

201410002A

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

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
病態解明等と死亡数減少のための研究

総括・分担研究報告書

平成 27（2015）年 3 月

研究代表者 加藤 稲子

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤事業（健やか次世代育成総合研究事業）

－ 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
病態解明等と死亡数減少のための研究 －
総括・分担研究報告書

I . 総括研究報告書	1
加藤稲子（埼玉医科大学総合医療センター）	
II . 分担研究報告書	
1. 乳幼児突然死症候群(SIDS)の発生機序と予防に関する神経病理学的調査研究	
高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院、柳川療育センター）	7
2. 遺伝的危険因子から考えた SIDS 発症機構の解明	
成田正明（三重大学大学院医学系研究科）	11
3. SIDS および ALTE に関連した周産期因子の研究	
児玉由紀（宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター）	15
4. 乳児心肺停止症例に対する小児医療施設の救急外来での対応の現状	
中川 聡（国立成育医療研究センター病院 集中治療科）	18
5. 乳児の突然死例を解剖できる制度の構築についての倫理的検討	
平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）	21
6. 乳幼児突然死症候群または乳幼児突発性危急事態における代謝病態に関する研究	
山口清次（島根大学医学部）	24
7. 小児突然死の病理診断	
中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）	30
8. 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 予防開発との普及啓発に関する研究	
山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）	35
9-1. 1 か月健診時心電図記録と遺伝学的 / 生化学的検査による乳幼児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究	
吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター小児科）	37

9-2. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況に関する研究	
吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター小児科）	66
10. 小児救急医療現場における SIDS（突然死）症例に対する理想的対応に関する調査研究	
全国乳幼児突然死症例 35 例の睡眠体位の現状調査	
市川光太郎（北九州市立八幡病院小児救急センター）	74
11. 海外における SIDS 予防に関する普及啓発体制の実態調査	
加藤稲子（埼玉医科大学総合医療センター）	79
戸莉 創（名古屋市立西部医療センター）	
12. 乳幼児突然死症候群・乳幼児突発性危急事態の望ましい普及啓発に関しての	
研究当院で出産した母親を対象として行った乳児蘇生法の指導の効果と課題	
岩崎志穂（横浜市立大学附属市民総合医療センター）	83
Ⅲ . 研究成果の刊行に関する一覧	91
Ⅳ . 研究成果の刊行物・別冊	95

I . 総括研究報告書

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

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
病態解明等と死亡数減少のための研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者： 加藤稲子（埼玉医科大学総合医療センター）
研究分担者： 戸莉 創（名古屋市立西部医療センター新生児先端医療センター）
市川光太郎（北九州市立八幡病院小児救急センター）
高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院）
中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター）
山口清次（島根大学医学部小児科）
成田正明（三重大学大学院医学系研究科）
中川 聡（国立成育医療研究センター麻酔集中治療部）
平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）
岩崎志穂（横浜市立大学市民総合医療センター）
山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）
児玉由紀（宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター）
吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）
堀米仁志（筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション）
住友直方（埼玉医科大学国際医療センター）
長嶋正實（愛知県済生会リハビリテーション病院）
清水 渉（日本医科大学内科学(循環器内科学)）
堀江 稔（滋賀医科大学呼吸循環器内科・循環器内科学）
蒔田直昌（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学・分子遺伝）
牛ノ濱大也（福岡こども病院感染症センター循環器科）
田内宣生（愛知県済生会リハビリテーション病院）
佐藤誠一（新潟民病院小児科総合周産期母子医療センター）
高橋秀人（福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター情報
管理・統計室）
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）
市田露子（富山大学大学院医学薬学研究部小児科）
岩本眞理（横浜市立大学附属病院小児循環器科）
野村裕一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）
太田邦雄（金沢大学医薬保健研究域医学系・血管発生発達病態学小児科）
畑 忠善（藤田保健衛生大学大学院保健学研究科）
研究協力者： 柳原 格（大阪府立母子保健総合医療センター研究所）
松岡圭子（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

竹内 真（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）
坊 亮輔（島根大学小児科）
高橋知男（島根大学小児科）
山田健治（島根大学小児科）
小林弘典（島根大学小児科）
長谷川有紀（島根大学小児科）
大河原剛（三重大学大学院医学系研究科）
植松悟子（国立成育医療研究センター病院 救急診療科）
喜多麻衣子（横浜市立大学附属市民総合医療センター）
小川結実（国立病院機構鹿児島医療センター）
九州学校検診協議会専門委員会（心臓部門）

研究要旨

我が国の乳児死亡原因の第三位を占める乳幼児突然死症候群（SIDS）の発症率軽減は、「健やか親子 21」の中でも取り上げられ、我が国が進める乳幼児の障害予防、健康の保持増進対策の最重要課題のひとつに位置付けられている。本研究事業は、複数領域専門家による科学的根拠に基づいた統合的研究を行うことにより、SIDS および乳幼児突発性危急事態（ALTE）の病態解明、鑑別診断の確立、乳児の安全な睡眠環境の検討、有効な啓発方法の検討を目的としている。

