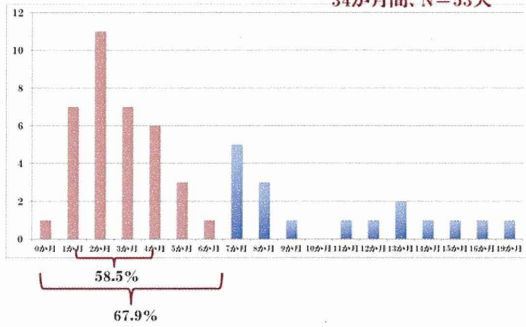


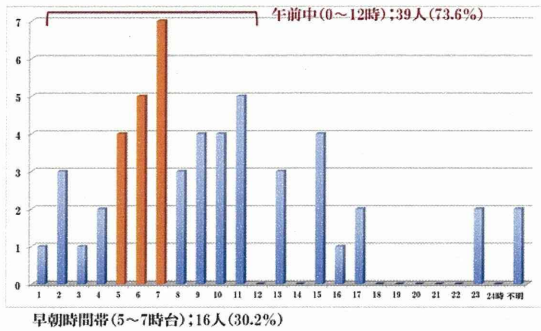
SUID発生月齢別症例数 2012年11月～2015年8月
34か月間、N=53人



(3) 突然死発生時間帯別の検討

0時～12時の午前中の突然死が39例、73.6%と過半数を占め、特に早朝5時～7時台に16人30.2%と多かった。逆に、18時～22時の夕食時では1例も突然死を認めなかった。

SUID発生時間帯別症例数



(4) 異常発生場所

自宅が50症例(94.3%)、親戚宅が1例、保育園が1例、乳児施設が1例であった。自宅以外で5.7%が突然死していたが、圧倒的に自宅での突然死症例が多い。

(5) 普段の寝かせ方

突然死症例では仰向け寝が40症例75.5%で、うつぶせ寝が6症例11.3%で、横向き1症例(1.9%)であったが、不明が4症例(7.5%)であった。これに対して、対照群では仰向け寝が83例81.3%、うつぶせ寝7例6.9%であった。うつぶせ寝が突然死症例で、オッズ比1.733とやや多い傾向があったが統計学的には有意差は認めなかった。

普段の寝かせ方



(6) 異常発生時の寝かせ方

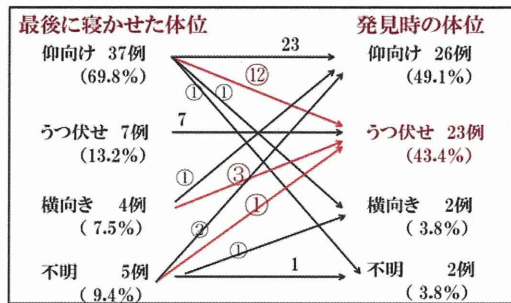
仰向け寝が37症例69.8%で、うつぶせ寝が7症例13.2%で、横向き4症例(7.5%)であり、不明が5症例(9.4%)であった。

(7) 異常発見時の睡眠体位

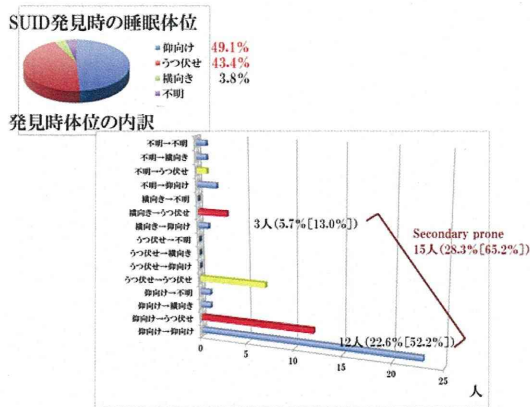
仰向けが26症例(49.1%)、うつぶせが23症例(43.4%)で横向きが2症例(3.8%)、不明が2症例(3.8%)であった。

乳幼児突然死症例の睡眠体位調査
(2012年11月～2015年8月(34か月間)53人)

*下記の様にいわゆるSecondary proneが仰向け12例・横向き3例の15例(全体の28.3%、うつぶせ発見例の65.2%)認めた。仰向けに寝かせても62.2%が仰向けで死亡していた



仰向けに寝かせて、異常発見時こうつ伏せ体位であった症例は12例、横向きに寝かせてうつ伏せ体位で発見された症例は3例であった(いわゆる Secondary prone は15例、28.3%で、うつ伏せ発見症例の65.2%であった)。うつ伏せに寝かせて、うつ伏せ体位で発見された症例は7例であった。対照群では異常発見時に相当する体位の調査は行っていないため、対照群との比較は行っていない。

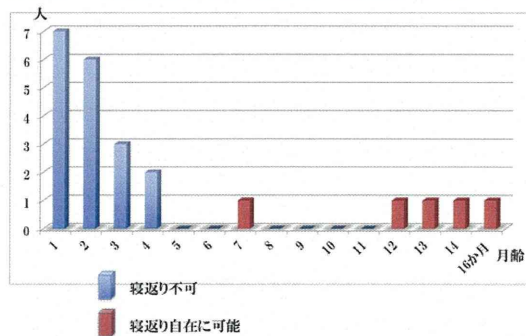


仰向けに寝かせても Secondary prone で亡くなる症例が一定の比率で存在することは間違いないが、ただ、その症例が仰向けであったら死亡しなかったかという点は証明できない一面がある。

(8) 睡眠体位の推移と月齢、寝返りの有無

①仰向け寝（寝かせる時）→仰向け（異常発見時） 23 症例 43.4% を認めたが、月齢は 1 か月 7 症例、2 か月 6 症例、3 か月 3 症例、4 か月 2 症例、ほかに 7 か月、12 か月、13 か月、14 か月、16 か月に各 1 症例を認めた。この症例の中で、生後 1 か月から 4 か月の 18 例は寝返り不可の症例であったが、逆に 7 か月以降の 5 例は自在に寝返り可能な症例であった。すなわち、寝返り可能な症例も仰向けのまま死亡する例があることが判った。

仰向け→仰向け症例 (N=23) の月齢と寝返りの有無



②仰向け寝（寝かせる時）→うつ伏せ（異常発見時）

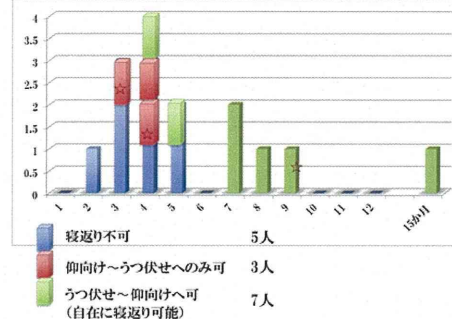
12 症例 22.6% を認め、このうち、生後 2 か月から 5 か月の 5 例は寝返りが出来ないと認識

