

「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

研究分担者：平野 慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）

研究要旨

乳幼児の突然死例は、虐待死の関連からも、死因は究明されなければならない。乳幼児突然死症候群の診断においては、解剖による病理所見は必須とされている。しかし現在では虐待による犯罪性を問題にされることが多く、虐待による死亡の可能性が低くとも司法解剖として扱われることが増加している。乳幼児突然死症候群の剖検組織を保管し、新しい知見が発見された際に死因究明のための再検査をおこなうことは、乳幼児突然死症候群そのものについても新しい知見が得られる可能性があり、病態解明のためには必要であると考えられる。しかし司法解剖が増えつつある現状や、また突然死の場合は死亡状況や近親者の心情から、簡単に承諾をとることに困難をとまなうのも事実である。倫理的な側面も考慮しつつ、内外問わず幅広く情報収集することにより乳幼児の突然死例を解剖できる制度の構築について研究をおこなった。今後はチャイルドデスレビューの法制化を検討するとともに、その一環として乳幼児の突然死例を解剖できる制度の構築を組み入れる事も考慮すべきでないかと考える。

A. 研究目的

子ども・若者白書によるとこどもの死亡原因は、0歳児では「先天奇形等」が最も多く、「呼吸障害等」、「乳幼児突然死症候群」と続き、平成26年度においては全国で146人の死亡数と報告されている。

乳幼児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされている。解剖組織を一部保管し、新しい知見が発見された際に再検査をおこなうことは、より正確な診断にたどりつくことができ、またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについてもさらに新しい知見が得られる可能性がある。しかし、現在では虐待による犯罪性を問題されることが多く、乳幼児突然死症候群の可能性が高くとも司法解剖として扱われることが増加し、訴訟と守秘の観点から容易に剖検検体を利用することが困難となっている。それ以外にも死亡状況や近親者の心情から、簡単に解剖の承諾をとることに困難があるのも事実であ

る。倫理的な側面も考慮しつつ、解剖を可能にする制度を構築するために、内外問わず幅広く情報収集することにより、そのような制度を可能にしていく方法を検討する。

B. 研究方法

種々の媒体を通じ我が国の死因究明の状況、および乳幼児の死因究明の状況を調査する。

C. 研究結果

1. 大阪府における乳幼児死亡について

大阪府においてはほぼ毎年200人から250人ほどの乳児の死亡がある。監察医制度のある大阪市内では乳児死亡は毎年50人から100人であるが、周産期死亡の新生児や、先天性疾患等で死亡した乳児をのぞくと、いわゆる異状死体としての乳児死亡は大阪市内では毎年15から20人前後であり、乳児死亡数全体のおよそ20～30%である。

乳幼児の突然死は原則として解剖を行うべ

きであるという考えは警察にも浸透しており、解剖は行われる傾向にあるが、最近是我が国でも児童虐待が社会問題として大きく取り上げられており、乳幼児の異状死体を見ると、事件性はないだろうと判断されても、犯罪（虐待死）の可能性が完全に否定できない限り乳幼児の変死事件に関しては、明らかな先天性疾患などを除き、ほとんどが司法解剖になっている現状があった。司法解剖となった以上は、情報は隔離されることとなり、（刑事訴訟法 47 条：「訴訟に関する書類は、公判の開廷前には、これを公にしてはならない。但し、公益上の必要その他の事由があつて相当と認められる場合は、この限りでない。」）臨床あるいは病理の観点から、解剖の組織所見を含めてお互いに議論できる環境が少なくなるという問題が生じている。

乳幼児だけでなく一般に警察が取り扱う死亡についても、我が国の死因究明制度は他の先進国と比べて充実しているとは言いがたいものであり、司法解剖 5 %、行政解剖 6 %程度であり、それは地域によっても大きく違いが見られる。解剖の種類によっても違いがみられるが、監察医制度がある地域では専従の法医学専門医が解剖をおこなうとされ、監察医制度のない地域では大学の法医学講座の教授らが講義を持ちながら行っている。2013 年度、法医学専門医は全国に 154 人という報告があり、人員面での不足も大きな問題となっている。2015 年には青森県と鳥取県で法医学者がおらず司法解剖ができない事態にまで発展している。

死因究明のために解剖率をあげるため、現在の司法解剖、行政解剖とはちがったいわゆる新法解剖が平成 25 年 4 月から施行されている。「警察などが取り扱う死体の死因・身元調査に関する法」（死因・身元調査法）「死因究明等の推進に関する法律」（推進法）がそれである。これは、「警察署長は、取扱死体について、法人又は機関に所属する医師その他法医学に関する専門的な知識経験を有する者の意見を聴き、死因を明らかにするため特に必要があると認めるときは、解剖を実施することができる。」というものである。死因究明の推進が期待されたが、施行後の実態は、期待されたほどの解剖率の向上や地域格差の改善

は進まず、法的な枠組みが変わっても、結局解剖医が足りず、かつ偏在するという構造的な問題が解消されていないことを判明させる結果となっている。警察庁の資料によっても 2013 年に警察が取り扱った遺体は 16 万 9047 体で、そのうちいわゆる新法解剖によって解剖された遺体は 1418 体であり、それほど貢献はしていないように見える。欧米のレベルまで解剖率を向上させるためには、解剖医及び解剖施設の絶対数を大幅に増加させるとともに、解剖による死因究明の必要性について国民的な認識の向上を図る必要がある。このように成人でさえ死因究明は大きな課題である。

また、警察庁では、犯罪死の見逃しを防ぐため、2009 年から法医学の専門教育を受けた検視官（警察官）を増員、遺体発見現場に立ち会う（臨場）ことを開始し、増員前の臨場率：2008 年に全国平均 14.1 % → 2014 年には 72.3 % となったが、検視官は主に遺体の外見の観察や体温の測定をして犯罪死かどうかを判断するため、外見に異常がなければ、毒物や薬物投与を見落とすこともあり、解剖しなければ死因が判明しない場合もある。

2. 解剖の種類について

1) 司法解剖

異状死体について、犯罪性を問われる場合に刑事訴訟法に基づいて行う解剖のことである。警察、検察による「鑑定嘱託書」裁判官の「鑑定処分許可状」による。

2) 行政解剖

監察医制度のあるなしにより 2 つに区別される。

(1) 監察医制度の施行地域（狭義の行政解剖）
監察医制度は東京 23 区、横浜市、名古屋市、大阪市、神戸市にある。異状死体について、非犯罪死体で、死体解剖保存法に基づき、監察医が死因究明を目的に行う解剖である。

