ ■ 突然死に遭遇したときの対応

新生児突然死に遭遇した際、先天代謝異常症診断するために保存すべき検体を表4に示す³⁾。皮膚線維芽細胞があることで確定診断がつく症は多く、可能な限り採取したい。また、線維芽細胞や臓器が得られた場合には、ホルマリン固定行わないことが重要である。正確な診断は次子についての遺伝相談や予防にも役立つ。

■ ■ ■ 先天代謝異常症を見逃さないために

先天代謝異常症の新生児期発症では、呼吸障害や哺乳力低下、嘔吐、けいれん、意識障害など、非特異的な症状を示すことが多い。Sepsis work upで感染徴候がなく、画像検査で特異的所見がみられない場合には、背景疾患として先天代謝異常症を念頭におく必要がある。代謝異常症を見逃さないために最初に行うべき検査は、血液ガス、血糖、アンモニア、乳酸、肝機能などである¹⁰⁾。最近の血液ガス分析では乳酸の測定ができるものが多いが、アンモニアの検査も忘れてはならない。最初の検査で異常を認めた場合には表4に示した検査を行い、鑑別を進めていく。

■ ■ ■ 早期診断、発症前診断の重要性

有機酸・脂肪酸代謝異常症について、タンデムマス・スクリーニングで発症前に診断された症例と、発症後に診断された症例の転帰を表5に示す。新生児スクリーニングで診断された患者では、有機酸代謝異常症の89%、脂肪酸代謝異常症の88%が正常な発育をしていた。一方、発症後に診断

表5 発症前診断例と発症後診断例の予後比較 (2001年～2008年の発見例)

疾患	新生児スクリーニングで発症前に診断*	発症後に診断**
患者数	66	152
有機酸代謝異常症	40	108
正常発達	35(89%)	20(18%)
後遺症	3(7%)	56(52%)
死亡	2(4%)	32(30%)
脂肪酸代謝異常症	26	44
正常発達	24(88%)	23(52%)
後遺症	1(4%)	9(20%)
死亡	1(4%)	12(28%)

*福井大学と厚生省研究班のパイロットスタディ。
**島根大学で診断した症例。
(山口清次, 2001⁷⁾による)

された症例での正常発達は、有機酸代謝異常症の18%、脂肪酸代謝異常症の52%であった⁷⁾。これらの結果からは、発症後に診断、治療するよりも、発症前に発見する重要性を示している。

SIDSの剖検例についてタンデムマスを行った結果、313症例中14例(4.4%)に脂肪酸代謝異常症が発見された報告もある¹¹⁾。新生児突然死の病態解明、撲滅のためにも新しいタンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及が求められる。

文 献

- 仁志田博司：新生児の突然死。日本未熟児新生児学会雑誌 11：21-25, 1999.
- 中山雅弘, 中川 聡, 青木康博ほか：乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版。J Jap SIDS Res Soc 6：73-97, 2006.
- 山口清次：新生児突然死の予防：タンデムマスによる早期発見。日本周産期・新生児医学会雑誌 45：973-976, 2009.
- 重松陽介, 畑 郁江：タンデムマスによる新生児マススクリーニング。小児内科 42：1200-1204, 2010.
- 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 Q & A 2009。厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究班, p19-22, 2009.
- Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al：Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. Journal of chromatography B 776：39-48, 2002.
- 山口清次：タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究。厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究班, 平成21年度総括・分担研究報告書(研究代表者 山口清次), p5-15, 2010.
- 山口清次：乳幼児突然死症候群(SIDS)と先天代謝異常症。母子保健情報 53：39-45, 2006.
- 長谷川有紀, 山口清次：先天代謝異常症の出生前診断。周産期医学 38(増刊)：161-164, 2008.
- 藤浪綾子, 高柳正樹：救急外来で見逃してはならない先天代謝異常症。小児科診療 69：1574-1578, 2006.
- Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, et al：Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. J Pediatr 132：924-933, 1998.

遺伝的危険因子から見た SIDS

三重大学大学院医学系研究科 ゲノム再生医学講座・発生再生医学研究教育分野

成田正明

Key words : SIDS, セロトニン, トランスポーター, 遺伝子多型

概要

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳児の主な死因のひとつであり、その原因は不明である。遺伝性素因の関与が示唆されてきたが長く不明のままであった。

著者らは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(Narita, et al, Pediatrics, 2001)。セロトニン活性を調節しているセロトニントランスポーターの遺伝子のプロモーター領域には多型(S, L, XLの3種類のvariant)が存在するが、このうち長いアリル(Lアリル)がSIDS発症と有意に関連していた。

興味深いことにプロモーター領域がどの多型をとるか(SかLか)で、下流遺伝子(=セロトニントランスポーター)への転写効率が変わることがin vitroの系で分かっている。セロトニントランスポーターの発現の大小で神経伝達物質セロトニンの活性も調節される。このことはSIDS発症にはセロトニン系は睡眠・呼吸機能を制御する因子とされる点で興味深い。