されていた。また、4 か月の 1 例は仰向けからうつ伏せへのみ可能であった。7 か月以降の 4 例は無論、生後 4 か月、5 か月の 1 例ずつ 2 例は仰向け→うつ伏せ、うつ伏せ→仰向けと自在に寝返り可能とされていた。自在に寝返りできる乳児でもうつ伏せ寝で死亡していることが判るが、この症例が仰向けに戻った（仰向けのままであった）ら、死ななかつたのかという点は誰にも判らないといえる。

③横向き（寝かせる時）→うつ伏せ（異常発見時） 3 症例 5.7% を認め、3 か月 1 症例、4 か月 1 症例、9 か月 1 症例であったが、3 か月児、4 か月児は仰向け→うつ伏せ可能であり、9 か月児は自在に寝返り可能であった。このように寝返りができる症例においても死亡する症例が存在する。

仰向け→うつ伏せ症例 (N=12)

横向き→うつ伏せ症例 (N= 3) ☆の月齢と寝返りの有無



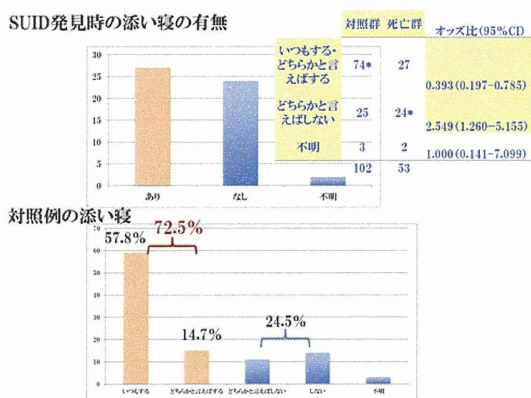
④うつ伏せ寝（寝かせる時）→うつ伏せ（異常発見時）

7 症例 13.2% を認め、生後 1 か月 1 例、2 か月 3 例、5 か月、7 か月、8 か月に各 1 症例を認めた。寝返りができない症例が 4 例で残り 3 例は自在に寝返り可能な 3 例であった。すなわち寝返り可能でもうつ伏せ寝で寝かされるとそのまま死亡する可能性があることを示していた。

(9) 添い寝の有無と対照症例との比較

突然死症例中、27 例 50.9% が添い寝を認めた。24 例 45.3% が添い寝をしていなかった。これに対して、対照例では、質問形式が異なるが、いつも添い寝する、どちらかと言えばする、の 2 群を合わせると 72.5% が添い寝派であった。

添い寝しない、どちらかと言えばしない、の2群は24.5%であった。突然死群と対照群と比較してみると、突然死群では添い寝なしが2.55倍のオッズ比であり、添い寝は突然死の優位な防御因子と考えられた。



D. 考察

乳児の睡眠中はSIDS (Sudden infant death syndrome: 乳幼児突然死症候群)に限らず、窒息などの不測の突然死が起こりやすいことは知られ、諸外国においても、これらの防止にとどまらず、予防のために、SIDS 予防に行われてきた寝かせつける時の睡眠体位 (back to sleep : BTS) のみならず、安全な睡眠環境の必要性を啓発してきている (Safe to sleep[STS] Campaign)。その推奨項目は、①寝かせる時は仰向けにする、②ベッドの中に掛け布団や縫いぐるみ、枕、柵に当たるのを防ぐものなどを置かない、③添い寝はしないが、保護者は同じ部屋に寝る、④衣類は身体にぴったりしたものとする、⑤赤ちゃんの周りでは喫煙しない、⑥ソファや長椅子、保護者のお腹の上で寝かせない (寝かしつける時は良くても寝たらベッドに移動させる)、⑦母親は妊娠中、出産後も喫煙、飲酒、薬物を摂取しない、⑧できるだけ母乳で育てる、⑨ヒモのついていないおしゃぶりを使う、⑩厚着にさせないようにする、⑪心拍モニター (ホームモニター) は使わない、⑫起きている時は積極的にうつ伏せにする、⑬自分で寝返ってうつ伏せになっても元に戻さ

ない、が明記されている。(⑪については米国でのホームモニタリングの有用性に関する調査にてモニタリングが必ずしも死亡率を減らすものではないという報告¹⁾から、⑫については慣れた環境がSIDSリスク因子となるという研究報告^{2,3)}などから普段からうつ伏せに慣れさせることや寝返りの発達を促すことなどが目的と考えられる。)

この最後の⑬項目に関して、わが国での状況は平成25年度の調査研究で報告したが、保育園では、乳児はほぼ全例、うつぶせ寝を認めたら、仰向け寝へ体位変換しているし、一般家庭においても60%近くがうつぶせ寝に気付いたら、仰向け寝へ体位変換している状況であった。本当にこのような行為が必要なのかどうかについて、2012年11月～2015年8月までの突然死登録症例53例の睡眠体位と発見時体位、及び寝返りの有無の調査を行ってみた。

調査症例は、生後1か月～生後12か月以降までの幅が認められた。生後1か月～4か月が31症例(58.5%)を認め、生後6か月未満は36例(67.9%)で過半数を占めた。いわゆる12か月未満は46例(86.8%)であった。この生月での突然死が多いことが再認識された。また、冬期に多いことも従来の報告通りであった。

1. 睡眠時体位と乳幼児の突然死

突然死症例の当日の寝かせ方をみてみると仰向け寝が75.5%と過半数であったが、うつぶせ寝も11.3%と少なからず存在していた。対照症例(日頃の寝かせ方)ではそれぞれ、81/3%と6.9%であり、突然死症例でうつ伏せ寝が多い傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった。

また、異常発見時の体位は仰向けが49.1%、うつぶせが43.4%で横向きが3.8%、不明が3.8%であったことから、異常発見時の体位ではうつ伏せ寝が増えることが判り、その詳細をみると、仰向けからうつ伏せが12例、横向きからうつ伏せが3例合わせて15例と一定の率でSecondary proneが存在することが判った。

異常発見時の体位が仰向けの症例は 23 例であり、この中では寝返りができない幼弱乳児が 18 例と圧倒的に多かったが、寝返りが自在にできる症例も 5 例存在した。このことはうつ伏せ寝だけが強いリスク因子ではないと言い換えられるのかもしれない。いずれにせよ、寝かせる時にうつ伏せだけでなく、仰向けであっても死亡例は一定の確率で存在し、BTS キャンペーンだけではSIDS もしくはSUIDは減少しないことが明白である。

2. 寝返りと乳幼児の突然死

いわゆる Secondary prone の症例と、うつ伏せ寝で寝かせてうつぶせで発見された症例における寝返りの有無をみてみると、仰向けからうつぶせで発見された 12 例中、寝返りが不能と判断されていた症例は 5 例 (41.7%) であり、仰向け～うつ伏せのみ寝返り可能な症例が 1 例 (8.3%)、仰向け～うつ伏せ、うつ伏せ～仰向けと自在に寝返り可能な症例が 6 例 (50.0%) であった。横向きからうつ伏せで発見された 3 例中、仰向け～うつ伏せのみ寝返り可能な症例が 2 例 (66.7%)、自在に寝返り可能な症例が 1 例 (33.3%) であった。寝返りができないはずの乳児が 5 例、仰向け～うつ伏せしか寝返りできない乳児が 3 例死亡していたことになる。逆に、自在に寝返りできる乳児が 6 例死亡していた。

