

令和元年度厚生労働科学研究補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

「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」

総括研究報告書

研究代表者 戸苅 創：金城学院・学院長、
名古屋市立西部医療センター-新生児先端医療センター・センター長

研究要旨

乳幼児突然死症候群 (Sudden Infant Death Syndrome) は年齢的因子、環境因子、病的因子が関与して発症すると考えられている。本研究においては SIDS の脳神経病理学的研究、乳児の突然死の発症状況に関する研究、おしゃぶりの使用に関する検討、リスク因子に関する疫学的研究、Sudden Unexpected Postnatal Collapse (SUPC)の病態解明、法医学的および病理学的に解剖された症例の登録システムについての研究、などの研究から睡眠中の乳児の突然死の実態を調査し、その予防対策について検討を行った。

乳児の突然死症例の検討から睡眠環境におけるリスク因子、疫学的リスク因子、先天的因子などの関与を考慮して、検討していく必要がある。各国において予防対策キャンペーンが行われており、今回の検討から主要なリスク因子としては同様の傾向があると思われた。しかし、各国の持つ社会文化、出産文化、育児文化が大きく関与することから、いくつかを我が国のキャンペーンに適用する場合には、多くの文化社会的背景を考慮した上で、関係する各種組織の協力を得て、さらには行政的な判断も考慮して展開するべきと考える。

今回の調査研究で明らかになった各国のキャンペーン内容と研究成果をもとに、我が国の文化的背景を勘案した上で、実施するに値するものについて検討した。

研究分担者氏名・所属研究機関名・職名

長・小児科部長

戸苅 創：金城学院・学院長、名古屋市立西部
医療センター-新生児先端医療センター・センター長

高嶋幸男：国際医療福祉大学小児神経学・教授
加藤稲子：三重大学周産期新生児発達医学・教授

中川 聡：国立成育医療研究センター-集中治療科・
医長

成田正明：三重大学発生再生医学・教授

大澤資樹：東海大学法医学・教授

柳井広之：岡山大学病院病理学・教授

平野慎也：大阪母子医療センター-新生児科・副部長

加藤則子：十文字学園女子大学人間生活学部・
教授

長村敏生：京都第二赤十字病院・小児科・副院

A. 研究目的

SIDS: Sudden Infant Death Syndrome (乳幼児突然死症候群)は、何らかの病的因子を持った児において、出生後、一定の月齢の睡眠中に無呼吸や呼吸抑制が生じた折、本来は自然に覚醒反応などの防御機能が働いて回復するが、これらの児では覚醒反応が働かず、そのまま死に至る「疾病」と考えられている。一方、病的因子を持たない正常の児においても外因性要因（ベッドと柵での挟み込み、重い寝具による圧迫、等）が強度であれば窒息による事故死（Accidental Suffocation）が存在し、原則的には法医（一部病理）解剖によって区別される。解剖がなされないか、解剖によっても区別でき

ない場合は「不明 Unknown」に分類される。最近、世界的にも、これら SIDS と Accidental Suffocation と Unknown の全てをまとめて「予期せぬ乳幼児の突然死 SUID: Sudden Unexpected Infant Death」と呼び、SIDS だけでなく Suffocation を含めて SUID 全体の予防が必要とされるようになった。我が国にあっては、未だ、SIDS と Suffocation の異同が問題となることが多く、SIDS の疾患概念をより明確に啓発するとともに、我が国独自の SUID 予防キャンペーンを展開していく必要がある。

本研究においては SIDS の脳神経病理学的研究、乳児の突然死の発症状況に関する研究、乳児突然死のリスク因子に関する疫学的研究、Sudden Unexpected Postnatal Collapse (SUPC) の病態解明、法医学的および病理学的に解剖された症例の登録システムについての研究、などの研究から睡眠中の乳児の突然死の実態を調査し、その予防対策について検討を行う。

B. 研究方法

(戸蒔 創) 諸外国の SIDS 予防キャンペーンで推奨されているおしゃぶりの予防効果について文献的に検討した。

(高嶋幸男) 乳幼児の突然死の機序について、ヒトの神経病理とモデル動物による研究調査のため、剖検例を用いた脳病理学的研究の知見をまとめると共に、新知見を調査し、突然死の素因と発生要因を分析し、予防策について調査を行った。