SIDS は素因的因子、年齢的因子、睡眠関連因子、環境因子などが複雑に絡み合って発症することが示唆されている。病態解明として、覚醒反応等に関与するセロトニン系神経、周産期因子の検討をおこなった。診断に関しては乳児の心肺停止症例に対する外来対応の現状、我が国の解剖診断の現状および倫理的・法的問題について検討した。また SIDS、ALTE の鑑別診断としては、タンデムマスキングを用いた脂肪酸代謝異常症の診断指標の検討、病理標本からの代謝性疾患の鑑別法の検討、解剖症例でのミトコンドリア呼吸鎖異常症の検索方法の検討、遺伝性不整脈については1ヶ月健診時の心電図検査による早期診断法についての検討をおこなった。また保育施設等で問題となっているうつぶせ寝と寝返りの監視体制については、乳児突然死症例における睡眠体位の状況調査、欧州での乳児の安全な睡眠環境についての調査をおこなった。普及啓発方法については両親学級での効果的な情報提供の方法について検討した。

セロトニン神経系は胎内ウイルス感染より影響を受ける可能性があることがラットの実験から判明したことから、周産期因子についてもさらに検討していく必要があると思われた。心肺停止症例では原因検索のための検査として CT スキャンが最も多く、死後の autopsy imaging として行われている症例も多かった。SIDS 診断に必要な解剖制度の整備とともに救急外来等での SIDS/ALTE の検査方法の確立も重要である。代謝疾患、不整脈も乳児突然死の一因となることが考えられるため鑑別方法の確立が必要である。我が国の乳児突然死例の体位の検討からは生後3ヶ月を過ぎるとうつぶせで発見される症例が認められることが判明した。た管理体制がとられていた。これまでの米国、豪州での調査と合わせて安全な睡眠環境を考慮していく必要があると考えられた。SIDS の啓発についてはテレビの映像など印象に残

りやすい形での啓発が有効と考えられた。

SIDS の病態は未だ明らかになっていないため、リスク因子の解明、診断法、鑑別診断、予防対策などについては、病理学、法医学、小児科学、産科学など各分野の専門家が協力して考察していく必要があると思われた。

A. 研究目的

SIDS の発症率軽減は、「健やか子 21」でも取り上げられ、乳幼児の障害予防、健康保持増進対策の重要課題のひとつとされている。平成 10 年厚生省心身障害研究（乳幼児突然死症候群の育児環境因子に関する研究-保健婦による聞き取り調査結果）においてうつぶせ寝、人工栄養、喫煙がリスク因子となることが報告され、翌年からの厚生労働省による毎年 11 月を SIDS 防止強化月間とするキャンペーンは本疾患の普及啓発に効果を発揮している。診断については平成 17 年に厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）により「乳幼児突然死症候群（SIDS）に関するガイドライン」（主任研究者：坂上正道）、平成 18 年の同研究事業により「診断フローチャート・問診・チェックリスト」「乳幼児突然死症候群（SIDS）の診断の手引き」（研究代表者：戸莉創）が公表された。これらにより SIDS の診断精度の向上が諮られることとなった。平成 25 年度研究では国際基準に合わせて ALTE 定義の改訂を行った。これらを踏まえて、本研究においては未だ解明されていない SIDS の病態、診断法、代謝疾患や遺伝性不整脈の鑑別診断、解剖制度の整備について検討を行う。

また近年、欧米では SIDS 発症予防を含めて乳児の安全な睡眠環境に関して米国では STS (Safe to Sleep) キャンペーン、豪州では Safe Sleeping キャンペーンが行われている。乳児の安全な睡眠環境を考えることは保育施設だけでなく家庭でも重要であり、キャンペーンを含めた社会対応が強く求められる。米国、豪州に続き、欧州での乳児の安全な睡眠環境につい

ての情報収集を行うとともに、SIDS の正確な知識の普及、社会的啓発についても検討する。

B. 研究方法

1. 病態

剖検例を用いた脳病理学的研究の検索から最新の知見を調査し、突然死の素因と発症要因を分析し、素因の因子、年齢の因子、環境の因子の関連などについて検討した。

素因的因子のひとつである遺伝的因子については、これまでの研究で SIDS 症例ではセロトニン発現に関わる遺伝子に長鎖遺伝子型の頻度が高いことを報告してきた。つまり SIDS 発症には遺伝子という先天的な異常と神経伝達物質セロトニン系の異常が関与していると考えられる。ラットを用いた実験にてセロトニン系に異常を来す原因として、遺伝的因子の他に妊娠中のウイルス感染の可能性を検討した結果、胎内ウイルス感染とセロトニン神経異常に関連があることが判明した。今年度は胎内ウイルス感染の時期とセロトニン神経系異常の関連についてウイルス感染も出るラットを用いて検討した。

SIDS、ALTE と周産期因子の検討のため、突然の胎児徐脈、胎児死亡症例における周産期関連リスク因子を検討した。今年度は宮城県内において 1998 年から 2003 年の出生のうち、分娩時に突然の胎児徐脈を呈し、出生後に神経学的異常を来した症例において、徐脈発生前の胎児心拍モニタリングデータから胎児心拍数パターンの検討を行った。