うつ伏せ寝で寝かせてうつぶせで発見された症例 7 例における寝返りの有無は、寝返り不能が 4 例 (57.1%)、自在に寝返りできる症例が 3 例 (42.9%) であった。

以上のことは睡眠体位が突然死の強いリスク因子とすれば、寝返り可能な月齢の高い乳児は回避しそうに思えるが、そうではないこと、あるいは仰向け寝でも死亡例が存在することから、体位自体はそれほど強い疫学的リスク因子とは言えないのかもしれない。

ただ、うつ伏せ寝で寝かせてうつ伏せで発見された症例 7 例より、Secondary prone の症例が多いという事実も看過できない一面がある。

一方では、偶然、うつ伏せになっただけで、仰

Secondary prone case

仰向け→うつ伏せ(12人)・横向き→うつ伏せ(3人)

	寝返り不能	寝返り可能	
		仰向け→うつ伏せ可能	うつ伏せ→仰向け可能
仰→伏 12	5(41.7%)	7(58.3%)	6(50.0%)
横→伏 3	0	3(100%)	1(33.3%)

*寝返りができないと思ってた子が初めて寝返って5例、仰→伏しか寝返りできない子が3例死亡している

うつ伏せ→うつ伏せ Case

	寝返り不能	寝返り可能	
		仰向け→うつ伏せ可能	うつ伏せ→仰向け可能
伏→伏 7	4(57.1%)	3(42.9%)	3(42.9%)

*寝返りができる子でも、うつ伏せ寝で40%以上死亡している
*うつ伏せ→うつ伏せ症例より、Secondary prone症例が多い

向け(もしくは横向き)のままでもこれらの症例は死亡していた可能性は否定できない訳で、単純にうつ伏せ寝を診たら、必ず仰向けに体位変換すべきであるとは断言できない一面があるとも考えられる。

寝返りが不可能な年齢である生後 1 か月児、2 か月児の突然死症例では仰向け寝→仰向けで発見される症例が過半数を占め、生後 3 か月以降では激減した。逆に、仰向け寝→うつぶせで発見された症例は生後 3 か月、4 か月、5 か月に多く、それ以降の 7 か月、12 か月以降でも、寝返り可能であるにも関わらず認めた。おそらく、3～5 か月は寝返りが自由にできるとは思えず、この月齢では寝返りの有無に関わらず、注意深い観察が必要と考えられた。

これらの月齢では特にうつ伏せで寝かせないことはもちろんであるが、途中でうつぶせ寝を認めたら Secondary prone を防止するために体位変換を必ずすべきとは言えない一面(仰向け寝での死亡例も少なくないため)があると考えられる。一方で、自由に寝返りができる月齢と思われる症例も存在することは、一定の月齢以降あるいは自由に寝返り可能になったら体位変換不要と断定できない一面もあると考えられた。さらに、3 か月児、4 か月児では Secondary prone と考えられる「発見時うつ伏せ体位」症例が「発見時仰向け体位」症例より増加することから、仰向け寝の励行は不可欠なことであるが、前述の理由で、うつ伏せ寝を発

見した時点で仰向けにすれば死亡しなかったのかという点が究明されないため、真の死亡回避になるのか不明であるものの、現時点では Secondary prone 防止の意味を含めて体位変換も必要な症例が存在するとは言えるのかもしれない。

これら睡眠体位と乳児の突然死の関係をより明確にするためには、今回の研究は、いわゆる SUID 症例や SIDS 症例が混在している対象症例であるため、正確に SIDS と確定診断された症例や窒息症例を対象とした睡眠体位、および寝返りとの関係の研究、可能であれば健康乳児での寝返りの頻度の研究などが必要と考えられた。

E. 結論

突然死 (SIDS と SUID) として登録された 53 例の乳幼児の睡眠体位と寝返りの可否についての関係性を調査した。寝返り不可の生後 1-2 か月の月齢では仰向け寝で寝かせて仰向け体位発見が最も多かったが、生後 3-4 か月以降ではいわゆる Secondary prone と呼ばれる仰向け寝から自らうつ伏せになる症例も含め、うつ伏せ体位での発見も少なくなかった。

一方で、仰向け寝でも突然死が発生している (特に幼弱乳児では断然頻度が高い) という点、うつ伏せ寝の突然死に加え、Secondary prone でうつ伏せ体位で発見されている症例も少なからずあるという点、などが判ったが、これらを考え合わせると、うつ伏せ体位を仰向けに体位変換しなかったために死亡したという分析は不可能であり、必ず体位変換をすべきであると闇雲に言えない一面が伺えた。

しかし、睡眠体位が突然死のリスク因子であるとして考えるのであれば、寝かせる時の体位に加えて、注意するのは 3 か月以降であり、寝返りが自由にできると思われる月齢にてもうつ伏せで突然死が発見されている症例があることから、今後、症例数を重ね、また健康乳児

が睡眠中にどの程度自分で体位変換をしているかなどの検討も考慮して、睡眠体位が突然死のリスク因子であるのか否かを含めて、自在に寝返りができる月齢以降でも体位変換が本当に必要かどうかの調査検討を行う必要性があると考えられた。その際には SIDS 確定症例、窒息確定症例等を特定して、対象症例として行うべきと考えられた。さらに、睡眠中の乳児の突然死への対策としては、諸外国同様に SIDS のリスク因子だけでなく、SIDS 以外の原因による乳児の突然死対策も含めた安全な睡眠環境を考慮し、啓発していく必要があると思われた。

F. 健康危険情報

特に認めない

G. 投稿、発表予定

- 1) 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 16 巻 1 号に掲載予定
- 2) 第 30 回日本小児救急医学会 (宮城・仙台) 2016 年 7 月 1 日・2 日で発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許、実用新案などの取得は特に予定なし

「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」

分担研究報告書

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 剖検例を用いた脳病理学的研究の新知見を調査し、乳幼児の突然死の発生機序と予防に関する成果を文献検索によりまとめた。SIDS における突然死の発生機序に関する研究では、延髄で GABA 作動性神経細胞の異常で覚醒反応が障害される、また、睡眠覚醒の調整に関与するオレキシンの減弱は低酸素負荷で起こりえることが実験的に証明され、SIDS の脳幹異常の意義づけが進んだことになる。SUDEP(sudden unexpected death in epilepsy)では、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じるが、retigabine で予防できる、また、発作の後に徐脈となり心停止するが、迷走神経刺激で予防できるなど、実験的研究も進んでおり、突然死は脳幹呼吸調節機能のみでなく、心機能(心拍出、不整脈)や低酸素調節と関連すると考えられ