(2) 監察医制度施行以外の地域（承諾解剖）
死体解剖保存法に基づき、遺族の承諾を得て非犯罪死体の死因究明などを目的として行われるものである。

3. 子どもの死因究明のための活動 ; Child death Review との関連に関して

米国など多くの先進諸国では、子どもの死亡全例に関して情報を収集し、予防できる死亡を考えていくという制度があり、それに関する法律が制定されている。我が国ではこのような制度は現存していない。しかしその必要性が認識され、子どもの死因究明のための活動が行われている。“子どもの死に関する我が国の情報収集システムの確立に向けた提言書（平成24年1月22日）”が、日本小児科学会を含む複数の学会から、また内閣府死因究明等推進会議と国家公安委員会あて要望書として平成25年6月7日にチャイルド・デス・レビュー研究会会長と日本法医学会理事長の連盟で“死因究明制度の一環として、子どもの死亡登録・検証制度を法的に位置づけ、地域ごとに本制度を行うシステムの構築を要望する。”として提出されている。そして、2012年には東京都チャイルドデスレビューパイロットスタディがおこなわれ、その結果が2014年の日本小児科学会で報告され、子どもの死を検証することによって、多くを学び、予防に生かすことの重要性が指摘されている。

子どもは子どもで、子どもの死亡全体をとらえる必要があり、収集できるシステムとその検証について法制化は望まれるところである。乳児の突然死例を解剖できる制度との関連性においては、チャイルドデスレビューは子どもの死亡例をすべて登録し検証し、予防できる死亡を考えるということが目的であり、子どもの死亡時点からは、時間経過という点で考えれば、ゆっくりじっくりというスタンスであると思う。しかし乳児突然死の場合はその診断に剖検が必須とされており、死亡から死因の検証のための剖検までには時間が重要とされ、そこに遺族の心情を配慮した倫理的な部分が大きく関わってくる。乳児の突然死例を解剖できる制度の構築のためには、チャイルドデスレビューの一環としてその死亡は検証されるべきであると思うが、“時間”という点で、更なる深い議論が必要であると思う。

子どもを突然に亡くした場合は、子どもの成長発達とともに時間を共有した家族にとっ

てはいたたまれないものであり、そのような状況で解剖についての承諾を得ることは、困難をとまなう。子どもを失った家族への精神的な面への配慮と支援は子どもの死亡に対すると同じように最大限の配慮をしなければ成らない。制度の中にも倫理性が非常に重要である。

D. 考察および結論

乳幼児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされている。解剖組織を一部保管し、新しい知見が発見された際に再検査をおこなうことは、より正確な診断にたどりつくことができ、またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについても新しい知見が得られる可能性がある。しかし死亡状況や近親者の心情から、簡単に解剖の承諾をとることはできないのも事実である。成人でさえ死因究明は大きな課題であることが判明し、新法解剖といった法的な枠組みが変わっても困難な状況である。乳幼児の場合は、より倫理的な側面も考慮しつつ、乳幼児突然死の解剖を可能にする制度を構築していかなければならない。

死因究明の必要性についての国民の認識向上、そしてまた解剖に対する医療従事者の意識改革も必要であり、特に子どもにおいてはその死因究明のために各種活動も行われている。死亡登録・検証制度を法的に位置づけるなどの対策は必要であり、チャイルドデスレビューの法制化の一環として乳幼児の突然死例を解剖できる制度の構築を組み入れる事も考慮すべきでないかと考える。

E.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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：人口動態統計データにおける SIDS 症例の解剖実施率についての検討

研究分担者：加藤稲子（三重大学大学院医学系研究科）

研究要旨

人口動態統計では死亡診断書の記載に基づいて死因分類が行われている。人口動態統計のデータにて乳幼児突然死諸侯群（SIDS）と分類されている症例について、解剖に基づいて診断された SIDS 症例数の年次変化、地域別差異を検討し、それらの症例を検討することにより SIDS 発症リスク因子の解析が可能であるかどうかを検討した。

人口動態統計にて SIDS と分類された症例の解剖実施率は、平成 20 年では SIDS168 例中 99 例、58.8%であったが、平成 26 年では 146 例中 109 例、74.7%であり、徐々に上昇傾向が認められた。これは SIDS の診断に解剖が必要であることの認識が高まったこと、虐待などとの鑑別が必要となってきたこと、2014 年からの新法解剖の施行などの影響によることが考えられたが、解剖実施率には地域による格差も認められた。

今後、解剖により診断された SIDS 症例について、症例登録システムを構築して発症状況などの解析を行うことで、SIDS 発症リスク因子を検討できる可能性が考えられた。

A. 研究目的

平成 17 年度の厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）「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）により、乳幼児突然死症候群(SIDS)の定義が改定され、SIDS の診断は解剖と死亡状況調査に基づいて行われることとなった。それ以前は SIDS の可能性が考えられても剖検が実施できなかった場合には「SIDS の疑い」という診断名が用いられてきたが、この定義の改定により、解剖が実施されない場合には「原因不明の突然死」とされることとなった。SIDS のより正確な診断を目的として改定された定義であり、この定義に基づいて正確に診断された SIDS 症例から発症状況や疫学的因子などを検討することは SIDS リスク因子の解明にも役立つものと思われる。

解剖の実施率については、これまで日本では、特に乳幼児の突然死の場合、東京、大阪などの監察医制度が整っている地域を除き、実施頻度が低いと認識されてきたが、2012 年に新法解

剖の制度が発足した。新法解剖は、死因・身元調査法により、死因を明らかにするため特に必要があると認められる場合には、警察署長、海上保安部長等の判断により、遺族の承諾を得ることなく、解剖を実施することができるという新たな制度である。今後、この制度が活用されることにより、乳幼児の突然死においても解剖率が上昇し、死因解明率が上昇することが期待されている。

人口動態統計においては、死因分類には ICD-10 が用いられており、死亡診断書に基づいて死因が分類されている。SIDS に関しては、「R95 乳幼児突然死症候群」と分類されており、死亡診断書の記載から SIDS の診断名がある症例、および解剖が行われていない症例でも死亡診断書の記載から SIDS の可能性が高い症例が SIDS として分類されている。これまでも統計上は SIDS 総数、解剖ありの症例数などで分類されていたが、2013 年からは新たに 4 桁分類が追加され、解剖の有無により「R95.0 乳幼児突然死症候群、剖検の記載があるもの」、

「R95.9 乳幼児突然死症候群、剖検の記載がないもの」とコードが付与された。これは国際的に共通の認識で用いられる分類であり、あくまでも統計上の必要性から追加されたものである。SIDSの臨床診断については平成24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)「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:戸荻創)から示されている乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第2版)を参考にするとされている。

日本における死亡原因の統計は人口動態統計データとして総務省ウェブサイト¹⁾に公開されており、SIDS症例についても性別、発症時期、都道府県別発症数、解剖あり、などのデータが閲覧可能である。今回、このデータを用いてSIDSと分類されている症例がどのくらいの頻度で解剖が実施されているかを検討し、今後、SIDS解剖症例の蓄積によりリスク因子の解析が可能であるかどうかを検討した。