2. 診断方法と鑑別診断

SIDS 診断の確立のため、乳児の心肺停止で小児医療施設救急外来に搬送された症例を対

象に死因究明の目的で施行された検査の頻度について検討した。また、我が国の解剖の現状について調査を行い、診断のためのシステム構築について検討した。

鑑別診断のひとつである代謝疾患については、タンデムマススクリーニング対象疾患で SIDS/ALTE 類似症状を発症した症例について、その診断方法と臨床的特徴について検討した。また、病理診断による代謝疾患の鑑別診断確立のため、過去の乳児突然死例の病理標本から肝臓の脂肪染色を用いて幹細胞の脂肪沈着の形状、程度について検討し、ミトコンドリア病、脂肪酸酸化異常症などの鑑別方法について検討した。剖検時の代謝疾患検索 (Metabolic Autopsy) として、線維芽細胞を用いて乳幼児突然死とミトコンドリア呼吸鎖異常症との関連を示してきたが、今年度は心筋におけるミトコンドリア呼吸鎖酵素活性と死後変化の影響を検討し、剖検時の代謝疾患鑑別に有用であるかどうかを検討した。

さらに鑑別が必要な疾患として、乳児に突然死をおこす可能性があるとしてされている QT 延長症候群などの遺伝性不整脈疾患に対して、生後 1 ヶ月時に心電図健診を行うことで、早期診断および治療が可能であるかどうかを検討した。

3. 睡眠環境

突然死症例の現状調査として、2012. 11 から 2014. 8 に我が国で発生した乳児突然死例において普段の寝かせ方、異常が発生する前に寝かせたときの体位、異常を発見したときの体位について検討した。

欧州での調査として、ブリュッセル自由大学附属小児病院 Pediatric Sleep Unit の研究者の協力を得て、ブリュッセルの保育施設の現状についての調査、およびベルギーでの乳児の安全な睡眠環境に関する調査をおこなった。保育施設の調査項目は、睡眠中の乳児を保育士が監視しているか、睡眠中の乳児の状態チェックを行っているか、睡眠中に寝返りをした児への対

応について、を中心に検討した。安全な睡眠環境については、中心となっている組織、啓発内容について調査をおこなった。

4. 普及啓発

SIDS の有効な啓発方法を検討するため、両親学級に参加した両親を対象に、SIDS に関する情報提供と乳児の蘇生法の講習会を開催することによる知識の獲得状況をアンケート調査により解析した。

C. 研究結果

1. 病態

乳児の突然死に関する素因的因子として遺伝的因子、形成異常、不整脈、てんかんなどが報告されている。遺伝的因子としてはセロトニン、カテコラミンなどの神経伝達物質の異常、またてんかんの児に突然死をもたらすイオンチャンネル遺伝子異常、特に Na チャンネル異常などが注目されていた。これら素因的因子は脳幹部機能異常、呼吸循環調節異常、睡眠覚醒調節異常などと関係が深いと考えられ、SIDS に特徴的な年齢的因子、および感染、うつぶせ、暖め過ぎなどの環境因子と重なって、SIDS 発症機序に関与している可能性が示唆されている。

ラットを用いた研究からセロトニン系神経の異常を来す原因の検討として、妊娠中のウィルス感染により脳内のセロトニン濃度が低下することを報告してきた。今回の検討では、脳内セロトニン濃度は妊娠初期～中後期、妊娠後期での胎内ウィルス感染により減少しており、胎内感染の時期によりセロトニン異常が発生することが判明した。

突然死に関する周産期因子については、分娩時に突然の胎児徐脈となり出生後に脳障害を呈した症例の検討から、徐脈発生前に胎児心拍パターンの異常を示した症例では因子として子宮内感染が重要と思われた。徐脈発生前に胎児心拍パターンに異常を認めなかった症例では明らかな原因を認めないものが多かった。

2. 診断方法と鑑別診断

乳児心肺停止症例において診断のために救急外来で行われているCTスキャン、眼底検査、剖検についてその頻度を検討した結果、検査としてはCTスキャンが最も多かった。死後に原因検索のためのautopsy imagingとして行われることも多かった。次いで眼底検査が行われていたが、眼底検査は蘇生後自己心拍再開症例で高頻度に行われていた。剖検は最も頻度が少なく、CTスキャンが死因究明の一環として積極的に行われていることが判明した。

わが国における病理解剖の数は急速に減少していた。その背景としては医療費抑制、医師数の減少、臨床研修医制度や高度医療提供などによる医療業務の増加などがあると考えられた。警察が関与するような症例について平成25年5月から新法解剖が制定されたが、解剖医の不足、偏在などが問題であると思われた。

代謝疾患の鑑別については、近年導入されたタンデムマス法による新生児マススクリーニングによりSIDS/ALTE様症状を呈する代謝性疾患の発見が可能となった。過去の乳児突然死例の調査の結果、CPT2欠損症の頻度が高いことが判明したが、タンデムマススクリーニングでは発見されなかった。

過去の病理標本から、肝臓の脂肪染色を再度行って代謝異常症の頻度を検討した結果、小脂肪滴の増加を呈した症例が認められた。

突然死の剖検症例において心筋におけるミトコンドリア呼吸鎖酵素活性は死後変化を反映している可能性が考えられたため、これまで検討してきた線維芽細胞のミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定する必要があると思われた。

