

「乳幼児突然死症候群(SIDS)を含む睡眠中の乳幼児死亡を
予防するための効果的な施策に関する研究」

分担研究報告書

分担研究課題名：『乳児の突然死例を解剖できる制度の構築に関する研究』

研究分担者：平野慎也 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 新生児科
研究協力者：市川千宙 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 病理診断科
竹内真 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 病理診断科

研究要旨

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。乳幼児突然死症候群の剖検組織を保管し、死因究明および原因究明のために多様な検査をおこなうことは、乳幼児突然死症候群について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。しかし最近、乳幼児突然死例は、虐待による犯罪性を問題にされることが多く、司法解剖として扱われることが増加し、検体の利用に制限がある。また一方で突然死の場合は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をとまうのも事実である。

今回は、乳幼児突然死の症例を診断するにあたり、早期新生児死亡例の剖検がどの程度死因および病態解明につながるのか、乳幼児突然死の症例を診断にどの様に应用できるかを検討した。結果、全症例で死因につながる病態が明らかになり、約半数の症例でそれらの原因を解明することができた。その際に、全身解剖に加えて、細菌培養検査、尿検査、全身 X 線検査、遺伝子検査などの補助検査が診断の一助となった。Clinicopathological conference (CPC)を通じて、臨床情報と剖検診断を、臨床医と病理医で詳細に検討することが病態解明に重要で、乳児突然死症例にも应用できると考えられた。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群(SIDS)は「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義¹⁾され、突然死の症例を診断する際には解剖が重要な位置を占める。

そこで、突然死を含む、臨床診断がつかなかった原因不明の早期新生児死亡症例について、病理解剖(剖検)を施行することによりどの程度死因および病態が解明できるのか、乳幼児突然死を診断するにあたり、どのようなことが応用できるのかを検討した。

B. 研究方法

2001 年 1 月～2017 年 12 月までの 17 年間に、大阪母子医療センター病理診断科(以下当科)で剖検となった日齢 0~6 の早期新生児は 39 例あり、その内臨床的に死因不明の 22 例(男 11 例、女 11 例)を対象とした。

各症例の剖検記録と診療録から得た情報や所見を後方視的に、臨床病理学的に検討した。剖検記録とは、全例 Clinicopathological conference (CPC)を行った後に作成した報告書を指す。

当科では、剖検を行うにあたり、通常の解剖に加えて、全例に胎盤検査と全身 X 線検査を施行している。また必要に応じて、採取組織による細

菌およびウイルス培養、血液学的検査、尿や胆汁を用いた先天代謝異常検査、皮膚線維芽細胞培養による酵素活性検査、胎盤の染色体検査や凍結検体を用いた遺伝子検査などを施行している。

C. 研究結果

22 症例の内訳

症例は出生週数 22 週 6 日～41 週 3 日(中央値 28 週 2 日)であった。出生体重は 417～3306g(中央値 1707g)、そのうち 2500g 未満の低出生体重児は 17 人で、うち 1000g 未満の超低出生体重児は 9 人であった。各疾患の初発症状のあった時期は出生直後から 6 日(中央値 0 日)までで、死亡日は生後 0～6 日(中央値 1 日)であった。

病理診断について

病理診断の内訳は呼吸器疾患が最多で 8 例、消化器疾患は 5 例、心血管疾患は 4 例、感染症は 3 例、代謝性疾患は 2 例であった。SIDS と診断した症例はなかった。

呼吸器疾患の内訳は、超低出生体重児・肺の未熟性と考えられた症例が 3 例、肺低形成が 2 例、肺出血が 2 例、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)が 1 例であった。

超低出生体重児・肺の未熟性と考えられた症例は、出生週数は 22～23 週といずれも超早産で、1000g 未満の超低出生体重児であった。2 例が前期破水に加えて児の一部が腔内に先進したため、1 例が胎児心拍異常により緊急帝王切開で出生した。1 例は第一呼吸が確立せず死亡し、蘇生により呼吸が確立できた 2 例は、肺出血や遷延性肺高血圧症(persistent pulmonary hypertension of Newborn; PPHN)を併発して死亡したと考えた。

肺低形成の症例では、組織上、肺胞の分岐は正常であったが、肺/体重比=0.010～0.012であったため、肺低形成と診断した。2 例とも胎児期からの胸腹水があり胎児水腫を認め、その治療中に死亡した。1 例は組織上、小葉間隔壁などにリンパ管拡張を認め、先天性肺リンパ管拡張症(congenital pulmonary lymphangiectasis)と診断し、胎児水腫の原因と考えたが、1 例は原因の特定にいたらなかった。

肺出血の 2 例では肉眼ないし組織上で、肺

にびまん性の出血を認め、死因と考えた。1 例では動脈管瘤が認められ、肺出血との関連が疑われた。

PPHN の 1 例は、正期産で分娩異常もなかったが、出生直後より喘鳴があり、生後約 2 時間で心肺停止となった。組織上、末梢肺動脈の肥厚を認め PPHN と診断したが、PPHN の原因は特定できなかった。

消化器疾患の内訳は、肝出血 3 例、新生児壊死性腸炎 2 例であった。

肝出血のうち、2 例は出生週数が 24～26 週の超早産、超低出生体重児で、1 例は正期産で、Apgar score 1(1 分後)/2(5 分後)の新生児仮死であった。いずれも大量出血で、死因と考えた。

新生児壊死性腸炎で死亡した症例は、いずれも出生週数 24～26 週の超早産で、超低出生体重児であった。便培養の結果では、それぞれ *Bacillus sp.* と *Escherichia coli* の関与が示唆された。

心血管疾患の内訳は、急性心筋梗塞が 2 例、静脈管欠損症が 1 例、心内膜線維弾性症が 1 例であった。

心筋梗塞の領域は、1 例は左室全周、もう 1 例は側壁から後壁と広く、心筋障害による心不全が死因と考えられた。1 例は前下行枝に血栓を認め心筋梗塞の原因と考えられた。もう 1 例では肺梗塞も認めることから、静脈系の血栓が卵円孔を介して冠動脈に及んだ可能性を考えたが、血栓自体は確認できなかった。

静脈管欠損症では、重症胎児水腫を伴っており、それが死因と考えた。酸素飽和度の高い血液が卵円孔を介して左室へ流入せず、低酸素となったこと、門脈を介して肝臓に流入したことが胎児水腫の主な原因と考えられた。心内膜線維弾性症は、心内膜に弾性線維による線維性肥厚を認め診断し、それによる心不全が死因と考えた。

感染症の内訳は、パルボウイルス B19 感染症 1 例、細菌性肺炎(*Escherichia coli*)1 例、細菌性髄膜炎が 1 例であった。

パルボウイルス B19 感染症では、重症胎児水腫により、診断が確定する前に死亡した。胎児貧血を認め、剖検後に母体の血清でパルボウイルス B19 IgM が高値と判明した。胎盤

にて胎児赤芽球内の封入体が確認され、病的に感染を証明できた。

細菌性肺炎では、感染の局在は不明であったが、剖検をすることで、組織上肺胞内に Gram 陰性桿菌を認めたこと、肺組織擦過培養で大腸菌が同定されたことで確定でき、肺炎による呼吸不全が死因と考えられた。

細菌性髄膜炎は 21 trisomy の児であり、原因不明の脳全体に及ぶ大量出血と敗血症で死亡したが、組織上、脳幹部などに好中球と組織球浸潤と Gram 陽性桿菌と球菌が多数認められ、細菌性髄膜炎と診断した。

代謝性疾患の内訳は、1 例は複合カルボキシラーゼ合成酵素欠損症 (Holocarboxylase synthetase deficiency) で、マススクリーニング、尿中有機酸分析検査で疑われ、遺伝子検査で確定した。肺出血を併発して死亡した。もう 1 例は肝腫大があり、組織学的に肝臓のグリコーゲンおよび脂肪沈着を認め、先天性代謝異常を疑った。羊水培養による酵素活性を測定したが、診断確定できなかった。

突然死の経過をたどった症例について

突然死の経過を示した症例は 2 例で、いずれも肺出血で、呼吸器疾患であった。いずれも剖検を施行することで死因が確定できた。どの症例も満期産で、出生体重 2500g 以上、Apgar score も 1 分、5 分ともに 9 点以上と出生直後は全く問題なかったが、突然の心肺停止で、迅速な心肺蘇生を行ったにもかかわらず反応せず、死亡した。

補助検査について

通常剖検以外に表 1 に挙げたいずれかの補助検査が診断に有用であった症例は 6 例で、壊死性腸炎 2 例と細菌性肺炎には便、組織培養を、パルボウイルス B19 感染症には血清学的検査と胎盤検査を、静脈管欠損には全身 X 線撮影(造影剤使用)を、複合カルボキシラーゼ合成酵素欠損症は尿検査と遺伝子検査を併用することにより、診断の補助となった。

表 1 当科の病理解剖の補助検査

胎盤検査
全身 X 線検査
細菌培養検査 (組織培養)

ウイルス検査 (凍結標本)
染色体検査 (胎盤、皮膚など)
遺伝子検査 (組織凍結標本の保存)
血液、尿検査

D. 考察

大阪での新生児診療相互援助システム (NMCS) での、1980 年～2004 年までの 25 年間の死亡例にみられた疾患名は多い順に未熟児、仮死・分娩外傷、新生児呼吸窮迫症候群 (RDS)、急性肺疾患 (胎便吸引症候群、新生児遷延性肺高血圧症、気胸、肺出血、先天肺炎等を含む)、脳室内出血、先天奇形、先天性心疾患、消化器異常 (壊死性腸炎、消化管穿孔、消化管出血等を含む)、感染症 (髄膜炎、敗血症、周産期感染症等を含む)、染色体異常、動脈管開存症 (PDA)、腎不全、慢性肺疾患 (CLD)、播種性血管内凝固 (DIC)、多胎、高カリウム血症、胎児水腫であった。母集団や統計の規模、疾患の分類などに相違があり単純に比較できないが、呼吸器疾患が多く、ついで先天性心疾患、消化器疾患と続く傾向は類似していると考えられた。また、Beebe 等²⁾によると、生後 5 日まで元気で、それ以後に突然死した症例は先天性心疾患、感染症、SIDS が挙げられている。当科の症例では 2 例とも肺出血であるが、突然死の原因になりうる³⁾。肺出血は動脈管開存がリスクファクターと認識されてはいる⁴⁾が、原因については特定されていない³⁾。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の手引き¹⁾によると、SIDS は解剖診断が原則で、病歴・死亡状況調査とともに必須とされて、海外でも重要性が認識されている⁵⁾。しかし乳児の剖検率は 57-67%^{6),7)}との報告であり、当院の剖検率は同期間で 23% であり決して高くはない。剖検によって全ての症例に対して診断が可能であるというわけではない⁸⁾が、臨床的に SIDS と考えても、解剖によって死因が判明することが稀にある⁹⁾。また剖検を行うことで、臨床上わからなかった、診断確定や遺伝カウンセリングにつながる所見や情報が約 40% の症例で得られるという意見もある¹⁰⁾。今回の検討でも剖検を行うことで、全症例で死因につながる病態が明らかになり、約半数の症例でそれらの原因を解明することができた。逆に剖検をしなかつ

た場合、特に突然死の症例については、乳幼児突然死の分類指標で、既知の疾患による病死ではなく、b.分類不能の乳幼児突然死とされ、正確な死因・病態把握がなされなかった可能性が高い。また、乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き¹⁾にも、突然死の原因になる先天性代謝異常や感染の有無の確認のため、血液や尿、凍結組織などの採取が有用であると記載されており、今回の検討でも表1に挙げた補助検査が診断に有用であった。さらにCPCなど通して臨床医との詳細な検討が診断率の向上に寄与したと考える。

E. 結論

原因不明の早期新生児死亡でも、剖検をすることにより、全症例で死因につながる病変が明らかになり、約半数の症例でそれらの原因および背景疾患を解明することができた。

また補助検査が診断の一助となった。臨床情報と剖検診断を詳細に検討することが病態解明に有用で、乳児突然死症例にも応用できると考える。

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

1)原因不明の早期新生児死亡 24 剖検例の検討：第 37 回日本小児病理研究会学術集会 2017.9.16 福島

2)原因不明の早期新生児死亡 22 剖検例の検討：第 24 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会 2018.2.23 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

3. その他

参考文献

- 1) 中山雅弘、中川聡：乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の手引き 改訂第2版. 2006
- 2) Beebe SA, Britton JR, Britton HL, Neonatal mortality and length of newborn hospital stay. *Pediatrics*. 1996 Aug;98(2 Pt 1):231-5.
- 3) Masoumi H, Chadwick AE, Haas EA. Unclassified sudden infant death associated with pulmonary intra-alveolar hemosiderosis and hemorrhage. *J Forensic Leg Med*. 2007 Nov;14(8):471-4. Epub 2007 Mar 26.
- 4) Lewis MJ, McKeever PK, Ruddy GN. Patent ductus arteriosus as a natural cause of pulmonary hemorrhage in infants: a medicolegal dilemma. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004 Sep;25(3):200-4.
- 5) Erck Lambert AB, Parks SE, Camperlingo L. Death Scene Investigation and Autopsy Practices in Sudden Unexpected Infant Deaths. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:84-90.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.057. Epub 2016 Apr 22.
- 6) Brodlye M, Laing IA, Keeling JW, McKenzie KJ. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ*. 2002; 324(7340):761-763.
- 7) Kock KF, Vestergaard V, Hardt-Madsen M, Garne E. Declining autopsy rates in stillbirths and infant deaths: results from Funen County, Denmark, 1986-1996. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003; 13(6):403-407.
- 8) Delteil C, Tuchtan L, Torrents J. Pediatric medicolegal autopsy in France: A forensic histopathological Approach. *J Forensic Leg Med*. 2018 Jan;53:106-111. doi: 10.1016/j.jflm.2017.11.010. Epub 2017 Dec 5.
- 9) 有吉孝一,佐藤愼一,白根博文,他:乳幼児心肺停止例検討.日本SIDS学会雑誌 2004; 4: 59-67.
- 10) Șorop-Florea M, Ciurea RN, Ioana M. The importance of perinatal autopsy. Review of the literature and series of cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;5

8(2):323-337.