B. 研究方法

総務省の人口動態統計データ(総務省 政府統計の総合窓口(<https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>))において、SIDSは死因簡単分類にて18200と分類されている。人口動態統計においてSIDSと分類されている症例について、症例数、解剖実施症例数、それぞれの都道府県別の症例数および解剖の有無を検討した。

人口動態統計のデータにおいて、平成20年から平成26年のSIDS発症数、解剖ありのSIDS発症数、および平成26年の各都道府県別SIDS発症数、解剖ありのSIDS発症数を抽出し、年別の解剖率の変遷、各都道府県別の解剖実施率について検討した。

C. 研究結果

平成20年から平成26年のSIDS発症数、解剖ありのSIDS発症数、解剖率を表1に示す。SIDS症例の解剖実施率は平成20年ではSIDS168例中解剖が実施されていたのは99例で解剖実施率は58.8%であった。平成21年では解剖実施率は53.5%、その後、平成22年か

ら24年は62.8%~65.3%と60%台であったが、平成25年になり71.2%、平成26年は146例中109例に解剖が実施されており、実施率は74.7%と上昇傾向を示していた。

平成26年の都道府県別の解剖実施率を表2に示す。SIDS症例の解剖実施率が100%だったのは北海道、山形、栃木、群馬、埼玉、神奈川県、福井、岐阜、静岡、滋賀、島根、愛媛、高知、長崎、宮崎、沖縄の16道県であったが、実施率が50%未満だったのは千葉、新潟、愛知、広島、福岡、鹿児島6県であった。表1には提示していないが、人口動態統計における21大都市の中ですべてのSIDS症例が剖検に基づいて診断されていたのは札幌、さいたま、横浜、川崎、浜松、大阪の6都市であった。またSIDS症例が発生していなかったのは、岩手、秋田、富山、石川、長野、三重、京都、和歌山、鳥取、岡山、徳島、香川、佐賀、熊本の14府県であった。

D. 考察

人口動態統計は死亡診断書の記載に基づいて、死因分類されたものである。死亡診断書にSIDSの診断名の記載がない場合でも、記載内容からSIDSと考えられる場合にはSIDSに分類されることとなるため、SIDS診断ガイドラインの定義に基づいた診断とは異なるが、全国レベルでの解剖制度が整っていない日本においては、SIDS発症数の目安となるものと考えられる。

人口動態統計にてSIDSと分類された症例における解剖実施率は年々上昇してきていた。これはSIDS診断には解剖が必要との認識が高まってきたこと、虐待などの鑑別が必要となってきたこと、平成24年より実施された新法解剖の影響が大きいものと考えられる。平成26年の統計では年間で109例、SIDS症例の74.7%が解剖にて診断されていた。今後、これらの解剖にて診断されたSIDS症例の登録システムを構築し、発症状況の情報を蓄積して解析することで、SIDSリスク因子の再検討が可能であることが考えられた。

平成26年の都道府県あるいは21大都市におけるSIDS症例の剖検実施率は地域による格差が認められた。地域により解剖実施体制の整備状況が異なることも一因と推測される。

新法解剖の施行とともに解剖率の上昇は期待できると考えられるが、これにより司法解剖となる症例が増える可能性が考えられる。通常、司法解剖となった場合、最終診断名、発症状況などが臨床側に還元されることはほとんどないのが現状である。そのため、乳児突然死症例の登録システム構築に際しては、関連各施設の倫理委員会の承認を得た上で、法医学教室、警察とも連携して検討していく必要があると考えられる。

E. 結論

平成26年の人口動態統計にてSIDSと分類されていた146例のうち109例、74.7%が解剖にて診断されていた。2014年の新法解剖施行により、乳幼児の突然死においても解剖率が上昇していくことが期待される。今後、小児診療科、救急、法医学、病理学、警察などの協力のもと、関連各施設での倫理委員会の承認を得て、解剖にて診断されたSIDS症例の登録システムを構築し、発症状況を継続的に解析してSIDSリスク因子を解析することにより、時代に合わせた乳児の安全な睡眠環境の確立とその社会的啓発に役立つ可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 SIDS症例の解剖実施率

発症年	発症数(人)	解剖あり(人)	解剖率(%)
平成26年	146	109	74.7
平成25年	125	89	71.2
平成24年	144	94	65.3
平成23年	148	93	62.8
平成22年	147	95	64.6
平成21年	157	84	53.5
平成20年	168	99	58.9

表2 平成26年SIDS症例の都道府県別解剖実施率

平成26年	SIDS総数	解剖あり	解剖率(%)	平成26年	SIDS総数	解剖あり	解剖率(%)
全 国	146	109	74.7	24三 重	-	-	-
01北 海 道	6	6	100.0	25滋 賀	1	1	100.0
02青 森	2	1	50.0	26京 都	-	-	-
03岩 手	-	-	-	27大 阪	2	1	50.0
04宮 城	6	5	83.3	28兵 庫	2	1	50.0
05秋 田	-	-	-	29奈 良	2	1	50.0
06山 形	1	1	100.0	30和 歌 山	-	-	-
07福 島	2	1	50.0	31鳥 取	-	-	-
08茨 城	4	3	75.0	32島 根	5	5	100.0
09栃 木	1	1	100.0	33岡 山	-	-	-
10群 馬	1	1	100.0	34広 島	3	-	0.0
11埼 玉	10	10	100.0	35山 口	5	4	80.0
12千 葉	5	2	40.0	36徳 島	-	-	-
13東 京	13	12	92.3	37香 川	-	-	-
14神 奈 川	14	14	100.0	38愛 媛	2	2	100.0
15新 潟	4	1	25.0	39高 知	3	3	100.0
16富 山	-	-	-	40福 岡	15	7	46.7
17石 川	-	-	-	41佐 賀	-	-	-
18福 井	1	1	100.0	42長 崎	2	2	100.0
19山 梨	2	1	50.0	43熊 本	-	-	-
20長 野	-	-	-	44大 分	2	1	50.0
21岐 阜	2	2	100.0	45宮 崎	5	5	100.0
22静 岡	4	4	100.0	46鹿 児 島	3	-	0.0
23愛 知	9	3	33.3	47沖 縄	7	7	100.0

「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 の背景因子としての代謝異常症の関わりに関する研究

研究分担者：山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究協力者：長谷川(小村)有紀（島根大学医学部小児科助教）

高橋知男（島根大学医学部小児科大学院生）

研究要旨

先天性代謝異常症の一部、中でも有機酸代謝異常症 (OA-emia) や尿素サイクル異常症 (UCD)、脂肪酸代謝異常症 (FAOD) は、乳幼児突然死症候群 (SIDS) や乳幼児突発性危急事態 (ALTE) 様症状で発症することが知られている。このような先天性代謝異常症と SIDS/ALTE の関連性を明らかにするために、2004 年 1 月から 2015 年 9 月の間に、島根大学に代謝解析を依頼された SIDS/ALTE 症例で、先天代謝異常症と診断した症例の疾患内訳、発症時期について後方視的に検討した。2004 年から 2014 年までに SIDS / ALTE で代謝異常症と診断された日齢 7 以降の乳幼児症例は計 13 人で、うち 3 人が SIDS、10 人が ALTE 様の症状で発症していた。

