

「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：1か月時心電図記録乳児の予後調査と突然死した乳児の網羅的遺伝学的解析に関する研究

研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）

研究要旨

【背景】乳児期 QT 延長症候群 (LQTS) の頻度と予後の報告についてはイタリアと日本の 2 報告のみであり、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に更に検討していく必要がある。【目的】厚労省研究班において 1 か月時の心電図記録により乳児の突然死予防が可能か検討すること。【対象と方法】乳児突然死予防に関して 2 回の厚生労働科学研究を行っている。Study 1; 乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究 (H22-難治-一般-032) (2010 年 6 月～2011 年 3 月)、Study 2; 本研究 {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} (2014 年 9 月～2016 年 2 月)。2 回の研究において、1) 参加乳児の保護者の SIDS に関する意識調査の差、2) 乳児期 LQTS の頻度および治療を要する high risk LQTS 乳児の頻度、3) 2 回の研究での 1 か月健診心電図記録による乳児突然死の減少予測を行った。【結果】2 回の厚生労働科学研究費による研究で計 10,325 名 (Study 1; 4319 名、Study 2; 6006 名)の乳児の 1 か月健診心電図記録を行った。検診後 1 年後のアンケート調査は現在も継続中である。Study 1 と Study 2 での 1 か月時での保護者の意識調査の比較を行った。SIDS に関係する意識調査については、うつぶせ寝が危険因子であること、母乳は防御因子であることに関して認識度が上昇していた。喫煙が危険因子であることは有意な変化がなかった。実際の行動として、仰向け寝の推進は更に上昇し、父親の喫煙の頻度は有意に低下していた。母親の喫煙の頻度には差がなかった。QT 延長症候群と診断された乳児総数は 10 名 (1 名/1033 名), うち治療を要する high risk LQTS 乳児は 5 名 (1 名/2065 名)であった。2 回の研究での生後 6 か月未満に発生した原因不明の突然死は 2 名であった。対 10 万人当たりでは 19.4 (2/10,325) であった。今後、本研究のアンケート調査を含むデータ収集が終了し、消防庁データの収集が終了し次第、最終的な検討を行う。【結論】1 か月健診時における LQTS 頻度は約 1000 人に 1 名、治療を要する high risk LQTS 乳児頻度は約 2000 名に 1 人であると考えられる。1 か月健診時の心電図記録は LQTS を中心とする遺伝性不整脈の早期診断、早期治療、突然死予防に役立つと考えられる。

A. 研究目的

現在の日本での SIDS (Sudden infant death syndrome) の発症頻度はおおそ出生 6000～7000 人に 1 人と推定され、生後 2～6 か月に多いことが知られている。約 20 年前に比べると 1/4 以下に減少しており^{1,2)}、平成 26 年には 146 名の報告になっている³⁾。その診断には剖検に

よる精査が必須である¹⁾ことから、乳児死亡の中には SIDS として報告されていない例が予測される。2012 年の総務省消防庁による Utstein data では 0 歳児の原因不明の予後不良の院外心停止 (脳機能カテゴリー 5: 死亡、脳死)⁴⁾は 560 例となっている。

SIDS 犠牲者からの molecular autopsy から

SIDS として死亡する乳児のうち、9.5%は LQTS の責任遺伝子を持っていることがわかって来た^{5,6)}。LQTS 患者から責任遺伝子が証明されるのは大体 60%程度と考えられている⁷⁾ ので、SIDS 犠牲者の 17%程度は LQTS による犠牲者である可能性が残されている。

乳児期 LQTS の頻度と予後の報告についてはイタリア⁸⁾と日本⁹⁾の 2 報告のみであり、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に、更に検討していく必要がある。SIDS として報告されている中に LQTS だけでなく、Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍による死亡が含まれていることも報告されている¹⁰⁾。LQTS 以外の遺伝性不整脈疾患における乳児期死亡頻度は不明であり検討が必要と考えられる。

本研究の目的は 1 か月健診時に心電図を記録することにより、LQTS を含む遺伝性不整脈を早期診断・早期治療を行い、乳児の突然死予防、ひいては次世代を担う子どもの健全育成と母子保健対策に資することにある。

B. 研究方法

1. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) での参加乳児の保護者の SIDS に関する意識調査の差に関する研究

厚生労働科学研究費により乳児突然死予防を目的とする 1 か月健診時心電図記録を下記の通り 2 回行った。

Study 1: 乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究 (H22-難治-一般-032) (2010 年 6 月～2011 年 3 月)^{9,11)}

Study 2: 本研究 {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} (2014 年 9 月～2016 年 2 月)

2 回の研究における参加乳児の保護者の SIDS に関する意識調査を行い、差を検討した (参考資料 1)。

2. 2 回の研究での乳児期 LQTS の頻度および

治療を要する high risk LQTS 乳児の頻度の研究

2 回の研究における乳児期 LQTS の頻度および治療を要する high risk LQTS 乳児の頻度を検討した。High risk LQTS の定義は表 1 の治療を要する基準に合致する例とした。

表 1 乳児期 QT 延長の経過観察と治療のアルゴリズム [1 か月健診時用]

1. 経過観察基準
(1) QTc < 0.45; フォロー中止
(2) 0.45 ≤ QTc < 0.46; 1～2 か月後に再検査
(3) QTc ≥ 0.46; 2～4 週後に再検査 (可能性が高い場合、2 週後)
2. 乳児期 QT 延長症候群の治療開始基準 (暫定基準)
(1) 症状が出現している
(2) 補正 QT 時間 (QTc 値) が 0.50 以上、又は持続的に延長する
(3) QT 延長があり、かつ家族歴がある
1) 乳児突然死症候群の家族歴がある
2) 症状が出現した QT 延長症候群の家族歴がある

3. 2 回の研究での 1 か月健診心電図記録による乳児突然死の減少予測に関する研究

2 回の研究での原因不明の死亡の頻度と消防庁発表の原因不明の死亡の頻度を比較し、1 か月健診心電図記録により乳児突然死の減少が可能か検討した (データ収集が終了し次第、検討を行う)。乳児の原因不明の突然死は生後 2～5 か月に多いことが知られているので¹²⁾、乳児期前半 (0-5 か月) の原因不明の突然死を対象とした。

3-1. 2 回の厚生労働科学研究 (Study 1 & 2) での突然死数

2 回の研究で原因不明の突然死数とした。

3-2. 消防庁データでの原因不明の院外心停止 (OHCA) 数

消防庁データは当該年度を 2 年経過した後発表される。現在 2017 年初頭であり、2014 年までのデータでの比較が可能と考えられる。2 回の厚生労働科学研究の実施年 (Study 1; 2010/6～2011/3、Study 2; 2014/9～2016/2) の消防庁データ (2010 年～2014 年) を用いる。消防庁データでは、原因が不明の場合心原性とされることが多い (personal communication)ことから、心原性の OHCA を原因不明の OHCA と

した。

OHCA の予後については、消防庁データの OHCA 後の脳機能カテゴリー (1: 機能良好、2: 中等度障害、3: 高度障害、4: 昏睡、5: 死亡、もしくは脳死)⁴⁾ に準拠した。

乳児期前半の死亡が乳児全体の死亡に占める割合は CDC のデータ¹²⁾から、88.1%とした。

4. 遺伝学的検査

遺伝学的検査は HaloPlex HS custom kit next generation sequencer を用い、Target genes には QT 延長症候群、Brugada 症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍を含む 52 種の遺伝子について行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行い、また各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行った。得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、「疫学研究に関する倫理指針」(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示