(加藤稲子) 乳児の睡眠環境については健康乳児の睡眠環境を調査するとともに法医学施設において経験された乳児突然死症例の発症状況について調査を実施した。

(中川 聡) SUPC は満期で出生し、特に疾患が疑われていない一見健康に見える新生児に発生する突然の心停止で、結果的に死亡するか重篤な後遺症を残す病態であるが、まだ熟知されていない概念であると考えられる。この概念に対しての文献的検索から現時点の概要をまとめた。

(成田正明) SIDS の遺伝的因子、先天的因子

に関する研究として、先天的因子を持つ動物モデルを作成し、先天的因子が SIDS の発症にどのように関連するかについて検討した。

(大澤資樹) 法医学的領域での乳児突然死例について、SIDS 問診・チェックリストを用いてその実態について調査した。

(柳井広之) 病理学的領域における乳児突然死については日本病理学会のデータベースから SIDS 症例における病理解剖の現場と問題点について検討した。

(平野慎也) SIDS 診断においては解剖による病理所見が必須であるが、早期新生児死亡の剖検データをもとに、剖検がどの程度死因および病態解明に繋がるのか、乳児死亡例の診断に応用できるかどうか、乳児の突然死を解剖できる制度の構築状況について調査を行った。

(加藤則子) 平成 9 年度に実施された SIDS 患者対照研究データをもとに SIDS 児における首のすわり、寝返りの時期などの特徴を検討した。

(長村敏生) 小児救急領域において登録された突然死症例についてその実態を調査した。

C. 研究結果

(戸蒔 創) おしゃぶりの使用についてはこれまで論文に登場した約 20 編ありその全ての報告が、SIDS 発症の予防効果を明確に示すものであった。その特徴は、おしゃぶりが、どのような理由で SIDS 発症を防いだのかについては不明としているが、減少した事実は、かつて無いほどに明確となりつつあるため、多くの国で、キャンペーンに取り入れることとなっている。Pacifier おしゃぶりの使用で SIDS 発症予防効果の原因について、現時点で明確に説明できる研究者は居ない。しかし、想定することは可能であり、ここでは、これまでの世界の報告から事実を抽出して述べておく。これらの状況が全て説明出来た時、SIDS 発症予防効果の原因が判明するものと考えている。

(1) Pacifier おしゃぶりを使用している時

は鼻呼吸だけとなるが、口を開けて呼吸している児でも鼻呼吸をしていることもある。

(2) Pacifier おしゃぶりが口から落ちて、SIDS 予防効果が認められるので拾って元に戻さなくても良いとされている。

(3) Pacifier おしゃぶりが口から落ちて再度使用する場合には、清潔な環境を保つようにすることが必要である。

(4) Pacifier おしゃぶりをくわえたまま眠ってしまってもそのままにしてよいとされる。

(5) Pacifier おしゃぶりに比べ、空の哺乳瓶では空気を飲み込むため、推奨されない。

(6) 諸外国には(特にイギリス、アメリカ) Pacifier Tree (おしゃぶりの木といって大量のおしゃぶりが木にぶらさがっている) が多くの公園にあり、3歳以上になっても離脱が出来ない子供を親が連れて行き、Pacifier おしゃぶりをぶら下げて「別れる儀式」をする習慣がある。(それほどに Pacifier おしゃぶりは汎用されている)

(高嶋幸男) SIDS の発生病態に関しては、genetic pathology の研究が多いことが判明した。突然死関連遺伝子異常に関しては、モデル動物等による突然死機序の研究が進むと考えられた。SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) はてんかん患者の 8 - 17% みられ、sodium channel の異常に関する報告が続いている。sodium channel variants は long QT を含む心伝達状態と関連しており、脳心遺伝子として注意する必要がある。SUDEP では、MRI 画像で小脳皮質、中心灰白質、左後側・内側視床、左海馬、両側後側帯状回の容量減少があるといい、病理学的にも検討する必要があると思われた。動物モデル実験による検討では、ヒト中脳背側縫線核で強く発現する stress peptide pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) とその受容体 PAC1 が新生児期の低酸素ストレスに反応して、SIDS 発生に関与することが KO マウスを使って明らかにされていた。Pet1 neuron は新生児心肺機能の調整をしており、SIDS に関連するセロトニン作動性異常に有益な働きをしていることが報告されている。たばこ喫煙はマウス脳幹、線条体のエンドカナビノイド系の発達を障害し、突然死の原因となることが示唆される。