A. 研究目的

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発達に特異的異常が認められており、脳病理学的に突然死の発生機序と予防法を追求する。

B. 研究方法

文献検索により、SIDS 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、乳幼児の突然死の素因と発生要因を分析し、予防策を探求する。

C. 研究結果と考察

1. SIDS による突然死の発生機序に関する研究の進歩

1) 覚醒障害と GABA 作動性神経細胞

SIDS の脳病理では、脳幹を中心として、特徴的な病変が報告されている。出生前アルコール負荷ラットでは、覚醒反応が障害されるが、それは延髄の GABA 作動の異常によることが分かったと報告されている(1)。

ヒトでは、GABA 合成酵素である Glutamic

acid decarboxylase (GAD)は、延髄では胎児期に発現し、早期乳児期に増加し、SIDS では、著明に減少すると報告した(2)。それは覚醒反応の異常と関係することが実験的に証明されたことになる。

2) SIDS におけるオレキシン(ヒポクレチン)研究の進歩

睡眠覚醒の調整に関与するオレキシンの免疫組織化学的発現が視床下部から橋で観察され、オレキシン A と B は視床下部と橋核で共に発現し、SIDS の視床下部では 21%減少し、SIDS の橋核では 40~50%減少していたが、睡眠の姿勢や喫煙の有無を含む環境要因では差はなかったと報告されている(3)。更に、生後 13, 4 日の子豚に低酸素負荷を行い、視床下部でオレキシン A, B の発現が減弱したと報告されている(4)。

以前、ヒポクレチン 1 が青斑核で、SIDS では新生児例で早期発現すると報告した(2)が、SIDS の視床下部と橋核でオレキシン(ヒポクレチン)が減弱することは SIDS の睡眠時発症と関連しており、また、反復性低酸素症との関連が示唆され、注目すべき進歩である。

3) SIDSにおける海馬の異常

海馬は自律神経や呼吸調節に関与する大脳辺縁系の重要な部位である。側頭葉てんかんの病理マーカーでもある歯状回の発達の異常所見が、死因説明可能な対照突然死乳児群より死因不明の SIDS 群に有意に高頻度に認められたと報告されている (5)。海馬の微細異常は sudden unexpected death in infancy (SUDI) やてんかんの突然死でも報告されており、発生機序に共通点がある。

2. SUDEP における突然死機序研究の進歩

SUDEP のモデル動物として、Sentrin/SUMO-specific protease 2 (SEN2P2) 欠乏マウスが作成され、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じることが示された。これは retigabine (Kv7 channel opener) で予防できたと報告されている (6)。

また、SUDEP 例の T1 volume scans で、右海馬・扁桃核の容積増加、後方視床灰白質 (酸素調節領域) の容量減少が認められたと報告されている (7)。前者は SIDS 病理の報告とも一致し、心機能 (心拍出、不整脈) や低酸素調節と関連すると推測される。

3. 心機能異常による突然死の機序と予防

SUDEP のモデル動物でもある Kv1.1 potassium channel null mouse (NULL) では、発作の後に徐脈となり、心停止するが、迷走神経を刺激すると、徐脈が減弱し心拍停止には至らなかったと報告されている (8)。

SIDS, SUDEP, 神経心臓伝達異常などによる乳幼児突然死の機序と予防に関する基礎研究は着実に進歩中である。

D. 結論

文献検索において、SIDS における突然死の発生機序に関する研究では、延髄で GABA 作動性神経細胞の異常で覚醒反応が障害される、また、オレキシンの減弱は低酸素負荷で起こりえることが実験的に証明されたことが分かった。SUDEP でも、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じるが、retigabine で予防できた、また、発作の後に徐脈となり、心停止するが、迷走神経刺激で予防できたなど、実験的研究も進んでいる。

E. 文献

1) Sirieix CM, Tobia CM, Schneider RW, Darnall RA: Impaired arousal in rat pups with prenatal alcohol exposure is modulated by GABAergic mechanisms. *Physiol Rep.* 2015 Jun;3(6).

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.

3) Hunt NJ, Waters KA, Rodriguez ML, Machaalani R: Decreased orexin (hypocretin) immunoreactivity in the hypothalamus and pontine nuclei in sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol.* 2015 Aug;130(2):185-98

4) Du MK, Hunt NJ, Waters KA, Machaalani R: Cumulative effects of repetitive intermittent hypercapnic hypoxia on orexin in the developing piglet hypothalamus. *Int J Dev Neurosci.* 2015 Nov 5.

5) Kinney HC, Cryan JB, Haynes RL, Paterson DS, Haas EA, Mena OJ, Minter M, Journey KW, Trachtenberg FL, Goldstein RD, Armstrong DD: Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability. *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):65-80.

6) Qi Y, Wang J, Bomben VC, Li DP, Chen SR, Sun H, Xi Y, Reed JG, Cheng J, Pan HL, Noebels JL, Yeh ET: Hyper-SUMOylation of the Kv7 potassium channel diminishes the M-current leading to seizures and sudden death. *Neuron.* 2014;83(5):1159-71.

7) Wandschneider B, Koepp M, Scott C, Micallef C, Balestrini S, Sisodiya SM, Thom M, Harper RM, Sander JW, Vos SB, Duncan JS, Lhatoo S, Diehl B: Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain.* 2015 Oct;138(Pt 10):2907-19

8) Moore BM, Jerry Jou C, Tatalovic M, Kaufman ES, Kline DD, Kunze DL: The Kv1.1 null mouse, a model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsia.* 2014; 55(11):1808-16.

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura K, Karube C, Mizuba T, Matsufuji M, Takashima T, Iramina K: Phase-locked theta activity evoked in patients with severe motor and intellectual disabilities upon hearing own names. *Brain Dev* 37:764-772, 2015.
2. 吉田大記、高嶋幸男、森田正治、奥田憲一、岩田欧介、岩田幸子：超早期産～正期産における脳発達障害の特異性一脳病理から。理学療法科学 30:737-740, 2015.
3. 高嶋幸男、吉田大記、松藤まゆみ：超早期産児から正期産児における大脳白質障害の病理。日本未熟児新生児学会誌 27:43-49, 2015.