遺伝性不整脈検出のため、生後1か月での心電図検査を行った。現在973名の同意を得て検査を施行、3名にQT延長を認め、1例に治療をおこなった。

3. 睡眠環境

2012年11月から2014年8月までに突然死した35例の睡眠時の体位の検討からは、寝かせた時に仰向けに寝かせた場合でも生後3か月を過ぎると異常発見時にうつぶせで発見される症例が認められることが判明した。

ベルギーの保育施設の調査から、午睡時に保育士が付き添っていることはほとんどないこと、睡眠時の児の状態チェックは行われていないこと、寝返りをして、家族の同意のもと、仰向けには戻さないことなどが判明した。睡眠時にsleeping bagという特殊な寝具を使用していることが判明した。

4. 普及啓発

蘇生法講習会を含む両親学級でSIDSの知識普及を図ったが、1回の講習会だけよりは過去に何等かの形でSIDSを知っていた参加者の方が知識の持続があることがわかった。

D. 考察

1. 病態

SIDS発症機序に関与すると考えられる神経伝達物質セロトニンに関して、ラットの実験から、体内ウィルス感染の時期により脳内セロトニン濃度に大きな影響を受けることが判明した。セロトニンは脳幹部機能、呼吸循環調節、覚醒反応調節などに関与すると考えられており、特定の胎児期のウィルス感染によりセロトニン神経系の調節異常が発生する可能性が示唆された。

胎児徐脈を来し、出生後に中枢神経系障害を発症した児の周産期因子の検討からは、子宮内感染が重要な因子であったが、脳障害の原因が明らかでない症例も認められた。胎児期・新生児期の突然死の病態解明のためには、これらの症例の詳細な検討および胎児突然死症例、新生児期突然死症例などについても検討していく必要があると考えられた。

2. 診断方法と鑑別診断

乳児突然死症例における救急外来での検査

としてはCT スキャンの頻度が高かった。剖検に比較して、児の体を傷つけない、早く家につれて帰りたいと願う家族にとってはCT スキャンは受け入れやすい検査であると考えられた。眼底検査は shaken baby syndrome などの診断に有用であるとされているが、今回の検討では蘇生により心拍が再開した症例では行われているものの、心拍が再開しなかった症例では頻度が低かった。救急外来においても死因究明のための検査が十分に行えるようなシステムの構築が必要と思われた。

SIDS 診断のためには、剖検が不可欠であるが、死因究明のための解剖システムは未だ十分ではないと思われた。その背景には医療費の問題、解剖医の不足などが関与しており、社会的な解決も必要と思われた。また地域によっては司法解剖の頻度が高くなってきており、可能な範囲で警察、病院、大学などが連携して死因究明にあたるシステムなどが望まれる。

代謝疾患は近年タンデムマススクリーニングが導入されたことにより、早期診断の可能性が高まっていると考えられるが、CPT2 欠損症などタンデムマスで見逃される可能性のある疾患についてのスクリーニング法について検討していく必要があると思われた。

突然死を発症した症例での代謝疾患の鑑別には Metabolic autopsy の技法が注目されている。肝臓組織標本、線維芽細胞などを用いて、脂肪滴の検出、ミトコンドリア呼吸鎖酵素活性測定などにより突然死後においても代謝疾患が診断できる可能性が示唆された。

不整脈については、1ヶ月健診における心電図検査を973名に行い、QT延長を呈し治療を行った症例を1例認めた。これはこれまでの報告の頻度と一致する結果であった。今後症例を増やして検討していく必要があると思われた。

3. 睡眠環境

乳児期に突然死を来した症例の検討において、生後3-4ヶ月を過ぎるとうつぶせで発見

される症例を認めるようになることから、寝返りの時期と突然死との関連について更なる検討が必要と思われた。

ベルギーでの保育施設の現状についての調査を行った結果、日本の現状とは異なる管理体制であることが判明した。今後は各国の寝かせ方の現状および保育施設での現状について比較検討を行うことにより、我が国の現状にあった安全な睡眠環境について検討していく必要がある。

4. 普及啓発

SIDS の知識の普及については、効果的な啓発方法を考える必要がある。蘇生法を絡めた講習会などは有効であると考えられたが、テレビなどの映像によって得られた知識はより持続しやすく、知識の獲得に有用であると思われた。

E. 結論

SIDS の病態は未だ明らかになっていないため、リスク因子の解明、診断法、鑑別診断、予防対策などについては、病理学、法医学、小児科学、産科学など各分野の専門家が協力して考察していく必要がある。病態の解明については、全領域からのアプローチが必要であり、診断・鑑別診断については臨床現場に必要な検査および剖検の重要性を認識して、診断のためのシステム構築の可能性について検討すること、autopsy imaging, metabolic autopsy など近年行われるようになってきた診断方法と組み合わせるようになってきた診断方法と組み合わせることで死因究明を行って行くこと、代謝疾患、不整脈などの原因を特定できる疾患の診断方法を確立して鑑別していくこと、などが重要と思われる。

予防対策としては各国で行われてきたキャンペーンの変遷などを検討し、乳児の安全な睡眠環境、SIDS の知識の普及方法などについて検討していく必要がある。

II. 分担研究報告書

「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
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題：乳幼児突然死症候群(SIDS)の発生機序と予防に関する神経病理学的調査研究

研究分担者：高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院、柳川療育センター）

研究要旨

SIDS の突然死には年齢依存性と睡眠時発生という特徴があり、呼吸循環と睡眠覚醒に関与する脳病理を検討し、脳幹の呼吸・睡眠調節中枢の病変、慢性低酸素・虚血、微細な形成異常、神経伝達物質および受容体の異常、脳内チャンネルを報告してきた。近年、てんかんでも突然死が多いことが重視され、Sudden unexpected death in epilepsy(SUDEP)、特に、乳幼児期の Dravet 症候群の脳病理の検討が多い。原因遺伝子である SCN1A(Nav1.1)の発達的变化をみると、発現の発達期に一致して発症しており、関係深いと考えられた。また、SCN1A 遺伝子変異モデルマウスでは、軽い hypoxia に弱く、副交感神経の過剰興奮が認められており、SIDS の発生機序とも類似点がある。

A. 目的

SIDS の突然死には年齢依存性と睡眠時発生という特徴があり、脳幹の呼吸中枢や睡眠覚醒中枢に神経細胞、グリア、神経伝達物質伝達の特異的異常があり、脳病理学的に突然死の機序と予防法を追求する。

B. 研究方法

剖検例を用いた脳病理学的研究をまとめると共に、新知見を調査し、突然死の素因と発生要因を分析し、予防策を探す。

C. 結果・考察

1. SIDS の脳病理学的研究

剖検例を用いた脳病理学的知見に、近年の新知見を加えて、突然死の素因と発生要因に分けて検討した。SIDS には、多くは発生素因があり、下記のように大別された。

- 1) 脳幹の呼吸・睡眠調節中枢の病変
proliferation of glial fibers in

brainstem (Naeye RL. Am J Clin Pathol 66:526-30, 1976).

脳幹呼吸中枢にアストログリアの増加 (Takashima S, et al. Ann Neurol 4:257-62, 1978)

MAOB 陽性グリアの増加 (Takashima S, et al. 2010)

延髄呼吸中枢の神経細胞樹状突起スパインの未発達 (Takashima S, et al. Neuropediatrics 16:76-79, 1985, Exp Neurol, 90:580-7, 1985)

Kolliker-Fuse n.における BDNF 発達の未熟性 (Lavezzi AM, 2014)

2) 大脳白質の慢性低酸素・虚血
皮質下白質軟化の頻度が対照より高い (Takashima S, et al. Arch Neurol 35:470-2, 1978)

大脳白質の反応性アストログリアの増加 (Takashima S, et al. Pediatrics, 62:155-9, 1978)

- 3) 胎内での微細な形成異常

Leptomeningeal glioneuronal heterotopia (脳軟膜グリア神経細胞ヘテロトピア) (Obonai T, et al. *Pediatr Neurol* 19:23-25, 1998)

Leptomeningeal neuron の脳幹腹側に増加 (Rickert CH, 2009)

4) 脳幹の神経伝達物質および受容体の異常

延髄における Substance P の増加 (Yamanouchi H, et al. *Neuropediatrics* 24:200-3, 1993, Obonai T, et al. *Pediatr Neurol* 15:189-92, 1996)

延髄呼吸中枢のカテコラミンニューロンの減少 (Takashima S, et al. *Neuropediatrics* 22:97-9, 1991, Obonai T, et al. *Pediatrics* 101:285-8, 1998).

中脳中心灰白質のセロトニンニューロンの減少 (Ozawa Y, et al. *Pediatr Neurol* 21:471-5, 1999).

脳幹セロトニン受容体 (5-hydroxytryptamine (5-HT) 1 A and 5-HT2 A receptor) は延髄の被蓋部で減少、中脳の中心灰白質で増加 (Ozawa Y, et al. *Neuropediatrics*. 33:142-9, 2002)

脳幹の被蓋部で Alpha2-adrenergic receptor subtype の減少 (Ozawa Y, et al. *Early Hum Dev* 75: Suppl: S129-38, 2003)

MAOA, MAOB 陽性神経細胞の減少 (Takashima S, et al. 2010).

GABA 神経細胞も有意に減少 (Takashima S, 2009, Broadbelt KG, et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 70:799-810, 2011)

5) 脳内チャネル

Na チャネル (SCN1A, SCN2A)、K チャネル (KCNQ2, KCNQ3) 有意差なし (Takashima S, et al. 2010)

2. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)に関する研究

重症心身障害児でも予期しない原因不明の突然死があり、大きな課題であるが、脳幹グリオシスやカテコラミン所見は SIDS に類似する (Mito T, et al. 1996)。

てんかん患者でも予期しない突然死があり、SUDEP と呼ばれる。SUDEP とは、「てんかん患者の突然死で、剖検でも形態的あるいは中毒などの死因はみられえないもの」をいい、頻度は SIDS と同じまたはやや多い (Berg AT, 2013)。

発生機序として、1) 呼吸停止、発作誘因による弧束核神経細胞減少 (Tolstykh GP)、2) 心血管機能異常 (Sowers LP)、セロトニンやイオンチャンネル、3) 低酸素症や高炭酸ガス血症における覚醒反応不全、うつぶせ寝 68%、4) セロトニン、モノアミン減少、5) 脳心遺伝子、神経心臓チャンネルロパテター、Long QT syndrome genes (SCN1A, SCN5A, KCNH2) 変異、6) その他の変化が言われており、脳病理では、SIDS と共通した所見が多い。