(加藤稲子)健康乳児の睡眠環境調査からは大人用寝具と一緒に寝かす割合が乳児の月齢が進むとともに増加していた。法医学施設を対象とした調査では月齢 1 ヶ月が最も多かった。睡眠環境としては大人用布団で寝かせていて突然死を発症した症例の割合が高かった。乳児突然死のリスク因子と考えられている頭部が寝具などで覆われた状態は約三分の一の症例で認められた。

(中川 聡) SUPC については、発生する期間は生後 7 日以内とされるが、その多くは出生 24 時間以内に発生していた。頻度は、報告によって異なるが、10 万出生分の 2.6 から 133 と幅が広い。約半数は死亡、残りの半数が重篤な後遺症を有して生存していたが、死亡症例では、剖検によって起因疾患が見いだされることが全体の 3 分の 1 から半数であるとされていた。現時点でリスク因子としてあげられているのが、母児同室と skin-to-skin care (カンガルーケア) であった。予防策としてはカンガルーケアの際の気道の確保、注意深い観察、モニタリングが挙げられている。

(成田正明) 動物モデルを用いた研究からは、先天性ウイルス感染モデル群 (poly I:C 投与群) から産まれた仔では、橋・延髄での遺伝子発現変動、特に膜貫通型シグナル受容体の遺伝子グループに変動が認められ、先天的因子の関与も示唆された。

(大澤資樹) 法医学領域における多施設共同研究から、睡眠に関連する乳児突然死例計 259 例 (男児 145 例、女児 114 例) について検討した。月齢は生後 1 ヶ月が、45 例 (18%) と最も多かった。人口動態調査数を対照として、リスク因子を検討した結果、低体重出生児と早産は、正常体重児と満期産に対して 2 倍程度の増強因子となった。異常発見時の添い寝は 62% で、体位は仰向け 52%、うつ伏せ 40%、横臥位 7% であった。

(柳井広之) 病理学的検討では、日本病理学会のデータベースに SIDS として登録されている症例数は本邦の SIDS 症例の約 9% であった。

SIDS が病理解剖される症例数には地域差，施設差があり，都道府県別では SIDS の病理解剖例が全くない県もあったが、同一都道府県内でも実施施設は限られていた。病理解剖で SIDS と診断された症例の中には中枢神経系の検索が行われていない症例が半数程度認められたが、遺族の承諾等の問題から中枢神経系の検索が行えない可能性が示唆された。SIDS 問診・チェックリストは SIDS 解剖実施施設の約半数で使用経験があった。

(平野慎也)大阪母子医療センターでの早期新生児死亡例の剖検システムでは、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。臨床・病理カンファレンスを通じて、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あると思われた。

(加藤則子)平成 9 年度の SIDS 患者対照研究データを用いた解析からは、死亡児で首すわり 2 カ月、寝返り 3 カ月等、発達の早い集団がみられることがわかり、首すわりの早さと寝返りの早さが相互に関連していた。あおむけ寝の死亡児の場合 3 カ月と早い時期で寝返りをしていたものが多く、SIDS リスクが示唆された。

(長村敏生)小児救急領域における突然死例の調査からは、小児救急領域における突然死の半数近くが 0 歳児、約三分の二が 3 歳未満であった。3 歳未満の症例の死亡原因としては、3 歳以上と比較して、原因不明、SIDS 疑い、窒息、虐待の割合が高かった。

D. 考察

(戸苅 創)我が国でもおしゃぶりの使用に関して何らかのメッセージを出す時がきたら、以下のような慎重な説明を付することになる。

(1) 生後 2 ヶ月以降、母乳保育が出来るようになったら、お昼寝や夜間の就寝時に、泣いて困ったときにはおしゃぶりをを使うのも良いでしょう。

(2) おしゃぶりの使用は決して強制するも

のではありません。あくまで泣いてなかなか寝つかない時に使って下さい。

(3) おしゃぶりが眠っている間に口から落ちて再挿入をしないでください。

(4) 付帯している紐は絞扼の危険があるため首にかけないようにしましょう。

(5) おしゃぶりの使用は生後 2 ヶ月から生後 6 ヶ月頃まで、1 歳頃までとしましょう。それ以降の使用は歯科発達学の観点から好ましくないとされています。

おしゃぶりの推奨も含め、現在世界で展開されている SIDS/SUID 予防キャンペーンの項目のうち、いくつかを我が国のキャンペーンに適用する場合には、多くの文化社会的背景を考慮した上で、関係する各種組織の協力を得て、さらには行政的な判断も考慮して展開するべきと考える。我が国の文化的背景を勘案した上で、実施するに値するものを以下のように検討した。