第 1 号)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守して行なった。

C. 研究結果

1.2 回の研究 (Study 1, Study 2) での参加乳児の保護者の SIDS に関する意識調査の差に関する研究

2 回の厚生労働科学研究費による研究で計 10,325 名 (Study 1; 4319 名、Study 2; 6006 名) の乳児の 1 か月健診心電図記録を行った。検診後 1 年後のアンケート調査 (参考資料 2) は現在も継続中である。Study 1 と Study 2 での 1 か月時での保護者の意識調査の比較を行った (表 2)。

SIDS に関係する因子については、うつぶせ寝が危険因子であること、母乳は防御因子であることに関して認識度が上昇していた。喫煙が危険因子であることは有意な変化がなかった。

実際の行動として、仰向け寝の推進は更に上昇し、父親の喫煙の頻度は有意に低下していた。母親の喫煙の頻度には差がなかった。

2. 2 回の研究での乳児期 LQTS の頻度および治療を要する high risk LQTS 乳児の頻度の研究

QT 延長症候群と診断された乳児総数は 10 名 (1 名/1033 名), うち治療を要する QT 延長症候群乳児数は 5 名 (1 名/2065 名)であった。治療を要した 5 名の乳児の遺伝学的検査を next generation sequencer で 52 種の遺伝子について解析したが、責任遺伝子変異を同定できたのは 1 名 (*KCNH2*; 3065 del T, L1021 fs+34X) のみであった。他 1 名に *KCNH2* 変異 (K897T, 2690A>C) を認めたが、一塩基多型と考えられた。

3. 2 回の研究での 1 か月健診心電図記録による乳児突然死の減少予測に関する研究

2 回の研究での生後 6 か月未満に発生した原因不明の突然死は 2 名であった。対 10 万人当たりでは 19.4 (2/10,325) であった。今後、本研究のアンケート調査を含むデータ収集が終了し、消防庁データの収集が終了し次第、最終的な検討を行う。

D. 考察

保護者の SIDS に関する意識調査結果において、うつぶせ寝が危険因子であることを認識している頻度は有意に増加していた。実際に仰向け寝のみの頻度も有意に上昇していた。母乳保育が防御因子であることの認識率も有意に上昇していたが、うつぶせ寝が危険因子であることは 89.1%が認識しているのに対し、母乳保育が防御因子であることは 55.2%の認識であり、さらに周知徹底する必要があると考えられた。

Study 2 における 1 か月健診時の喫煙率は、Study 1 より父親は有意に減少し、母親の頻度に差はなかった。本研究での 30 歳台 (30-39 歳) 父の喫煙率 37.2% (1215 名/3262 名) は日本の一般集団での 30 歳台の男性喫煙率 (平成 27 年国民健康・栄養調査結果) 41.9% (169 名/403 名)¹³⁾ との間に有意差はないが ($P=0.07$), 母親が妊娠中の父の喫煙率 (平成 22 年乳幼児身体

発育調査: 調査の結果 結果の概要) 26.6% (1006/3779)¹⁴⁾ より有意に高い ($P<0.001$)。一方、Study 2 での母親の 1 か月健診時喫煙率 1.8%は厚生労働省調査での妊娠中母親の喫煙率 5.0% より有意に低かった ($P<0.001$)¹⁴⁾。ただ、健康日本 21 (第二次) 目標項目と比較すると、さらに禁煙への努力を推進する必要があると考えられる¹⁵⁾。

本研究 (Study 2) において全国で 6006 名の 1 か月健診児の参加を得、6 名が QT 延長症候群と診断され、うち 3 名は著明な QT 延長を示すため治療介入を行った。2 回の厚生労働科学研究費 (Study 1 および Study 2) における乳児 LQTS の頻度は 1033 名に 1 名、うち治療を要する LQTS 乳児 (high risk LQTS 乳児) は 2065 名に 1 名であった。

High risk LQTS 例全例が乳児突然死に結びつく訳ではないが、High risk LQTS 例は QTc 値で 0.50 以上のかかなりの QT 延長を示しており、生命予後の改善に有効であると考えられた。QT 時間に関しては乳児期前半が最も長く、その後若干短縮し¹³⁾、思春期に再び延長してることが明らかになっている¹³⁾。思春期の LQTS の頻度も 1000 名に 1 人と報告された¹⁴⁾。乳児期 LQTS を示す頻度は 1000 名に 1 人として今後検討していく必要があると考えられる。

原因不明の乳児突然死は 2~5 か月時にピークを示し、2012 年米国 CDC のデータでは 6 か月未満が 88.1% と報告されている¹²⁾。6 か月未満の乳児の突然死頻度を、厚労省の 2 回の研究と消防庁発表の院外心停止データとの比較により行う予定である。今回の研究のアンケート調査が終了 (平成 29 年 3 月) し、消防庁データの入手ができ次第行う。

E. 結論

1 か月健診時における LQTS 頻度は約 1000 人に 1 名、治療を要する high risk LQTS 乳児頻度は約 2000 名に 1 人であると考えられる。1 か月健診時の心電図記録は LQTS を中心とする遺伝性不整脈の早期診断、早期治療、突然死予防に役立つと考えられる。

文献

1. 市川光太郎、戸莉創、加藤 稲子、中川聡、岩崎 志穂. SIDS 問診・チェックリストの改訂と記入要領の策定. 日本小児救急医学会雑誌, 2013;12(3):453-457.
 2. 乳幼児突然死症候群について. 厚生労働省 HP
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids.html> (2017.1.24 access)
 3. 日本子ども資料年鑑 2016. 日本子ども家庭総合研究所編集、KTC 中央出版、2016.2.6 発行.
 4. 総務省消防庁 救急救助の現況
https://www.fdma.go.jp/neuter/topics/kyukyuku_ujo_genkyo/h28/01_kyukyuku.pdf (2017.2.11 access)
 5. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al: Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 115: 361-367. 2007
 6. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al: Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 64:482-487. 2008
 7. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 115:2613-2620. 2007
 8. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-7.
 9. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(5):932-8.
 10. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol*. 33:461-70. 2012
 11. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr*, 2016 Sep 23. [Epub ahead of print].
 12. 2012 Period Linked Birth/Infant Death Public Use File.
https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHs/Dataset_Documentation/DVS/periodlinked/LinkPE12Guide.pdf. (2016.12.1 access)
 13. 厚生労働省 平成 27 年 国民健康・栄養調査結果の概要
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouushinka/kekagaiyou.pdf> (2017.2.11 access)
 14. 厚生労働省 乳幼児身体発育調査：調査の結果 結果の概要 (平成 22 年)
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/73-22-01.pdf> (2017.2.11 access)
 15. 厚生労働省 健康日本 21 (第二次) 分析評価事業
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/kenkounippon21/mokuhyou.html (2017.2.11 access)
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 1. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016;37: 2490-7.
 2. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**, 2016; 175(12):1921-6.
 2. 学会発表
[国際学会]
 1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M.

- | | |
|--|--|
| <p>ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13</p> <p>2. <u>Yoshinaga M.</u> Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15</p> <p>3. <u>Yoshinaga M.</u> ECG screening and Brugada syndrome. 7th Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm), Thessaloniki, Greek, 2017.2.5.</p> | <p>2. 実用新案登録 なし</p> <p>3. その他 なし</p> |
|--|--|

[国内学会]

1. 吉永正夫、牛ノ濱 大也、長嶋 正實、佐藤 誠一、畑 忠善、堀米 仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内 宣生、西原 栄起、市田 路子、大野聖子. 1 か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 6 日、東京
2. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会, 平成 28 年 7 月 17 日、札幌
3. 吉永正夫、小児遺伝性不整脈について. 第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、別府
4. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方、岩本真理. 1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

(参考資料1)

アンケート

お子様の名前： (男・女)

生年月日 平成 年 月 日

問1. 保護者の年齢を教えてください

お父さん () 歳、お母さん () 歳

問2. お子様の普段の睡眠中の体位を教えてください

1 () 仰向け寝 2 () うつぶせ寝 3 その他 ()

問3. 現在の栄養方法を教えてください

1 () 母乳栄養 2 () 人工栄養 3 () 混合栄養

問4. お父さんの喫煙習慣について教えてください。

1 () ない 2 () ある (本/日)

問5. 問4で“ある”と答えた方にお尋ねします。お父さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか

1 () しばしばある 2 () 時々ある 3 () ない

問6. お母さんの喫煙習慣について教えてください。

1 () ない 2 () ある (本/日)

問7. 問6で“ある”と答えた方にお尋ねします。お母さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか

1 () しばしばある 2 () 時々ある 3 () ない

問8. うつぶせ寝では仰向け寝より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか

1 () はい 2 () いいえ

問9. 母乳で育てると“乳児突然死症候群”の発生率が低いことを御存じですか

1 () はい 2 () いいえ

問10. 保護者が喫煙していると喫煙していない場合より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか

1 () はい 2 () いいえ

問11. “乳児突然死症候群”と診断されたお子様がいらっしゃいましたか

1 () はい 2 () いいえ

問12. QT延長症候群と診断されている親族の方がいますか

1 () はい 2 () いいえ 3 () わからない

問13. “はい”と答えられた方にお尋ねします。その方とお子様との関係を教えてください

(例えば、兄、姉、叔父、伯母、など) ()

(参考資料 2)

アンケート

お子様の名前； _____

お子様の誕生日； _____ 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

本アンケートの記載日； 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

問 1. お子様の現在の状態を教えてください

- () 健康である
() 何らかの病気で経過観察中または治療中である
差し支えなければ病名を教えてください ()
() 亡くなった
差し支えなければ病名を教えてください ()

問 2. お子様に“チアノーゼ”（口唇が紫色になること）が出現したことがありますか

- () はい () いいえ

問 3. 問 2 で“はい”と答えた方（チアノーゼが出現した方）にお尋ねします

- (1) 起きたのはいつですか； () 睡眠中、() おきている時
(2) いつ頃、何回くらい起きましたか； 生後() か月頃、() 回

問 4. お子様に“けいれん”が出現したことがありますか

- () はい () いいえ

問 5. 問 4 で“はい”と答えた方（けいれんが出現した方）にお尋ねします

- (1) 起きたのはいつですか； () 睡眠中、() おきている時
(2) いつ頃、何回くらい起きましたか； 生後() か月頃、() 回
(3) けいれん時、発熱がありましたか； () はい () いいえ

問 6. お子様は“心肺停止”を起こしたことがありますか

- () はい () いいえ

問 7. 問 6 で“はい”と答えた方（心肺停止を起こした方）にお尋ねします

- (1) 起きたのはいつですか； () 睡眠中、() おきている時
(2) いつ頃起きましたか； 生後() か月頃
(3) その後の経過はいかがでしたか； ()

問 8. お子様の 1 か月健診以後の睡眠中の体位を教えてください

- () 仰向け寝 () うつぶせ寝 () その他 ()

問 9. お子様の 1 か月健診以後の栄養方法を教えてください

- () 母乳栄養 () 人工栄養 () 混合栄養

問 10. 問 9 で“母乳栄養”または“混合栄養”と答えた方にお尋ねします

- 母乳はいつ頃まで続けましたか
() 生後() か月頃まで () 現在も続けている

問 11. お父さんの現在の喫煙習慣について教えてください

- () ない () ある () 本/日
禁煙中の場合；禁煙の開始時期 () 年 () 月頃)

問 12. お母さんの現在の喫煙習慣について教えてください

- () ない () ある () 本/日
禁煙中の場合；禁煙の開始時期 () 年 () 月頃)

御協力ありがとうございました