SCN1A 遺伝子変異による Dravet 症候群は乳児のてんかんであり、乳幼児突然死が多い。SCN1A 免疫組織化学的発現は乳児期に増加しており、てんかん発症の時期と一致し、突然死の機序との関連が考えられる (図 1)。

Dravet 症候群には、SCN1A 遺伝子変異モデルマウスがあり、発作後に副交感神経の過剰興奮がみられ、突然死が起こるといふ説がある (Kalume F, 2013)。

D. まとめ

SIDS における突然死の発生要因は単一ではなく、素因も多数ある。遺伝子異常にはセロトニンやカテコラミンなどがあり、Na チャネルなども注視される。先天代謝異常、微細形成異常も重要な素因である。脳幹の神経伝達物質の異常には、一次的と二次的があると思われるが、呼吸循環調

節、睡眠覚醒障害の異常と関係深い。Dravet 症候群やその遺伝子変異モデルマウスの研究成果では、軽い hypoxia に敏感な児では副交感神経の機能異常が起こりやすいことが示唆され、SIDS の発生機序と類似すると考えられる。

参考文献

1. Lavezzi AM, Corna MF, Maturri L: Disruption of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) immunoreactivity in the human Kölliker-Fuse nucleus in victims of unexplained fetal and infant death. *Front Hum Neurosci* 2014;8:648.
2. Rickert CH, Gros O, Nolte KW, Vennemann M, Bajanowski T, Brinkmann B: Leptomeningeal neurons are a common finding in infants and are increased in sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol* 2009;117:275-82.
3. Finsterer J, Wahbi K: CNS-disease affecting the heart: brain-heart disorders. *J Neurol Sci* 2014;345:8-14.
4. Mito T, Takashima S, Houdou S, Ohhama E: Brain stem pathology in the severe motor and intellectual disabilities syndrome patients with sudden death. *Dev Brain Dysfunct* 1996;9:243-252
- Glasscock E: Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav.* 2014;38:172-9
5. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PM, Arts WF, Rios C, Camfield PR, Camfield CS.: Mortality risks in new-onset childhood

epilepsy. *Pediatrics.* 2013;132:124-31

6. Kalume F, Westenbroek RE, Cheah CS, Yu FH, Oakley JC, Scheuer T, Catterall WA. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest.* 2013;123:1798-808

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, Kaminuma N, Haga Y, Watanabe K, Takeda S, Okada M, Ueno S, Kaneko S, Takashima S, Hirose S: Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res* 108:420-432, 2014.

2. 高嶋幸男：神経疾患性発達障害；脳形成異常（奇形）発達障害；基礎と臨床、日本文化科学社、東京、p234-241

2) 学会発表

1. Hara M, Kuge K, Iwata O, Terasawa K, Takashima S: Study on characteristics of brain damage in extremely low birth weight infants. 16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, Yokohama, 18-21 June, 2014.
2. Takashima S: Developmental abnormalities of cardiorespiratory neural transmission and arousal system in SIDS brain. 23th International Congress of Legal Medicine, Dubai, 19-21 January, 2015.

図 1 . Developmental expression of SCN1A(Nav1.1) immunostaining in the hippocampus and temporal lobe. (Wang W, Takashima S, et al.)

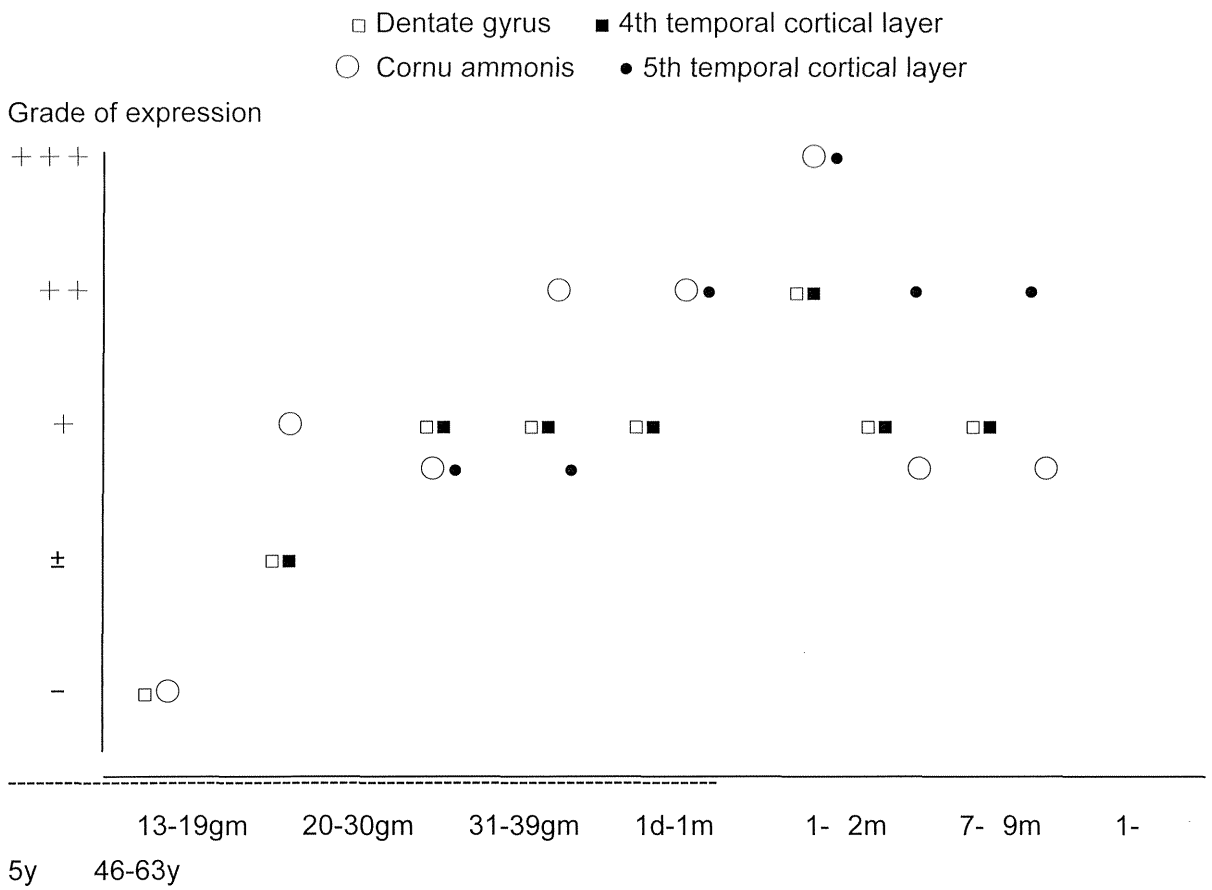


図 1. 海馬・側頭葉皮質における SCN1A(Nav1.1)Na チャンネル発現の発達

「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
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題： 遺伝的危険因子から考えた SIDS 発症機構の解明

研究分担者： 成田正明（三重大学大学院医学系研究科）

研究協力者： 大河原剛（三重大学大学院医学系研究科）

研究要旨

研究分担者の成田は SIDS の遺伝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)。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。

研究分担者は最近、妊娠中のウイルス感染は、生後のセロトニン神経の正常な発達に影響を与えることを妊娠ラットを用いて発見、論文報告した（Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons, Brain and Development, 37:88-93;2015）。

このことは生後のセロトニン神経の正常な発達は妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。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。SIDS の原因は不明であることによるものであり、その原因解明は社会的にも喫緊の課題である。

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²⁾³⁾。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。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かることができる点、など意義が大きい。

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⁾、これらは主に“生後の”危険因子であった。一方、上述の遺伝的危険因子、妊娠中の喫煙などの因子は、“生前の”危険因子といえる。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⁴⁾、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。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。

研究分担者は最近、妊娠中のウイルス感染は、生後のセロトニン神経の正常な発達に影響を与える、という論文を報告した⁵⁾。このことは生後のセロトニン神経の正常な発達は妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。

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”を妊娠ラットを用いて行い、特に感染時期特異性の有無について解析を行った。

B. 研究方法

高速液体クロマトグラフィー（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した。

妊娠中の polyriboinosinic:polyribocytidylic acid (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、即ち胎仔期や幼若期の Wistar 系ラットに、phosphate buffered saline(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。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。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。

C. 研究結果

これまでの研究で妊娠 5 日目、10 日目、19 日目、生後 5 日目、生後 10 日目に感染、即ち poly I:C を投与時期した場合の成体ラット海馬セロトニンへの影響は、妊娠 5 日目、10 日目では成体海馬セロトニン濃度は低下、妊娠 19 日目では不変、生後 5 日目では低下、生後 10 日目では、不変、であった⁶⁾。

そこで今回妊娠 17 日目、妊娠 18 日目、妊娠 21 日目、生後 4 日目、でも同様に実験を行ったところ、妊娠 17 日目では成体海馬セロトニン濃度は低下、妊娠 18 日目では不変、妊娠 21 日目では低下、生後 4 日目では低下、であった。

このことは情動に影響を与える脳内神経伝達物質濃度はウイルス感染時期に大きな影響を受けることを示唆する。

D. 考察

研究分担者の成田らは SIDS の遺伝的因子を報告してきた²⁾。ラットにおける胎生期のセロトニン神経への影響を調べたところ、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 polyriboinosinic:polyribocytidylic 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。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。

これまでの所見ではラットにおいて妊娠末期、分娩直前のウイルス感染による影響は明らかではなかったため今回細かく検討したが、特に妊娠 18 日、19 日では対照群と有意な差は見られなかった。感染時期特異性について詳細な検討が必要である。

胎内感染、あるいは妊婦へのワクチン接種は現状では SIDS 発症危険因子とは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。

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。ラットにおけ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ことが示唆された

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) 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.
- 3) 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
- 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) Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons
Takeshi Ohkawara, Takashi Katsuyama, Michiru Ida-Eto, Naoko Narita, Masaaki Narita
Brain and Development, 37:88-93;2015
- 6) 乳幼児突然死症候群(SIDS)及び乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明及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 厚生労働科学研究費補助金平成 24 年度総括・分担研究報告書.

F. 研究発表

論文発表

成田正明

「SIDS とセロトニン」

日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会誌 14(1);3-5: 2014

学会発表

成田正明

「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」

第 40 回日本小児神経学会東海地方会 特別講演

平成 26 年 1 月 25 日名古屋

成田正明

「SIDS とセロトニン」

第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会教育講演

平成 26 年 3 月 7, 8 日大宮

大河原剛、江藤みちる、成田正明

第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

「妊娠中のウイルス感染による児の生後の脳セロトニン異常は、妊婦のウイルス感染時期が大きく影響する—ウイルス感染モデル動物を用いた実験」

平成 27 年 3 月 松本（予定）

江藤みちる、大河原剛、成田正明

第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

「呼吸の化学受容体『頸動脈小体』における神経伝達物質の発現」

平成 27 年 3 月 松本（予定）

様々な妊娠時期及び、生後の幼若期に poly I:C を投与した場合 (=ウイルス感染モデル群) の、生後 8 週齢における海馬セロトニン濃度

単位 ng/g weight,

poly I:C 投与 時期	正常対照群	ウイルス感染モデル群 (poly I:C 投与群)
妊娠 5 日目	243.6 ± 23.7 (n = 14)	185.2 ± 27.4 (n = 14) ***
妊娠 10 日目	278.3 ± 43.8 (n = 8)	223.2 ± 36.8 (n = 16) ***
妊娠 17 日目	153.0 ± 25.7 (n = 15)	115.4 ± 36.2 (n = 10) ***
妊娠 18 日目	273.9 ± 54.6 (n = 6)	302.4 ± 70.3 (n = 11)
妊娠 19 日目	253.7 ± 35.3 (n = 15)	256.0 ± 34.7 (n = 15)
妊娠 21 日目	372.5 ± 55.8 (n = 7)	298.0 ± 49.6 (n = 9) *
生後 4 日目	374.5 ± 97.0 (n = 11)	240.0 ± 48.7 (n = 14) ***
生後 5 日目	276.8 ± 48.0 (n = 14)	236.6 ± 37.9 (n = 13) *
生後 10 日目	238.8 ± 33.2 (n = 13)	256.4 ± 29.7 (n = 14)

** p<0.01, * p<0.05 vs 正常対照

「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
病態解明等と死亡数減少のための研究」

研究分担課題 : SIDS および ALTE に関連した周産期因子の研究

研究分担者 : 児玉由紀（宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター）

研究要旨

SIDS の原因については、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。分担研究では、産科、周産期の立場から、SIDS、ALTE に類似した症例、すなわち突然の胎児徐脈、胎児死亡症例における周産期関連リスク因子を検討する。

今回の研究では、宮崎県の population-based 研究から、分娩時に突然の胎児徐脈となり、出生後脳障害となった在胎 34 週以降の児 13 例について、徐脈発生前の胎児心拍数モニタリングの検討を行った。その結果、2 例は入院時からの徐脈であった。残り 11 例中 6 例は、徐脈発生前の心拍数パターンには異常なく (reassuring pattern)、5 例は心拍数パターンの異常 (non-reassuring pattern) が認められていた。後者の 5 例うち 3 例には子宮内感染があったことから、周産期の子宮内感染が分娩時胎児徐脈の sentinel event* として重要と考えられた。 (*発症の要因となりうる事象)

A.研究目的

この分担研究においては、産科、周産期の立場から、SIDS、ALTEに類似した症例、すなわち突然の胎児徐脈、胎児死亡などの周産期関連リスク因子を検討する。

今回の研究は、その前段階として、これまでに行われた宮崎県のpopulation-based 研究において、突然の胎児徐脈を発症し、出生後脳障害となった症例について、徐脈発生前の胎児心拍数モニタリングパターンを調べることを目的とした。

B.研究方法

宮崎県では、2次、3次周産期施設の産科と新生児担当医による周産期症例検討会を開催し、周産期医療の向上を図っている。1998～2003年に本県で65,197例の出生があり、136例が神経学的ハイリスク例として登録された。このうち、在胎34週以降は66例であった。出生後1年以上のフォローアップで神経学的異常と判定された46例中、分娩時に徐脈を呈

したのは13例あった。この13例について、後方視的に調べ、徐脈発生前の胎児心拍数パターンを調べた(図1)。

C.研究結果(表1)

来院時からすでに徐脈であった2例には、常位胎盤早期剥離と多量出血を伴う前置胎盤が背景にあった。遅発一過性徐脈や変動一過性徐脈が先行していたのは5例あり、それらの背景は、子宮内感染3例、回旋異常1例、原因不明1例であった。子宮内感染3例中2例はGBS、1例は起炎菌不明であった。GBS感染症の児1例は体外膜型人工肺装置(ECMO: extracorporeal membrane oxygenation)による治療を要した。

徐脈発生前の心拍数パターンに明らかな異常がなく(reassuring pattern)、突然生じたと思われるケースが6例あった。徐脈の原因となったのは、骨盤位経膈分娩、臍帯脱出、肩甲難産が1例ずつあり、残り3例には明らかな原因は認められなかった。この3例のう