SIDS/SUID 予防のため、以下のことに注意して下さい。

(1) 1 歳になるまでは、お昼でも夜でも、寝かせるときは仰向けにしましょう。

(2) できるだけ母乳で育てましょう。

(3) たばこをやめましょう。

(4) 生後 2 ヶ月以降で、母乳保育が出来るようになったら、泣いて寝ないときにはおしゃぶりの使用を考えてよいでしょう。

(5) 赤ちゃんの周りに、枕、ぬいぐるみ、おもちゃ、などを置かないようにしましょう。

(6) 添い寝の時は、お母さんの過労、薬、飲酒などでの熟睡に気をつけましょう。

(7) 添い寝授乳(添い寝をしながらの授乳)はやめましょう。

Pacifier おしゃぶりの SIDS 予防理由について、実験の構築は困難にて、今回はあくまで科学的な検証を試みた。

(高嶋幸男) SIDS の発生病態に関しては、genetic pathology の研究が多かった。

SUDEP の突然死の機序解明の研究では sodium channel の異常に関する報告が続いていた。

動物モデル実験による病態解明では酸化ストレスの影響、喫煙の影響、セロトニン作動性異常、GABA シグナルが未熟などの関連が報告された。

(加藤稲子)埼玉県において実施したアンケートによる睡眠環境調査では、生後間もない脆弱性が高いと考えられる時期には乳児用寝具に寝かせる頻度が高く、月齢が進むにつれて添い寝が増加していた。これはこれまでに調査した福岡、三重での調査結果と同様の傾向であった。

全国の法医関連施設を対象に1歳未満の乳児突然死症例における睡眠環境の調査を行った。生後1-2ヶ月の乳児が大人用寝具で寝かされていることから、添い寝の増加や頭部が覆われた状態などの原因となる可能性があり、日本の睡眠文化も考慮して睡眠環境を検討していく必要がある。

(中川 聡) Sudden unexpected postnatal collapse は、我が国では、まだ十分に心としていない概念である。死亡症例は新生児の SUDI として判断され、蘇生に反応した生存例は、ALTE 認識されることも多い。我が国でも、この実態を明確にする必要がある。

(成田正明) SIDS 発症を考える上で「先天的」な危険因子も軽視できないと思われた。先天的なウイルス感染状態を有する状態では、生後の細菌感染に脆弱であることが示唆されることから、SIDS 予防の方策の一つとして、特に妊娠中にウイルス感染があったことが明らかな場合は、生後の児への一層の監視が望ましい可能性がある。

(大澤資樹) 法医剖検例における睡眠中の乳幼児急死例に対して、リスク因子の解析を行った。10代の母親、下位の出生順位等が、特にリスクが高いと結論でき、発見時の睡眠体位等のデータも得られた。今回の調査結果を踏まえて、予防を含めた対策を練ることや、成育基本法が施行されているので、チャイルド・デス・レビューの活動に生かされることを期待する。

(柳井広之) SIDS の定義が適切に運用されることが、SIDS の診断、研究の上で不可欠である。しかし、SIDS の病理解剖には検索範囲、病理医の経験に限界があり、理想的に解剖を行うことが困難である。病理解剖にあたって執刀前に病理医をサポートできる体制の構築、解剖後の多職種によるチャイルドデスレビューによ

る議論を通して経験不足をカバーする体制の構築が望まれる。

(平野慎也) 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った。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。

乳幼児の突然死例は、虐待死の関連からも、死因は究明されなければならない。乳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。しかし虐待死との関連から司法解剖が増えつつある現状、また突然死の場合は死亡状況や近親者の心情から、簡単に承諾をとることに困難をとまうのも事実である。我が国でも死因究明の重要性からも、また子どもの予防できる死を減らす目的から、成育基本法に基づくチャイルドデスレビューの活動の一環として乳児の突然死例の解剖制度が組み入れられることを期待したい。

