

「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 26 年度～28 年度 総合研究報告書

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： 戸莉 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）

研究要旨

我が国の乳児死亡原因の第三位を占める乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発症率軽減は、「健やか親子 21」の中でも取り上げられ、我が国が進める乳幼児の障害予防、健康の保持増進対策の最重要課題のひとつに位置付けられている。本研究事業は、複数領域専門家による科学的根拠に基づいた統合的研究を行うことにより、SIDS および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明、鑑別診断の確立、乳児の安全な睡眠環境の検討、有効な啓発方法の検討を目的としている。

本研究において実施してきた米国、豪州、欧州の乳児の寝かせ方に関する実態調査から、いずれの国でも SIDS を含む睡眠に関連する突然死発症予防を目的としたキャンペーンが実施されていた。特に米国においては SIDS 対策を目的とした **Back to Sleep campaign** から乳児の睡眠に関連する死亡を予防する **Safe to Sleep campaign** に変わってきていた。今後、日本においても睡眠の文化を考慮しつつ、SIDS に限らず睡眠中の乳児死亡全体を視野に入れた予防対策が必要と思われた。

SIDS を含む乳児突然死を予防するためには解剖により診断された症例についてそれぞれの発症状況を検討するなどによりリスク因子を解明し、予防対策を検討する必要があると思われた。そのため日本法医学会の協力を得て、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からの剖検情報についても検討した。乳幼児の突然死例の体位の検討からは生後 3 ヶ月を過ぎるとうつぶせで発見される症例が散見され、過去の疫学調査の再検討でも SIDS でうつぶせになりやすい傾向が認められた。今後、臨床医、法医、病理、警察などの協力を得て、問診・チェックリストを用いた症例登録システムの構築などにより睡眠環境の詳細な検討を行ってリスク因子を解明し、予防対策を考

慮していくことが必要と思われた。

SIDS の病態としては、覚醒反応等に関与するセロトニン系神経について、胎内ウイルス感染によりセロトニン神経系に異常が発生する可能性が示唆された。胎内因子、周産期因子については今後も検討が必要と思われた。

SIDS, ALTE の鑑別診断としては、タンデムマススクリーニングを用いた新生児スクリーニング導入の結果、乳児に突然死を発症する代謝疾患が早期に診断されている可能性が示唆された。次世代シーケンサーにより感染症および代謝性疾患等の検索を行うことで原因不明とされる症例の原因検索に有用であると思われた。遺伝性不整脈については1ヶ月健診時の心電図検査による早期発見の有効性を検討した。

SIDS の普及啓発方法については、妊娠中および出産後の情報提供は満足度はあるものの知識定借には不十分であると思われた。SIDS の知識獲得源はテレビ、インターネットに次いで母子手帳であった。妊娠中に SIDS の知識を得たことについては満足度が高かったことから、厚労省 SIDS 対策強化月間の HP を母子手帳に記載するなどの方法が有効ではないかと思われた。

ALTE に関しては平成 24 年度に定義が改定されたことから、小児科関連 10 学会にも協力を依頼し、「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」を作成した。全国の小児科および救急関連施設に配布し普及を計る予定である。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の検討が必要である。

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おり、リスク因子の解明、診断法、鑑別診断、予防対策などについては、病理、法医、警察、小児科、産科など各分野の専門家が協力して考察していく必要があると思われた。予防対策については国際的に SIDS を含めた睡眠に関連する乳児の突然死を対象とする方向に変わってきていることから、日本においても文化的背景を考慮した対策を検討していく必要がある。

## 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、翌年から厚生労働省が毎年 11 月を SIDS 防止強化月間としたこと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。米国、豪州、欧州での情報と日本における突然死症例の寝かせ方の調査から、今後の日本での SIDS 対策強化キャンペーンの方向性について検討する。

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 年度の同研究事業により「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：戸荻 創）、平成 24 年度の同研究事業により「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：戸荻 創）が公表された。これらにより SIDS の診断精度の向上が期待されている。これまでの SIDS 発症状況およびその他の乳児突

然死の発症数の推移、解剖実施率等についても検討する。

平成 25 年度研究では国際基準に合わせて ALTE 定義の改訂が行われた。臨床現場で必要な ALTE 診断の手引き作成について検討する。

SIDS の病態については動物モデルを用いてセロトニン神経系の発達、および周産期因子の検討を行う。診断法としては次世代シーケンサーを用いたより詳細な原因究明について検討し、さらには乳児に突然死をもたらす可能性のある代謝疾患や遺伝性不整脈の早期診断についても検討する。

SIDS リスク因子の解明については、日本法医学会、日本病理学会の協力を得て、解剖により診断された乳児突然死例から発症状況を把握しリスクを解明するような症例登録システムの構築について検討する。

また、有効な SIDS 普及啓発等についても検討を行う。

## B. 研究方法

### 1. 睡眠環境

乳児の安全な睡眠環境の検討については、米国、豪州、欧州において SIDS 予防対策キャンペーンの現状を調査した。

日本での突然死症例の調査として、国立感染症研究所におけるワクチン接種と突然死症例登録調査の結果から、2012. 11 から 2015. 8 にわが国で発生した乳児突然死例において普段の寝かせ方、異常が発生する前に寝かせたときの体位、異常を発見したときの体位について検討した。また厚労省 SIDS 対策強化月間の資料となった平成 9 年の疫学調査データを再検討した。

### 2. SIDS リスク因子の解明と予防対策

日本法医学会と日本病理学会に協力を依頼し、平成 24 年度に作成された「乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断ガイドライン (第 2 班)」の SIDS 問診・チェックリストを用いて、リスク因子の解明に役立てるための症例登録システムの構築について検討した。

解剖が実施された症例を対象とすることを考慮し、人口動態統計を用いて解剖の現状についても調査を行った。また乳児の解剖実施及びシステム構築に関する倫理的観点からも検討

した。

### 3. ALTE の診断手引き

平成 25 年度に ALTE の定義が徴候概念として新たに定義されたことから、ALTE の鑑別診断が重要となってくる。これまでの研究で ALTE 症例の原因について検討してきた結果を含めて、小児科関連 10 学会の意見も聞いたうえで、ALTE 症例の原因疾患の鑑別のため「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」を作成した。

2026 年に米国から提唱された BRUE の概念については、過去に検討した ALTE の症例を対象にその発症率について検討した。

### 4. SIDS の病態

剖検例を用いた病理組織学的研究の検索から最新の知見を調査し、突然死の素因と発症要因を分析し、素因的因子、年齢的因子、環境的因子の関連などについて検討した。

素因的因子のひとつである遺伝的因子については、SIDS 症例ではセロトニン発現に関わる遺伝子に長鎖遺伝子型の頻度が高いことが報告されている。SIDS 発症には遺伝子変異と神経伝達物質セロトニン系の異常が関与していることが報告されている。本研究においてはラット胎内ウイルス感染モデルを用いて、セロトニン系に異常を来す原因として妊胎内ウイルス感染とセロトニン神経異常の関連および感染時期の違いによるセロトニン受容体発現を比較することでセロトニン神経系の機能的な異常について検討した。

SIDS、ALTE と周産期因子の関連の検討のため、突然の胎児徐脈にて予後不良であった症例、胎児新生児死亡症例における周産期関連リスク因子を検討した。突然の胎児死亡、あるいは分娩時の徐脈後に胎児・新生児死亡や脳障害となった例について、臨床背景を調査した。

### 5. SIDS/ALTE の鑑別診断

鑑別診断のひとつである代謝疾患については、2014 年からタンデムマススクリーニングが新生児マススクリーニングに導入されたことから、急性脳症や SIDS/ALTE などの症状を発症した症例について、GC/MS 法と TMS 法による代謝解析を行い、代謝異常症と診断された例の年齢分布、臨床像について検討した。さらに

SIDS/ALTE で発症することの多い脂肪酸β酸化異常症の CPT-2 欠損症の発作予防対策について検討した。

次世代シーケンサーを用いた組織学的な鑑別診断法の確立を目的として、過去の胎児死亡や早期新生児期死亡の病理標本を用いて、および剖検時の代謝疾患検索 (Metabolic Autopsy) として、脂肪酸代謝疾患関連遺伝子の解析および感染症の関与について検討した。

さらに鑑別が必要な疾患として、乳児に突然死をおこす可能性があるとされている QT 延長症候群などの遺伝性不整脈疾患に対して、生後 1 ヶ月時の心電図健診の症例を積み重ね、早期診断および治療について検討した。

## 5. SIDS の普及啓発

SIDS の有効な啓発方法を検討するため、妊娠中の両親学級や出産後の退院指導時に両親を対象に行った SIDS 講義を行うことによる知識の獲得状況および一般的な SIDS 知識獲得源について、アンケート調査により解析した。

## C. 研究結果

### 1. 睡眠環境

米国では 1994 年におおむけに寝かせることを推奨する BTS (Back to Sleep) キャンペーンを開始した。その後、SIDS の発症率の減少が顕著でなくなってきたこと (これは一部にキャンペーンの指導が行き届かないことによると考えられる)、睡眠環境による事故死も少なからず発生していること、一部の死亡例では SIDS と事故死の区別が解剖にても困難であると考えられることから、2012 年に BTS キャンペーンに変わって、SIDS だけでなく睡眠中の乳児の突然死全体を考慮した STS (Safe to Sleep) キャンペーンが開始されたが、主として SIDS 対策を念頭においてのキャンペーンとして実施されていた。

豪州、ニュージーランド、欧州でも同様の傾向であり、SIDS と事故予防を含めた乳児の安全な睡眠環境が提唱されている。

2012 年 11 月から 2015 年 8 月までに突然死した乳児の体位の検討からは、おおむけに寝かせておおむけで発見される症例が最も多かったが、生後 3-4 か月以降ではおおむけに寝かせて発見時にうつぶせで発見される症例が

増加してきていた。特に寝返りがまだ不十分と思われる生後 3-5 ヶ月であおむけに寝かせてうつぶせで発見された症例が認められたことから、寝返りがまだ十分にできない時期は注意が必要と考えられた。

平成 9 年の疫学調査の再検討では SIDS 症例では健常児群に比較してうつぶせになりやすい傾向が認められた。解剖を実施した症例でも同様の傾向が認められたが、うつぶせで発見された症例で解剖が実施されていることが多かった。

### 2. SIDS リスク因子の解明と予防対策

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、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。

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。乳児の突然乳例の解剖実施率は徐々に増加傾向を示していたが、解剖が実施された症例で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。

### 3. ALTE の診断手引き

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。

### 4. SIDS の病態

乳児の突然死に関する素因的因子として脳病理学的研究の最新知見から、覚醒反応に関連する延髄 GABA 作動性神経細胞の異常、睡眠覚醒の調節に関与するオレキシンの減弱が低酸素負荷で起こりえること、延髄縫線のセロトニンニューロンが覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下に関与していること、などから SIDS の脳幹異常の意義付けが進んできていた。また脳幹呼吸調節機能だけでなく、心機能（心拍出、不整脈など）や低酸素調節が関与する報告もみられた。

覚醒反応等に関与すると考えられるセロトニン系神経の異常を来たす原因として、妊娠中のウイルス感染について検討した結果、ラットにおける胎内感染モデルを用いた解析から、胎生期のウイルス感染ではウイルス感染時期により、生後の脳セロトニン値、セロトニン受容体の発現にも影響を引き起こすことが示唆された。

突然死に関する周産期因子については、胎内死亡例、新生児死亡例、分娩時に突然の胎児徐脈となり出生後に脳障害を呈した症例の検討から、子宮内感染、常位胎盤早期剥離、母体の妊娠糖尿病、甲状腺機能低下などの因子が考えられ、特に子宮内感染は重要な因子と思われた。

## 5. SIDS/ALTE の鑑別診断

代謝疾患の鑑別については、2014 年に導入されたタンデムマス法による新生児マススクリーニングにより SIDS/ALTE 様症状を呈する代謝性疾患の発見が可能となった。SUDI/ALTE を呈した症例で 5.4% に代謝異常症が同定された。この他に確定できなかったものの疑わしい症例も存在した。タンデムマスが SIDS/ALTE 様疾患の発症予防に効果的であることが示唆された。

病理標本を用いた次世代シーケンサーによる解析で感染症の原因菌が同定できる可能性が示唆された。肺炎、敗血症、心内膜炎などの感染症が突然死の原因となることも考えられるため、乳児の突然死症例での原因検索に有用と思われた。また剖検時の標本から次世代シーケンサーを用いた検索により、代謝疾患関連遺伝子変異、心臓不整脈疾患関連変異を持つ症例が確認された。代謝疾患では乳児

期の突然死につながる可能性もあるためタンデムマスなどによる早期発見が期待される。また心臓不整脈疾患関連変異は健常な両親由来であったため、突然死との関連を検討していく必要がある。

遺伝性不整脈検出のため、生後 1 か月での心電図検査症例を蓄積した。6006 名の検討の結果、乳児期の QT 延長症候群の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を有する例は約 2000 人に 1 人であった。

## 6. SIDS の普及啓発

妊娠中の両親学級、出産後の退院指導で SIDS の知識普及のための講義を実施した。妊娠中に SIDS の啓発を実施したことについては、満足度が高く普及啓発の時期として問題ないと考えられた。講義回数を増やしても知識の定着に差は見られなかった。SIDS の一般的な情報源としてはテレビ、インターネットの他、母子手帳の回答が多かった。厚労省 SIDS 対策強化月間の HP に SIDS に関する情報が掲載されていることについては認知度が低かった。

## D. 考察

### 1. 睡眠環境

これまでに行ってきた米国、豪州、欧州の乳児の寝かせ方に関する実態調査から、いずれの国でも SIDS を含む睡眠に関連する突然死発症予防を目的としたキャンペーンが実施されていた。日本においても SIDS に限らず、広く睡眠中の事故をも視野に入れた予防対策が必要であると思われた。

### 2. SIDS リスク因子の解明と予防対策

SIDS 問診・チェックリストを用いた発症時の情報収集については、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。乳児の突然死に対する解剖実施率も上昇してきており、SIDS に限らず乳児突然死例全体に対して剖検時に SIDS 問診・チェックリストを利用して症例登録システムを構築し、発症時の状況を把握して、それぞれの事例からリスク因子が検討できる可能性があると考えられた。そのためには臨床医、法医、警察などのさらなる協力が必要と考えられる。

### 3. ALTE の診断手引き

本研究班にて作成した「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」は、全国の小児科および救急関連施設に配布することで普及啓発を計る。迅速な対応が必要な臨床現場で鑑別診断に少しでも有用であることが期待される。2016 年 5 月に米国から提唱された BRUE については、日本での現状を考慮し、今後どのように取り扱っていくかの検討が必要である。

### 4. 病態

SIDS 発症機序に関与すると考えられるセロトニン系は脳幹部機能、呼吸循環調節、覚醒反応調節などに関与すると考えられる。本研究においてもラットの実験から、胎内ウイルス感染により生後の脳セロトニン値、セロトニン受容体の発現にも影響を及ぼすことが示唆された。SIDS 病態解明には出生後の因子だけでなく、胎児期および周産期の因子も検討していく必要がある。

### 5. SIDS/ALTE の鑑別診断

SIDS/ALTE の鑑別疾患として主として代謝疾患、不整脈疾患が考えられる。代謝疾患に関してはタンデムマススクリーニングの普及により早期発見が可能となり、発症以前に対応が可能となることが期待される。代謝疾患における突然死の予防には診断後の細やかな管理が必要である。不整脈疾患については生後 1 ヶ月の心電図検査が有用であることが期待されるが、引き続き検討が必要である。病理標本、剖検組織を用いた検討からは次世代シーケンサーを用いて詳細な原因究明が可能であると思われた。解剖によっても原因不明とされる症例においてその原因究明に有効である可能性が考えられた。

### 6. 普及啓発

妊娠中に SIDS の知識を獲得することに対しては満足度が高かったが、知識の定着から考えると知識獲得源はテレビ、インターネット、母子手帳であった。母子手帳は妊娠が判明した場合、ほとんどの妊婦が手にするものであり、SIDS 知識の普及には、厚労省 SIDS 対策強化月間の HP を母子手帳に記載するなどの方法が有効ではないかと思われた。

### E. 結論

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おり、リスク因子の解明、診断法、鑑別診断、予防対策などについては、病理、法医、小児科、産科、警察など各分野の専門家が協力して考察していく必要がある。

SIDS リスク因子の解明、予防対策のためには診断基準に基づいて診断された SIDS 症例の登録システムを構築し、発症状況を解析していく必要がある。しかし、日本における乳児の突然死に対する解剖実施率は上昇してきているものの、解剖が実施されても原因不明の症例が増加してきている。このような状況から SIDS 症例に特定するのではなく、乳児の突然死全体を対象とした症例登録システム構築は、SIDS だけでなく睡眠中の事故や原因不明とされる症例についてもリスクの解明が可能となり、予防対策を考えるうえで有効ではないかと考えられ、突然死の発症数減少につながるものと考えられた。

また乳児突然死の症例数減少にはタンデムマススクリーニングや早期の心電図検査などにより疾患を早期発見することで発症が予防できる可能性が示唆された。乳児突然死症例の原因検索には次世代シーケンサーなどを用いた詳細な検討により、原因不明とされる症例が減少することも期待される。

「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」については、特に小児救急医療現場で有用であることが期待されるが、米国から提唱された BRUE の概念について今後も検討していくことが必要である。