2014 年度からタンデムマス法 (TMS) が新生児マススクリーニング (NBS) に導入され、OA-emia、UCD、や FAOD にも対象疾患が拡大した。そこで、開始前後の SIDS / ALTE 症例における代謝異常症例の疾患内訳を比較した。NBS 開始前に診断された 10 症例のうち 8 症例が TMS スクリーニング対象疾患であったが、NBS 開始後に診断された 3 症例はいずれも TMS スクリーニング対象外の疾患であり、TMS を導入した NBS は SIDS / ALTE の発症予防に効果を上げていることが示唆された。

さらに FAOD のうち、NBS の二次対象疾患であるカルニチンパルミトイル CoA トランスフェラーゼ-II (CPT2) 欠損症の患者で乳幼児期に SIDS / ALTE で発症した 5 症例が報告された。我々の経験した症例でも、乳児期に嘔吐や発熱を契機に CK の強い上昇が頻繁に認められており、その都度入院での対応を行い良好な発育・発達を獲得している。これらの事例により、CPT2 欠損症を NBS の一次対象疾患にする方向で検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群 (SIDS) または乳幼児突発性危急事態 (ALTE) に類似した症状で発症する症例の背景疾患として、先天代謝異常症が隠れている可能性がある。脂肪酸代謝異常症

(FAOD)、有機酸血症 (OA-emia)、または尿素回路異常症 (UCD) などの先天代謝異常症が SIDS/ALTE と診断された症例の数%に見いだされると報告されている。これらは、GC/MS やタンデムマス法 (TMS) によって診断可能であ

る。わが国では 2014 年から全国で TMS が新生児マススクリーニング (NBS) に導入され、OA-emia や FAOD の早期診断が可能となった。これまで島根大学では SIDS/ALTE と臨床診断された症例について代謝異常の有無について検討を行ってきた。今回、SIDS/ALTE と臨床診断された症例で、代謝検索によって先天代謝異常症の発見された症例について、疾患内訳を NBS 開始前後で比較検討した。

B. 研究方法

1. SIDS / ALTE 症例を対象とした質量分析による代謝異常症の診断

OA-emia、FAOD、あるいは UCD の生化学診断を、GC/MS による尿中有機酸分析、あるいは TMS による血中アシルカルニチン分析によって行った。

対象は、日齢 7 以降 3 歳以前の乳幼児で、主治医が SIDS /ALTE と診断して、島根大学に代謝異常スクリーニングが依頼され、後方視的に先天代謝異常症と診断された症例である。一部の症例は、確定診断のために遺伝子解析なども行った。

調査期間は、NBS 開始前 (2004 年 1 月～2013 年 12 月) と NBS 開始後 (2014 年 1 月～2015 年 9 月) の 2 群に分け、診断された代謝異常疾患の内訳を検討した。

2. カルニチンパルミトイル-CoA トランスフェラーゼ-II (CPT2) 欠損症と乳児突然死との関連

現在、CPT2 欠損症は NBS の二次対象疾患とされており、自治体によっては確定診断まで進んでいない。しかし以前より乳児突然死との関連が報告されていることから、今回 CPT-2 欠損症例の発症経過と転帰を明らかにし、NBS における位置づけについて再評価を行った。

また、我々の経験した CPT-2 欠損症の症例について、これまでの経過を詳細に検討した。

(倫理面への配慮)

島根大学は分析施設であり、代謝異常の分析依頼はすべて家族の同意の下に行われている。

当施設での集計においては、年齢や初発症状の検討に際して個人が特定できないよう、個人情報保護に十分に配慮した。

C. 研究結果

1. SIDS / ALTE 症例を対象とした質量分析による代謝異常症の診断

NBS 開始前群 (2004 年～2013 年) では SIDS 196 例、ALTE 167 例の計 363 例、開始後群 (2014 年～2015 年 9 月) では SIDS 40 例、ALTE 26 例の計 66 例について質量分析による代謝異常検索が行われた。いずれの群でも生後 6 か月までに SIDS/ALTE を発症した症例が最も多く、年齢が高くなるにつれて減少していた (図 1)。

このうち、先天代謝異常症と診断された症例数は、SIDS/ALTE 症例全体では、NBS 開始前群で 363 例中 10 例 (2.7%)、NBS 開始後群で 66 例中 3 例 (4.5%) であった (表 1)。NBS 開始前群では 10 例中 8 例がスクリーニング対象疾患で、疾患内訳はメチルマロン酸血症などの OA-emia が 4 例、三頭酵素欠損症や MCAD 欠損症といった FAOD が 4 例であった。この 8 例のうち生後 1 か月以降に発症した症例が 7 例を占めた。SIDS として発症したのは 10 例のうち CPT-2 欠損症 2 例、MCAD 欠損症 1 例の計 3 例で、いずれも FAOD に含まれる疾患であった。これら 3 例は感染を契機に著明な低血糖をきたしていた。新生児期の血液ろ紙を用いて後方視的に検討したところ全てスクリーニング陽性となっていた。

一方、開始後群の 3 症例の疾患は HMG-CoA 合成酵素欠損症 2 例と 3-メチルグルタコン酸尿症 1 例であり、いずれもスクリーニング対象疾患ではなかった。また SIDS 症例では代謝異常症は発見されなかった。なお、日齢 7 以前に SIDS/ALTE と診断された症例についても検討したところ、3 例の代謝異常症が発見された。うち 2 例はスクリーニング対象疾患ではなく、残りの 1 例は対象疾患の中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症であったが、スクリーニ

ング検査の前に発症した重症例であった。

2. CPT2 欠損症と乳児突然死との関連

NBS には全自治体で診断されるべき一次対象疾患と、診断が義務づけられていない二次対象疾患があり、その二次対象疾患の一つに CPT-2 欠損症がある。これは FAOD の一つであるが、乳幼児期に感染、下痢などを契機に突然死に至る典型的な発症経過をたどることが知られている。表 2 にこれまでに乳児突然死として診断された CPT-2 欠損症症例とその転帰を示す。いずれも感冒症状を契機に発症し、ごく短時間のうちに状態が悪化して死亡、もしくは重度の後遺症を残していた。

我々の経験した 1 歳女児について経時的に検討を行ったところ、発熱や嘔吐・哺乳不良を契機に頻繁に CK の上昇が認められていた。全身状態が良くても CK の著明な上昇を認めるなど、症状とデータ異常は必ずしも比例していなかった。いずれも早めにブドウ糖輸液を行うことでこれまで代謝不全に陥ることなく、良好な発育・発達を獲得している。しかし、1 歳を過ぎてから CK の上昇がさらに急激となっており、対応が遅れがないよう、家族への生活指導とともに十分な注意喚起を行っている。

D. 考察

SIDS/ALTE 症例の数%には代謝異常症の患者が含まれると報告されているが、今回の検討でも 2004 年 1 月から 2015 年 9 月までに診断された 429 例のうち 13 例 (3%) に先天代謝異常症例が発見された。先天代謝異常の鑑別のためには尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析が必要だが、診断のために血液や尿検体が必要である。しかし、特に尿は採取できていない症例も多く、実際の患者数はもっと多い可能性がある。SIDS/ALTE 症例に直面した場合の検体保存の重要性に関してはさらに啓発していく必要がある。

一方、このような先天代謝異常症は発症前に

診断することによって予防できる疾患も少なくない。TMS を用いた新しい NBS が 2014 年度から全国で開始されたことで、SIDS/ALTE 症例に発見される代謝異常の内訳は変化した可能性がある。今回 NBS 前後で診断された代謝異常を比較した結果、NBS 開始前に診断された 10 症例のうち 8 症例はスクリーニング対象疾患であったが、NBS 開始後に診断された症例ではいずれもスクリーニング対象疾患ではなかった。つまり、NBS によって代謝異常症を早期診断することで SIDS / ALTE 様発症を防ぐことが示唆された。

また、FAOD の一つである CPT2 欠損症は、現在、TMS スクリーニングの二次対象疾患となっており、自治体によっては陽性所見が見つかっても無視されるケースもある。しかし今回の検討から、本疾患患者は乳幼児期に発熱などの感染を契機に発症し、非常に短期間で状態の悪化がみられること、6 例中 5 例で突然死していることが明らかになった。我々の経験した症例でも、発熱時には状態が悪くなくてもすでに CK 高値を示したり、入院後に急激に上昇が見られており、この短時間での急速な状態の悪化が本疾患の特徴とも考えられる。このため CPT2 欠損症による突然死を予防するためには、本疾患を TMS スクリーニングの一次対象疾患として早期診断する方向で検討する必要がある。今後は CPT2 欠損症の早期診断が SIDS / ALTE 様発症の予防につながったかどうかを明らかにすることも課題の一つとなる。

E. 結論

先天代謝異常症が背景にあり SIDS/ALTE 様の経過で発症する乳幼児例の絶対数は、NBS 事業により減少することが期待される。一方で、NBS 対象疾患となっていない先天代謝異常症や、新たに発見される代謝異常症もある。また NBS が正常であっても検査をすり抜ける症例もありうる (偽陰性例)。SIDS/ALTE 症例を診た場合には、たとえ新生児期の TMS スクリー

ニングが正常でも、血液ガスや血糖、代謝性アシドーシスの有無、ケトン体陽性などを確認し、critical sample を保存しておくことが、代謝病態を明らかにする上で欠かせず、広く周知していくことが求められる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 2) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development* 37(7): 698-703, 2015
- 3) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 4) Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y,

Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016

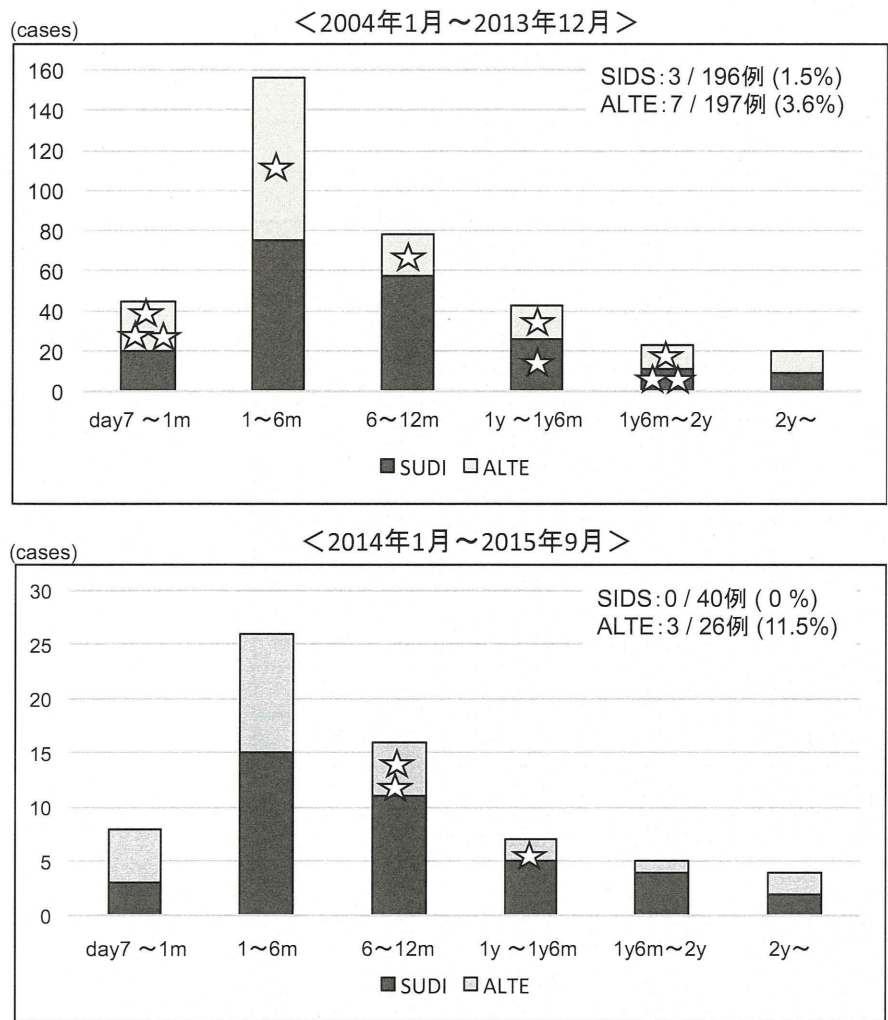
2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects and its clinical significance. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories workshop. Tehran, Iran, April 2015
- 2) Bijarnia-Mahay S, Gupta D, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Saxena R, Verma IC: Ethylmalonic encephalopathy in an Indian boy: a report of mutations in ETHE1 gene. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 3) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング導入後に SIDS/ALTE 症例で発見された代謝異常症. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

図 1. 島根大学で代謝異常検査を行った SIDS/ALTE 症例の年齢別内訳



☆:代謝異常症。SIDS=sudden infant death syndrome 様;ALTE=apparent life-threatening event

表 1. SIDS/ALTE 症例中に発見された代謝異常症と発症年齢

1) 2004 年～2013 年

疾患名	発症年齢	SIDS/ALTE	NBS
メチルマロン酸血症	7d	ALTE	○
尿素サイクル異常症	8d	ALTE	X
尿素サイクル異常症	8d	ALTE	X
三頭酵素欠損症	1m	ALTE	○
メチルマロン酸血症	8m	ALTE	○
CPT2 欠損症	9m	SIDS	X
CPT2 欠損症	1y1m	SIDS	X
メチルマロン酸血症	1y8m	ALTE	○
MCAD 欠損症	1y8m	SIDS	○
メチルマロン酸血症	1y10m	ALTE	○

2) 2014 年～2015 年 9 月

疾患名	発症年齢	SIDS/ALTE	NBS
HMG-CoA 合成酵素欠損症	6m	ALTE	X
メチルグルタコン酸尿症	7m	ALTE	X
HMG-CoA 合成酵素欠損症	1y0m	ALTE	X

○=新生児マススクリーニング対象疾患。X=対象外。

表 2. CPT-2 欠損症と乳幼児突然死

	新生児マススクリーニング	発症年齢・経過	転帰	最終診断
1	検査日前発症	(日齢1) 低体温、哺乳低下	不整脈が続き、死亡	CPT-2欠損症
2	開始前	(生後4か月) 感冒、嘔吐	同日突然死	CPT-2欠損症
3	TFP欠損症(疑)	(生後8か月) 発熱	同日突然死	CPT-2欠損症
4	異常なし	(生後7か月) 発熱後、急性脳症	重度心身障害児	CPT-2欠損症
5	異常なし (CPT2対象外)	(生後8か月) ぐったり	3日目発熱 4日目入院・突然死	CPT-2欠損症
6	開始前	(生後9か月) インフルエンザ	発症翌日 突然死	CPT-2欠損症

CPT2 対象外=CPT2 欠損症が TMS スクリーニングの 2 次対象疾患のため精査しなかったケース。

「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：小児突然死の病理診断

研究分担者 中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）
研究協力者 柳原格、名倉由起子（大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門）
松岡圭子、竹内真（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨：

満期の胎児死亡例や早期新生児死亡急死症例で主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について検討を行った。当科剖検例で 1981 年より 2014 年の 33 年間で、妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例を剖検記録より後方視的に検索した。

妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は 228 例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は 15 例であった。内訳は死産が 7 例、早期新生児死亡が 8 例であった。

剖検前に感染症や敗血症と診断されていたのは 2 例でいずれも早期新生児死亡例であった。残りの 13 例では剖検で初めて肺炎が明らかになった。

起因菌の判明したものは 9 例で、*Escherichia.coli*(*E.coli*)が 4 例、*Group B streptococcus*(*GBS*)が 2 例、*Staphylococcus.aureus*(*S. aureus*)が 2 例、*Pseudomonas. aeruginosa* が 1 例であった。このうち 7 例では剖検時の肺からの細菌培養検査などで起因菌が明らかになった。

起因菌の不明 6 例に付き、剖検肺のパラフィン標本から菌のメタゲノム解析を行った。6 例のうち、2 例では単一の菌種が起因菌として推定された。他の 2 例では、複数の菌種が関連していた可能性が示唆された。残りの 2 例は、同定不能であった。30 年以上前の例を含む古い剖検例のパラフィンブロックからある程度の起因菌に迫る結果が得られた。今後、SIDS を含む乳児突然死症例においても同様の病理学的検討を行うことで感染症の関与の有無を検討できる可能性があると思われた。

A. 研究目的

満期の新生児が分娩前後に亡くなるという事は家族はもちろんだが、関係した医療者にとってもショックの大きい出来事である。なかでも肺炎は、解剖検査(以下剖検)を行うことで初めて死因が判明する場合が多い。

胎児・新生児の突然死・急死症例を検討した。主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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登録されている。当科剖検例で 1981 年より 2014 年の 33 年間で、妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例を剖検記録より後方視的に検索した。妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は 228 例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は 15 例であった。内訳は死産が 7 例、早期新生児死亡が 8 例であった。

6例の肺炎症例(1982、83-1、83-2、95、99、03年症例)のパラフィン切片5~8枚、及びサンプルを含まない Negative control からDNAを抽出した。得られたDNAは高感度DNA測定法にて定量し、Ion PGM次世代シーケンサーを用いて細菌特異的16Sメタゲノム解析を行った。シーケンス結果は、Ion Reporter 16Sソフトウェアのメタゲノミクスワークフローに従い、アノテーションを行った。

C. 研究結果

15例の肺炎症例のうち、剖検時に細菌培養にて起因菌の判明したものは9例で、*E.coli*が4例、*GBS*が2例、*S.aureus*が2例、*P.aeruginosa*が1例であった。このうち7例では剖検時の肺からの細菌培養検査などで起因菌が明らかになった。

*E.Coli*は、4例とも早発型(生後72時間以内)の発症であった。出生時には明らかな感染による症状は認めなかった。急激な経過で臨床診断に至る前に死亡した例が多い。胎盤の炎症はないもしくは軽微であった。出生時には仮死なく経過し、急激に発症し、診断前に死亡に至る症例がみられた。

いずれも母体症状なく、胎盤の炎症はないもしくは軽微で、子宮内感染症でなく、産道感染が疑われる。

*S.Aureus*は、分娩直前のIUFDと出生直後の死亡の2例であった。2例とも母体の発熱がみられた(分娩前と分娩後)。胎盤では高度の炎症を認め、母体臍培養からも*S.aureus*が検出された。黄色ブドウ球菌は、分娩前後の死因としても重要な起因菌と考えられる。母体の症状および胎盤の炎症を認め、子宮内での血行性感染もしくは上行性羊水感染があったと考えられる。

*Group B streptococcus(GBS)*は、2例ともIUFDであった。1例は妊婦健診で*GBS*陽性であった。胎盤では高度の炎症を認めた。*GBS*の胎内感染では胎盤に軽微な炎症しか見られない例が報告されているが、今回の2例では高度の炎症が観察された。現在行われている分娩時の抗生剤投与では 予防しきれ

ない症例と考えられた。

起因菌の不明6例に付き、剖検肺のパラフィン標本から菌のDNA解析を行った。周産期の子宮内感染症における絨毛膜羊膜炎の代表的な起因菌の1つである *Ureaplasma* の検索を全例に行ったが、今回調べた妊娠週数37週以降の肺炎症例15例すべてですべて陰性であり、妊娠週数37週以降の重症肺炎は、*Ureaplasma* とは関係しないことが示された。

培養にて起因菌不明であった肺炎症例6例の16Sメタゲノム解析の結果、症例1~6の細菌由来16S rRNAシーケンス数はそれぞれ63619、63599、3922、43266、12971、29948であった。菌種の病原性、頻度、Negative control との比較から起因菌の推定を行った。症例6(2003年例)と症例2(1983年例)は、それぞれ、*Hemophilus influenza*と*Serratia*が主な病原菌と推測された。症例4(1995年例)は、*Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Yersinia*など多数の肺炎関連細菌が存在し、複数の菌が混在する肺炎の可能性が考慮され宿主の免疫状態との関連性が示唆される。症例1(1982年例)は、*Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*などが多数検出され、*Staphylococcus*の可能性も考えられるが、絞り込みはできなかった。症例3(1983年例)と症例5(1999年例)では、シーケンス数も少なく解析結果から起因菌の絞り込みには至らなかった。

妊娠37週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は228例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は15例であった。内訳は死産が7例、早期新生児死亡が8例であった。

剖検前に感染症や敗血症と診断されていたのは2例でいずれも早期新生児死亡例であった。残りの13例では剖検で初めて肺炎が明らかになった。

母体の発熱は分娩前1例、分娩後1例で、いずれも*S.aureus*感染症例であった。胎盤で3度の強い絨毛膜羊膜炎を5例で認めた。

D. 考察

今年度は、胎児・新生児の突然死・急死症

例の病理診断を再検討した。主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について明らかにすることを目的とした。

周産期の肺炎は比較的多く、生後 48 時間に死亡する例の 5-20%に、死産例の 30%に認められる。起因菌は通常上行性感染症による絨毛膜羊膜炎が関係している。早産例にも多く認められるが、今回は、成熟児の死亡症例のみを対象とした。

起因菌として、一般的には、*E.colli*, *Group A Streptococcus(GAS)*, *Group B streptococcus(GBS)*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* などが好発菌種として指摘されている。

すでに起因菌が判明していた症例に関して、菌別に周産期の臨床経過を再検討した。それぞれ、特徴的な経過であった。

今回、当時起因菌不明であった症例のメタゲノム解析を行った。6 例のうち、2 例では単一の菌種が起因菌として推定された。他の 2 例では、複数の菌種が関連していた可能性が示唆された。残りの 2 例は、同定不能であった。しかし、30 年以上前の例を含む古い剖検例のパラフィンブロックからある程度の起因菌に迫る結果を得られたことは貴重な事実である。

以上の結果から、肺炎は新生児期突然死の原因となりうるものが考えられ、次世代シーケンサーによる解析で原因菌が同定できる可能性が示唆された。SIDS を含む乳児突然死症例においても、同様の病理学的検討を行うことで感染症の関与の検討が可能であると思われた。次年度には、乳児突然死剖検症例につき、今年度と同様の方法論で新生児突然死症例との比較とともに病理診断の再検討を行う。

参考文献

Naeye RL, Dellinger WS, Blanc WA. Fatal and maternal features of antenatal bacterial infections. *J Pediatr* 1971;79:733

McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr infect dis* 2000;19:924

E. 結論

胎児、新生児の診断技術が進んだ現在でも満期の肺炎は予測や診断困難な疾患と考える。頻度は低いが、剖検が行われず、正しい死因が判明しなかった例も存在すると考える。今後症例を積み重ねることにより、症例の特徴がさらに明らかになっていくと考えている。

原因不明の満期の死産・早期新生児死亡例については、培養を含めた剖検の重要性を確認した。今後、SIDS 症例を含む乳児の突然死例においても、同様の検討を行うことで肺炎等の感染症の関与の検討が可能であると思われた。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1.論文発表

1) Saka R, Yanagihara I, Sasaki T, Nose S, Takeuchi M, Nakayama M, Okuyama H. Immunolocalization of surfactant D in the liver from infants with cholestatic liver disease. *Journal of pediatric Surgery* 2015

2) Kawai Y, Nakura Y, Wakimoto T, Nomiyama M, Tokuda T, Takayanagi T, Shiraishi J, Wasada K, Kitajima H, Fujita T, Nakayama M, Mitsuda N, Nakashima I, Takeuchi M, Yanagihara I. In vitro activity of five quinolones and analysis of the quinolone resistance-determining regions of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* in *ureaplasma parvum* and *ureaplasma urealyticum*. *Clinical isolates from perinatal patients in Japan. Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2015;59:2358-2364

3) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama N, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshura K, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann. *Clin Genet* 015;88:261-266

4) Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozno K, Miyoshi Y. Pathological examination of the placenta in small for

gestational age(SGA) children with or without postnatal catch-up growth. J Matern fetal Neonatal Medicine 2015, Early Online 1-5

5)Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Kishimoto A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictivefactors for fetal congenital heart block in pregmnant mothers positive for anti-SS-A antibpdies. Modern Rheumatology. 2015; Early Online 1-7

6)Matsuoka K, Nakayama M, Takeuchi M, A case of congenital pulmonary adenomatoid malformation in a 24 week fetus. Archives of Histopathologic Differential Diagnosis 2014;20:31-33

7)Hirata K, Kawahara H, Shiono N, Nishihara M, Kubota A, Nkayama M, Kitajima H. Mesenteric hernia causing bowel obstruction in very low-birthweight infants. Pediatr Int 2015;161-163

2. 学会発表

1).松岡圭子、竹内真、中山雅弘 解剖検査で明らかになった満期の胎児・新生児の肺炎死亡症例の検討 第118回日本小児科学会学会術集会 2015.4 大阪市 一般演題

2.) 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 解剖検査で明らかになった満期の胎児・新生児の肺炎死亡症例の検討 第104回日本病理学会総会 2015.4 名古屋市

3).中山雅弘 胎盤病理から見た周産期感染症 第32回日本産婦人科感染症学会 2015.5 宇都宮市 特別講演

3. 著書

1)中山雅弘 先天異常 スタンダード病理学改訂 第4版 文光堂 2015 191-203 (分担執筆)

H. 知的財産権 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における法医学的研究

—Metabolic autopsy を用いた包括的遺伝子解析・病態解明—

研究分担者：山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）

研究要旨

これまでに乳幼児突然死と代謝疾患について検討し、脂肪酸代謝異常症やミトコンドリア呼吸鎖異常症の症例を見いだした。しかし、症状からある程度候補疾患が絞り込める臨床患者とは異なり、突然死症例は症状や所見に乏しいため候補疾患が絞り込めず、網羅的な解析が必要となる。我々は、過去の乳幼児突然死症例に対し、次世代シーケンサーを用い、脂肪酸代謝疾患関連遺伝子の一斉解析を行ったところ、2例に脂肪酸代謝異常症を見いだした。1例は CPT II 欠損症であり家族内検索を行えた。もう1例は VLCAD 欠損症であり、こちらはこれ以上の検索は行えなかった。遺伝性疾患では、同朋や次子の早期発見・発症前診断につながるため、死因を的確に診断することが肝要である。本研究を進めることで得られる成果により、避けられる死があることを提唱したい。

A. 研究目的

近年、Metabolic autopsy の概念が広まり、突然死症例に応用されることで、脂肪酸代謝異常症をはじめとした代謝疾患が乳幼児突然死の原因の一つを占めることが知られている。代謝疾患は早期の発見・的確な治療により治療可能なことも多いため、残された同朋のためにも適切な診断が望まれる。

我々もこれまでに乳幼児突然死と代謝疾患について検討し、脂肪酸代謝異常症やミトコンドリア呼吸鎖異常症の症例を見いだした。¹⁾²⁾しかし、症状からある程度候補疾患が絞り込める臨床患者とは異なり、突然死症例は症状や所見に乏しいため候補疾患が絞り込めず、網羅的な解析が必要となる。