これに関連して著者らは平成20~22年度厚生労働科学研究費補助金「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」(戸丸創・研究代表者)の研究分担者としてSIDSの遺伝的背景について研究を行ってきた。本稿では、私どもの遺伝的因子の発見の分子的・疫学的背景、及び私どもの報告のその後の欧米各国における研究動向について、文献的考察も含め述べていきたい。

本邦における乳幼児突然死症候群(SIDS)発症は、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、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多く、これはSIDSの原因が不明であることによるものであり、SIDSの原因解明は社会的にも喫緊の課題である。

我が国におけるSIDSの定義は、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

三重大学大学院医学系研究科 ゲノム再生医学講座・発生再生医学研究教育分野

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

Mie University Graduate School of Medicine

2-174 Edobashi, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

表1 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(一部)

遺伝子名	掲載論文	備考
セロトントランスポーター遺伝子多型(プロモーター領域)	Narita N, et al : Pediatrics. 107 : 690, 2001 ⁶⁾	遺伝的因子の最初の報告
同遺伝子イントロン2のVNTR	Weese-Mayer DE, et al : Am J Med Genet 122A : 238-245, 2003 ¹¹⁾	セロト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)
SCN5A, NOS1AP (nitric oxide synthase 1 adaptor protein)	Plant LD, et al : J Clin Invest 116 : 430-435, 2006 ¹²⁾ Ackerman MJ, et al : JAMA 286 : 2264-2269, 2001 ¹³⁾ Osawa M, et al : Legal Medicine 11 : S307-S308, 2009 ¹⁴⁾	QT 延長症候群との関連
PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1	Weese-Mayer DE, et al : Pediatric Research 56 (3) : 391-395, 2004 ¹⁵⁾	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	Korachi M, et al : FEMS Immunol Med Microbiol. 42 : 125-129, 2004 ¹⁶⁾ Blackwell CC, et al : FEMS Immunol Med Microbiol. 42 : 53-65, 2004 ¹⁷⁾	免疫系に関与

(文献9, 10より)

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⁾。

著者らは SIDS の遺伝的危険因子(セロト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⁾。即ち、セロト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。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⁷⁾が、著者らは SIDS 患者でも同様の検索を行い、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⁸⁾)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げることができる点、など意義が大きい。

表1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^{9, 10)}。ここ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。有意差の出ていない人種の結果もあるが、これは SIDS 発症頻度が人種により異なることを反映しているからかもしれない。

セロトントランスポーター遺伝子には上述のプロモーター領域以外にも、イントロン2領域に VNTR (variable number of tandem repeat)が存在し、この領域のリピート数と SIDS 患者との関連が報告されている¹¹⁾。SCN5A, NOS1AP など QT 延長症候群に関連する遺伝子^{12~14)}、PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1 など胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群¹⁵⁾、補体 C4A, C4B, IL-10 遺伝子多型など免疫系に関与する遺伝子群^{16, 17)}などがある。

遺伝的危険因子から見た SIDS

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 N, et al : Pediatrics, 107 : 690, 2001 ⁶⁾	Japanese							0.006 (Fisher's exact test)
	control (115 人)	86%	14%	0.40%				
	SIDS (27 人)				72%	22%	6%	
Weese-Mayer DB, et al : Am J Med Genet, 117A : 268, 2003 ⁹⁾	Caucasian							0.023
	control (44 人)	53%	47%					
	SIDS (44 人)				36%	64%		
	African American							0.071
	control (43 人)	25%	61%					
	SIDS (43 人)				17%	83%		
Marzano, et al : Genomics, 91 : 485, 2008 ¹⁹⁾	Italian							<0.001
	control (150 人)	57%	43%					
	SIDS (20 人)				20%	80%		
Opdal, Vege, Rognum : Acta Paediatr, 97 : 861, 2008 ²⁰⁾	Norwegian							0.05
	control (163 人)	47%	54%					
	SIDS (243 人)				40%	60%		
Paterson, Hannah Kinney : Pediatric Research, 68 : 409, 2010 ²²⁾	Caucasian							>0.05
	control (100 人)	47%	53%					
	SIDS (94 人)				42%	58%		
	African American							>0.05
	control (7 人)	36%	64%					
	SIDS (19 人)				37%	63%		
	Hispanic							>0.05
	control (23 人)	43%	57%					
	SIDS (46 人)				59%	41%		
	アジア人については検体不足で検討できていない。							
Haas, et al : Legal medicine 11, S210-S212 : 2009 ²¹⁾	Caucasian (from Switzerland)							>0.05
	control (58 人)	42%	59%					
	SIDS (145 人)				47%	53%		

表 2 には 2001 年に我々が報告した後の、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¹⁸⁻²⁰⁾。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レル(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)のアレ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 アレル 86%、L アレル 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²³⁾。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、あるいは人種間で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 など長いアレルは SIDS 発症の遺伝的危険因子であるといえる。

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、表 1 に示したどの遺伝子にせよ、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。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²⁴⁾。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。

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²⁵⁾。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²⁶⁾。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。アリルの違いが生体、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。

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。1993；東京医学社、東京。
- 6) Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, et al : Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in Japanese population. Pediatrics 2001 ; 107 : 690-692.