(加藤則子) SIDS 児にうつぶせ寝が多いことから、あおむけ寝を推奨すべきことに疑いはないが、死亡児で首すわり2カ月、寝返り3カ月等、発達の早い児がみられることがわかり、首すわりの早さと寝返りの早さが相互に関連していた。あおむけ寝の死亡児の場合3カ月と早い時期で寝返りをしていたものが多く、SIDS リスクが示唆された。思い出しバイアスとの関連や、保健指導のあり方の議論に関しては、より詳細な検討が必要となる。

(長村敏生) 小児救急領域において死因の分類を問わず突然死したものを対象に検討した結果、年少児の突然死は不詳死が多く、死後CT、異状死の届出、法医解剖実施率は高いものの、不詳死20例の解剖所見は全例で臨床医に情報提供されておらず、年少児突然死症例の予後改善のためには、多職種による地域における child death review の体制整備が不可欠と思われた。

E. 結論

乳児の突然死症例の検討から睡眠環境におけるリスク因子、疫学的リスク因子、先天的因

子などの関与を考慮して、検討していく必要がある。各国において予防対策キャンペーンが行われており、今回の検討から主要なリスク因子としては同様の傾向があると思われた。しかし、各国の持つ社会文化、出産文化、育児文化が大きく関与することから、いくつかを我が国のキャンペーンに適用する場合には、多くの文化社会的背景を考慮した上で、関係する各種組織の協力を得て、さらには行政的な判断も考慮して展開するべきと考える。

今回の調査研究で明らかになった各国のキャンペーン内容と研究成果から、我が国の文化的背景を勘案した上で、実施するに値するものを以下のように検討した。

SIDS/SUID 予防のため、以下のことに注意して下さい。

- (1) 1歳になるまでは、お昼でも夜でも、寝かせるときは仰向けにしましょう。
- (2) できるだけ母乳で育てましょう。
- (3) たばこをやめましょう。
- (4) 生後2ヶ月以降で、母乳保育が出来るようになったら、泣いて寝ないときにはおしゃぶりの使用を考えてよいでしょう。
- (5) 赤ちゃんの周りに、枕、ぬいぐるみ、おもちゃ、などを置かないようにしましょう。
- (6) 添い寝の時は、お母さんの過労、薬、飲酒などでの熟睡に気をつけましょう。
- (7) 添い寝授乳(添い寝をしながらの授乳)はやめましょう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田代峻一、高嶋美和、岩田幸子、森田正治、高嶋 幸男:周産期脳障害の早期頭部画像所見による後障害予測とリハビリテーションの検討. 理学療法科学 34(1): 125-129, 2019
- 2) Matsufuji M, Takeshita E, Nakashima M, Watanabe Y, Fukui K, Hanai T, Ishibashi H, Takashima S :Sodium phenylbutyrate improved the clinical state in an adult patient with Arginase 1 deficiency. Brain Dev. 2019 Oct 8. pii: S0387-7604(19)30128

3) Osawa M, Nagao R, Kakimoto Y, Kakiuchi Y, Satoh F. Sudden Infant Death After Vaccination: Survey of Forensic Autopsy Files. Am J Forensic Med Pathol. 40(3);232-237, 2019.

4) 中川 聡 . Apparent life-threatening events (ALTE) と brief resolved unexplained events (BRUE) .小児内科 2019;51 (増刊):85-88.

2. 学会発表

- 1) 佐々木哲也、藤石咲子、高嶋幸男:自閉症スペクトラム障害における特性と協調運動能力との関連性について、第6回日本小児理学療法学会、福岡、11.16、2019。
- 2) 高嶋幸男:胎児・新生児低酸素性虚血性脳障害の脳病理と脳画像の進歩。「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの実用化に向けた臨床的研究」班会議、講演、東京、10.28、2019.
- 3) 大澤資樹. 法医解剖データからの乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリスト記入。第23回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会、2017年2月、津市。
- 4) 大澤資樹、垣本由布、垣内康宏、坪井秋男、佐藤文子。剖検からみた予防接種後の乳幼児突然死例。第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会、2018年2月、京都市。
- 5) 大澤資樹、長尾涼子、垣本由布、垣内康宏、坪井秋男、松島裕、瀬戸良久。予防接種後の乳幼児突然死:因果関係と偶然性。第1回日本法医学病理学会学術全国集会、2018年9月、高松市。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし