

「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 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) 原因疾患検索手順の手引き」の作成

研究分担者：市川光太郎 (北九州市立八幡病院小児救急センター)
中川 聡 (国立成育医療研究センター)
加藤稲子 (三重大学大学院医学系研究科)

研究要旨

乳幼児突発性危急事態 (Apparent Life Threatening Event: ALTE) の原因検索のための手引きを作成した。昨年度までに ALTE 診断ガイドライン (案) として原案を作成していたが、本年度は小児科関連 10 学会からの意見をもとに修正を行い、「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」として完成版を作成した。

ALTE には様々な病態が含まれるため、身体症状と検査所見からの検索により原因疾患の鑑別に結びつくことが期待され、SIDS 診断ガイドラインとともに小児医療 (特に救急医療) 現場での普及が望まれる。

2016 年に米国から BRUE (Brief Resolved Unexplained Events) の概念が提唱されたことから、今後、わが国において BRUE をどのように取り扱っていくかなどの検討が必要であり、ALTE 原因疾患検索手順の手引きも適宜改訂が必要となる可能性が考えられる。

A. 研究目的

乳幼児突発性危急事態 (apparent life threatening event; ALTE) は平成 24 年厚労省研究班において、「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」と定義された。諸外国の定義に合わせて ALTE は疾患概念ではなく徴候概念として定義されたことから、鑑別診断ののちに最終的な診断に結びつけることが求められる。徴候から病態を評価し診断を行ううえで、特に救急現場などでは速やかな対応が必要であることから、診断のための手引きが有用ではないかと考えられ、本研究班において ALTE 診断ガイドライン (案) として原案を作成してきた。ALTE 診断ガイドライン完成および小児医

療現場での普及をめざすにあたり、本年度は小児科関連各学会に協力を依頼し、ALTE 診断ガイドライン (案) に対する意見を求めて修正し、最終版とすることを目的とした。

B. 研究方法

小児科 (小児救急) 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、日本小児科医学会、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、以上五十音順) に依頼して、理事会あるいは関連委員会での検討、パブリックコメントなどによる ALTE 診断ガイドライン (案) に対する意見をいただいた。各学会からの意見をもとに ALTE 診断ガイドライン (案) を修正した。

C. 研究結果

主な修正点としては、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」とした。

手引きは具体的に身体症状の検索手順として気道～呼吸～循環～中枢神経系～体表の評価を漏れなく行えるようにした。さらに、血液検査、髄液検査、病原体検査、画像検査、生理検査まで、必要に応じた検査も漏れなく行えるようにした。

また BRUE (Brief Resolved Unexplained Events) の概念についても言及した。BRUE は 2016 年に米国から、ALTE の中には低リスクで検査・治療の必要のない症例が多く含まれるという考え方から ALTE に変わる概念として提唱された。今後、わが国でも BRUE についての疫学的検討などから BRUE の概念をどのように取り入れていくかの検討を今後行っていく必要がある。

D. 考察

速やかな対応が必要とされる小児救急医療現場では徴候から鑑別診断を経て最終診断を導き出す必要がある。医療現場での診断に役立つよう小児科 (小児救急) 関連 10 学会の意見を取り入れて「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」を作成した。

ALTE については 2016 年に米国から BRUE の概念が提唱され、ALTE に変わるものとされているが、本研究班の「従来の apparent life threatening events (ALTE) 症例のどれくらいが brief resolved unexplained events (BRUE) の低リスク群に相当するか？」(研究分担者：中川聡) の研究からは ALTE 症例における BRUE の割合は約 16%であり、ALTE を呈する症例に対しては精査、治療が必要となることが少なくないと考えられる。また、BRUE は軽症・重症の区別がなされているが、その重症度の特定・診断のためにも本手引きは救急医療現場できわめて有用と思われ、軽症 BRUE の不要な検査治療を減らすという米国小児科学会の概念発表の意図にもつながると考えられる。

今後は小児医療 (特に救急医療) 現場におい

て「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」の普及を計るとともに、BRUE の概念をどのように取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。

E. 結論

ALTE の鑑別診断を目的として「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」を作成した。米国からは BRUE の概念も提唱されているが、ALTE の中には精査、治療が必要な症例も多いため、引き続き BRUE の検討を行うとともに、小児医療 (特に救急医療) 現場でこの手引きが最終診断の際の一助となることを期待する。

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

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

乳幼児突発性危急事態 (Apparent Life Threatening Event: ALTE)^{アルテ} 原因疾患検索手順の手引き

厚生労働省 SIDS 研究班 2016 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徴候。
- 概念** ALTE は諸外国の定義と同様に徴候概念である。原因の有無に関係なく、観察者に児の死亡を思わせるような徴候であり、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、診察所見、検査所見などにに基づき原因究明を行う。諸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** 原因疾患検索のための発症状況の調査、疫学的因子の検討に「問診・チェックリスト」を活用する。

身体症状での検索手順

I : 気道

I -1 : 気道閉塞 : 種々の原因による上気道閉塞 (先天異常を含む) . 声帯麻痺や声帯の機能不全 . 喉頭または気管軟化症 . 血管輪

II : 呼吸

II -1 : 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) . 嘔下や逆流 (胃食道逆流や胃軸捻転などによる) の際の咽頭反射による一時的な呼吸停止 . 泣き入りひきつけ . 腹部膨満等の有無 . 意識障害を伴う無呼吸・徐呼吸は「IV -1 : 意識障害」の項を参照

II -2 : 多呼吸 : 急性細気管支炎 (RSV 感染症など) . 百日咳 . 肺炎 . その他の呼吸器感染症

III : 循環

III -1 : ショック : 先天性心疾患 (動脈管依存性疾患での動脈管閉鎖,あるいは肺血流量の増加に伴う体循環血流の減少など) . 心筋症 . 僧帽弁腱索断裂 . 肺高血圧症 . 敗血症 . 薬物誤飲 . 代謝異常症 . 腸重積症や絞扼性イレウスなど消化器疾患によるショック

III -2 : 不整脈 : 頻脈性不整脈 (上室頻拍, 心室頻拍) . WPW 症候群 . QT 延長症候群

IV : 中枢神経系

IV -1 : 意識障害 : 低血糖 . 髄膜炎 . 脳炎 . 脳症 . ショックに伴う脳血流低下 . 頭蓋内出血 . 腸重積症 . 絞扼性イレウス . 代謝異常症 . 内分泌 . 電解質 . 代謝疾患 . 迷走神経性失神 . 全身麻酔や鎮静の後 . 薬物誤飲 (企図的なものも含む) . 中毒 (一酸化炭素中毒など) . 虐待 .

IV -2 : 痙攣 : てんかん . 意識障害を伴うときは, 「IV -1 : 意識障害」の項を参照

V : 体表

V -1 : 出血斑 : 敗血症 . 血小板減少, 凝固異常 . 虐待

V -2 : 外傷痕 : 外傷 (虐待を含む)

V -3 : 周産期歴・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症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・低血糖の有無（低血糖がある場合は、脂肪酸代謝異常症も考慮）・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確認）

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機酸代謝異常症などの代謝疾患も考える）

4. 髄液検査

髄膜炎を疑う場合・ウイルス性髄膜炎や脳炎を疑う場合は髄液の検体でのウイルス PCR も考慮・代謝疾患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病原体の迅速検査：Flu A/B, RS, Rota, hMP, Ad, GAS, Myco 等

5-4. 抗体検査：百日咳・パレコウイルス等

5-5. ウイルス疾患や百日咳の診断のための LAMP 法または 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. 顔面・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（急性や陳旧性）の有無（虐待評価の一環として）

6-4. 上部消化管造影：胃食道逆流の評価

6-5. 頭部 CT・MRI：頭蓋内占拠病変の有無・出血の有無・脳幹の形態異常・気道の形態の評価・頭部外傷の有無（虐待評価の一環として）

6-6. 頸胸部 CT・MRI：気道の形態の評価・肋骨骨折の有無（3D-CT：虐待評価の一環として）

6-7. 心エコー：心奇形・心機能評価・肺高血圧症の有無

6-8. 腹部エコー：腹腔内出血の有無（外傷を疑う場合）・腸重積症・イレウスの有無・腸管粘膜腫脹の有無（劇症口タノ腸炎の鑑別）・臓器腫大・腸回転異常症等の有無

7. 生理検査

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・必要ならば Holter 心電図も考慮

8. その他の検査

8-1. タンデムマス・有機酸分析・アミノ酸分析：代謝疾患のスクリーニング

皮膚生検：ミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断（呼吸鎖酵素活性・酵素消費量測定・遺伝子診断）

8-2. 眼底検査：網膜出血の有無（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ー：無呼吸の評価（中樞性か閉塞性か）・睡眠に関連したイベントの評価

ALTEの問診・チェックリスト

乳幼児突発性危急事態(Apparent Life Threatening Event : ALTE;アルテ) 厚生労働省SIDS研究班 2012年度作成

カルテ保存用紙

*本チェックリストは救急現場でALTEの診断対応がより適切にされることを目的としております。是非御活用ください。

医療機関名()

担当医()

最終記入日 年 月 日

発症年月日時	年 月 日 時 分	異状発生数日前の様子	
診療日時	年 月 日 時 分	・風邪症状 ①なし ②あり()・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()・咳嗽 ①なし ②あり()	
年齢・性別	歳 ヶ月 男・女	・特定薬剤(心伝導系、脳活動に影響する)の使用 ①なし ②あり()	
異状発見時(発症時)の状況		直近1ヵ月間のワクチン歴	
呼吸の異常有(状況:)	無)	あり(同時接種 有 無) なし	
皮膚色の変化有(状況:)	無)	ありの場合、各々のワクチン名と接種日:	
筋緊張の異常有(状況:)	無)	(ワクチン名:) (接種日:)	
意識の変化有(状況:)	無)	(ワクチン名:) (接種日:)	
その他の状況:			
発見場所	①自宅 ②保育所 ③病院 ④その他()	出生体重・在胎週数	g 在胎 週 日
最初の発見者	①母 ②父 ③保育士 ④その他()	分娩中の異常	①なし ②あり()
異状発見時の時刻	時 分(24時間法)	第何子	第 子 (同胞 人)
最終健康確認時刻	時 分(24時間法)	栄養方法(現在)	①母乳 ②混合 ③ミルク ④普通食
異状発生時は睡眠中?	①はい ②いいえ	普段の睡眠中の着衣	①薄着 ②普通 ③厚着
発見時の添い寝	①なし ②あり	発育発達の遅れ	①なし ②あり()
異状発見時の体位	①仰向け ②うつ伏せ ③横向き	基礎疾患の有無	①なし ②あり()
最後に寝かせた時の体位	①仰向け ②うつ伏せ ③横向き	主な既往歴	()
普段の就寝時体位	①仰向け ②うつ伏せ ③その他()	原因不明のALTE歴の有無:	有 無
寝返りの有無	①仰向け寝からうつ伏せに自由に来る (はい いいえ) ②うつ伏せ寝から仰向けに自由に来る (はい いいえ) ③まだ寝返りは独りでは自由にできない (はい いいえ)	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)
異状発見から 病院到着までの時間	分	母親・父親の年齢	母親 歳 / 父親 歳
病院までの搬入手段	①救急車 ②自家用車 ③その他()	母親の仕事	①なし ②あり()
病院搬入時の状態		母親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
呼吸停止	①なし ②あり()	父親の喫煙	①なし ②あり(本/日)
心停止	①なし ②あり()	同胞のSIDS又はSIDS疑い、 原因不明のALTE(乳幼児 突発性危急事態)の有無	①なし ②あり(SIDS・SIDS疑・原因不明のALTE)
外表の外傷	①なし ②あり()	鑑別疾患のための臨床検査	
鼻出血	①なし ②あり()	1.血液 2.尿 3.髄液 4.その他()	
窒息させた物	①なし ②あり()	異常所見:	
その他の特記事項	()	5.単純X線 頭部 胸部 腹部 その他():異常所見()	
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)	6. CT/MRIの有無 頭部 胸部 腹部 その他():異常所見()	
気管内の血液	①なし ②あり(多量・微量)	7.脳波/ABRの有無:異常有() 無 8.眼底検査の有無:異常有 無	
胃内チューブ吸引物	①なし ②あり()	9.心電図(holter ECG)の有無:異常有() 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	10.心エコーの有無:異常有() 無	
		11.タンデムマス・有機酸分析・アミノ酸分析等の有無:異常有() 無	
		12.迅速診断キットの有無(Flu.A/B,RS,Rota,hMP,Ad,GAS,Myco) 陽性()	
		13.百日咳抗体() 14.その他の抗体検査()	
		15.GER検査の有無:異常有(程度:強 中 弱) 無	
		16.Head upright Tilt testの有無:異常有 無	
		17.睡眠ポリグラフの有無:異常有 無	
		18.その他の検査:	
		原因疾患判明の有無	①なし→特発性ALTE ②あり()
		特発性ALTEの後遺症の重症度	①軽度 ②中等度 ③重度 (④遠隔期死亡)
		予後	①完全回復 ②軽度(社会生活可) ③中等度(支援要) ④重度(自立不可) ⑤不明
		関係機関連絡の有無	①なし ②あり(児相、保健福祉、その他)

問診はより正確な診断のためにスタッフは誰でも聴取可能です。

ワクチン歴については、母子手帳をお持ちの場合、ワクチン名・ロット番号・接種年月日の転載をお願いいたします。

BRUE (brief resolved unexplained event) の取扱いについて

Brief resolved unexplained event (BRUE) とは、2016 年 5 月にアメリカ小児科学会 SUBCOMMITTEE ON APPARENT LIFE THREATENING EVENTS から提唱された概念である。BRUE は ALTE に代わる概念として、リスク因子に基づいて判断するための方法を提供し、低リスクと判断される児に対して推奨される対応を提供することを目的として提唱されたものである。

ALTE は life threatening と言いつつも多くの場合、それほど重症な原因が存在しないことが多い。BRUE はこのような背景から提唱された概念であるが、BRUE の提唱、低リスク群の選別ならびに低リスク群に推奨される対応が、日本の医療現場で適切か否かについては、さらなる検討が必要と考えられる。

BRUE の定義：(PEDIATRICS Volume 137, Number 5, May 2016:e20160590)

下記の 1 および 2 を満たすもの

1. 1 歳未満の乳児において以下の徴候のひとつ以上が突然に発症し、短時間で回復して来院時には症状が改善している：
 - ・チアノーゼまたは蒼白
 - ・呼吸休止、低呼吸、または不規則な呼吸
 - ・筋緊張の著明な変化（過緊張または低緊張）
 - ・反応レベルの変化
2. 適切な病歴確認と診察にても事態を説明し得る状況を何も認めない

BRUE の定義に当てはまる症例で下記の基準に適合する低リスク群には不必要な検査や入院を避けることが推奨されている。

低リスクと判断するための基準

- ・生後 60 日を越えている
- ・未熟性がない：在胎週数 32 週以上で出生、発症時の修正在胎が 45 週以上
- ・初めての発症である（過去に BRUE の既往がなく、家族性がない）
- ・持続時間が 1 分以内である
- ・専門家による心肺蘇生を必要としない
- ・懸念される病歴を認めない（虐待、突然死の家族歴、有害物質への暴露、など）
- ・診察上、懸念される所見がない（打撲痕、心雑音、臓器肥大、など）

〈諸外国における BRUE 取扱いの今後の動向により、本手引きは将来的に改訂される可能性があります〉

この「^{アルテ}ALTE 原因疾患検索手順の手引き」作成にあたり、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、日本新生児育成医学会、日本臨床救急医学会（五十音順）にご意見をいただきました。