

「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 28 年度 総括研究報告書

- 研究代表者： 加藤稲子（三重大学大学院医学系研究科）
研究分担者： 戸苅 創（金城学院・名古屋市立西部医療センター）
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）
大澤 資樹（東海大学医学部）
柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）
加藤則子（十文字学園女子大学 人間生活学部）
研究協力者： 上田理誉（国立精神・神経研究センター小児神経科）
野村 理（東京都立小児総合医療センター救急診療科）
大河原剛（三重大学大学院医学系研究科 講師）
柳原格（大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門）
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（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）
山田健治（島根大学医学部小児科助教）
坊 亮輔（神戸大学医学部小児科大学院生）

研究要旨

米国の Safe to Sleep (STS) campaign の内容について詳細な調査を行った。STS キャンペーンでは睡眠に関連した乳児の死亡、原因不明の死亡も対象としており、形は STS として睡眠関連死のすべてを予防するとしているが、聞き取りによる実態調査の結果、SIDS 発症予防を最大の目的としている点はこれまでの Back to Sleep (BTS) キャンペーンと同様であった。

ALTE に関しては平成 24 年度に定義が改定されたことから、鑑別診断の手引きの作成を行ってきたが、今年度は小児科関連 10 学会からの意見をもとに修正し「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」として最終版を作成した。ALTE に関しては、2016 年 5 月に米国小児科学会から Brief Resolved Unexpected Event(BRUE)の概念が提唱され、低リスク群に対しては不必要な検査等を行わないように勧告している。今後わが国において BRUE をどのように取り入れていくかを検討するため、本研究班のこれまでの ALTE データから BRUE に相当する症例の割合と検査、治療等の必要性についても検討した。

SIDS の病態としては文献的には動物モデルにおいてセロトニン神経系と覚醒反応遅延、呼吸反応低下の関連が報告されている。本研究においてはラットの胎内ウイルス感染モデルでセロトニン受容体の変化を認め、胎内ウイルス感染によりセロトニン動態が変化することを示唆していた。胎児新生児の突然死に関する周産期因子としては母体代謝異常、感染、常位胎盤早期剥離、母体喫煙などが認められた。

SIDS の普及啓発方法については、妊娠中と出産後の複数回の講義でも 1 ヶ月健診時の知識獲得は十分ではなかった。知識獲得源としてはテレビ、インターネット、母子手帳の順であった。

SIDS のリスク因子解明のためには、解剖にて診断された症例の発症状況を正確に把握する必要がある。日本法医学会の協力を得て、SIDS 問診・チェックリストを用いた発症状況調査の可能性について検討した結果、チェックリストの大半の項目が把握可能であり、疫学調査に有用であると思われた。また日本病理学会の協力のもと、日本剖検輯報に登録された剖検例についても発症状況の把握について検討した。SIDS とリスク因子の関連については、診断基準に基づいて診断された SIDS 症例を対象に SIDS リスク因子を検討できるような SIDS 問診・チェックリストを用いた症例登録システムなどの構築が必要と思われた。

人口動態調査のデータから、SIDS 発症数は徐々に減少傾向を示していた。SIDS の解剖実施率は上昇してきてはいるが、全体で 80%弱であった。乳児の解剖についてはより倫理的な面も考慮しつつ乳児突然死症例の解剖を実施できる制度を構築していく必要がある。

乳児突然死症例の組織標本、剖検組織を用いて次世代シーケンサーにより乳児突然死における感染症の関与、代謝疾患の関与の検索を行った。蓋然性の高い菌群を同定し得たことから突然死との関連の検討が必要である。剖検例では不整脈疾患関連変異を認めた症例があったが、健康な両親由来であり、突然死との関連は不明であった。

SIDS の鑑別疾患となる CPSII 欠損症についてはタンデムマススクリーニングによる発症予防効果を充実させるためには、軽微な症状であっても徹底した管理が必要であると思われた。また、1 ヶ月健診時の心電図検査による遺伝性不整脈の早期診断、早期治療と突然死予防について検討した。

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。米国では SIDS を含む睡眠中の死亡を予防するキャンペーンに変わってきており、日本においても SIDS の理解を進めるとともに睡眠の文化に適した睡眠環境を考え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 9 年度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」（主任研究者：田中哲郎）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。近年、SIDS 発症予

防を含めて乳児の安全な睡眠環境の普及啓発のため、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。欧州でも同様の啓発が行われており、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、わが国においてもキャンペーンを含めた社会的対応が強く求められる。これまでの海外調査結果および文献的報告をもとに、平成 28 年度に SIDS 対策強化月間の内容が一部改訂された。今回、米国でのキャンペーンの詳細を調査し、日本における適切な SIDS 対策キャンペー

ンの構築に有益な情報を収集した。

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(SIDS)に関するガイドライン」(主任研究者:坂上正道)、平成 18 年度と同研究事業により「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)診断ガイドライン(研究代表者:戸苺 創)、平成 24 年度と同研究事業により「乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第 2 班)」

(研究代表者:戸苺 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 年度研究で国際基準に合わせて ALTE 定義の改訂が行われた。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、ALTE 原因疾患検索の手引き作成について検討を行う。

B. 研究方法

米国の STS キャンペーンについて複数の SIDS 研究者を対象とした聞き取り調査によりさらに詳細な情報収集を行った。

ALTE ガイドライン作成については、昨年度までに作成した原案をもとに、小児科関連 10 学会(日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会、日本救急医学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児科医会、日本小児科学会、日本小児救急医学会、日本小児外科学会、日本小児保健協会、日本新生児成育医学会、日本臨床救急医学会(五十音順))に意見を依頼し、それをもとに修正を行った。ALTE が徴候であつことから名称を「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」とした。ALTE に関連して、2016 年に米国で提唱された BRUE(Brief Resolved Unexpected Event)については、過去に報告した 112 例の ALTE 症例に対して BRUE の定義に基づいたリスク分類により頻度と対応を検討した。

病態に関しては、近年の SIDS 関連の報告を検索し、最新の情報について検討した。ラットの胎内感染モデルを作成し、SIDS との関連が示唆されているセロトニン神経系の各種受

容体の発達との関連を検討した。周産期因子については突然の胎内死亡や胎児徐脈を呈した症例についてそのリスク因子を検討した。

SIDS 普及啓発方法については妊娠中の両親学級と出産後の退院指導において SIDS 講義を複数回行い、1 ヶ月検診時の知識獲得状況について検討した。

SIDS リスク因子解明を目的として、日本法医学会の協力を得て、法医解剖実施例における発症状況把握について、SIDS 問診・チェックリストの有効性を検討した。また日本病理学会の協力を得て、病理解剖が行われた SIDS 症例について日本剖検輯報に登録された症例を検討し、状況把握が可能かどうかを検討した。SIDS 対策強化月間の資料となった平成 9 年度の厚生省研究班のデータを用いて、うつぶせと寝返りについて検討した。

人口動態調査のデータをもとに SIDS 症例の発症数の推移と解剖率の推移、その他の乳児の突然死の頻度の推移について検討した。SIDS 診断には解剖が必須であることから、乳児における解剖制度の構築について倫理的な面も含めて検討した。

乳児突然死例の鑑別診断として次世代シーケンサーを用いて、病理組織標本を用いて感染症の関与の有無、法医解剖例において家族の同意を得られた症例において代謝疾患、不整脈などの遺伝的疾患の検索を行った。

CPSII 欠損症はタンデムマススクリーニングで発見され得る疾患であるが、2 症例の比較からその後突然死を発症しないような管理について検討した。また QT 延長症候群などの遺伝的不整脈について、1 ヶ月健診時での心電図検査の有用性について検討した。

C. 研究結果

米国における聞き取り調査から STS キャンペーンの最も特徴的なこととしては睡眠に関連する乳児の予期せぬ死亡をすべて対象としていることである。また法医学的にも原因を特定できず、原因不明とされる事例も対象に含まれている。しかし、形式としては睡眠関連死のすべてを予防するとしているが、SIDS の

予防を最大の目的としている点はこれまでの BTS キャンペーンと同様であった。

ALTE ガイドラインについては、ALTE が診断名ではなく徴候であることから、名称を「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」とし、身体症状の検索手順と検査所見による鑑別診断について記載した。また BRUE (Brief Resolved Unexplained Events) の概念についても言及した。ALTE112 例の検討からは BRUE 低リスク群に相当する症例は 18 例 (16.0%) であった。低リスクと判断された症例で症状を反復する症例も認められた。

病態に関しては、セロトニン神経系関連の報告が多く、覚醒反応と SIDS の関連が注目されている。妊娠 19 日めのラットで胎内ウイルス感染モデルを作成し、脳幹部のセロトニン受容体の発現量を検討した結果、胎内感染によりセロトニン受容体の発現量に変化が認められ、胎内感染によりセロトニン動態に変化をきたす可能性が示唆された。周産期因子の検討からは、突然の胎児死亡例、胎児徐脈例、神経予後不良例では原因として妊娠糖尿病、潜在性向上線機能低下などの母体代謝異常、胎盤早期剥離、溶連菌やインフルエンザなどの感染症、母体喫煙などがリスク因子と思われた。

SIDS の普及啓発法の検討では、妊娠中の両親学級と出産後の退院指導において、SIDS と乳児蘇生法についての講義を実施した。1 ヶ月健診時のアンケートにより講義の受講回数による知識獲得率、SIDS に関する知識獲得源等を調査した結果、S 受講回数による知識獲得率に差は認めず、知識獲得源としてはテレビ、インターネットに続いて母子手帳という回答が多かった。

わが国における SIDS リスク因子の解明のため、SIDS 問診・チェックリストの項目からどの程度情報収集が可能かを検討した結果、法医剖検における情報から SIDS 問診・チェックリストの項目への回答がかなりの部分で可能であることが判明した。日本剖検輯報から病理解剖が行われた症例を検討した結果、過去 10 年間で 139 例が SIDS と診断されていたが、

年齢などの点から厳密な SIDS の定義に該当しない症例も含まれており、リスク因子を検討するうえで病理医間での統一も必要と考えられた。リスク因子としては平成 9 年の疫学調査データからは、SIDS と診断されている症例では寝返りができるようになった児でもよりうつぶせになりやすい傾向が認められた。解剖にて診断された症例においても同様の傾向があったが、うつぶせで発見された場合に解剖が実施されることが多かった。

平成 8 年から平成 27 年の人口動態調査データの検討からは、SIDS 発症数および窒息と判断される症例数は徐々に減少していた。これに対して近年原因不明とされる症例が増加しているのが特徴的であった。解剖が実施された症例で検討しても、原因不明とされる症例が増加しており、SIDS、不慮の窒息を越える症例数となっていた。

乳児突然死例の鑑別診断としては、組織を用いて次世代シーケンサーなどによる詳細な検討が必要となってくる。過去の病理標本を用いて感染症の関与について検討した結果、肺組織において感染症の存在が示唆される症例が認められた。これまでも病理標本から心内膜炎や敗血症が判明した症例もあったことから、乳児突然死例の解剖検査においても今後より詳細な検討が望まれる。次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異について検討した結果、不整脈と関連する遺伝子変異が認められた。家族の了解のもと行った検査では健康な母親あるいは両親からの由来であった。

タンデムマススクリーニングにより乳児に突然死を起こし得る代謝異常が早期発見されるようになったが、診断された症例においても突然死を予防するためには徹底した管理が必要であり、軽微な症状であっても入院管理などが有効と考えられた。1 ヶ月健診時の心電図検査により、QT 延長症候群の頻度は 1000 人にひとり、そのうち治療を要する症例は 2000 人にひとりであった。

D. 考察

米国の SIDS 予防キャンペーンの調査から

STS キャンペーンへの変更の歴史が明らかとなった。わが国においても文化的歴史も考慮してキャンペーンを考えていく必要がある。

「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」については、今後、小児医療（特に救急医療）現場において普及を計るとともに、BRUE の概念をどのようにとり入れていくかの検討と「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」の改訂の必要性についても検討が必要である。

SIDS 病態に関する因子として妊娠時期による胎内ウイルス感染の影響について検討してきた。胎生期のウイルス感染では生後のセロトニン受容体の発現に異常を引き起こす可能性があり、それには感染時期特異性があることが示唆された。突然の胎内死亡、胎児徐脈、生後の神経学的予後不良例では母体合併症、感染、母体喫煙などが関与していることが考えられた。

SIDS の普及啓発方法については、テレビ、インターネット、母子手帳が主体となっており、妊娠中、出産後の講義よりも有用性が高い可能性が考えられた。母子手帳は出産前にすべての妊婦が手にするものであり、母子手帳に厚労省 SIDS 対強化月間について掲載することで SIDS 対策の周知に有用である可能性が考えられた。

法医剖検症例においては、SIDS 問診・チェックリストを用いて発症状況の調査が可能であると考えられた。そのためには臨床医、警察などとの更なる協力が期待される。今後は個人情報保護を念頭に情報管理を行えるシステムを構築し、発症状況を把握することでわが国における SIDS リスク因子の解明に役立つ可能性があると考えられた。病理解剖症例については、法医学者に比較して、病理医が乳児突然死に遭遇する機会が少ないことから、病理医間で SIDS の病理解剖および SIDS 問診・チェックリストの普及啓発を計るなどを有効に行う必要があると思われた。平成 9 年の疫学調査の検討からは SIDS と診断名のある症例でうつぶせで発見される頻度が高かった。解剖が実施された症例でも同様の傾向が認められたが、うつぶせの症例で解剖実施が多かった。厚労省 SIDS

対策強化月間などの普及により乳児の睡眠に関する環境も変化してきており、SIDS 診断についても平成 24 年度の研究班にて SIDS 診断ガイドライン（第 2 版）として改訂版が発行されていることから、診断基準に基づいて診断された SIDS 症例を対象に SIDS リスク因子を検討できるようなシステムが必要と思われた。

また人口動態統計のデータからは SIDS、窒息の他に原因不明の症例が増加しており、解剖によっても原因が不明とされる症例が増えていた。乳児の突然死減少を目指す上で、SIDS、窒息だけでなく、様々な可能性を考慮した予防対策が必要となってくると考えられた。

乳児の突然死の鑑別診断については、検索方法も新たになってきており、次世代シーケンサーなどによる遺伝子変異の検索が原因解明に有用である可能性が示唆された。

乳児に突然死をもたらす代謝疾患、不整脈疾患などでは早期発見に加え、その後の管理が突然死の予防に重要であると考えられた。

E. 結論

乳児の突然死を巡る環境は徐々に変化してきている。米国においても乳児の突然死予防キャンペーンが変化してきており、わが国においても睡眠の文化を考慮したうえで安全な睡眠環境を整えていく必要があると思われた。

SIDS の診断についても剖検にても原因が不明な症例が増加しており、原因検索のためには遺伝子変異の検索などを含めたより詳細な検討が必要になってきた。そのうえで SIDS だけでなく、原因不明の症例も含めた症例登録システムの構築などにより、乳児の突然死のリスク因子を解明していく必要があると考えられた。

ALTE については本年度の研究で原因検索のための手引きを完成したが、米国から BRUE の概念が提唱されており、今後わが国において BRUE をどのように取り扱っていくかの検討が引き続き必要であると思われる。