2. 学会発表

1. 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.
2. 高嶋幸男、後藤純信、吉田大記、高嶋美和、鶴澤礼実、花井敏男：大脳神経ネットワーク発達と障害の年齢依存的特徴と可塑性・再生能に関する研究、国際医療福祉大学学会、8.29, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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」

分担研究報告書

分担研究課題 : SIDS 発症の遺伝的因子、先天的因子について

研究分担者 : 成田正明 (三重大学大学院医学系研究科 教授)

研究協力者 : 大河原剛 (三重大学大学院医学系研究科 講師)

研究要旨

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳幼児が何の予兆、既往歴もないまま睡眠中に突然死亡する疾患である。その原因は不明であるが、うつぶせ寝や父母などの喫煙など危険因子が明らかにされており、これに基づいての啓発活動で発症数は徐々に減少しているが、本症の根絶のための直接的な近道は基礎研究によるといっても過言ではない。研究分担者の成田は基礎医学の立場から本研究班に参画し、これまで 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 発症には胎生期に起因する危険因子も存在することを明らかにした。

さらに研究分担者は最近、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には、妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。

昨年度は本研究班において、動物実験において妊娠中のウイルス感染は、情動に影響を与える脳内神経伝達物質の生後の仔ラットの脳中の濃度は、妊娠中のウイルス感染時期に大きな影響を受けることを報告した。本年度は妊娠中のウイルス感染が、生後の仔ラットのセロトニンの働きに関係するセロトニン受容体の発現にどう影響するか調べたが、統計学的な有意差は認められなかった。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳幼児がそれまでの健康状態及び既往歴からその脂肪が予測できず、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と定義される(厚生労働省 SIDS 研究班、2012 年 10 月)。その原因は不明であるが、SIDS 発症にはうつぶせ寝や父母などの喫煙など、発症危険因子が明らかにされており、医療従事者や保育関係者はもとより広く一般に対する知識の普

及・啓発により、我が国における SIDS による年間死亡数は、平成 9 年には 538 人であったが徐々に減少し平成 25 年には 125 人となっている¹⁾。しかしながら本症の根絶のためには、基礎研究を推進させることで SIDS の病因を明らかにし病態の全貌を解明する以外にない。

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、

①SIDS の発症には遺伝的因子も関与すること、

②発症前の生後早期にこの多型を予め検索しておくことで発症危険因子群を見つけることができる点、

など意義が大きく、本論文の引用回数は 109 と、世界でも研究者間で最も頻繁に引用されている論文の一つである。

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。これらのことは SIDS 発症には胎生期に由来する原因も存在することを強く示唆する。

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、という論文を発表した⁵⁾。動物実験においてでのデータではあるが、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。

昨年度の本研究班での研究では、研究分担者らはウイルスが妊娠中のどの時期に感染するか、時期特異性の有無について解

析を行った。

妊娠ラットを用いた妊娠中のウイルス感染での生後の仔ラットの脳内セロトニン系の変動は、セロトニンの受容体を介しての可能性はある。事実 Machaalani らは、ヒトでの SIDS 患者でセロトニン 1A 受容体や 2A 受容体などが脳幹で低下していることを報告している⁶⁾。そこで本年度は妊娠中のウイルス感染が仔ラットのセロトニンの働きに関係するセロトニン受容体の発現にどう影響するか、調べた。

B. 研究方法

ウイルス感染モデル動物は、polyriboinosinic:polyribocytidylic acid (poly I:C) の投与で行った。今回は妊娠 19 日目の妊娠ラットを用いた。妊娠 19 日目の妊娠ラットに、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、そのまま妊娠を継続させ生まれた仔ラットが生後 12 日の時点で実験に用いた。生後 12 日目の時点で脳幹を取り出し（対照群 $n = 8$ 、poly I:C 投与群 $n = 13$ ）、TRIzol Reagent を用いて、total RNA を回収した。Nanodrop を用いて RNA を定量した後、キアゲン社の QuantiTect Reverse Transcription Kit を用いて cDNA の合成を行った。Applied Biosystems 社製 Step One Real-Time PCR Systems を使い、タカラバイオ社の SYBR Premix EX Taq II を使用したインターカレーター法により定量的 PCR を行った。PCR の反応条件は、反応液を 95°C 30 秒で酵素の活性化を行った後に、95°C 5 秒の熱変性、60°C 30 秒のア

ニーリングと伸長反応を 40 サイクル行った。結果の解析は、比較 Ct 法を用いて行った。統計解析は *t* 検定で行った。本研究で使用した primer の配列を表に記す。

C. 研究結果

これまでの研究で研究分担者らは、生まれた仔ラットの脳内セロトニン濃度は、妊娠中の母親ラットがいつウイルス感染を受けたかに大きな影響を受けることを報告してきた⁷⁾。本年度は妊娠中のウイルス感染が、生後の仔ラットのセロトニンの働きに関係するセロトニン受容体の発現にどう影響するか、調べた。

今回は妊娠 19 日目のラットに poly I:C を腹腔内投与し、生後 12 日目の仔の脳幹のセロトニン関連遺伝子の発現をリアルタイム PCR により調べた。その結果、セロトニン 1a 受容体 (Htr1a)、セロトニン 2a 受容体 (Htr2a)、セロトニントランスポーター (Slc6a4) の発現量は、対照群に比べ、poly I:C 投与群において、それぞれ、0.89, 0.98, 1.03 倍で、統計的な有意差は見られなかった (図)。

D. 考察

妊娠 19 日目のラットで、ウイルス感染モデルラット (poly I:C 腹腔内投与) とコントロールラットで、生後 12 日目の仔の脳幹のセロトニン関連遺伝子の発現をリアルタイム PCR により調べたところ、セロトニン 1a 受容体 (Htr1a)、セロトニン 2a 受容体 (Htr2a)、セロトニントランスポーター (Slc6a4) の発現量は、対照群に比べ、両者間で統計的な有意差は見られなかった。

今回は妊娠 19 日目のラットを用いたが、私たちは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ており、また Machaalani らは、ヒトでの SIDS 患者でセロトニン 1A 受容体や 2A 受容体などが脳幹で低下していることを報告しており⁶⁾、今後他の妊娠時期のラットを用いての検討や、セロトニン 1a 受容体 (Htr1a)、セロトニン 2a 受容体 (Htr2a)、セロトニントランスポーター (Slc6a4) 以外のセロトニン関連遺伝子にも着目しての検討が必要となる。

胎内感染、あるいは妊婦へのワクチン接種は現状では SIDS 発症危険因子と明確に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。さらに研究分担者は、研究分担者が研究代表者として研究を率いてきた厚生労働科学研究「妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響評価に関する臨床的・基礎的・疫学的研究」で、妊娠中の化学物質ばく露が、生後のセロトニン神経系・情動系へ与える影響を調べてきた⁸⁾。今後はこの結果も有機的に応用し有用な結論を導きたい。

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可能性がある。今後の検課題である。

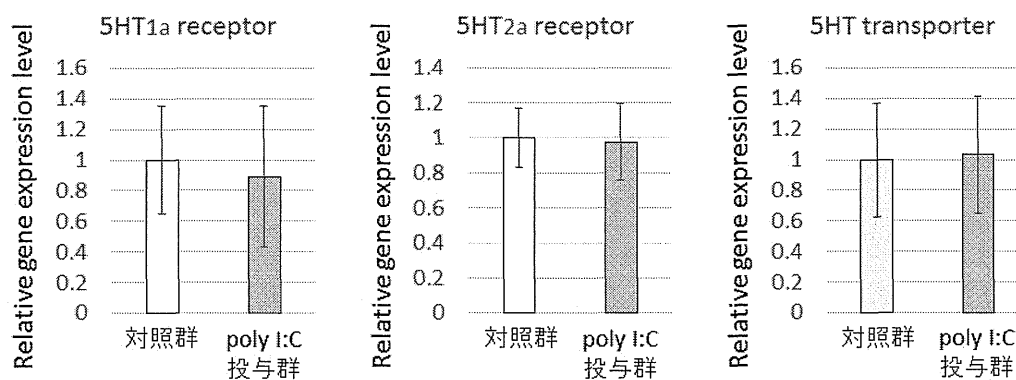
参考文献

- 1) 厚生統計協会編：国民衛生の動向（厚生
の指標・増刊）vol.62(9). 2015/2016
- 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](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) Neurochemical abnormalities in the
brainstem of the Sudden Infant Death
Syndrome (SIDS)
Rita Machaalani, Karen A. Waters
Pediatric Respiratory Reviews,
15:293-300;2014
- 7) 「乳幼児突然死症候群(SIDS)及び乳幼児
突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と
死亡数減少のための研究」
厚生労働科学研究費補助金 平成 26 年
度総括・分担研究報告書
- 8) 「妊娠中の化学物質による、子どもの行
動・情動への影響評価に関する臨床的・
基礎的・疫学的研究」
厚生労働科学研究費補助金
平成 24-26 年度 総合研究報告書
主任研究者 成田正明
- F. 健康危惧情報
なし
- G. 研究発表
論文発表
なし
学会発表
大河原剛、江藤みちる、成田正明
「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一ウイルス感染モデ
ル動物を用いた実験」
第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会
平成 27 年 3 月 松本
江藤みちる、大河原剛、成田正明
「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」
第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会
平成 27 年 3 月 松本
大河原剛、江藤みちる、成田正明
「妊娠中のウイルス感染とセロトニン受容
体の発現—妊娠動物を用いた実験—」
第 22 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会
平成 28 年 3 月 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

遺伝子		配列
<i>Htr1a</i>	Forward	5'- gaccacggctacacccatctactc -3'
	Reverse	5'- ctcccttcttttccaccttctc -3'
<i>Htr2a</i>	Forward	5'- tccttgatcatgcctgtgtcc -3'
	Reverse	5'- aagagcacatccaggtaaatacca -3'
<i>Slc6a4</i>	Forward	5'- ggcgagatgaggaatgaag -3'
	Reverse	5'- aggaagaagatgatggcaaagaac -3'
<i>GAPDH</i>	Forward	5'- caagttcaacggcacagtcaag -3'
	Reverse	5'- acatactcagcaccagcatcac -3'

表 リアルタイム PCR に用いた primer の配列

図 妊娠 19 日目のラットに poly I:C を投与し、生後 12 日目の仔ラットの脳幹におけるセロトニン関連遺伝子の相対的な発現量 (対照群を 1 とする)



対照群 $n = 8$, poly I:C 投与群 $n = 13$

「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」

分担研究報告書

分担研究課題：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、SIDS や ALTE に類似したものとして、産科、周産期の視点に立って、宮崎県の population-based 研究における突然の胎児徐脈、胎児死亡症例、神経予後不良例の背景やリスク因子を検討した。

A. 研究目的

周産期医療に携わる立場から、SIDS や ALTE に類似していると考えられる、突然の胎内死亡や胎児徐脈を発症した症例について、その背景やリスク因子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。宮崎大学医学部附属病院産婦人科および宮崎県内の 2 次周産期施設および産科 1 次施設で分娩した症例を母集団とする。このうち周産期症例検討会で取り上げられた、他に原因のない突然の胎児死亡例、分娩時に突然の胎児徐脈発症後、死亡もしくは脳障害を発症した症例を対象とする。また県内小児科施設へのアンケートにより新生児・乳児期の SIDS・ALTE 症例数を把握する。

- ① 宮崎周産期症例検討会で登録された原因不明の突然の胎内死亡例
- ② 分娩時胎児心拍数モニタリングで突然の胎児徐脈を発症した、死亡または神経学的ハイリスク例

③ 生後 1 歳未満の SIDS、ALTE 症例のアンケート調査

観察項目

母体年齢、妊娠分娩歴、家族歴、胎児心拍数モニタリング所見、栄養方法、喫煙・添い寝・うつぶせ寝の有無等

C. 研究結果

1. 厚生労働省人口動態調査のデータによると、2014 年に宮崎県の総出生数は 9,509 例あり、周産期死亡率は 2.7/1,000 出生であった。

宮崎周産期症例検討会で、死産（胎内死亡）10 例、新生児死亡 9 例、神経学的ハイリスク 14 例が登録された。神経学的ハイリスク 14 例のうち突然徐脈を発症したのは 4 例あった。

- 1) 死産 (n=10)
- 2) 新生児死亡 (n=9)
- 3) 突然の徐脈となった神経学的ハイリスク (n=4)

表 1 に症例の概要を示す。児の体重は下 2 桁を切り捨てて示した。死産症例 10 例のうち、8 例は来院時に死亡していた。2 例（先天異常 1 例、子宮内感染 1 例）は胎児心拍数モニタリング所見が non-reassuring pattern からの bradycardia となり、死亡に至った。

新生児死亡 9 例は、先天異常 5 例、仮死 3

例、その他 2 例あり（重複あり）、仮死ではすべて常位胎盤早期剥離であった。神経学的ハイリスク 4 例中、3 例は仮死、1 例は先天異常であった。

神経学的ハイリスク症例 4 例の中で、仮死は 3 例を占め、残り 1 例は先天異常であった。仮死 3 例の内訳は、常位胎盤早期剥離 2 例、子癇 1 例であった。

各群での産科的背景をまとめて表 2 に示す。総合的にみて、35 歳以上の高齢妊娠が 9 例 (23%) みられた。母体合併症としては、耐糖能異常 7 例 (30%)、潜在性甲状腺機能低下 2 例 (9%)、子宮内感染 2 例 (9%) であった。仮死 7 例中 6 例は常位胎盤早期剥離であった。

なお、この中で妊娠中の喫煙は 1 例のみ、妊婦健診未受診は 2 例であった。

2. アンケート調査 (表 3)

アンケート調査は県内の小児科施設に送付し、2014 年 1 年間における 1 歳未満の SIDS、ALTE 症例について回答していただいた。

SIDS 5 例、ALTE 2 例の概要を表 3 に示す。7 例中 6 例は女児であり、男児は 1 例だけであった。2 例は出生時の異常あり、NICU 管理を受けていたが、他の 5 例は新生児期には特に異常なく経過していた。

D. 考察

妊娠中の突然の胎児死亡例は 10 例みられ、この中に母体の耐糖能異常が 3 例、潜在性甲状腺機能低下が 2 例あった。

また胎児死亡、新生児死亡、神経予後ハイリスク全体の 23 例をみると、母体年齢 35 歳以上、耐糖能異常、常位胎盤早期剥離の頻度が高かった。耐糖能異常は、スクリーニングと母体血糖管理、児の well-being 評価により preventable な症例もあると思われる。常位胎盤早期剥離は仮死の原因の中でも最多であり、早期発見と対応が求められる。子宮内感染 (2 例) も胎児心拍数モニタリングを悪化させる病態として注意が必要である。また、先天異常が 8 例 (35%) にみられたが、先天的な中枢神経系の異常によっても、突然の徐脈から死亡が起こりうる。

アンケート調査結果では、うつぶせ寝や家族の喫煙等は不明のことが多く、厚生労働省研究

班 2012 年版での「乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断ガイドライン (第 2 版)」にある、今後、診断のための問診・チェックリストの活用を広く周知し、周産期情報も含めて収集していくことが必要と思われた。

E. 結論

突然の胎児死亡あるいは突然の徐脈から死亡や神経予後不良となる症例には、母体合併症や先天異常が高率にみられた。先天異常や胎児への感染などによる脳機能異常から心拍数パターンの変化を起こす可能性も考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kodama Y, Sameshima H, Ikenoue T. Temporal trends in perinatal mortality and cerebral palsy: A regional population-based study in southern Japan. *Brain Dev.* 2015 Oct 16. pii: S0387-7604(15)00214-4. doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.002. [Epub ahead of print]
- 2) Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Oohashi M, Ikenoue T. Intrapartum fetal heart rate patterns preceding terminal bradycardia in infants (>34 weeks) with poor neurological outcome: A regional population-based study in Japan. *J Obstet Gynecol Res.* 41(11): 1738-43, 2015.

2. 学会発表

- 1) Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Kaneko M, Ikenoue T. Etiology of periventricular leukomalacia in southern Japan: A regional population-based study. 62nd Annual meeting of Society for Reproductive Sciences. 2015. 3. 25-28. (San Francisco)
- 2) 児玉由紀. 赤ちゃんを助けよう! ~新生児蘇生の ABC~ 第 19 回ひむかセミナー

2015. 3. 7-8. (宮崎)

- 3) 児玉由紀. 地域コホートからみた神経予後不良例の臨床的検討. 第51回日本周産期・新生児医学会 (シンポジウム)
2015. 7. 10-12 (福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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」

分担研究報告書

分担研究課題：乳幼児突発性危急事態 (apparent life threatening event; ALTE)
診断ガイドラインの作成

研究分担者：中川 聡 (国立成育医療研究センター病院 集中治療科)

研究要旨

乳幼児突発性危急事態 (apparent life threatening event; ALTE) の診断ガイドライン (案) を作成した。作成に当たっては、ALTE の原因疾患を診断するための鑑別診断を重視して、理学所見などの診察から得られる鑑別診断と検査から得られる鑑別診断の 2 方向からのアプローチとした。ALTE の徴候を呈する乳幼児の中には、重篤な疾患を有することがあり、これらの重篤な疾患を可能な限り本ガイドラインの鑑別診断に入れるようにした。今後、このガイドラインが臨床の現場で使用されることを期待したい。

A. 研究目的

乳幼児突発性危急事態 (apparent life threatening event; ALTE) は、「呼吸の異常、皮膚色の変化、筋緊張の異常、意識状態の変化のうちの一つ以上が突然発症し、児が死亡するのではないかと観察者に思わせるエピソードで、回復のための刺激の手段強弱の有無、および原因の有無を問わない徴候」と定義される。この定義にも示されるように、ALTE は病名ではなく徴候であり、様々な原因でこの兆候が出うる。臨床家にとっては、ALTE は最終診断ではなく、徴候としての診断への入り口であり、この後の鑑別診断ののち、最終診断へと結びつけることが求められる。また、徴候から病態を評価し、診断をつけることが、患者の長期管理に結びつく。一方で、この

ALTE の診断ガイドラインは、本邦には存在しなかった。今回、この研究班では、ALTE 診断のガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

国内外に ALTE の診断ガイドラインが存在するかどうかを調査する。また、現在得られる情報を集積して、本邦の臨床に即したガイドラインの作成を試みる。

C. 研究結果

海外では、ガイドラインに相当する「Recommended clinical evaluation of infants with a apparent life threatening event.」という論文 (1) がある。国内のガイドラインは、見つけられなかった。ガイドライン以外には、ALTE を呈した乳幼児

で重篤な疾患の診断に至るような病歴や身体所見、検査を検討した systematic review が存在する (2)。これらをもとに、日本の状況も踏まえ、新たなガイドラインを作成した。国内の ALTE 診断の状況としては、上田らの研究 (3) を参考にした。

鑑別診断のプロセスとしては、

1. 理学所見を含む診察からのもの
 2. 種々の検査を用いての鑑別診断
- の二本立てとした。診察においては、近年、救急医療を含む急性期医療でよく使用される ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure の頭文字をとったもの) アプローチを採択した。検査に関しては、全血球計算、生化学・血液ガス、髄液検査、細菌やウイルスなどの病原体検査、画像検査、生理検査、その他とした。

ガイドライン案を図 1 に示す。

D. 考察

本邦初の ALTE 診断ガイドライン (案) を作成した。このガイドラインは、evidence-based medicine にのっとり、エビデンスレベルを評価して作成されたものではない。それは、この ALTE の領域では、科学的根拠が確立されている事項が少ないことによる。したがって、本ガイドラインに記載されていることの多くは、専門家意見に基づく意見 (experts' opinion) であると判断いただきたい。

また、このガイドライン作成で重視したのは、鑑別診断のプロセスにおいて、重篤な疾患の見落としがないようにすることであった。Khushi によると、ALTE には、侵襲的細菌感染症 (敗血症や髄膜炎

など)、痙攣 (癲癇など)、虐待、代謝疾患、重篤な呼吸循環障害などの重篤疾患が潜んでいるとされる (4)。本ガイドラインでは、診察においても、検査においても、このような重篤な疾患を想定して診断に結び付けられるようにした。一方、診断と検査によって、重篤な疾患の診断に結び付けられることは多々あるものの、これら重篤な疾患を有する患者層を的確に抽出することの困難さも指摘されている (2)。

英国では、小児救急医療の研修施設にアンケートを取ったところ、6 施設で ALTE の診断ガイドラインを有していた (5)。これらのガイドラインには一貫性がなく、施設ごとのばらつきが大きいことが示されており、国全体で使用可能なガイドラインの必要性が叫ばれた。

このガイドラインの有用性に関しては、本研究では検討できていないものの、上田らの研究で示されている ALTE の原因疾患に関しては、鑑別診断としてほぼ網羅されていると考える。今後、小児医療関連各学会等の協力を得て、このガイドラインが小児医療の現場で使用され、それによって、ALTE の原因診断に結びつくことに期待したい。また、ALTE に限らず、医療現場での知見や新技術の応用によって、診断の方法は、日々変化しうる。このガイドラインも、今後の知見を受けて、適宜改訂されることが求められる。

E. 結論

本邦初の ALTE 診断ガイドライン (案) を作成した。今後、小児医療関連各学会等の協力を得て確定し、小児医療現場での普及を目指していく予定である。

F. 参考文献

- 1) Kahn André. Recommended clinical evaluation of infants with a apparent life threatening event. Consensus Document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. Eur J Pediatr 2004; 163:108-115.
- 2) Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, al. Management of apparent life threatening events in infants, a systematic review. J Pediatr 2013; 163:94-99.
- 3) 上田理誉、前川貴伸、野村 理、ら. 小児専門病院における乳幼児突発性危急事態 112 例. 日児会誌 2014; 118:1213-1218.
- 4) Khushi NA, Coté A. Apparent life

threatening events, assessment, risks reality. Pediatr Respir Rev 2011; 12:124-132.

- 5) Winckworth LC, Earl N, Stewart C. Apparent life-threatening events, difficult for parents, difficult for clinicians. Arch Dis Child 2013; 98:479.

G. 健康危惧情報

なし。

H. 研究発表

- 1) 論文発表
なし。
- 2) 学会発表
なし。

I. 知的財産権への出願・登録状況

なし。

図 1. ALTE 診断ガイドライン (案)

乳幼児突発性危急事態 (ALTE; アルテ) 診断ガイドライン (Apparent Life Threatening Event: ALTE; アルテ)

厚生労働省 SIDS 研究会 2015 年度作成

定 義

呼吸の異常、皮膚色の変化、筋緊張の異常、意識状態の変化のうちの1つ以上が突然発症し、児が死亡するのではないかと観察者に思わせるエピソードで、回復のための刺激の手段・強弱の有無、および原因の有無を問わない状態。

概 念

ALTEは諸外国の定義と同様に概念概念である。原因の有無に関係なく、観察者に児の死亡を予測させるような状態であり、回復に要した刺激の強弱や方法は問わない。したがって、その原因究明が重要であり、原因が判明すれば、その疾患の治療へ進む。

診 断

病歴、発症状況、観察所見、検査所見などに基づき原因究明を行う。該検査にても原因が特定できない場合には原因不明のALTE (特発性ALTE) とする。

問診・チェックリスト

鑑別診断のための発症状況の問診、疫学的因子の検討に「問診・チェックリスト」を活用する。

診察での鑑別診断 (ABCDEアプローチ)

A: 気道
A1: 気道閉塞：上気道閉塞、先天性上気道成形、声帯麻痺や声帯の機能不全、喉頭気管軟化症、血腫等

B: 呼吸
B1: 無呼吸・徐呼吸：呼吸調節の異常や未熟性 (この原因は中枢神経系にあることが多い。例：キアリ奇形に伴う無呼吸)、中枢性低換気症候群、気道感染症をともなう無呼吸 (RSV感染症や百日咳)、鼻下や鼻腔 (胃食道逆流や鼻粘膜腫などによる) の際の過換気による一時的な呼吸停止、泣き入りひきつけ、驚跳障害を伴う無呼吸・徐呼吸は下記の「意識障害」の項を参照
B2: 多呼吸：急性肺炎管支炎 (RSV感染症など)、百日咳、肺炎、その他の呼吸器感染症

C: 循環
C1: ショック：先天性心疾患 (肥厚性心筋症や先天性心疾患での動脈閉塞)、あるいは胎血流量の増加に伴う体循環血流量の減少など)、心筋炎、僧帽弁閉鎖不全症、肺動脈圧高、敗血症、薬物投与、代謝異常症
C2: 不整脈：頻脈性不整脈 (上室性頻拍、心室頻拍)、WPW症候群、QT延長症候群

D: 中枢神経系
D1: 意識障害：髄膜炎、脳炎、脳症、ショックに伴う脳血流低下、頭蓋内出血、硬膜下血腫、先天性代謝異常症、内分泌・電解質・代謝異常、迷走神経性失神、全身麻痺や鎮静の強、薬物投与 (企鵝的なものも含む)、中毒 (一酸化炭素中毒など)、虐待
D2: 痙攣：痙攣、意識障害を伴うときは、上記の「意識障害」の項を参照

E: 体表
E1: 出血病：敗血症、血小板減少症など凝固系の異常、虐待
E2: 外傷：外傷 (虐待を含む)
E3: 産産期歴・身長・体重 (増加率) の評価

検査での鑑別診断

1. 全血球計算：白血球増多や左方移動など感染を示唆する所見の有無、貧血の有無、血小板減少の有無

2. 生化学：電解質異常の有無、白血球の有無 (白血球がある場合は、乳酸酸代謝異常も考慮)、アンモニア値 (意識障害や痙攣があるときは、アンモニア値を測定)

3. 血液ガス：低酸素血症の有無、代謝性アシドーシスの有無 (代謝性アシドーシスがある場合は、ショックの場合以外に、有酸素異常などの代謝異常も考える)

4. 髄液検査：髄膜炎を疑う場合、ウイルス性髄膜炎や肺炎を疑う場合は、髄液の検体でのウイルスPCRも考慮、代謝異常の評価の一環として

5. 細菌やウイルスの検査
5-1. 血液培養
5-2. 髄液培養
5-3. 気道感染の原因となるウイルスの迅速検査：RSVやインフルエンザの迅速検査
5-4. ウイルス感染診断のためのPCR検査

6. 画像検査
6-1. 胸部X線：心陰影の評価、肺野の評価 (肺うっ血や浸潤陰影の有無)、骨の異常の有無
6-2. 頭部・頸部の単純X線：上気道の形態異常の評価
6-3. 全身骨X線：骨折 (急性や慢性性) の有無 (虐待の評価の一環として)
6-4. 上部消化管造影：胃食道逆流の評価
6-5. 頭頸部・胸部CT、頭頸部・胸部MR：頭蓋内の占拠病変の有無、出血の有無、脳野の形態異常、気道の形態の評価
6-6. 心エコー：心嚢性、心機能評価、肺動脈圧の評価
6-7. 腹部エコー：ショックの際のFASTの一環として、腸管積留の有無、腸粘膜炎の有無 (腸穿孔、ノロ膜炎の鑑別)

7. 生思検査
7-1. 脳波：痙攣・てんかんの評価、脳炎・脳症の評価
7-2. 心電図：不整脈の評価、必要な60/Herz心電図も考慮

8. その他検査
8-1. タンガム・マス：代謝性疾患のスクリーニング
8-2. 尿検査：腸管出血の有無 (虐待診断のため)
8-3. 食道pH検査：胃食道逆流診断のため
8-4. ポリソムノグラフィ：無呼吸の評価 (中枢性の異常性か)、虐待に関連したイベントの評価