近年、次世代シーケンサーの登場により短時間・低労力で多くの遺伝子を一斉に解析することが可能になってきた。

今回我々は過去の突然死症例に対し、次世代シーケンサーを用いた代謝疾患関連遺伝子

解析を行った。

B. 研究方法

乳幼児突然死 49 例に対し、TrueSeq custom amplicon (Illumina) 及び HaloPlex Target Enrichment System (Agilent Technologies) により脂肪酸代謝疾患関連遺伝子を対象(表 1)に、ターゲットシーケンス (Illumina, Miseq) を行った。

また、2カ所のヘテロ接合変異が見いだされた症例に対しては、家族解析あるいはサブクローニングを行うことで複合ヘテロ接合か否かを確認した。

なお、本研究は長崎大学の倫理委員会の承諾を得て行った。

表 1：対象遺伝子

Gene	Exon	Disease
<i>SLC22A5</i>	10	Primary carnitine deficiency
<i>CPT1A</i>	19	CPT I deficiency
<i>CPT2</i>	5	CPT II deficiency
<i>SLC25A20</i>	9	CACT deficiency
<i>ACADVL</i>	20	VLCAD deficiency
<i>ACADM</i>	12	MCAD deficiency
<i>ACADS</i>	10	SCAD deficiency
<i>HADHA</i>	20	LCHAD, MTP deficiency
<i>HADHB</i>	16	MTP, LCKAT deficiency
<i>HADH</i>	8	HAD deficiency
<i>ETFA</i>	12	
<i>ETFB</i>	6	MAD deficiency
<i>ETFDH</i>	13	

C. 研究結果

49 例中 1 例に *CPT2* 遺伝子、1 例に *ACADVL* 遺伝子の複合ヘテロ接合が認められた。また、*SLC22A5*, *ACADS* の各遺伝子に 2 例ずつ、*CPT2*, *ETFA*, *ACADM*, *HADHA* の各遺伝子にそれぞれ 1 例ずつ Heterozygous 変異が認められた。病理組織検査や代謝産物測定をあわせ 1 例は CPT II 欠損症と確定診断した。³⁾ また、家族内検索を行い、本児のきょうだいには遺伝子異常は認められなかったことを確認し、次子の妊孕の際には遺伝カウンセリングを受けることができるようにした。もう 1 例は VLCAD 欠損症の可能性が高いと考えられた。代謝疾患の多くは劣性遺伝形式であり、残りの症例は Heterozygous 変異のため、確定診断には至らなかったが、代謝経路に何らかの影響を及ぼした可能性は考えられた。

表 2：検出結果

Gene	Case	Variant	
<i>ACADVL</i>	1m M	G546R	C607S
<i>CPT2</i>	11m F	F323fs	V605L

D. 考察

これまでの研究・診断では、代謝産物解析によってある程度の疾患を絞り込み、遺伝子変異

をサンガー法で確認していた。¹⁾しかし、この方法では、代謝産物の死後変化により偽陽性・偽陰性が生じ、遺伝子変異と対応しないことも多く見られた。また、該当疾患が絞り込めた場合でも遺伝子によってはエクソンが長大なものもあり、サンガー法で一つ一つ確認するのは現実的ではなかった。

次世代シーケンサーの登場とともに、短時間で多くの遺伝子を一齐に解析することが可能になった。症状からある程度疾患を絞り込める臨床患者とは異なり、突然死症例は症状・所見に乏しく網羅的解析が必要であったため、次世代シーケンサーは突然死症例の解析に最適であると考えられる。

また、本法を応用し診断できたことで、1 例は家族内検索を行い、遺伝情報を還元することができた。一方でもう 1 例は遺伝子情報を還元することができなかった。死後早期の家族への説明・同意取得が大切であり、悔やまれる症例であった。

このように、代謝疾患は乳幼児突然死の中心を占める疾患ではないのかもしれない。しかし、的確に診断することで家族内解析や発症予防も可能であり、見逃すことは出来ない。助かる命を救うためにも、このような疾患を見逃さずに拾い上げる試みが必要であると考えられる。

次世代シーケンサーによる遺伝子解析により、少なくとも 2 例の脂肪酸代謝異常症による突然死を見いだした。遺伝性疾患では、同朋や次子の早期発見・発症前診断につながるため、死因を的確に診断することが肝要である。本研究を進めることで得られる成果により、避けられる死があることを提唱したい。

E. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R. Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening, *Mol Genet Metab* 102:399-406, 2011
- 2) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R. Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial

respiratory chain disorders, Mol Genet Metab 106:474-477, 2012

3) Yamamoto T, Mishima H, Mizukami H, Fukahori Y, Umehara T, Murase T, Kobayashi M, Mori S, Nagai T, Fukunaga T, Yamaguchi S, Yoshiura K, Ikematsu K. Metabolic autopsy with next generation sequencing in sudden unexpected death in infancy: Postmortem diagnosis of fatty acid oxidation disorders, Mol Genet Metab Reports :26-32, 2015

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamamoto T, Mishima H, Mizukami H, Fukahori Y, Umehara T, Murase T, Kobayashi M, Mori S, Nagai T, Fukunaga T, Yamaguchi S, Yoshiura K, Ikematsu K. Metabolic autopsy with next generation sequencing in sudden unexpected death in infancy: Postmortem diagnosis of fatty acid oxidation disorders, Mol Genet Metab Reports :26-32, 2015

2) 山本琢磨, 梅原敬弘, 深堀友希, 村瀬壮彦, 池松和哉 脂肪酸代謝異常症からみた乳幼児突然死症例の遺伝子解析

DNA 多型 23 巻 171-173 2015 年

2. 学会発表

1) 山本琢磨, 石川泰輔, 深堀友希, 梅原敬弘, 村瀬壮彦, 蒔田直昌, 池松和哉 不整脈が原因と疑われた乳幼児突然死の一症例 第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

2) 大崎琢弥, 山本琢磨, 石川泰輔, 三嶋博之, 深堀友希, 梅原敬弘, 村瀬壮彦, 吉浦孝一郎, 蒔田直昌, 池松和哉 乳幼児突然死症例に対する次世代シーケンサーを用いた脂肪酸代謝異常症の遺伝子解析, 第 64 回九州地方会 2015 年

3) 山本琢磨, 三嶋博之, 水上創, 梅原敬弘, 村瀬壮彦, 深堀友希, 吉浦孝一郎, 山口清次, 池松和哉 次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy-不幸の連鎖を止めるために「避けられる死」を提唱したい-, 第 57 回日

本先天代謝異常学会 2015 年

4) 松永綾子, 村山圭, 田鹿牧子, 志村優, 伏見拓矢, 市本景子, 鶴岡智子, 山本琢磨, 岡崎康司, 大竹明 突然死、ALTE の原因としてのミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症 - Microscale oxygraphy を用いた検討-, 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし