

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

**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**

総括・分担研究報告書

平成 29 (2017) 3 月
研究代表者 加藤稲子

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

総括・分担研究報告書

I. 総括研究報告書

加藤稲子（三重大学大学院医学系研究科） 1

II. 分担研究報告書

1. 米国における SIDS 予防に関する普及啓発体制の実態調査 11

戸苺 創（金城学院・名古屋市立西部医療センター）

2. 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 16

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病院集中治療科）

加藤稲子（三重大学大学院医学系研究科）

3. 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？ 22

中川 聡（国立成育医療研究センター病院 集中治療科）

4. 乳幼児突然死症候群(SIDS)の発生機序と予防に関する

神経病理学的調査研究 24

高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院、柳川療育センター）

5. SIDS 発症の遺伝的因子、先天的因子について 28

成田正明（三重大学大学院医学系研究科）

6. SIDS および ALTE に関連した周産期因子の研究	・ ・ ・ ・ ・ 33
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）	
7. 法医学分野における解剖により診断された SIDS 症例 登録システムの構築	・ ・ ・ ・ ・ 37
大澤 資樹（東海大学医学部）	
8. 病理解剖が行われた乳幼児突然死症候群の実態調査と 登録システム構築に関する研究	・ ・ ・ ・ ・ 40
柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）	
9. 全国 SIDS 患者対照研究データ再解析による寝かせ方及び寝返りが SIDS 発症に及ぼす影響に関する研究	・ ・ ・ ・ ・ 41
加藤則子（十文字学園女子大学 人間生活学部）	
10. 乳幼児突然死症候群（SIDS）・乳児蘇生法の望ましい普及啓発に ついての研究—複数回講義の効果—	・ ・ ・ ・ ・ 49
岩崎志穂(横浜市立大学附属市民総合医療センター)	
11. 人口動態統計データを用いた乳児突然死症例の検討	・ ・ ・ ・ ・ 57
加藤稲子（三重大学医学系研究科周産期発達障害予防学講座）	
12. 乳児の突然死例を解剖できる制度の構築についての倫理的検討	・ ・ 60
平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）	
13. 大阪府立母子保健総合医療センターにおける突然死解剖症例の 病理学的検討	・ ・ ・ ・ ・ 64
中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）	
14. 乳幼児の突然死に対する網羅的遺伝子解析	・ ・ ・ ・ ・ 74
山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）	

15. SIDS 背景因子としての代謝異常症の関わりに関する研究： タンデムマス・スクリーニングによる乳幼児突然死の予防に関する研究 －CPT-2 欠損症症例の検討－	77
山口清次（島根大学医学部小児科）	
16. 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	83
吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	91
IV. 研究成果の刊行物・別冊	95

「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 総括研究報告書

- 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： 戸苅 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）
研究協力者： 上田理誉（国立精神・神経研究センター小児神経科）
野村 理（東京都立小児総合医療センター救急診療科）
大河原剛（三重大学大学院医学系研究科 講師）
柳原格（大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門）
名倉由起子（大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門）
松岡圭子（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）
竹内 真（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）
山田健治（島根大学医学部小児科助教）
坊 亮輔（神戸大学医学部小児科大学院生）

研究要旨

米国の Safe to Sleep (STS) campaign の内容について詳細な調査を行った。STS キャンペーンでは睡眠に関連した乳児の死亡、原因不明の死亡も対象としており、形は STS として睡眠関連死のすべてを予防するとしているが、聞き取りによる実態調査の結果、SIDS 発症予防を最大の目的としている点はこれまでの Back to Sleep (BTS) キャンペーンと同様であった。

ALTE に関しては平成 24 年度に定義が改定されたことから、鑑別診断の手引きの作成を行ってきたが、今年度は小児科関連 10 学会からの意見をもとに修正し「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」として最終版を作成した。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を検討するため、本研究班のこれまでの ALTE データから BRUE に相当する症例の割合と検査、治療等の必要性についても検討した。

SIDS の病態としては文献的には動物モデルにおいてセロトニン神経系と覚醒反応遅延、呼吸反応低下の関連が報告されている。本研究においてはラットの胎内ウイルス感染モデルでセロトニン受容体の変化を認め、胎内ウイルス感染によりセロトニン動態が変化することを示唆していた。胎児新生児の突然死に関する周産期因子としては母体代謝異常、感染、常位胎盤早期剥離、母体喫煙などが認められた。

SIDS の普及啓発方法については、妊娠中と出産後の複数回の講義でも 1 ヶ月健診時の知識獲得は十分ではなかった。知識獲得源としてはテレビ、インターネット、母子手帳の順であった。

SIDS のリスク因子解明のためには、解剖にて診断された症例の発症状況を正確に把握する必要がある。日本法医学会の協力を得て、SIDS 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についても発症状況の把握について検討した。SIDS とリスク因子の関連については、診断基準に基づいて診断された SIDS 症例を対象に SIDS リスク因子を検討できるような SIDS 問診・チェックリストを用いた症例登録システムなどの構築が必要と思われた。

人口動態調査のデータから、SIDS 発症数は徐々に減少傾向を示していた。SIDS の解剖実施率は上昇してきてはいるが、全体で 80%弱であった。乳児の解剖についてはより倫理的な面も考慮しつつ乳児突然死症例の解剖を実施できる制度を構築していく必要がある。

乳児突然死症例の組織標本、剖検組織を用いて次世代シーケンサーにより乳児突然死における感染症の関与、代謝疾患の関与の検索を行った。蓋然性の高い菌群を同定し得たことから突然死との関連の検討が必要である。剖検例では不整脈疾患関連変異を認めた症例があったが、健康な両親由来であり、突然死との関連は不明であった。

SIDS の鑑別疾患となる CPSII 欠損症についてはタンデムマススクリーニングによる発症予防効果を充実させるためには、軽微な症状であっても徹底した管理が必要であると思われた。また、1 ヶ月健診時の心電図検査による遺伝性不整脈の早期診断、早期治療と突然死予防について検討した。

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いる。米国では SIDS を含む睡眠中の死亡を予防するキャンペーンに変わってきており、日本においても SIDS の理解を進めるとともに睡眠の文化に適した睡眠環境を考えていく必要があると思われた。

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、翌年からの厚生労働省による毎年 11 月を SIDS 防止強化月間とするキャンペーン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。これまでの海外調査結果および文献的報告をもとに、平成 28 年度に SIDS 対策強化月間の内容が一部改訂された。今回、米国でのキャンペーンの詳細を調査し、日本における適切な SIDS 対策キャンペー

ンの構築に有益な情報を収集した。

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 年度と同研究事業により「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:戸茱 創)、平成 24 年度と同研究事業により「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:戸茱 創)が公表された。これらにより SIDS の診断精度の向上が諮られることとなった。平成 25 年度研究で国際基準に合わせて ALTE 定義の改訂が行われた。本研究においては未だ解明されていない SIDS の病態、診断法、代謝疾患や遺伝性不整脈の鑑別診断、解剖制度の整備、ALTE 原因疾患検索の手引き作成について検討を行う。

B. 研究方法

米国の STS キャンペーンについて複数の SIDS 研究者を対象とした聞き取り調査によりさらに詳細な情報収集を行った。

ALTE ガイドライン作成については、昨年度までに作成した原案をもとに、小児科関連 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(五十音順))に意見を依頼し、それをもとに修正を行った。ALTE が徴候であつことから名称を「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」とした。ALTE に関連して、2016 年に米国で提唱された BRUE(Brief Resolved Unexpected Event)については、過去に報告した 112 例の ALTE 症例に対して BRUE の定義に基づいたリスク分類により頻度と対応を検討した。

病態に関しては、近年の SIDS 関連の報告を検索し、最新の情報について検討した。ラットの胎内感染モデルを作成し、SIDS との関連が示唆されているセロトニン神経系の各種受

容体の発達との関連を検討した。周産期因子については突然の胎内死亡や胎児徐脈を呈した症例についてそのリスク因子を検討した。

SIDS 普及啓発方法については妊娠中の両親学級と出産後の退院指導において SIDS 講義を複数回行い、1 ヶ月検診時の知識獲得状況について検討した。

SIDS リスク因子解明を目的として、日本法医学会の協力を得て、法医解剖実施例における発症状況把握について、SIDS 問診・チェックリストの有効性を検討した。また日本病理学会の協力を得て、病理解剖が行われた SIDS 症例について日本剖検輯報に登録された症例を検討し、状況把握が可能かどうかを検討した。SIDS 対策強化月間の資料となった平成 9 年度の厚生省研究班のデータを用いて、うつぶせと寝返りについて検討した。

人口動態調査のデータをもとに SIDS 症例の発症数の推移と解剖率の推移、その他の乳児の突然死の頻度の推移について検討した。SIDS 診断には解剖が必須であることから、乳児における解剖制度の構築について倫理的な面も含めて検討した。

乳児突然死例の鑑別診断として次世代シーケンサーを用いて、病理組織標本を用いて感染症の関与の有無、法医解剖例において家族の同意を得られた症例において代謝疾患、不整脈などの遺伝的疾患の検索を行った。

CPSII 欠損症はタンデムマススクリーニングで発見され得る疾患であるが、2 症例の比較からその後突然死を発症しないような管理について検討した。また QT 延長症候群などの遺伝的不整脈について、1 ヶ月健診時での心電図検査の有用性について検討した。

C. 研究結果

米国における聞き取り調査から STS キャンペーンの最も特徴的なこととしては睡眠に関連する乳児の予期せぬ死亡をすべて対象としていることである。また法医学的にも原因を特定できず、原因不明とされる事例も対象に含まれている。しかし、形式としては睡眠関連死のすべてを予防するとしているが、SIDS の

予防を最大の目的としている点はこれまでの BTS キャンペーンと同様であった。

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。

病態に関しては、セロトニン神経系関連の報告が多く、覚醒反応と SIDS の関連が注目されている。妊娠 19 日めのラットで胎内ウイルス感染モデルを作成し、脳幹部のセロトニン受容体の発現量を検討した結果、胎内感染によりセロトニン受容体の発現量に変化が認められ、胎内感染によりセロトニン動態に変化をきたす可能性が示唆された。周産期因子の検討からは、突然の胎児死亡例、胎児徐脈例、神経予後不良例では原因として妊娠糖尿病、潜在性向上線機能低下などの母体代謝異常、胎盤早期剥離、溶連菌やインフルエンザなどの感染症、母体喫煙などがリスク因子と思われた。

SIDS の普及啓発法の検討では、妊娠中の両親学級と出産後の退院指導において、SIDS と乳児蘇生法についての講義を実施した。1 ヶ月健診時のアンケートにより講義の受講回数による知識獲得率、SIDS に関する知識獲得源等を調査した結果、S 受講回数による知識獲得率に差は認めず、知識獲得源としてはテレビ、インターネットに続いて母子手帳という回答が多かった。

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、過去 10 年間で 139 例が SIDS と診断されていたが、

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。リスク因子としては平成 9 年の疫学調査データからは、SIDS と診断されている症例では寝返りができるようになった児でもよりうつぶせになりやすい傾向が認められた。解剖にて診断された症例においても同様の傾向があったが、うつぶせで発見された場合に解剖が実施されることが多かった。

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。解剖が実施された症例で検討しても、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。

乳児突然死例の鑑別診断としては、組織を用いて次世代シーケンサーなどによる詳細な検討が必要となってくる。過去の病理標本を用いて感染症の関与について検討した結果、肺組織において感染症の存在が示唆される症例が認められた。これまでも病理標本から心内膜炎や敗血症が判明した症例もあったことから、乳児突然死例の解剖検査においても今後より詳細な検討が望まれる。次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異について検討した結果、不整脈と関連する遺伝子変異が認められた。家族の了解のもと行った検査では健康な母親あるいは両親からの由来であった。

タンデムマススクリーニングにより乳児に突然死を起こし得る代謝異常が早期発見されるようになったが、診断された症例においても突然死を予防するためには徹底した管理が必要であり、軽微な症状であっても入院管理などが有効と考えられた。1 ヶ月健診時の心電図検査により、QT 延長症候群の頻度は 1000 人にひとり、そのうち治療を要する症例は 2000 人にひとりであった。

D. 考察

米国の SIDS 予防キャンペーンの調査から

STS キャンペーンへの変更の歴史が明らかとなった。わが国においても文化的歴史も考慮してキャンペーンを考えていく必要がある。

「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」については、今後、小児医療（特に救急医療）現場において普及を計るとともに、BRUE の概念をどのようにと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。

SIDS 病態に関する因子として妊娠時期による胎内ウイルス感染の影響について検討してきた。胎生期のウイルス感染では生後のセロトニン受容体の発現に異常を引き起こす可能性があり、それには感染時期特異性があることが示唆された。突然の胎内死亡、胎児徐脈、生後の神経学的予後不良例では母体合併症、感染、母体喫煙などが関与していることが考えられた。

SIDS の普及啓発方法については、テレビ、インターネット、母子手帳が主体となっており、妊娠中、出産後の講義よりも有用性が高い可能性が考えられた。母子手帳は出産前にすべての妊婦が手にするものであり、母子手帳に厚労省 SIDS 対強化月間について掲載することで SIDS 対策の周知に有用である可能性が考えられた。

法医剖検症例においては、SIDS 問診・チェックリストを用いて発症状況の調査が可能であると考えられた。そのためには臨床医、警察などとの更なる協力が期待される。今後は個人情報保護を念頭に情報管理を行えるシステムを構築し、発症状況を把握することでわが国における SIDS リスク因子の解明に役立つ可能性があると考えられた。病理解剖症例については、法医学者に比較して、病理医が乳児突然死に遭遇する機会が少ないことから、病理医間で SIDS の病理解剖および SIDS 問診・チェックリストの普及啓発を計るなどを有効に行う必要があると思われた。平成 9 年の疫学調査の検討からは SIDS と診断名のある症例でうつぶせで発見される頻度が高かった。解剖が実施された症例でも同様の傾向が認められたが、うつぶせの症例で解剖実施が多かった。厚労省 SIDS

対策強化月間などの普及により乳児の睡眠に関する環境も変化してきており、SIDS 診断についても平成 24 年度の研究班にて SIDS 診断ガイドライン（第 2 版）として改訂版が発行されていることから、診断基準に基づいて診断された SIDS 症例を対象に SIDS リスク因子を検討できるようなシステムが必要と思われた。

また人口動態統計のデータからは SIDS、窒息の他に原因不明の症例が増加しており、解剖によっても原因が不明とされる症例が増えていた。乳児の突然死減少を目指す上で、SIDS、窒息だけでなく、様々な可能性を考慮した予防対策が必要となってくると考えられた。

乳児の突然死の鑑別診断については、検索方法も新たになってきており、次世代シーケンサーなどによる遺伝子変異の検索が原因解明に有用である可能性が示唆された。

乳児に突然死をもたらす代謝疾患、不整脈疾患などでは早期発見に加え、その後の管理が突然死の予防に重要であると考えられた。

E. 結論

乳児の突然死を巡る環境は徐々に変化してきている。米国においても乳児の突然死予防キャンペーンが変化してきており、わが国においても睡眠の文化を考慮したうえで安全な睡眠環境を整えていく必要があると思われた。

SIDS の診断についても剖検にても原因が不明な症例が増加しており、原因検索のためには遺伝子変異の検索などを含めたより詳細な検討が必要になってきた。そのうえで SIDS だけでなく、原因不明の症例も含めた症例登録システムの構築などにより、乳児の突然死のリスク因子を解明していく必要があると考えられた。

ALTE については本年度の研究で原因検索のための手引きを完成したが、米国から BRUE の概念が提唱されており、今後わが国において BRUE をどのように取り扱っていくかの検討が引き続き必要であると思われる。

「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：米国における SIDS 予防に関する普及啓発体制の実態調査

研究分担者：戸蒔 創（名古屋市立西部医療センター、学校法人金城学院）

研究要旨

乳幼児突然死症候群(SIDS: Sudden Infant Death Syndrome)による病死や ALTE (Apparent Life Threatening Event 乳幼児突発性危急事態) から守るための啓発運動が世界各国で展開されている。一方で、数年前より、米国でのキャンペーン体制に変化がみられ、SIDS に特化せず睡眠に関連した死亡事故をも対象とした予防キャンペーンが展開されるようになった。

BTS (Back to Sleep) キャンペーンに変わって、NICHD(National Institute of Child Health and Development) と、AAP (American Academy of Pediatrics) Task force for SIDS およびその関連団体による、STS (Safe to Sleep) キャンペーンが展開されるようになった。キャンペーンの内容の詳細な調査を行い、我が国における適切なキャンペーンの構築に有益な情報が得られたものと思われた。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群 (SIDS: Sudden Infant Death Syndrome) による病死や ALTE (Apparent Life Threatening Event 乳幼児突発性危急事態) から守るための啓発運動が世界各国で展開されている。一方で、数年前より、米国でのキャンペーン体制に変化がみられ、SIDS に特化せず睡眠に関連した死亡事故をも対象とした予防キャンペーンが展開されるようになった。即ち、米国では、BTS (Back to Sleep) キャンペーンに変わって、NICHD(National Institute of Child Health and Development) と、AAP (American Academy of Pediatrics) Task force for SIDS およびその関連団体による、STS (Safe to Sleep) キャンペーンが展開されるようになった。現在なお、年間 4000 人以上の乳児が SIDS で死亡している米国では、人種的な問題、出産後の育児環境、保険保障体制の問題等、種々の特殊な事情をかかえつつ、さらなる SIDS の低下を目標に、STS キャンペーンをより詳細な説明を加え

る形に変更してきている。そこで、米国東海岸主要都市の Boston、Washington DC、Charlotte、Asheville、New York、における STS キャンペーン展開の実態調査を行い、今後我が国における最適な SIDS 予防の啓発運動および安全な睡眠環境の推奨を行う上での参考に資するものとする。

B. 研究方法

米国の STS キャンペーンの詳細および実施状況の実態調査のため、Boston 市、Washington DC、Charlotte、Asheville、Naples、New York、の 6 ヶ所の都市に SIDS に造詣の深い関係者を訪問し、種々の最新情報を得た。具体的に、Massachusetts 州の Boston では、Boston University Slone Epidemiology Center の Michael J. Corwin 教授（疫学者）及び Boston Children Hospital の Robin Lynn Haynes 教授（小児病理学者、法医学者）を訪問し Boston 地域における実態調査を行った。Washington DC では、

George Washington 大学および George Town 大学を訪問し、Washington DC およびその周辺における実態調査を行った。North Carolina 州の Charlotte では、Gingras Sleep Medicine の Jeannine Gingras 教授を訪問し、Charlotte および Asheville を含む North Carolina 州北部における実態調査を行った。Florida 州 Naples の SIDS Institute 所長の Betty MacEntire から種々の情報を得た。また、New York では、Manhattan 地区にあった SIDS Center が New York 州の Syracuse に移っていたが、New York の Downtown 及び New York 州北部より種々の情報を得ることができた。

米国の調査対象地域における調査対象者および施設

Boston area:

- ① Jesse D. Roberts, MD
Associate Professor, CVRC, Massachusetts General Hospital
Boston, MA
- ② Dorothy Kelly, MD
Pediatric Hospitalist, Associate Clinical Pediatrician, Massachusetts General Hospital
Boston, MA
- ③ Robin Hayness, MD
Boston Children's Hospital, Boston, MA
- ④ Michael Corwin, MD
Boston University, Slone Epidemiology Center

Washington DC area:

- ① Rachel Y. Moon, MD
Child Health Research Center
University of Virginia School of Medicine
Formerly Professor of Pediatrics at George Washington University
- ② Carl E. Hunt, MD
Professor of Pediatrics, George Washington University
- ③ Marian Willinger, MD,
Special assistant for SIDS and a health science administrator
Pregnancy and Perinatology Branch, NICHD

Charlotte and Asheville (North Carolina) area:

- ① Jeannine Gingras, MD
Medical Director, Gingras Sleep Medicine

New York area:

- ① SICD Resource Center, NYC Regional Office

Naples (Florida) area:

- ① Betty McEntire, PhD
Director, SIDS Institute
Head, AASPP (American Association SIDS Prevention Physicians)

C. 研究結果

米国における SIDS 予防キャンペーンの歴史的背景を確認する為に、米国及び豪州、ニュージーランドにおける SIDS の予防キャンペーンの歴史を調査した。以下、時系列に表示する。

- ① 1969 年に米国の医師達により「SIDS (Sudden Infant Death Syndrome)」なる用語が使用され、1971 年に公式に疾患名として登録された。
- ② 1974 年に NIH/NICHD (National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Development) は、その原因研究及び一般社会に対して発症率軽減に向けたキャンペーンを開始した。
- ③ 1991 年、豪州、ニュージーランド、イギリスの合同の研究から、SIDS にはうつ伏せ寝が関与しているとして、仰向けに寝かせるキャンペーンが開始された。
- ④ 1992 年、米国の AAP/Task Force (American Association of Pediatrics/諮問委員会) は SIDS とうつ伏せ寝との関係を認める見解を示した。
- ⑤ 1994 年に、NICHD は関係関連団体とともに、大規模な臨床研究を介して、SIDS Alliance (現在の First Candle) 等と共同で、BTS (Back to Sleep) キャンペーンを開始した。以後、SIDS 発症率が高いと言われていたアメリカインディアン、アラスカインディアン、アフリカンアメリカン、等へのキャンペーンの普及が図られ、多くの地域から SIDS 発症率の低下が報告されてきた。

- ⑥2003年、AAP Task Force の報告で、「仰向けからうつ伏せ、その逆に自分で寝返ることが出来るようになったら、仰向けに戻す必要が無い」と説明が付された。これは、米国では元来「うつぶせ寝」に寝かせることが通常であったことから、特に抵抗なく受け入れられている印象がある。
- ⑦2012年、NICHD と関連団体は、SIDS の発症率の減少が顕著でなくなってきた現在も年間 4000 人以上の乳児が SIDS により死亡していること、アフリカンアメリカンのグループではキャンペーンによる睡眠環境の指導が行き届かないこと、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なること、等々より、キャンペーンをさらに拡張させて SIDS に留まらず、他の睡眠関連死 (Sleep-related causes of infant death) をも対象とすることとなり、BTS キャンペーンに変わって、STS(Safe to Sleep)キャンペーンと呼ぶこととなった。
- ⑧2014年には、豪州、欧州でも Safe Seeping (米国で言う STS) が前面に出されることとなったが、SIDS の予防キャンペーンとして、豪州で始まった「Red Nose Day」(毎年真冬の8月の第3金曜日(豪州)及び第4金曜日(ニュージーランド)に赤い鼻をつける運動)は現在も健在である。現在なお多くの国民が参加して全土でイベントが催されている。尚、豪州のキャンペーンを運営しているのは SIDS and KIDS という民間の組織で、いくつかの点で米国のそれとは異なっている。

D. 考察

今回の調査で明らかになった STS キャンペーンで最も特徴的なことは、「Sleep related sudden unexpected infant death」として、窒息 suffocation、拘束 Strangulation、挟みこみ Entrapment (二つの堅い物の間に閉じ込められ、呼吸ができなくなるなど)による死亡の予防をも含むことである。また、法医学的にも原因を特定出来ず、原因不明 undetermined cause of death とされる事例も対象に含むとしている。

ただし、形は STS として睡眠関連死の全てを予防するとしているが、SIDS の発症予防を最大の目標にしている点はいままでの BTS キャンペーンと変わらない。低出生体重での出生は SIDS のリスクが高くなるので妊娠中には必ず健診を受けるよう勧めている点も重要なこととして評価できる。もしも低出生体重児として出生した場合、NICU では保育器の中でうつ伏せに寝かせることもあるが、キャンペーンでは退院するまでに、仰向けに慣れさせておくことを勧めている。また、低出生体重児は無呼吸発作を起こすことがよくあるが、SIDS の発症とは関係しないので心配しないよう勧めている点も、一般の人々に安心感を与えている。

米国には Baby shower という誕生日のお祝い品を受ける習慣があるが、安全とは言えないものもあるとして、使用の安全性が確認されていてそのタグが付いているかを確認するよう勧めている。特に、キルト製品、掛け布団、ベビー枕、バンパーパッド、ウエッジ、ポジションナーなどは避けるよう勧めている。ただし、このタグシステムは米国だけのものであり、SIDS というよりも事故の発生を意識したものと思われるが、国が指導している点が特徴的である。

妊娠中の喫煙は、赤ちゃんに早産や低出生体重になりやすく、覚醒しなければならぬ時に覚醒出来なくなり、SIDS のリスクが高くなるとして、強く戒めている。また、赤ちゃんの周りでの喫煙も許可しないよう勧めている。このように、喫煙の環境が覚醒反応を低下させることで SIDS の発症を惹起すると説明していることが大きなことである。

仰向けで寝かせることが、うつ伏せや横向きよりも SIDS の発症が低いこと、1992年に米国小児科学会が仰向け寝を推奨したら SIDS の発症が半減したこと、気管の位置は食道よりも前、即ち仰向けになった場合は上の方に位置するので誤嚥の可能性が低いこと、等から、夜間の睡眠は勿論、短い昼寝の時も仰向けに寝かせるよう勧めている。また、うつ伏せの方がよく眠り、深く眠るため容易に覚醒出来ず、SIDS のリスクが増えると説明している。例えば、キル

トの上などでうつ伏せで寝ていると酸素が低下することがあり、うつ伏せでより深く眠っているため覚醒しにくいと説明している。このように、科学的に説明を付すことで、STS キャンペーンで、毎回寝かせる時は仰向けにすることが広く啓発されるものと思われる。また、多くの赤ちゃんは4~6ヶ月に寝返りを始めるが、自分でうつ伏せから仰向け、仰向けからうつ伏せの両方が簡単に出来るようになった場合は、仮に仰向けに寝かせて自分で寝返ってうつ伏せになっても、元に戻す必要はないとしている。ただし、うつ伏せから仰向けに寝返って、自分で仰向けに戻れるかどうか不安な場合は、仰向けに戻すよう勧めている。我が国で、保育施設などで寝返った児を全て仰向けに戻していることを見聞するが、米国ではこれは自分で仰向けに戻れない最初の時期だけということになる。まだ寝返りの出来ない赤ちゃんが目覚めている間には、赤ちゃんの運動時間として、保護者の監視下で、Tummy Time（うつ伏せ時間）を積極的にとるように勧めている。

寝ている周りに、窒息や炭酸ガスの再呼吸による低酸素状態を起こす可能性のある、ブランケット、たるんだシーツ、枕、バンパーパッド、ぬいぐるみなどを置かないよう、強く勧めている。とにかく、ベッドの中には何も置くなというかなり厳しいルールでもある。ベビーベッドの中に置くべきものは、マットレス、きつクフィットさせたシーツ、そして赤ちゃんだけと強調している。「The only things that should be in the baby's bed are the mattress, a tightly fitted sheet, and your baby. Nothing else!

我が国では馴染みが少ないが、バンパーパッドを決して使用しないよう強く勧めている。ベッドの柵に赤ちゃんが当たらないようにする目的でも、それ自体が柔らかい素材で出来ているので挟まれた場合には窒息が、また柵に止めてある紐で絞扼が起こる為、使用すべきでない旨注意喚起している。そして、よだれかけも、紐が首の周りに巻きついて危険なので、使用しないよう注意している。

赤ちゃんを温めすぎないように注意喚起している。これは、体温があがることで深く眠り、

覚醒がしにくくなるからと説明している。推奨される室内温度（華氏）は、冬は65~75度、夏は68~82度と具体的に示している。

母乳育児が脳の発育を促進すること、免疫力が向上することと、そしてSIDSの発症率を下げることから、勧められているが、母乳や哺乳瓶からの授乳で注意が必要なのは、自分のベッドやソファで授乳中に母親自身が寝てしまうことで、これを強く戒めている。当たり前のことのようにもあるが、母親が眠くなったら、必ず赤ちゃんをベビーベッドに戻すよう勧められている。

おしゃぶりは、気道が広がるのか、あるいは睡眠が浅くなるのか、明確な理由は不明であるが、その使用はSIDSのリスクを下げる事が判明している。ただし、おしゃぶりを開始するのは生後2~3週間経ってからにするよう勧めている。これは母乳育児が定着してからならば、おしゃぶりは母乳育児そのものに影響を与えないからという。また、歯の発育（曲がってしまう）に対しては、1歳でその使用を止めれば影響しないとしている。さらに、仮に途中でおしゃぶりが外れても効果があると説明している。我が国では、別の理由でおしゃぶりが敬遠されることが多いが、その使用方法と時期によっては科学的に検証すべきことかもしれない。

我が国でいう「添い寝」に関しては、同室で異ベッドで寝かせるのが最も安全であるとしている。即ち、同じベッドで保護者が子供と寝ることを強く戒めており、あくまで同室で赤ちゃんとは別に寝ることを勧めている。実は、かつては米国でBed Sharing即ち、同じベッドに寝ることの是非が盛んに議論されてきた歴史があるが、現在では、上述のような方向、即ち、Bed sharing（日本でいう添い寝）を強く禁ずることで一致している。とりわけ、African American、黒人の間ではこれが守れずいわゆる添い寝が頻繁になされていることが問題とされている。これも、日本で正式に検証されたデータが無く、我が国ある添い寝文化を全く否定してしまうのには科学的な検証が必要である。ただし、保護者が過度に疲れている場合や、過度な飲酒の際には大変危険であることは言う

までもない。米国では、薬物（睡眠薬）やアルコールを摂取した時の添い寝が特に険であるとしている。

E. 結論

米国の SIDS 予防キャンペーンの歴史の中の STS キャンペーンの実態が明らかになった。我が国の場合の寝かせ方に関する文化的歴史の差異を考慮しても、大いに納得出来るキャンペーンとなっていると思われた。米国に比較してその発症率が低い我が国でも、乳児死亡の第3位を占める極めて重要な疾患であることから、さらなる精度の高い研究と効果的なキャンペーンの必要性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表：未

2.学会発表：未

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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・ノ口腸炎の鑑別）・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（中枢性か閉塞性か）・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	異状発症数日前の様子	
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。

「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：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 (国立成育医療研究センター病院集中治療科)

研究協力者： 上田理誉 (国立精神・神経研究センター小児神経科)

野村 理 (東京都立小児総合医療センター救急診療科)

研究要旨

過去に報告した apparent life threatening events (ALTE) 症例 112 例に対して、新たに提唱された brief resolved unexplained events (BRUE) でのリスク分類を行った。その結果、18 例 (16.0%) が低リスクと分類された。その低リスク患者中、4 症例で、医療機関受診後に BRUE の症状を反復した。我が国の ALTE 症例で、BRUE の低リスクに分類される患者は少数派であると認識される。ALTE の原因に関しては、引き続き十分な精査が必要であると考えられた。

A. 研究目的

2016 年に米小児科学会 (American Academy of Pediatrics; AAP) が apparent life threatening events (ALTE) に代わる概念として、brief resolved unexplained events (BRUE) を提唱した (Tieder JS, et al. Pediatrics 2016; 135:e20160590)。さらに BRUE のリスク分類をして、低リスク群においては、不必要な検査などは行わないように勧告している。しかし、従来 ALTE と考えられていた症例のどれくらいが、この BRUE の低リスク群に分類されるかは未知である。今回、過去に ALTE と認識された症例群での BRUE のリスク評価を行った。

B. 研究方法

対象は、過去に報告をした ALTE 症例 112 例 (上田ら, 日児誌 2014;118-1213-18.)。この症例のデータベースを用い、BRUE のリスク分類を行い、低リスク群を抽出した。なお、BRUE の低リスク群は、次の項目を満たすものとされる。

- 日齢 > 60 日

- 出生在胎週数 ≥ 32 週かつ受胎後週数 ≥ 45 週
- 最初の BRUE
- 1 分以内
- 医療従事者による蘇生行為を受けていない
- 特筆すべき既往歴がない
- 身体所見に異常がない

さらにこの低リスク群での、病院受診後の BRUE のエピソードの反復の有無を調べた。

C. 研究結果

結果を図 1 に示す。全 112 例中、日齢 60 日以内は 62 例だった。残りの 50 例中、在胎 32 週未満が 2 例、既往歴 (基礎疾患) あり 10 例、持続時間 1 分以上 15 例、医療従事者による蘇生行為あり 5 例を除くと、残りは 18 例となった。この 18 例で危惧される身体所見を認めなかった。以上より、BRUE の低リスク群は、18 例 (16.0%) だった。

さらに、この低リスク群と判断された症例中 4 例で、病院入院中に BRUE 症状を反復し

た。

D. 考察

AAP が提唱した BRUE という概念は、従来の ALTE 症例は、後方視的に検討した場合にかならずしも life-threatening でないことがわかっており、呼称を変えようという意図がうかがえる。さらに、ALTE の症例では、様々な原因検索を行っても、その原因が見つからないことも多い。こういった背景から、ALTE にかわる BRUE という概念を提唱して、さらに不必要な検査などを行わないことを目的に低リスク群を抽出することを提唱した。

この新たな概念が、従来の ALTE 患者にどのように適用されるかを今回検討した。その結果、BRUE の低リスク群に分類されうる患者は、ALTE 全体の 16% に過ぎないことが分かった。さらに、低リスクと判断された患者で、医療機関に入院中も ALTE 症状を反復している症例があり、必ずしも低リスクと判断できないことが分かった。

E. 結論

我が国の ALTE 症例では、BRUE の低リスク群に分類される症例は、少数派であると認識される。ALTE を引き起こす原因に関しては、引き続き十分な精査が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda R, Nomura O, Maekawa T, Sakai H, Nakagawa S, et al. Independent risk factors for recurrence of apparent life threatening events in infants. Eur J Pediatr 2017; published on-line, January 20.
- 2) 成田正明、江藤みちる、大河原剛、中川 聡、他. 遺伝と乳幼児突然死症候群、ALTE の新概念 BRUE も含め. 小児科臨床 2017; 70:159-166.

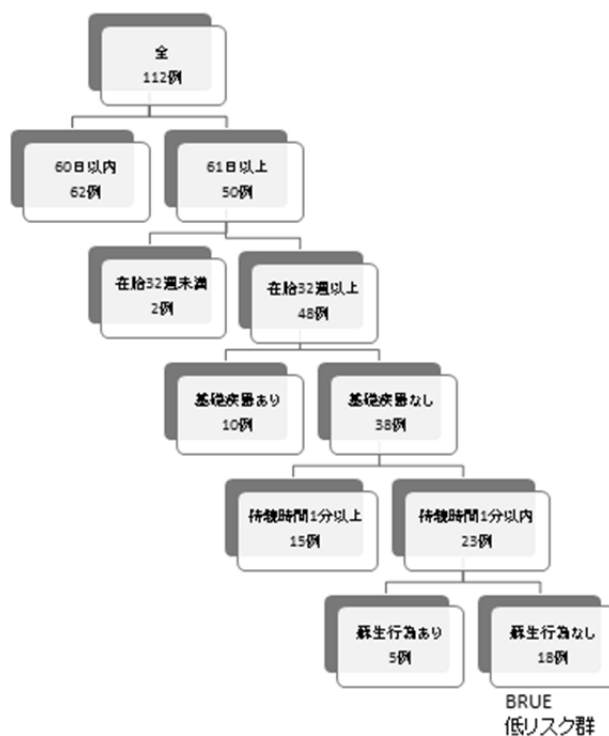
2. 学会発表

- 1) 中川 聡、上田理誉、野村 理. 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? 第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津市、2017 年 3 月 18 日 (発表予定)

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

図 1



「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：乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発生機序と予防に関する神経病理学的調査研究

研究分担者：高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院、柳川療育センター）

研究要旨

SIDS 剖検例を用いた脳病理学的研究の新知見を調査し、乳幼児の突然死の発生機序と予防に関する成果をまとめた。SIDS の脳幹では、呼吸循環調節中枢のセロトニンやカテコラミン異常が多く見られるが、睡眠の関連が明らかにされ、脳幹機能の統合的面から突然死の機序が追求されている。モデル動物実験でもラット乳仔を用いて、軽度の低酸素負荷で換気反応が減弱し突然死率が高いが、延髄縫線のセロトニンニューロンを除いたラット乳仔に低酸素負荷を行うと、覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下がみられ、SIDS の機序解明が進んでいる。

sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)の乳児期の突然死の機序も SIDS と類似し、乳仔モデル動物を用いて、突然死の生理学的機序と予防的研究が進んでおり、セロトニン系の調節やアデノシンで予防効果が認められている。

A. 研究目的

SIDS の突然死には年齢依存性と睡眠時発生という特徴があり、脳幹の呼吸中枢や睡眠覚醒中枢に神経細胞、グリア、神経伝達物質伝達の発達に特異的異常が認められており、脳病理学的に突然死の発生機序と予防法を追求する。

B. 研究方法

SIDS の突然死には年齢依存性と睡眠時発生という特徴があり、脳幹の呼吸循環や睡眠覚醒の調節中枢における神経伝達の発達の異常を脳病理学的に分析した突然死発生機序研究を調べると共に、動物実験、分子生物学的および遺伝子解析的な病態・予防研究の進歩を文献的に調査する。

C. 研究結果

2016 年では、SIDS と SUDEP では、病理学的研究と共に、動物実験的研究でも進展がみられる。SIDS の脳幹では、睡眠調節に関与する orexin 発現が調べられ、呼吸循環調節中枢のセロトニンやカテコラミン異常と睡眠の関連が

明らかにされている。また、SIDS 脳幹機能の統合的面からも障害機序が追求されている。モデル動物実験でもラット乳仔では軽度の低酸素負荷による呼吸生理と突然死が検討され、また、延髄縫線の 5-HT ニューロンを除いたラット乳仔に低酸素負荷を行うと、覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下がみられ、SIDS の脳幹異常の機序解明が進んでいる。

SUDEP の乳児期の突然死の機序も SIDS と類似し、乳仔モデル動物を用いて、突然死の機序と予防的研究が進んでおり、セロトニン系の調節やアデノシンで予防効果が認められている。

1. SIDS の発生機序と予防に関する研究の進歩

SIDS の神経病理

a. 橋 Kölliker-Fuse 核 (KFN) は呼吸調節に主要な役割を担い、脳幹の広汎なセロトニン、ノルアドレナリンニューロンにも関連する。SIDS25 例と対照 18 例で KFN における orexin 2

の発現と分布を検討し、KFニューロン周囲の orexin 発現は SIDS で減弱していた。KFN の orexin 減少は覚醒を抑え、SIDS の発生要因であると考えられる (Lavezzi AM, et al. Mol Neurobiol. 2016 Oct 29.)。

b. SIDS では、視床下部と橋で orexin が免疫組織化学的に低下していたために、多マーカーを用いて検索し、phosphorylated protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (pPERK) と activating transcription factor 4 (ATF4) が orexin 神経細胞に増加していた。視床下部では、orexin A (OxA) と dynorphin (Dyn) が SIDS で 20%減少して共存していた。OxA 神経細胞で、pPERK と ATF4 の増加は OxA と Dyn の減少と直線的に関連していた。pPERK は橋の多くの神経細胞を抑制するので、共通の経路で蛋白発現が減弱し、脳幹神経細胞グループの機能が障害されることを示唆する (Hunt NJ, Mol Neurobiol. 2016 Oct 29.)。

SIDS の動物実験

a. ラット乳仔の延髄縫線の 5-HT ニューロンを除き、低酸素負荷を行い、有意に longer arousal response, decreased respiratory rate response がみられた (Darnall RA, et al. J Appl Physiol. 2016;120:514-25)。覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下は、SIDS の脳幹異常の生理学的意義を示唆しており、突然死の機序解明が進んでいる。

b. 生後 2 週のラットの低酸素持続負荷仔では、コントロール仔に比して、低酸素換気反応が減弱し、死亡比率が高かった (Barrett KT, et al, J Neurosci. 6;36 (14):3943-53, 2016 Apr)。低酸素持続負荷では、迷走神経弧束核や背側核で、ミクログリアが増加し、5-HT 免疫反応が減少した。この傾向は、ミクログリア抑制剤である minocycline で予防された。(MacFarlane PM, et al. J Physiol. 2015 Dec 12)

2. SUDEP の発生機序と予防に関する研究 SUDEP の神経病理

a. 2 例の SUDEP で、外科的側頭・島回切除で、左島回障害、自律神経機能障害があり、急性発作で死亡し、SUDEP の死亡機序に島回の役割が重視された (Lacuey N, et al. Epilepsy

Behav. 2016;55:170-3)。

b. 小児の予期しない突然死を Sudden unexpected death in children (SUDC) (>1 歳) といい、海馬に異常があるものを hippocampal maldevelopment associated with sudden death (HMASD) (1~6 歳) というが、89 sudden and unexpected death children を病理学的に解析した。その結果、HMASD 48%, SUDC 27%, SUDC-FS 18%, unexplained 7% であり、歯状回の顆粒細胞の focal bilamination が多く、海馬の左右差や回転異常も伴うことがあった。その他の発達異常 (11 例) も有意に多く認められた (Hefti MM, et al. Forensic Sci Med Pathol. 2016;12 (1):14-25)。重症心身障害児でも突然死があり、てんかんの合併も多く、SUDEP との関連で再検討の必要がある。

SUDEP の動物実験

a. SUDEP モデルマウスで、発作誘発による呼吸停止 (S-IRA) へ 5-HT₃ 受容体が影響する作用を検査した。SR57227、α5-HT₃ 拮抗薬が発作を止めない量で S-IRA に有効であった。セロトニン作動物質は S-IRA 感受性を減弱し、5-HT₃ 受容体は S-IRA の防止に重要な役割をすることを示唆する (Faingold CL, et al. Epilepsy Behav 2016; 64:166-170)。

b. 発作モデルラットの延髄・中脳縫線核の記録を行った。発作時と発作後に、呼吸数、量、分時換気が減少、また、延髄縫線核のセロトニン神経細胞の活動が低下し、中脳縫線核神経細胞の変動が variable であった。延髄セロトニン神経細胞の活動低下は呼吸循環の機能低下、覚醒反応の低下と関連していた (Zhan QJ, et al. Neurosci 2016;36:2711-22)。

c. 発作後呼吸停止を伴う音源性発作モデルマウスでは、アデノシン拮抗剤、カフェイン、あるいは A_{2A} アデノシン受容体選択的拮抗剤による治療によって発作後呼吸停止の頻度が減少した。SUDEP の予防的アプローチとして、アデノシン作用を抑える薬物が考えられる (Faingold CL, et al. Epilepsy Res 2016;124:49-54)。

乳仔モデル動物を用いて、突然死の生理学的機序と予防的研究が進んでいる。

D. 結論

SIDS の神経病理では、SIDS のカテコラミン・セロトニン異常が脳幹から視床下部まで研究され、脳幹神経細胞グループの機能が睡眠覚醒にも関与するという。動物実験では、ミクログリア抑制剤である minocycline に予防効果が認められている。SUDEP の神経病理では、海馬の異常が多く、島回の異常でも起こるが、脳幹には SIDS と類似した所見がある。動物実験では、モデル動物を用いて、延髄セロトニン神経細胞の活動低下などの病態生理研究が進み、セロトニン作動物質やアデノシン受容体選択的拮抗剤に予防効果が認められている。

E. 引用文献

1. Lavezzi AM, Ferrero S, Roncati L, Maturri L, Pusioli T.: Impaired orexin receptor expression in the Kölliker-Fuse nucleus in sudden infant death syndrome: possible involvement of this nucleus in arousal pathophysiology. *Neurol Res*;38(8): 706-16, 2016 Aug.
2. Hunt NJ, Waters KA, Machaalani R: Promotion of the unfolding protein response in orexin/dynorphin neurons in sudden infant death syndrome (SIDS): elevated pPERK and ATF4 expression. *Mol Neurobiol*. 2016 Oct 29. [Epub ahead of print]
3. Darnall RA, Schneider RW, Tobia CM, Commons KG: Eliminating medullary 5-HT neurons delays arousal and decreases the respiratory response to repeated episodes of hypoxia in neonatal rat pups. *J Appl Physiol*. 2016 Mar 1;120(5):514-25
4. Barrett KT, Dosumu-Johnson RT, Daubenspeck JA, Brust RD, Kreouzis V, Kim JC, Li A, Dymecki SM, Nattie EE: Partial raphe dysfunction in neurotransmission is sufficient to increase mortality after anoxic exposures in mice at a critical period in postnatal development. *J Neurosci* 6;36(14):3943-53, 2016 Apr .
5. MacFarlane PM, Mayer CA, Litvin DG: Microglia modulate brainstem serotonergic expression following neonatal sustained hypoxia

- exposure: implications for sudden infant death syndrome. *J Physiol*. 2016 Jun 1;594(11):3079-94.
6. Lacuery N, Zonjy B, Theerannaew W, Loparo KA, Tatsuoka C, Sahadevan J, Lhatoo SD: Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Feb;55:170-3.
 7. Hefti MM, Cryan JB, Haas EA, Chadwick AE, Crandall LA, Trachtenberg FL, Armstrong DD, Grafe M, Krous HF, Kinney HC: Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: a neuropathologic study: Part 2 of the investigations of The San Diego SUDC Research Project. *Forensic Sci Med Pathol* .;12(1):14-25, 2016 Mar.
 8. Faingold CL, Randall M, Zeng C, Peng S, Long X, Feng HJ.: Serotonergic agents act on 5-HT ₃ receptors in the brain to block seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsy Behav*. 12;64(Pt A):166-170, .2016 Oct
 9. Zhan Q, Buchanan GF, Motelow JE, Andrews J, Vitkovskiy P, Chen WC, Serout F, Gummadavelli A, Kundishora A, Furman M, Li W, Bo X, Richerson GB, Blumenfeld H. Impaired serotonergic brainstem function during and after seizures. *J Neurosci*. 36(9):2711-22, 2016 Mar.
 10. Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP: Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 124:49-54, 2016 Aug.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N, Oda M, Ohmae E, Araki Y, Sugioka T, Takashima S, Iwata O: Physiological and pathological clinical conditions and light scattering in brain. *Sci Rep*. 2016 ;6:31354.
- 2) Iwata S, Katayama R, Kinoshita M, Saikusa M, Araki Y, Takashima S, Abe T, Iwata O: Region-specific growth restriction of brain

following preterm birth. Sci Rep. 2016 ;:33995.

2. 学会発表

1) 高嶋幸男：SIDS の神経発達・病因予防を
指して 25 年とその後、第 23 回 SIDS・突然死
予防学会、3.18, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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：SIDS 発症の遺伝的因子、先天的因子について

研究分担者：成田正明（三重大学大学院医学系研究科 教授）

研究協力者：大河原剛（三重大学大学院医学系研究科 講師）

研究要旨

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳幼児が何の予兆、既往歴もないまま睡眠中に突然死亡する疾患である。その原因は不明であるが、うつぶせ寝や父母などの喫煙など危険因子が明らかにされており、これに基づいての啓発活動で発症数は徐々に減少しているが、本症の根絶のための直接的な近道は基礎研究によるといっても過言ではない。研究分担者の成田は基礎医学の立場から本研究班に参画し、これまで SIDS の遺伝的危険因子としてセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子多型を発見した(Narita, et al., Pediatrics, 2001)。すなわち SIDS 発症には胎生期に起因する危険因子も存在することを明らかにした。

さらに研究分担者は最近、妊娠中のウイルス感染は、生後のセロトニン神経の正常な発達に影響を与えることを妊娠ラットを用いて発見、論文報告した(Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons, Brain and Development, 37:88-93;2015)。このことは生後のセロトニン神経の正常な発達、妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。

平成 26 年度は本研究班において、動物実験において妊娠中のウイルス感染は、情動に影響を与える脳内神経伝達物質の生後の仔ラットの脳中の濃度は、妊娠中のウイルス感染時期に大きな影響を受けることを報告した。平成 27-28 年度は妊娠中のウイルス感染が、生後の仔ラットのセロトニンの働きに関係するセロトニン受容体の発現にどう影響するか調べた。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳幼児がそれまでの健康状態及び既往歴からその脂肪が予測できず、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される(厚生労働省 SIDS 研究班、2012年10月)。その原因は不明であるが、SIDS 発症にはうつぶせ寝や父母などの喫煙など、発

症危険因子が明らかにされており、医療従事者や保育関係者はもとより広く一般に対する知識の普及・啓発により、我が国における SIDS による年間死亡数は、平成9年には538人であったが徐々に減少し平成26年には146人となっている¹⁾。しかしながら本症の根絶のためには、基礎研究を推進させることで SIDS の病因を明らかにし病態の全貌を解明する以外にない。

研究分担者の成田らは SIDS の遺伝的危険因子 (セロトニントランスポーター遺伝子多型) を、世界に先駆けて報告した²⁾³⁾。即ち、セロトニントランスポーター遺伝子多型の長いアリルは SIDS の遺伝的危険因子であることを発見した。

この発見は、

① SIDS の発症には遺伝的因子も関与すること、

② 発症前の生後早期にこの多型を予め検索しておくことで発症危険因子群を見つけることができる点、

など意義が大きく、本論文の引用回数は 109 と、世界でも研究者間で最も頻繁に引用されている論文の一つである。

SIDS 発症の危険因子としてうつぶせ寝、父母の喫煙、非母乳保育などが危険因子として明らかになっているが⁴⁾、これらは主に“生後の”危険因子であった。一方、上述の遺伝的危険因子、妊娠中の喫煙などの因子は、“生前の”危険因子といえる。これらのことは SIDS 発症には胎生期に由来する原因も存在することを強く示唆する。

SIDS 発症には、呼吸を調節する神経伝達物質セロトニンの異常の関与が知られてきた。神経伝達物質セロトニンは他の神経系よりも早くから発生を開始するが、これらのことは胎生期の様々なイベント (遺伝的因子、妊娠中の喫煙) がセロトニン神経の初期発生を乱してしまう可能性がある。

研究分担者は最近、妊娠中のウイルス感染は、生後のセロトニン神経の正常な発達に影響を与える、という論文を発表した⁵⁾。動物実験においてでのデータではあるが、このことは生後のセロトニン神経の正常な発達は妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。

平成 26 年度の本研究室での研究では、研究分担者らは、妊娠中のウイルス感染が、妊娠中のどの時期に感染すると脳セロトニンに影響

を与えるかの、時期特異性について解析を行った。

一方、妊娠ラットを用いた妊娠中のウイルス感染での生後の仔ラットの脳内セロトニン系の変動は、セロトニンの受容体を介しての可能性がある。事実 Machaalani らは、ヒトでの SIDS 患者でセロトニン 1A 受容体や 2A 受容体などが脳幹で低下していることを報告している⁶⁾。そこで平成 27 年度に続き平成 28 年度は、妊娠中のウイルス感染が仔ラットのセロトニンの働きに関係するセロトニン受容体の発現にどう影響するか、調べた。

B. 研究方法

昨年度 (平成 27 年度) は、セロトニン 1a 受容体 (Htr1a)、セロトニン 2a 受容体 (Htr2a)、セロトニントランスポーター (Slc6a4) の発現量について検討、対照群に比べ、poly I:C 投与群において、それぞれ、0.89, 0.98, 1.03 倍で、統計的有意差は見られなかった (H27 年度報告書に報告済み)。

そこで今年度 (平成 28 年度) は、セロトニン 2b 受容体 (Htr2b)、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) の発現量について検討した。

ウイルス感染モデル動物は、polyriboinosinic:polyribocytidylic acid (poly I:C) の投与で行った。今回も妊娠 19 日目の妊娠ラットを用いた。妊娠 19 日目の妊娠ラットに、phosphate buffered saline (PBS) に溶解した 10 mg/kg の poly I:C を注射器で腹腔内に投与した。対照群としては、溶媒である PBS を同量、腹腔内に投与し、そのまま妊娠を継続させ生まれた仔ラットが生後 13 日の時点で実験に用いた。生後 13 日目の時点で脳幹を取り出し (対照群 $n = 8$, poly I:C 投与群 $n = 13$)、TRIzol Reagent を用いて、total RNA を回収した。Nanodrop を用いて RNA を定量した後、キアゲン社の QuantiTect Reverse Transcription Kit を用いて cDNA の合成を行った。Applied Biosystems 社

製 Step One Real-Time PCR Systems を用い、タカラバイオ社の SYBR Premix EX Taq II を使用したインターカレーター法により定量的 PCR を行った。PCR の反応条件は、反応液を 95°C 30 秒で酵素の活性化を行った後に、95°C 5 秒の熱変性、60°C 30 秒のアニーリングと伸長反応を 40 サイクル行った。結果の解析は、比較 Ct 法を用いて行った。統計解析は *t* 検定で行った。本研究で使用した primer の配列を表 1 (項末) に記す。

C. 研究結果

これまでの研究で研究分担者らは、生まれた仔ラットの脳内セロトニン濃度は、妊娠中の母親ラットがいつウイルス感染を受けたかに大きな影響を受けることを報告してきた⁷⁾。そこで妊娠中のウイルス感染が、生後の仔ラットのセロトニンの働きに関係するセロトニン受容体の発現にどう影響するか、調べた。

昨年度 (平成 27 年度) はセロトニン 1a 受容体 (Htr1a)、セロトニン 2a 受容体 (Htr2a)、セロトニントランスポーター (Slc6a4) の発現量についてコントロールと比較検討、その結果、対照群に比べ、poly I:C 投与群において、それぞれ、0.89, 0.98, 1.03 倍で、統計的な有意差は見られなかった (報告済み)。

そこで本年度 (平成 28 年度) は、セロトニン 2b 受容体 (Htr2b)、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) の発現量について検討した。

その結果、セロトニン 2b 受容体 (Htr2b) の発現量は対照群と比べ 0.67 倍と有意な減少を、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) は対照群に比べ 1.71 倍と有意な増加を示した (図)。

D. 考察

今回の研究で、妊娠 19 日目のラットで、ウイルス感染モデルラット (poly I:C 腹腔内投与) とコントロールラットで、生後 12 日目、または 13 日目の仔の脳幹のセロトニン関連遺伝子の発現をリアルタイム PCR により調べたとこ

ろ、セロトニン 1a 受容体 (Htr1a)、セロトニン 2a 受容体 (Htr2a)、セロトニントランスポーター (Slc6a4) の発現量は、対照群に比べ、両者間で統計的な有意差は見られなかった。しかし、セロトニン 2b 受容体 (Htr2b) の発現量は対照群と比べ 0.67 倍と有意な減少を、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) は対照群に比べ 1.71 倍と有意な増加を示した。

今回は妊娠 19 日目のラットを用いたが、私たちはこれまでの研究でセロトニン神経の初期発生において、ラットでは胎生 9-10 日目が最も critical であることを明らかにしてきている。また Machaalani らは、ヒトでの SIDS 患者でセロトニン 1A 受容体や 2A 受容体などが脳幹で低下していることを報告している⁶⁾。今回、セロトニン 2b 受容体 (Htr2b) の発現量は対照群と比べ 0.67 倍と有意な減少を、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) は対照群に比べ 1.71 倍と有意な増加を示したことは、妊娠中のウイルス感染で脳内のセロトニン動態が変化することを示唆する。セロトニン 2b 受容体 (Htr2b)、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) の変化がどのような生理的意義があるのか、SIDS 病態とどのような関係があるのかは今後の検討していかなければならないが、他の妊娠時期のラットを用いての検討や、調べた以外のセロトニン関連遺伝子にも着目しての検討が必要となる。

胎内感染、あるいは妊婦へのワクチン接種は現状では SIDS 発症危険因子と明確には規定されていないが、今後その可能性についても検討したい。

研究分担者は、研究分担者が研究代表者として研究を率いてきた厚生労働科学研究「妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響評価に関する臨床的・基礎的・疫学的研究」で、妊娠中の化学物質ばく露が、生後のセロトニン神経系・情動系へ与える影響を調べてきた⁷⁾。今後はこの結果も有機的に応用し有用な結論を導きたい。

E. 結論

SIDS 発症には遺伝的危険因子など、胎生期の因子も関与する。ラットにおける胎内感染モデルを用いた解析では、胎生期のウイルス感染では胎生期のセロトニン初期発生の異常を引き起こすが、それにはウイルス感染時期特異性があり、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

参考文献

- 1) 厚生統計協会編：国民衛生の動向（厚生指標・増刊）vol.63(9). 2016/2017
- 2) Naoko Narita, Masaaki Narita, Sachio Takashima, Masahiro Nakayama, Toshiro Nagai, Nobuo Okado. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in Japanese population. *Pediatrics* 2001; 107: 690-692.
- 3) 成田正明 遺伝的危険因子から見た SIDS. 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 11(1)8-12, 2011
- 4) 厚生労働省ホームページ. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) をなくすために. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids.html>
- 5) Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons
Takeshi Ohkawara, Takashi Katsuyama, Michiru Ida-Eto, Naoko Narita, Masaaki Narita
Brain and Development, 37:88-93;2015
- 6) Neurochemical abnormalities in the brainstem of the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)
Rita Machaalani, Karen A. Waters
Pediatric Respiratory Reviews, 15;293-300:2014

- 7) 「妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響評価に関する臨床的・基礎的・疫学的研究」

厚生労働科学研究費補助金

平成 24-26 年度 総合研究報告書

主任研究者 成田正明

F. 研究発表

論文発表

- 1) Takeshi Ohkawara, Michiru Ida-Eto, Masaaki Narita. Analysis of brain serotonin content following viral infection in timed-pregnant and developing rat- Implications for maternal viral infection in the cause of SIDS. *The Journal of Japan SIDS Research Society* 16(1) 3-7, 2016

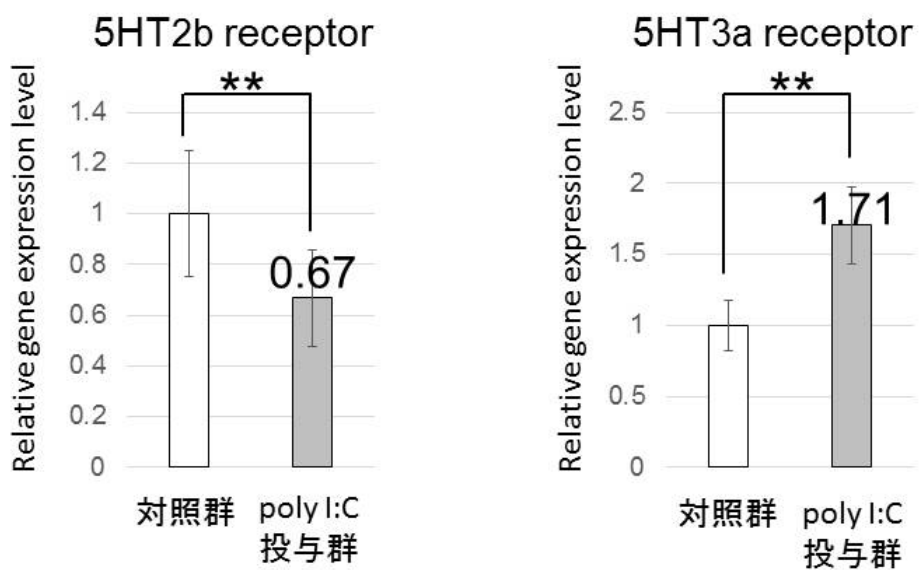
- 2) 遺伝と乳幼児突然死症候群遺伝-ALTE の新概念 BRUE も含め
成田正明、江藤みちる、大河原剛、中川聡、成田奈緒子 小児科臨床 70(2) 2017 *in press*

学会発表

- 1) 妊娠中のウイルス感染とセロトニン受容体の発現
—妊娠動物を用いた実験
大河原剛、江藤みちる、成田正明
第 22 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会
平成 28 年 3 月 4,5 日横浜
- 2) SIDS 研究の現状と課題
成田正明
第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会会長講演
平成 28 年 3 月 17,18 日津

遺伝子		配列
<i>Htr2b</i>	Forward	5'- tgactgagggaggggatgag -3'
	Reverse	5'- cccgtgcgttgagtttgtt -3'
<i>Htr3a</i>	Forward	5'- tcagacacactgcctgcaac -3'
	Reverse	5'- cgaggcttatcaccagcagag -3'
<i>GAPDH</i>	Forward	5'- caagttcaacggcacagtcaag -3'
	Reverse	5'- acatactcagcaccagcatcac -3'

表1 リアルタイム PCR に用いた primer の配列



対照群 $n = 8$, poly I:C 投与群 $n = 13$
 $p^{***} < 0.01$

図 妊娠 19 日目のラットに poly I:C を投与し、生後 13 日目の仔ラットの脳幹におけるセロトニン関連遺伝子の相対的な発現量 (対照群を 1 とする)

「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：SIDS および ALTE に関連した周産期因子の研究

研究分担者：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）

研究要旨

SIDS の原因については、慢性低酸素症、脳幹部神経伝達物質の異常、覚醒反応の低下を含めた脳機能異常、循環系調節異常など様々な異常が示唆されている。分担研究では、SIDS や ALTE に類似したものとして、産科、周産期の視点に立って、宮崎県の population-based 研究における突然の胎児徐脈、胎児死亡症例、神経予後不良例の背景やリスク因子を検討した。

A. 研究目的

周産期医療に携わる立場から、SIDS や ALTE に類似していると考えられる、突然の胎内死亡や胎児徐脈を発症した症例について、その背景やリスク因子を調べること。

リングで突然の徐脈を発症した、死亡または予後不良症例

- 2) 生後 1 歳未満の SIDS, ALTE 症例のアンケート調査 (2015 年分)

観察項目：

母体年齢、妊娠分娩歴、家族歴、胎児心拍数モニタリング所見、栄養方法、喫煙・添い寝・うつぶせ寝の有無等

B. 研究方法

宮崎県では、2 次、3 次周産期施設の産科と新生児担当医による周産期症例検討会を開催し、周産期医療の向上を図っている。宮崎大学医学部附属病院産婦人科および宮崎県内の 2 次周産期施設および産科 1 次施設で分娩した症例を母集団とする。このうち周産期症例検討会で取り上げられた、他に原因のない突然の胎児死亡例、分娩時に突然の胎児徐脈発症後、死亡もしくは脳障害を発症した症例を対象とする。また県内小児科施設へのアンケートにより新生児・乳児期の SIDS・ALTE 症例数を把握する。

- 1) 宮崎周産期症例検討会登録症例

- ① 宮崎周産期症例検討会で登録された (原因不明の) 突然の胎内死亡例
- ② ②分娩時胎児心拍数モニタ

C. 研究結果

1. 厚生労働省人口動態調査のデータによると、2015 年に宮崎県の総出生数は 9,226 例あり、周産期死亡率は 3.6/1,000 出生であった。

宮崎周産期症例検討会で、死産 (胎内死亡) 18 例、新生児死亡 6 例、神経学的ハイリスク 13 例が登録された。分娩時の胎児心拍数モニタリングで徐脈、遷延一過性徐脈、変動一過性徐脈となった神経学的ハイリスクは 3 例あった。(表 1)

- 1) 死産 (n=18)
 - ・ 先天異常 3 例 (21trisomy、奇形症候群)
 - ・ A群溶連菌感染 1例

- ・ 低酸素虚血 3例 (severe IUGR 3例、骨盤位経膈分娩 1例、早剥 2例)
 - ・ 原因不明 9例 (GDM 2例、母体喫煙あり 2例)
- 2) 新生児死亡 (n=6)
- ・ 先天異常 4例 (先天性横隔膜ヘルニア、家族性血球貪食症候群、胎児水腫2例)
 - ・ GBS肺炎 1例
 - ・ PPHN 1例
- 3) 神経予後不良 (n=3) (分娩時の胎児心拍数モニタリングで徐脈、遷延一過性徐脈、変動一過性徐脈となった症例)
- ・ 仮死 (早剥、骨盤位経膈分娩) 1例
 - ・ 子宮内感染 1例
 - ・ 母体心内膜血栓症 1例

2. アンケート調査

生後1歳未満のSIDS, ALTE症例のアンケート調査 (2015年分) (表2)

D. 考察

死産は18例、新生児死亡は6例あった。また、分娩時の胎児徐脈が認められた神経予後ハイリスク3例が登録された。

死産18例のうち、来院時胎内死亡など予測されなかった突然の胎児死亡は14例あった。この中では、母体年齢35歳以上、耐糖能異常(妊娠糖尿病)、常位胎盤早期剥離がそれぞれ2例ずつ、母体喫煙が3例にみられた。母体のインフルエンザA型に罹患後に胎内死亡した症例もあった。

新生児死亡6例では、先天異常4例に見られた他は、GBS肺炎、新生児遷延性肺高血圧症が各々1例あった。

徐脈を伴った神経予後不良例は、在胎23～25週の超早産児であり、いずれも新生児期に重症の脳室内出血を併発した。常位胎盤早期剥離、子宮内感染がそれぞれ1例あり、母体の心内膜血栓症が1例あり、精査の結果、プロテインS低下症が判明した症例であった。

E. 結論

突然の胎児死亡、あるいは突然の徐脈から死亡や神経予後不良となる症例は、妊娠糖尿病、潜在性甲状腺機能低下などの母体代謝異常、常位胎盤早期剥離、感染症(GAS, GBS, インフルエンザA型)の頻度が挙げられた。妊娠糖尿病は、スクリーニングと血糖管理、胎児well-being評価が必要であり、preventableであった可能性があるケースもある。感染症としても、細菌感染のA群、B群溶連菌による胎児悪化過程の加速、インフルエンザ感染も予期せぬ胎内死亡を起こす可能性がある。

母体合併症や胎内感染が、胎児の脳機能へ影響し、心拍数パターンの変化を起こすと推測される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kodama Y, Sameshima H, Ikenoue T. Temporal trends in perinatal mortality and cerebral palsy: A regional population-based study in southern Japan. *Brain Dev* 38: 386-391, 2016.

2) Michikata K, Sameshima H, Urabe H, Tokunaga T, Kodama Y, Ikenoue T. The regional centralization of electronic fetal heart rate monitoring and its impact on neonatal acidemia and the cesarean section rate. *Journal of Pregnancy* 2016, Article ID 3658527.

3) Yamashita R, Kodama Y, Sameshima H, Doi K, Michikata K, Kaneko K, Ikenoue T. Trends in perinatal death and brain damage: A regional population-based study in southern Japan, 1998-2012. *Austin Pediatr* 3(4): id1043, 2016.

2. 学会発表

1) 児玉由紀. どう変わる? 新生児蘇生ガイドライン 2015 第20回ひむかセミナー 2016.3.4-5 (宮崎)

2) Yamaguchi T, Kodama Y, Oohashi M, Sumiyoshi K, Sameshima H. Placental pathology

associated with glucose intolerance during pregnancy. 63rd Annual Meeting of Society for Reproductive Investigation 2016.3.16-19 (Montreal, Canada)

3) 児玉由紀. 周産期脳障害の現状と対策- Population-based 研究- 第 52 回日本周産期・新生児医学会 教育講演 2016. 7.16-18 (富山)

4) 児玉由紀. 胎児の急変! 新生児蘇生法の基本 第 21 回ひむかセミナー 2017.3.4-5 (宮崎)

5) 児玉由紀、山下理絵、道方香織、土井宏太郎、鮫島浩、池ノ上克. 予期せぬ胎児徐脈、周産期死亡の背景. 第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2017.3.17-18 (三重)

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

表1 背景のまとめ

	死産 (n=24)	新生児死亡 (n=15)	神経学的ハイリスク (n=7)	総数 (n=46)
年齢 \geq 35歳	5	7	1	13 (28%)
耐糖能異常	5	4	2	11 (24%)
早剥	3	3	3	9 (20%)
潜在性甲状腺機能低下	2	0	0	2 (4%)
妊娠中のウィルス感染 (症状)	1	0	0	1 (2%)
子宮内細菌感染	3	1	1	5 (11%)
未妊健	2	1	0	3 (7%)
喫煙	4	0	0	4 (9%)
先天異常	3	8	1	12 (26%)

表2 アンケート調査の症例 (2014-2015年)

#	種類	年齢	性別	出生体重 (g)	うつぶせ寝	家族の喫煙	出生時の異常
1	SIDS	2ヶ月	女	2600	不明	不明	21 Trisomy のため NICU で管理。
2	SIDS	2ヶ月	男	2750	無	不明	無
3	SIDS	2ヶ月	女	2300	無	不明	無
4	SIDS	6ヶ月	女	3400	有	不明	無
5	SIDS	10ヶ月	男	3100	無	有	無
6	SIDS	10ヶ月	女	1300	不明	不明	30週で出生、NICU で管理。
7	ALTE	1ヶ月	女	2300	無	不明	無
8	ALTE	1ヶ月	女	不明	無	不明	無

「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：法医学分野における解剖により診断された SIDS 症例登録システムの構築

研究分担者：大澤 資樹（東海大学医学部）

研究要旨

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の疫学調査に対象として法医解剖例を含めることは課題であり、臨床から剖検の際に伝達される問診・チェックリストの活用が期待される。今回の研究の目的は、この問診・チェックリストの回収システムを確立し、法医学で参照可能な資料からどの程度回答できるのかを調べることである。当領域での乳幼児急死 39 症例に対して実際に記載してみると、大半の項目は充足可能であったが、寝具の柔らかさ等の項目では 2 割以下の回答率にとどまった。全体として平均 5.1 月齢 (男児 25 例) で、朝方に異常に気付かれた場合が多く、最終生存確認から異常発見までの経過時間は 5 時間以内が多かった。発見時の体位は仰向けとうつ伏せが半々程度で、添い寝が多いのが特徴であった。日本法医学会の連絡網を利用した問診・チェックリストの回収について倫理委員会に審査を受けたところ、氏名等の基本的個人識別符号を排除したとしても、詳細で多岐にわたる項目情報を個人で管理するには無理があるとせざるをえなかった。例数を増やせば、精度の高い有意な解析結果を得られるはずなので、しっかりした情報管理の元で、データの回収システムを構築することが大切と考えられた。

A. 研究目的

SIDS の疫学調査に法医解剖例を対象として含めることは重要な課題である。その目的のために、臨床から剖検の際に伝達される問診・チェックリストの活用が期待されている。今回の研究の主な目的は、乳幼児突然死症候群診断のための問診・チェックリストの回収システムを確立することである。

国内の法医学関連施設は、各大学の法医学教室と東京都、大阪市、神戸市の監察医務院になるが、各施設で法医解剖を担当する医師は、日本法医学会に所属し認定医の資格を有しているので、学会の連絡網を利用して回収ができないか検討した。

一方で、実際に解剖を担当している中で臨床からの積極的な情報提供を受けることはほとんどないのが実態である。今回の検討では、剖検所見を中心とした法医学で参照可能な資料

から、どの程度の回答ができるのかについても検討を加えた。

B. 研究方法

後向き研究として学内倫理委員会の承認を得た上で、東海大学医学部法医学領域における 6 年間 (2011～2016) の解剖例から、明らかな外因死を除いた 1 歳未満乳幼児急死 39 例を抽出した。剖検所見、状況等の情報や母子手帳等を資料として、問診・チェックリストの各項目を可能な限り埋めた。

厚労省のホームページに提示されている臨床医から解剖医への問診・チェックリストを解剖担当から一元的にまとめる体制作りを試みた。今回の研究課題について学会倫理委員会の承認をえた上で、漏出防止等の管理体制の整備を検討した。

C. 研究結果

今回解析した当法医学領域における乳幼児急死 39 症例の全体像としては、平均 5.1 月齢で、2 ヶ月児が 13 例と最も多く (図 1)、男児 25 例 (64%)、女児 14 例 (36%) であった。第 1 子が 41% (16)、第 2 子が 33% (13)、第 3 子以降が 26% (10) であった。平均出生体重は 3005 ± 400 g、在胎週数は平均 38.6 ± 1.6 、母親と父親の年齢は、 26.5 ± 6.1 歳と 28.8 ± 7.8 歳であった。死因としては、SIDS 16 例、不詳 16 例、肺炎 2 例、インフルエンザ 2 例、窒息 2 例、心奇形 1 例とされていた。

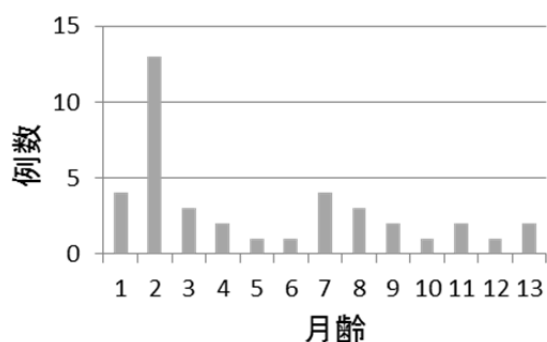


図 1 月齢 (n = 39)

問診・チェックリストの項目としては、発見場所、最初の発見者、異常発見時の時刻、最終生存確認時刻、異常発生時は睡眠中、発見時の添い寝、異常発見時の体位等については 9 割以上で確認できたのに対して、寝具の柔らかさ、死亡時の部屋の暖房、普段の睡眠中の着衣、母親の育児ストレス、養育環境・態度の印象等については 2 割以下の回答率になり、法医剖検情報を資料とした時に検討が難しい項目になる。

乳幼児の異常に気付かれた時刻は、午前 7～10 時代の朝方が 36% (14/39) と多く、最終生存確認から異常発見までの経過時間は、5 時間以内が多かった (図 2)。異常発見時の体位は仰向け 43% (16/37)、うつ伏せ 46% (17/37)、その他 8% (4/37) となり、睡眠状況としては添い寝が 53% (19/36) と多いのが特徴的であった。喫煙習慣については、母親 20 例、父親 14 例で確認でき、喫煙率は母親が 30% (6/20)、

父親が 50% (7/14) となった。

日本法医学会の倫理委員会に、学会の連絡網を利用した問診・チェックリストの回収に

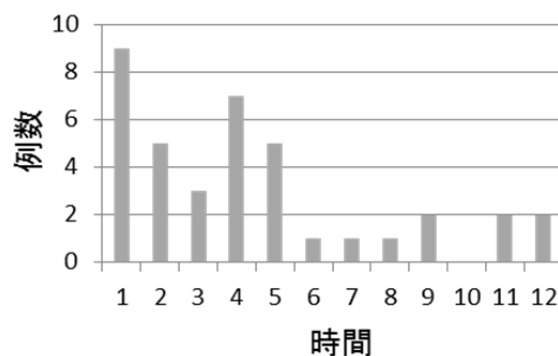


図 2 最終生存から発見までの時間 (n = 38)

ついて審査を依頼したところ、厳しい意見がいくつかあった。氏名や ID といった個人情報保護法で指定された個人識別符号を除いたとしても、妊娠週数、出生時体重等具体的な項目が非常に多く、想定される症例数が少ない中、記載された内容のもつ個人識別性は高く、個人が簡単に管理できるものではないという結論に至った。

D. 考察

今回の検討から、法医剖検における情報のみでも、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確認できた。解剖担当医が乳幼児死亡のあった所まで出向き、各項目を調べることはできないが、寝具の柔らかさ、普段の睡眠中の着衣といった項目でも、担当した警察官が丁寧な捜査と情報提供をしてくれていれば、ある程度の判断は可能であった。例数を増やせば、さらに精度が高く有意な解析値が得られるはずと考えられた。

ただし、大規模調査を前提とした時には、氏名等の基本的個人識別符号を排除したとしても、これだけ詳細で多岐にわたる項目の情報を個人で管理することには困難がある。日本 SIDS 乳幼児突然死予防学会が管理の責任をもつ登録システムを立ち上げるとか、行政の指導のもと情報を回収する制度作りが必要と思われる。

E. 結論

法医学で利用可能な情報のみからでも、問診・チェックリストの多くの項目へ回答が可能である。例数を増やせば、精度の高い有意な解析結果を得られると思われるので、情報管理がしっかりでき、責任の所在を明確にした上で、データの回収システムを構築することが大切と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Osawa M, Inaoka Y, Nakatome M, Miyashita K, Ochiai E, Kakimoto Y, Satoh F, Matoba R. Association analysis of CYP2A6 polymorphism to sudden and unexpected death of infants. *Integr Mol Med.* 2(2); 142-144, 2015.

2) Kakimoto Y, Tanaka M, Kamiguchi H, Hayashi H, Ochiai E, Osawa M. MicroRNA deep sequencing reveals chamber-specific miR-208 family expression patterns in the human heart. *Int J Cardiol.* 211:43-8, 2016.

2) Kakimoto Y, Seto Y, Ochiai E, Satoh F, Osawa M. Cytokine Elevation in Sudden Death With Respiratory Syncytial Virus: A Case Report of 2 Children. *Pediatrics.* 138(6); e20161293, 2016.

2. 学会発表

1) 大澤資樹、垣本由布、松島裕、坪井秋男、佐藤文子。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3月、津。

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：病理解剖が行われた乳幼児突然死症候群の実態調査と登録システム構築に関する研究

研究分担者：柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）

研究要旨

日本剖検輯報に登録された剖検例から SIDS をキーワードとして症例を抽出し、剖検情報を調査した。過去 10 年の剖検例のうち、139 例が SIDS と診断されていたが、開頭も行われていた症例は 47%であった。出生当日の死亡や死産症例が 3 例あり、1 歳以上の症例が 13 例あった。これらの症例は SIDS の原則的な年齢からは外れている。また、ファロー四徴や無脾症候群などの基礎疾患を持つ症例もあり、これらは突然死分類の II 群に相当する可能性がある。

以上のことから、病理解剖の結果 SIDS と診断された症例の中には厳密には SIDS の定義に該当しないものが含まれており、今後の研究対象を選択する上で注意を要するものと考えられた。また、病理医が SIDS 症例を経験する機会が少ないために必要な検索が行われていなかったり該当しない症例が SIDS とされていたりすることが考えられ、病理医の間で SIDS の病理解剖に対する啓発活動を有効に行う必要がある。

A. 研究目的

病理解剖が行われた SIDS 症例の実態を調査し、SIDS の病態解明につながるデータが得られる可能性を検討する。

B. 研究方法

日本剖検輯報に登録された剖検例から SIDS をキーワードとして症例を抽出し、剖検情報を調査する。

C. 研究結果

過去 10 年間で 139 例が SIDS と診断されていた。そのうち脳の検索が行われていたのは 47%であった。1 歳以上の症例が 13 例あった。複雑な心奇形等の基礎疾患を持つ症例があった。

D. 考察

病理解剖で SIDS と診断された症例の中には、検索範囲が不十分であるために診断の手引きの定義に従うと SIDS と診断できない症例が多い。また年齢の原則から外れる症例や突然死分類の II 群に相当すると考えられる症例もあり、

病理医の間で手引きにおける SIDS の定義が周知されていないことが考えられた。

E. 結論

病理解剖で SIDS と診断された症例の全てが SIDS の基準を満たしているわけではなく、研究対象とするには症例の選択が必要である。

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：全国 SIDS 患者対照研究データ再解析による寝かせ方及び寝返りが SIDS 発症に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 加藤則子 (十文字学園女子大学 人間生活学部)

研究協力者 加藤稲子 (三重大学大学院医学系研究科周産期発達障害予防学)

戸苺 創 (名古屋市立西部医療センター、金城学院)

研究要旨

平成 9 年度に行われた SIDS 患者対照研究データを再解析して、SIDS 児の寝かせ方や寝方の特徴を解剖の有無別に明らかにした。SIDS 発見時の体位により解剖の有無に差があり、うつぶせ寝で発見された場合があおむけで発見された場合よりも解剖される場合が多いことが分かった。あおむけで寝かせた場合は、解剖有無ともに、ほとんどが同じあおむけで寝かせていたのに対し、うつぶせで発見されたものは、解剖ありで 2 割が解剖なしで 3 割があおむけで寝かせ、あおむけからうつぶせに寝方を変える場合が注目された。寝返りの発達段階では、発見時うつぶせ寝であった場合が、発見時あおむけであったものより、寝返りが自由にできた割合が倍以上高いことが分かった。健常児ではあおむけに寝かせた 3 分の 1 が翌朝うつぶせに寝ていることが分かっているが、SIDS 児ではあおむけに寝かせた半分以上がうつぶせで発見され、うつぶせで寝かせたほぼ全例がうつぶせで発見されるなど、SIDS 児が健常乳児に比べて、うつぶせに寝やすい傾向が強いことが分かった。

A 研究目的

平成 9 年度厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」(主任研究者 田中哲郎)において、全国データによる SIDS の患者対照研究が行われ、うつぶせ寝、人工栄養、両親の喫煙がリスク因子として明らかになり、SIDS 予防キャンペーンへとつながった(田中哲郎他乳幼児突然死症候群の育児環境因子に関する研究 日本公衆衛生雑誌 1999;46(5):364-372)。SIDS 例に関しては解剖の有無を調べてあるが、ほとんどの解析は、解剖のあるなし両方を合わせたもので行っていた。しかし当時の診断技術

では代謝異常等による死亡が SIDS 診断例に混入している懸念があるため、解剖例のみで結果がどうなるかを検討する必要がある。また、近年多くの SIDS 原因究明のためのデータが取られ知見が更新されているが、対照群が設定されている研究はあまり見られず、古いデータとはいえ、対照群と比較できる平成 9 年調査データを活用してゆくことには意義がある。このような背景から、平成 9 年調査の元データに戻って SIDS の原因究明のために解析を加える必要が明らかとなった。

本研究では SIDS と寝返りや寝かせ方との関

連に関する検討を、平成9年全国調査データの再解析によって行う。SIDSにおいては、あおむけに寝かせてうつぶせで発見される例が目されるが、健康乳児の就眠時寝返りに関する調査において、あおむけに寝かせたうち、翌朝うつぶせになっている健康乳児は3割いとされている。(Togari et al. The healthy human infant tends to sleep in the prone rather than supine position. Early Human Development, 2000;59:151-158, 1歳半健診時における調査)したがってこれがSIDS児の特有の現象であるかどうかを検証する必要がある。

以上のような論点を明らかにするために解析を行った。

B 研究方法

平成9年度厚生省心身障害研究で行ったSIDS患者対照研究の元データを再解析した。

うつぶせに寝かせた死亡例ではよりSIDSが疑われることが多いので、解剖されることが多いことが想像される。このため、解剖の有無別に寝かせ方や寝方がどう異なるかを検討した。また、死亡例について解剖のありなし別に寝かせた時と発見した時での寝方の組み合わせが異なるかどうかを検討した。

健康乳児の寝返り特性を踏まえた検討においては、先行研究と条件を同一にするために出生体重が2500gの場合で、生存期間が1年未満の場合に限って解析を行った。寝かせた体位や発見された体位によって、寝返りの発達段階がどう異なるか、寝返りが自由にできた場合や出来始めの例に限って寝かせた体位と発見された体位との組み合わせを検討した。これらの検討は、解剖を行った例と、解剖の有無を問わず全体例とに関して行った。

C 研究結果

解剖の有無別に普段の寝かせ方を見る(表1)と、うつぶせ寝、あおむけ寝ともに解剖あ

りが解剖なしより割合が3ポイント程度高く、一定しない例が解剖有で解剖なしより5ポイント低かった。解剖例にうつぶせ寝が多い。解剖をした例の対象となった児と、解剖をしなかった例の対象となった児を比べると、うつぶせ寝とあおむけ寝で解剖をした児の対照児がしなかった例の対象児より割合が3ポイント高く、一定しない例が4ポイント低かった。

寝方を自分で変える事に関しては、SIDS例では解剖ありとなしの間であまり差が見られなかったが、解剖有の対照児において、解剖なしの対照児よりもほとんど変えなかった例の割合が13ポイント高く、変えることありが8ポイント低く、良く変えたが5ポイント低かった。

死亡した日の寝かせ方では解剖ありのほうになしよりもうつぶせ寝の割合が3.5ポイント高く、あおむけ寝が8.5ポイント低かった。発見時の体位では、解剖ありとなしであまり差は見られなかった。

発見時の体位と寝かせた時の体位を解剖有となしで比べると(表2)、あおむけで発見された場合は解剖のありなしともに9割以上があおむけで寝かせていた。うつぶせ寝で発見された場合では、解剖ありではあおむけで寝かせたものが2わり、解剖なし例ではあおむけに寝かせたものが3割いた。

年齢1歳未満、出生体重2500g以上の例において、寝かせた時や発見時の体位によって寝返りの発達段階がどのように異なるかを解剖の有無別に検討した(表3)。死亡全例では寝返りの出来始めの割合があおむけに寝かせた場合がうつぶせに寝かせた場合より高く、自由にできた割合は、両者であまり差がなかった。解剖有では、寝返りの出来始めは同様にあおむけに寝かせた児で寝返りが自由にできた割合は、うつぶせに寝かせた場合のほうが多かった。

死亡全例で発見時あおむけとうつぶせの間で、寝返りの出来始めの割合はあまり差がなか

ったが、寝返りが自由にできた割合は、発見時うつ伏せの場合 32.6%と、発見時あおむけの例に対して倍近く高い割合だった。解剖有に限ってみても同様で、発見時うつ伏せだった例で寝返りが自由にできた割合が 36.8%と、発見時あおむけ寝だった場合の 2 倍以上の高い割合となった。

出生体重 2500g 以上、1 歳未満死亡例において、寝返りが「できはじめ」「自由にできた」例に限って、寝かせた時と発見時の体位の組み合わせを、解剖が行われた例について検討した結果を表 4 に示す。寝返りが「できはじめ」「自由にできた」例では、「あおむけに寝かせてうつぶせで発見」と、「あおむけに寝かせてあおむけで発見」とはほぼ同数あった。うつぶせで寝かせた場合は全例うつぶせで発見されていた。

サンプルサイズを大きくするために、解剖の有無両方を合計したもので同様の計算した結果を表 5 に示す。寝返りが「できはじめ」「自由にできた」の両方において、「あおむけ寝かせ→うつぶせ発見」が、「あおむけ寝かせ→あおむけ発見」の 1.5 倍多いことが分かった。うつぶせで寝かせた場合は、覚えていない 1 例を除く、すべてうつぶせで発見されていた。

D 考察

うつぶせ寝の場合 SIDS 例が解剖に付されやすいことが想像されたが、普段の寝かせ方や、自分で寝方を変えるか、発見時の体位ではあおむけとうつぶせの間で解剖の有無に関してあまり差がなく、死亡した当日の寝かせ方のみが、うつぶせであると解剖される場合が多いことが分かった。他の項目でなぜあまり差が出ないかに関してははっきり理由が分からず、今後の課題である。

発見時あおむけだった場合はほとんどが当日あおむけに寝かせていて寝方が変わった場合はごくわずかであったのに対して、発見時う

つ伏せだった場合は 2~3 割が当日あおむけで寝かせていた。あおむけからうつぶせに寝方を変える例が、SIDS 例の中で注目される存在であることが分かる。

通常乳児の寝方に関する研究 (Togari, et al 2000) は、初めて寝返りを打った日の夜から次の朝にかけて、どのように寝方を変えたかを、1 歳半健診にきた保護者 1626 人に質問紙で聞いた情報をまとめたものである。あおむけに寝かせた 651 人のうち、34.7%が翌朝うつぶせになっており、うつぶせで寝かせた 211 人のうち 14.2%が翌朝あおむけになっていたことが分かった。健常乳児において、あおむけに寝かせた場合その 3 人に 1 人は翌朝うつぶせに寝ていることから、SIDS 児で注目されているあおむけに寝かせうつぶせで発見される例に関しても、これが必ずしも SIDS 児に特有の出来事ではなく、このような寝返りは、健常児にも起こっているパターンであると言えないかという疑問がわいてくる。すなわち、あおむけからうつぶせに寝返ることが本当に SIDS のリスクと言えるか、ということである。

健常乳児の研究と条件を合わせるために、出生体重 2500g 以上 1 歳未満死亡例に関して見たところ、あおむけに寝かせた児、うつぶせに寝かせた児、あおむけで発見された児、うつぶせで発見された児の間で、際立って異なっていたのは、発見時うつ伏せだった場合で、寝返りが自由にできたものの割合が解剖の有無に関わらず高かったことである。寝返りが十分にできてしかもうつぶせで発見された例というものが、やはり注目される。SIDS と寝返りとの関連性が示唆される知見であると言える。

出生体重 2500g 以上 1 歳未満死亡例で寝返りが「できはじめ」「自由にできた」例 (解剖有) では、「あおむけに寝かせてうつぶせで発見」が、「あおむけに寝かせてあおむけで発見」と同数あり、あおむけで寝かせた半数がうつぶせになっていた。健常乳児であおむけに寝かせた

3分の1が翌朝うつぶせに寝ているのに比べて、SIDS例では半数がうつぶせで発見されていてその割合が高い。健常乳児では、うつぶせに寝た場合14.2%が翌朝あおむけに寝ているが、SIDS例ではうつぶせに寝かせた場合覚えていないケースを除きすべてうつぶせで発見されていて、あおむけに寝方を変える事はない。サンプルサイズを多くするため解剖なしを加えて解析してみると、寝返りが「できはじめ」「自由にできた」につき、「あおむけ寝かせ→うつぶせ発見」が、「あおむけ寝かせ→あおむけ発見」の1.5倍多い結果となり、さらにうつぶせになりやすい傾向を示すことが分かった。うつぶせで寝かせてあおむけで発見という1例を除き、解剖有に限った場合とほとんど同様の結果となっている。SIDS児は健常乳児に比べうつぶせになりやすくあおむけになりにくい、かなり異なった寝方の特性を持っていると言える。あおむけに寝かせてうつぶせになるのは、健常乳児にもあることで、SIDS児のリスクとは言えないと主張することは、この解析結果からは難しいと言える。

E 結論

平成9年度に行われたSIDS児患者対照研究データを再解析して、SIDS児の寝かせ方や寝方の特徴を解剖の有無別に明らかにした。SIDSがうつぶせ寝で発見された場合、あおむ

けで発見された場合よりも解剖される場合が多いことが分かった。SIDS児では、解剖有無に関わらず、あおむけからうつぶせに寝方を変える場合が他のパターンより多いことが分かった。発見時うつぶせ寝であった場合が、あおむけであったものより、寝返りが自由にできた割合が倍以上高く、寝返りとの関連が示唆された。SIDS児ではあおむけに寝かせた半分がうつぶせで発見され、うつぶせで寝かせたほぼ全例がうつぶせで発見されるなど、SIDS児が健常乳児に比べて、うつぶせに寝やすい傾向が強いことが分かった。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産の出願・登録情報

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

表1. 解剖の有無による寝かせ方・寝方の違い

死亡児		対照児	
解剖有	解剖なし	解剖有	解剖なし

普段の寝かせ方

	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
うつぶせ寝	28	28.87	71	25.91	17	17.53	40	14.6
あおむけ寝	59	60.82	158	57.66	75	77.32	204	74.45
横向き	4	4.12	4	1.46	1	1.03	5	1.82
一定せず	8	8.25	36	13.14	4	4.12	23	8.39
その他	1	1.03	8	2.92	1	1.03	5	1.82
計	97		274		97		274	

寝方を自分で変える

	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
殆ど変えず	58	60.42	163	60.37	63	64.95	142	52.21
変える事あり	16	16.67	50	18.52	16	16.49	77	28.31
良く変えた	14	14.58	46	17.04	10	10.31	43	15.81
その他	8	8.33	11	4.07	8	8.25	10	3.68
計	96		270		97		272	

死亡した日寝かせ方

	例数	割合(%)	例数	割合(%)
うつぶせ寝	39	40.21	97	35.79
あおむけ寝	48	49.48	157	57.93
横向き	4	4.12	7	2.58
覚えていない	3	3.09	5	1.85
その他	3	3.09	5	1.85
計	97		271	

発見時体位

	例数	割合(%)	例数	割合(%)
うつぶせ寝	48	49.48	138	50.55
あおむけ寝	38	39.18	101	37.00
横向き	4	4.12	8	2.93
覚えていない	3	3.09	10	3.66
その他	4	4.12	16	5.86
計	97		273	

表2. 解剖のありなし別発見時と寝かせた時の体位の組み合わせ

死亡児							
解剖あり				解剖なし			
発見時の体位	寝かせたときの体位	例数	割合(%)	発見時の体位	寝かせたときの体位	例数	割合(%)
あおむけ	あおむけ	35	92.1	あおむけ	あおむけ	97	96.0
	うつぶせ	0	0.0		うつぶせ	3	3.0
	横向き	2	5.3		横向き	0	0.0
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	1	1.0
	その他	1	2.6		その他	0	0.0
うつぶせ	あおむけ	11	22.9	うつぶせ	あおむけ	44	31.9
	うつぶせ	36	75.0		うつぶせ	89	64.5
	横向き	0	0.0		横向き	3	2.2
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	1	0.7
	その他	1	2.1		その他	1	0.7
横向き	あおむけ	1	25.0	横向き	あおむけ	3	37.5
	うつぶせ	0	0.0		うつぶせ	1	12.5
	横向き	2	50.0		横向き	4	50.0
	覚えていない	1	25.0		覚えていない	0	0.0
	その他	0	0.0		その他	0	0.0
覚えていない	あおむけ	0	0.0	覚えていない	あおむけ	3	33.3
	うつぶせ	1	33.3		うつぶせ	3	33.3
	横向き	0	0.0		横向き	0	0.0
	覚えていない	2	66.7		覚えていない	3	33.3
	その他	0	0.0		その他	0	0.0
その他	あおむけ	1	25.0	その他	あおむけ	9	64.3
	うつぶせ	2	50.0		うつぶせ	1	7.1
	横向き	0	0.0		横向き	0	0.0
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	0	0.0
	その他	1	25.0		その他	4	28.6

表3. 寝かせた時や発見時の体位別寝返りの発達段階

1歳未満 出生体重2500g以上										
寝返り	総数	死亡全例(解剖あり+なし)				解剖あり				
		できはじめ		自由にできた		総数	できはじめ		自由にできた	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)		例数	割合(%)	例数	割合(%)
あおむけに寝かせた児	154	26	16.7	42	27.3	37	7	18.9	9	24.3
うつ伏せに寝かせた児	92	5	5.4	23	25.0	31	3	9.7	11	35.5
発見時あおむけ	97	11	11.3	17	17.5	27	3	11.1	4	14.8
発見時うつぶせ	132	18	13.6	43	32.6	38	6	15.7	14	36.8

表4. 寝返りの時期別寝かせた時の体位と発見時体位の組み合わせ(解剖あり)

解剖あり、1歳未満、出生体重2500g以上、寝返り(できはじめ、自由にできた)							
寝返り(できはじめ)				寝返り(自由にできた)			
寝かせたときの体位	発見時の体位	例数	割合(%)	寝かせたときの体位	発見時の体位	例数	割合(%)
あおむけ	あおむけ	3	42.9	あおむけ	あおむけ	4	44.4
	うつぶせ	3	42.9		うつぶせ	4	44.4
	横向き	1	14.3		横向き	0	0.0
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	0	0.0
	その他	0	0.0		その他	1	11.1
うつぶせ	あおむけ	0	0.0	うつぶせ	あおむけ	0	0.0
	うつぶせ	3	100.0		うつぶせ	10	90.9
	横向き	0	0.0		横向き	0	0.0
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	1	9.1
	その他	0	0.0		その他	0	0.0
横向き	あおむけ	0	0.0	横向き	あおむけ	0	
	うつぶせ	0	0.0		うつぶせ	0	
	横向き	1	100.0		横向き	0	
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	0	
	その他	0	0.0		その他	0	
覚えていない	あおむけ	0		覚えていない	あおむけ	0	
	うつぶせ	0			うつぶせ	0	
	横向き	0			横向き	0	
	覚えていない	0			覚えていない	0	
	その他	0			その他	0	
その他	あおむけ	0		その他	あおむけ	0	
	うつぶせ	0			うつぶせ	0	
	横向き	0			横向き	0	
	覚えていない	0			覚えていない	0	
	その他	0			その他	0	

表5. 寝返りの時期別寝かせた時の体位と発見時体位の組み合わせ(解剖あり+なし)

解剖ありなし、1歳未満、出生体重2500g以上、寝返り(できはじめ、自由にできた)							
寝返り(できはじめ)				寝返り(自由にできた)			
寝かせたときの体位	発見時の体位	例数	割合(%)	寝かせたときの体位	発見時の体位	例数	割合(%)
あおむけ	あおむけ	10	38.5	あおむけ	あおむけ	14	33.3
	うつぶせ	14	53.8		うつぶせ	23	54.8
	横向き	1	3.8		横向き	1	2.4
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	1	2.4
	その他	1	3.8		その他	3	7.1
うつぶせ	あおむけ	1	20.0	うつぶせ	あおむけ	0	0.0
	うつぶせ	4	80.0		うつぶせ	20	87.0
	横向き	0	0.0		横向き	0	0.0
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	3	13.0
	その他	0	0.0		その他	0	0.0
横向き	あおむけ	0	0.0	横向き	あおむけ	0	
	うつぶせ	0	0.0		うつぶせ	0	
	横向き	1	100.0		横向き	0	
	覚えていない	0	0.0		覚えていない	0	
	その他	0	0.0		その他	0	
覚えていない	あおむけ	0		覚えていない	あおむけ	0	0.0
	うつぶせ	0			うつぶせ	0	0.0
	横向き	0			横向き	0	0.0
	覚えていない	0			覚えていない	1	100.0
	その他	0			その他	0	0.0
その他	あおむけ	0		その他	あおむけ	0	
	うつぶせ	0			うつぶせ	0	
	横向き	0			横向き	0	
	覚えていない	0			覚えていない	0	
	その他	0			その他	0	

「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：乳幼児突然死症候群 (SIDS) ・乳児蘇生法の望ましい普及啓発についての研究
-複数回講義の効果-

研究分担者：岩崎志穂(横浜市立大学附属市民総合医療センター)

研究要旨

我々は昨年、乳幼児突然死症候群 (SIDS) と乳児蘇生法の講義のみを行い、蘇生の実習を行った一昨年と比較検討した。その結果、蘇生法に関しては満足度、知識獲得両方において講義だけでは実習に比して低下する事が示唆された。これを踏まえて今年は、昨年一回であった講義を 2 回に増やし、SIDS ・乳児蘇生法講義を複数回行う事への満足度、知識獲得についてアンケートを用いて調査した。対象は 2016 年 8 月から 11 月に当院で 1 ヶ月健診を受診した児の母親。妊娠中の両親学級と出産後の退院指導で SIDS と乳児蘇生法の講義を行い、1 ヶ月健診でアンケートを行い受講 1 回と 2 回での差を調査した。SIDS、乳児蘇生ともに 1 回と 2 回の受講者の知識はほとんど変わらなかった。併せて行った知識獲得源はテレビ、インターネット、母子手帳の順であった。厚生労働省のホームページ (HP) に関しては知らない母親が多かった。講義は複数回行っても知識獲得の大幅な改善は認められない事が判明し、今後の普及方法に課題が残された。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群 (SIDS) は危険因子に養育環境に関する因子が含まれ、養育者に対し正しい啓発活動を行うことが重要である。また、乳幼児において心停止症例の予後は不良であるが呼吸停止の時点で有効な蘇生が行われると蘇生率が向上することが知られており、蘇生法についての啓発を行うことも有用と考えられる^{1)~6)}。我々は一昨年に乳幼児突然死症候群 (SIDS) の講義とともに乳児蘇生法の実習を行い受講者の高い満足度と知識獲得を得ることは出来たが、医療スタッフの負担が大であった。そのため昨年は講義のみを行い蘇生実習は割愛した。その結果、蘇生法に関しては満足度、知識獲得両方において実習を行った前年度

よりも低下した。これを踏まえて今年は昨年一回であった講義を 2 回に増やし、複数回の講義による SIDS ・乳児蘇生法講義への満足度、知識獲得を調査した。

B. 研究方法

2016 年 8 月から 11 月に、当院で児の 1 か月健診を受けた母親 389 名のうち、アンケート (参考資料) に回答した 333 名を対象とした。

妊娠 24 週から 28 週の妊婦およびその夫の希望者のみ参加し、1 ヶ月に 1 回開催される両親学級の中で SIDS と乳児蘇生についての説明を約 15 分行った後、引き続き乳児蘇生について American Heart Association 発行のビデオを閲覧しながら約 5 分の講義を行った。全褥婦対象

の出産後の退院指導でも American Heart Association 発行のビデオを見て頂き、児の 1 ヶ月健診でアンケート用紙を配布し回答を得た。(図 1)。

また、乳児蘇生においては昨年度と今年度の講義への満足度、知識獲得率を比較検討した。昨年の流れは図 2 に示した。

アンケートの正答数についての検定には Mann-Whitney 検定を用い SPSS を使用し解析した。

研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月修正)」、「疫学研究に関する倫理指針 (平成 20 年 12 月 1 日一部改正)」を順守して行われ、横浜市立大学倫理委員会の審査を経て承認され、所定の説明書を用いて同意を得たものにのみアンケートを実施した。また、個人情報の保護に関しては、個人の特特定ができないよ

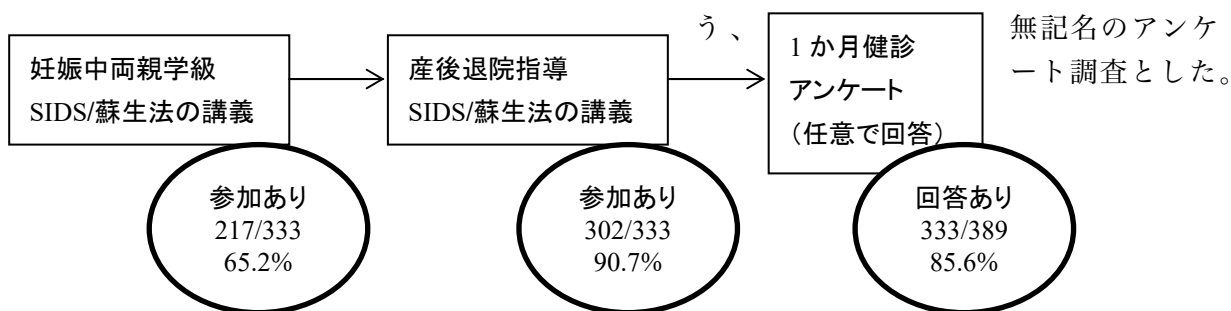


図 1. 平成 28 年度の SIDS・乳幼児蘇生法講義とアンケートの流れ

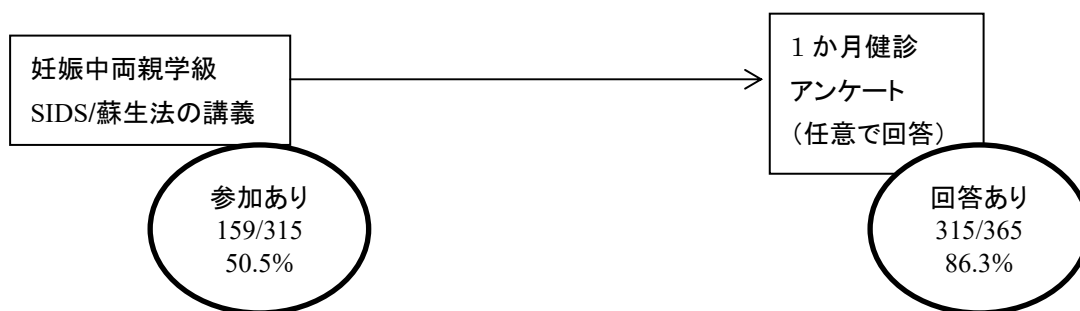


図 2. 平成 27 年度の SIDS・乳幼児蘇生法講義とアンケートの流れ

C. 研究結果

アンケート回収率は 85.6%であった。アンケート回答者中、両親学級受講者は 217名(65.2%)、非受講者は 116名(34.8%)であった。以下、アンケート結果をもとに SIDS についての講義と乳児蘇生法について述べる。

① SIDS 講義への満足度

講義が SIDS の知識獲得に役に立ったかへの質問に対し「思う」「少しそう思う」をあわせると 93.1%であり(図 3)、昨年度に比し大きな差はなかった。

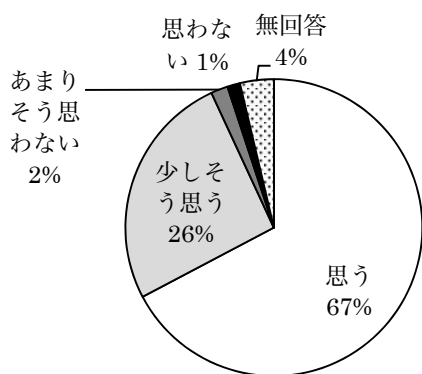


図 3.SIDS 講義の満足度

② SIDS についての知識獲得率

聴講なし 12名と無回答 2名を除き、受講 1回の者 121名と 2回の者 198名を比較した。受講 1回、2回それぞれの全受講者を 100とし、正答数毎に人数の割合を計算した分布を図 4に示す。受講回数による正答数の違いを認めなかった。表には記載しなかったが講義を受けていない 12名では正答なしが 4割にあたる 5名であった。またリスクファクターについての質問ではうつぶせ 86.5%、喫煙 83.4%の回答者がリスクファクターとして認識していたが、非母乳に関しては 63.6%とやや低値であった。

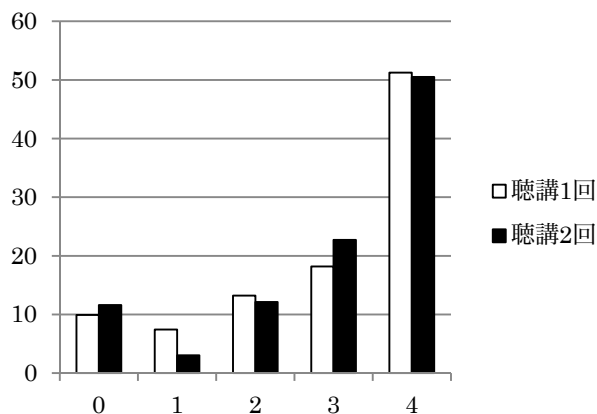


図 4.SIDS に関する質問への正答数

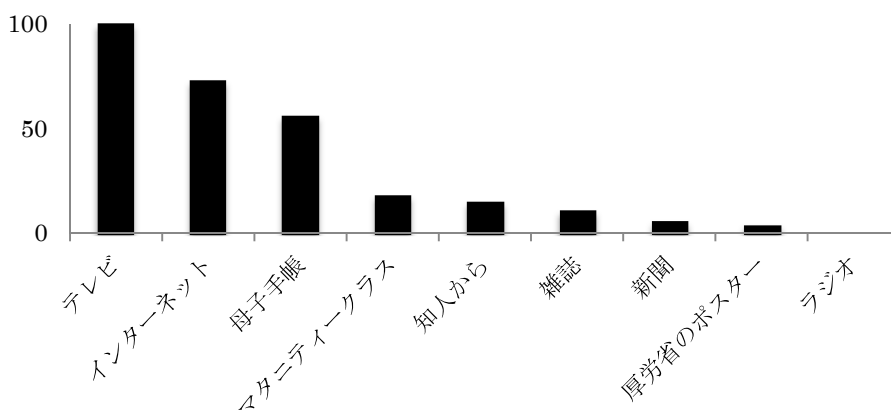


図 5.SIDS に関する知識の情報源

③ SIDS についての情報源

テレビを 100 とした時の他の情報源の割合を図 5 に示す。テレビ、インターネットに続き母子手帳が多かった。

④ 厚生労働省の HP について

厚生労働省の HP に SIDS の情報が掲載されている事を知っている母親は 15% に留まった。

⑤ 蘇生講義の満足度

受講 1 回、2 回に大きな差は認めなかった (図 7,8)。

⑥ 蘇生講義の知識獲得

図 9A は乳幼児蘇生法全般に関しての質問、

①

アンケート 4①～③、9B は胸骨圧迫の具体的な方法に関する質問で 4⑤ に相当する。講義の回数による点数の差は認められなかった (図 9)。

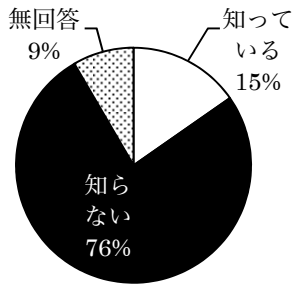


図 6. 厚生労働省の HP について

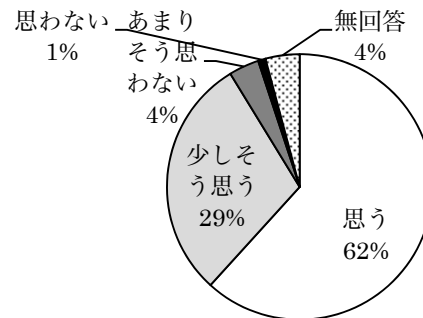


図 7. 両親学級での蘇生法講義の満足度

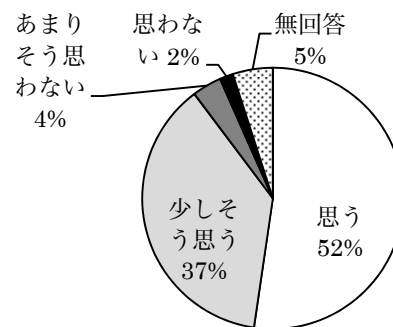
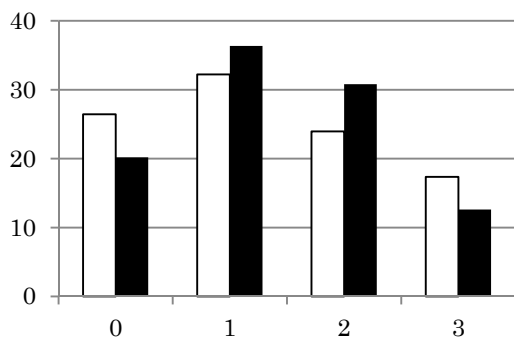
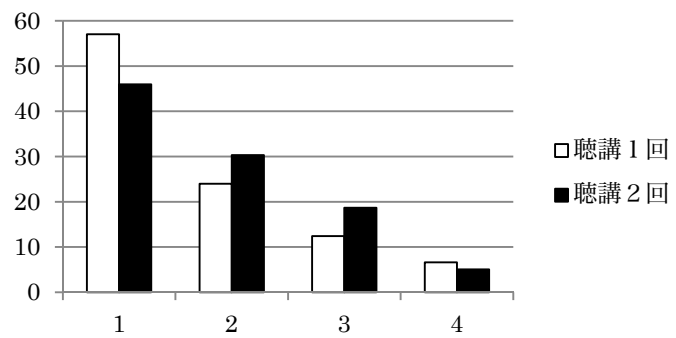


図 8. 退院指導での蘇生法講義の満足度



A. 乳児蘇生全般



B. 胸骨圧迫について

図 9. 蘇生に関する質問への正

D. 考察

我々が調査を始めた平成 19 年から SIDS の講義に対する養育者の感想は好意的な意見が 8 割以上を占め、そのニーズは高いものと思われる^{7,8,9)}。しかし知識の定着率には課題を認め、講義方法について模索中である。今年試みた複数回の講義については SIDS、乳児蘇生法とも知識の定着に差はなく、講義を複数回施行する効果は低いと考えられた。乳幼児蘇生法については実習を行った一昨年度と講義のみを行った昨年度の比較で、講義は実習に比して満足度、知識の獲得ともに低かった⁹⁾。実習は効果の点では有効なものの指導を行うスタッフの負担が大きい。知識の定着率を上げるには座学方式の講義のみでは複数回施行しても限界がある事が今回判明し、スタッフの負担を減じる実習方法もしくはグループワークや双方向型の講習などを取り入れた講演を考える必要があると思われる。

SIDS についての質問では 1 回、2 回の受講者とも全問正解が半数にのぼった。しかし、内訳をみると「うつぶせ寝」「喫煙」は 8 割以上の回答者がリスクファクターとして認識していたが、「非母乳哺育」に関しては 6 割程度とやや低く知識の偏りを認めた。

SIDS についての情報源としては昨年度に引き続き、テレビに次いでインターネットを挙げる人が多かった。傾向としてこれからもインターネット上で情報を得る機会が増加する事が推察される。しかし、厚生労働省のホームページに SIDS の記載がある事を知っている人は 15% ほどと少数である事が判明した。正しい知識の普及・啓発には確かな情報源への接触が必要であると思われ、情報源の 3 位に挙げている母子手帳などに厚生労働省ホームページの該当部分につながる QR コードの印刷などの啓発普及が望まれる。

E. 結論

SIDS、乳幼児蘇生法の講義の講義は 2 回行っても 1 回との差を認めなかった。乳幼児蘇生法に関しては実習の効果が大きいもののスタ

ッフの負担が大きい。知識の定着を高めるためには座学だけではなく新たな教育手法を取り入れた方が良いと思われる。SIDS についての知識獲得源としてインターネットが定着している事が伺われたが厚生労働省のホームページは認知度が低く課題である。

参考文献

- 1) 境野 高資 BLS と PALS-新しい救急蘇生法ガイドライン- 小児科診療 2009.6 (19) p999-1008
- 2) Vinay M et.al. First documented rhythm and clinical outcome from In-hospital cardiac arrest among children and adults. JAMA, 2006.2;295 no.1:p50-57
- 3) Margrid B et.al. Outcome of out of hospital cardiac or respiratory arrest in children. The New England Journal of Medicine 1996;Vol.335 no.20:p1473-1479
- 4) 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会 監修:救急蘇生法の指針 2010 (市民用・解説編)
- 5) American Heart Association:PALS プロバイダーマニュアル日本語版(AHA ガイドライン 2010 準拠). シナジー, 2013
- 6) American Heart Association:BLS プロバイダー受講者マニュアル日本語版(AHA ガイドライン 2010 準拠). シナジー, 2011
- 7) 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金「乳幼児突然死症候群(SIDS)における科学的根拠に基づいた病態解明および臨床対応と予防法の開発に関する研究」総括・分担報告書. 2008 年 3 月
- 8) 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金「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」総括・分担報告書. 2015 年 3 月
- 9) 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金「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」 総括・
分担報告書. 2016年3月

F. 健康危険情報
特に認めない

G. 投稿、発表予定
1. 論文発表
なし

2. 学会発表
岩崎志穂, 脇田浩正, 林啓介, 花木麻衣, 他. 当
院で出産した母親を対象とした乳幼児突然死
症候群および乳児心肺蘇生法の複数回講義の
満足度と効果. 第23回日本 SIDS・乳幼児突然
死予防学会. 2017年3月, 津

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に予定なし

参考資料:配布したアンケート

このアンケートは、当院で行っている「乳幼児突然死症候群(SIDS)および対処法の啓発、普及に関する研究」の一環として、SIDS および新生児蘇生法についての情報提供が、皆様の知識の習得にどの程度役に立っているかをお聞きし、今後に役立てるためのものです。協力にご同意いただける方は、お手数ですが、以下のアンケートにお答えいただき、赤ちゃんの診察の終了後、**24 番の受付で提出**して下さい。

1. ハッピーバースについて

① ハッピーバース(両親教室)に参加しましたか？ (はい・いいえ)

①で「はい」と答えたかたは以下の②③の質問にお答えいただいた後に 2.①の質問に進んで下さい。「いいえ」と答えた方は以下の②③は飛ばし 2.①の質問に進んで頂いて結構です。

② ハッピーバースの話は SIDS の知識の獲得に役に立ったと思いますか？

(思う・少しそう思う・あまりそう思わない・思わない)

③ ハッピーバースの話は新生児蘇生法の知識の獲得に役に立ったと思いますか？

(思う・少しそう思う・あまりそう思わない・思わない)

2. 乳幼児突然死症候群(SIDS)についてお聞きします

① SIDS について、聞いたことがありますか？ (はい・いいえ)

② ①ではいと答えた方に質問です。その知識はどこから得ましたか？

(テレビ・インターネット・マタニティークラス・厚生省のポスター・母子手帳・新聞・ラジオ・雑誌・知人から)

(上記の他:)

③ SIDS の原因は？ (心臓の病気・脳の病気・気管・肺の病気・左記の全部・原因不明・分からない)

④ SIDS の予防には人工乳でどんどん大きくするとよい。 (はい・いいえ・分からない)

⑤ うつぶせで寝かせることは SIDS の危険因子である。 (はい・いいえ・分からない)

⑥ 両親の喫煙はSIDSのリスク因子である。 (はい・いいえ・分からない)

⑦ 厚生労働省のホームページに「SIDS について」のページがある事をご存知ですか。(はい・いいえ)

3. 退院指導について

① 蘇生法(胸骨圧迫、人工換気)のDVDをご覧になりましたか？ (はい・いいえ)

①で「はい」と答えたかたは以下の②の質問にお答えいただいた後に 4.①の質問に進んで下さい。「いいえ」と答えた方は以下の②は飛ばし 4.①の質問に進んで頂いて結構です。

② 退院指導のDVDはSIDSの知識の獲得に役に立ったと思いますか？

(思う・少しそう思う・あまりそう思わない・思わない)

4. 乳児の蘇生法についてご質問いたします。

① 蘇生法の講習を、当院以外で以前に受けたことがありますか？ (はい・いいえ)

- ② お子様が反応がなく適切な確認により呼吸をしていない場合に、一番最初に行うことは？
(救急車を呼ぶ・逆さまにして叩く・胸骨圧迫と人工呼吸をする・分からない)
- ③ 1回に行う人工呼吸の回数
(2回・5回・10回・分からない)
- ④ 人工呼吸の合間に行う胸骨圧迫の回数は？
(60回、30回、10回、5回、分からない)
- ⑤ 胸骨圧迫の正しい方法は？(複数回答可)
(2cmほど沈むように・4cmほど沈むように・1分間に60回以上・1分間に100回以上・胸壁が戻らなくても押す・胸壁が戻ってから押す・分からない)

「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：人口動態統計データを用いた乳児突然死症例の検討

研究分担者：加藤稲子（三重大学医学系研究科周産期発達障害予防学講座）

研究要旨

平成 8 年から平成 27 年の人口動態統計のデータを用いて、乳児の突然死症例の発症数の推移について検討した。

SIDS、窒息と診断された症例数は徐々に減少傾向を示していたが、原因不明と診断される症例は増加傾向を示していた。解剖実施例について同様に検討したところ、やはり原因不明の症例数が増加してきていた。

SIDS リスク因子の解明には、解剖により正確に診断された症例の死亡状況からリスクとなる環境因子の検討が可能であると思われ、解剖により診断された SIDS 症例の登録システムを構築するなどにより SIDS リスク因子の検討が必要と思われた。

今回の検討から、SIDS、窒息は減少傾向にあるものの、解剖を実施しても原因が特定されない症例が増加していた。乳児の突然死全体を考慮した場合、リスク因子を解明し、発症を防ぐためには、SIDS、窒息だけでなく、原因不明と診断された症例についても症例登録システムを構築するなどにより発症状況やリスク因子などを検討して、予防対策を考慮していく必要がある。

A. 研究目的

平成 17 年度の厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）「乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン」（主任研究者：坂上正道）により、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の定義が改定され、SIDS の診断は解剖と死亡状況調査に基づいて行われることとなった。また 2012 年に新法解剖の制度が発足した。新法解剖は、死因・身元調査法により、死因を明らかにするため特に必要があると認められる場合には、警察署長、海上保安部長等の判断により、遺族の承諾を得ることなく、解剖を実施することができるという新たな制度である。

乳児突然死の発症状況を把握し、リスク因子の解明に役立てることを目的として、人口動態統計データから SIDS、窒息あるいは気道内異物、原因不明の症例の発症数、解剖実施率の推

移を検討した。

B. 研究方法

人口動態統計においては、死因分類には ICD-10 が用いられており、死亡診断書に基づいて死因が分類されている。総務省の人口動態統計データ（総務省 政府統計の総合窓口（<https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>）において、SIDS に関しては、死因基本分類コードにて「R95 乳幼児突然死症候群」と分類されており、死亡診断書の記載から SIDS の診断名がある症例、および解剖が行われていない症例でも死亡診断書の記載から SIDS の可能性が高い症例が SIDS として分類されている。また死因簡単分類では SIDS は 18200 と分類されているため、SIDS の発症数の把握はこのいずれかのコードから検索可能

である。

乳児の睡眠中の窒息事故として考えられる診断として、基本分類で「T71 窒息」、「T17 気道内異物」と分類されている。原因不明の症例については「R96 その他の突然死、原因不明」、「R99 その他の診断名不明確及び原因詰め医の死亡」、が当てはまると思われた。

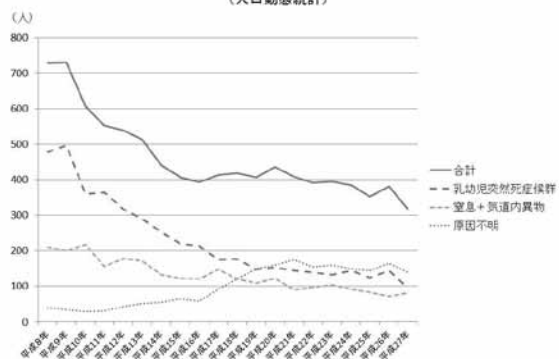
解剖実施数の推移については「解剖あり」の統計表から、死亡簡単分類で、「18200 乳幼児突然死症候群」、窒息は「20104 の不慮の窒息」、原因不明の症例としては「18300 その他の症状、徴候及び異常臨床所見で他に分類されないもの」を抽出して検討した。

以上の人口動態統計のデータから、0歳を対象として平成8年(1996年)から平成27年(2015年)までを対象に発症数の推移を検討した。

C. 研究結果

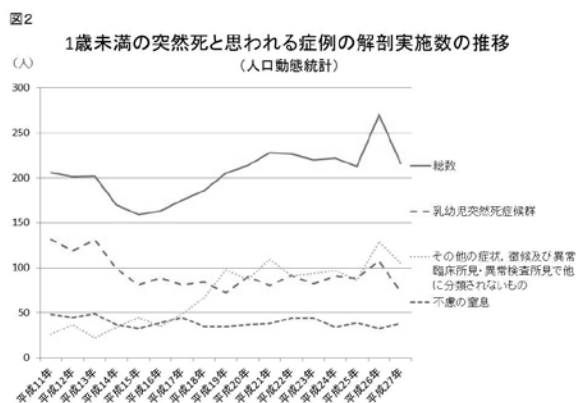
平成8年から平成27年のSIDS、窒息(窒息+気道内異物)、原因不明の発症数の推移を図1に示す。平成8年のデータではSIDSが477例、窒息が110例、原因不明は40例であり、出生数1000に対する発症率はSIDS 0.40、窒息 0.17、変院不明 0.03であった。その後、SIDSと窒息は徐々に減少傾向であったが、原因不明は平成11年から徐々に増加し、平成17年に窒息の発症数を越え、平成20年にSIDSの発症数を越えていた。平成27年における発症数はSIDS 96例、窒息81例、原因不明140例で、出生数1000に対する発症率はSIDS 0.10、窒息 0.08、変院不明 0.14であった。

図1 1歳未満の突然死と思われる症例の発症数の推移 (人口動態統計)



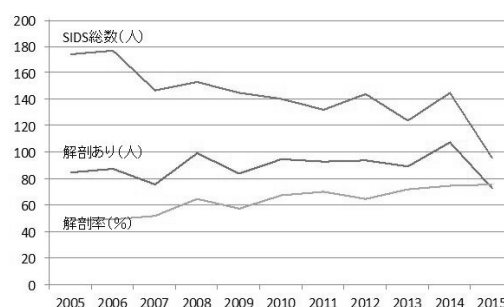
解剖実施数は平成15年以降増加しており、

SIDS、窒息における解剖実施数はほぼ横ばいであるものの、原因不明の症例数が増加してきていた(図2)。解剖を実施しても原因が特定できない症例が増加していた。



SIDS 症例だけでみると解剖実施数は増加してきており、2005年では解剖実施は48.9%であったが、2015年ではSIDSの76.0%が解剖により診断されていた(図3)。

図3 SIDSの発症総数と解剖実施数の推移 (人口動態統計)



D. 考察

人口動態統計にてSIDSと分類された症例における解剖実施率は年々上昇してきている。これはSIDS診断には解剖が必要との認識が高まってきたこと、虐待などの鑑別が必要となってきたこと、平成24年より実施された新法解剖の影響が考えられる。解剖にて診断されたSIDS症例について、発症状況の情報を蓄積して解析することはSIDSリスク因子の検討に有用であることが考えられる。法医、病理の協力を得て、解剖にて診断された症例の登録システムを構築することで、発症状況を把握し日本におけるリスク因子の検討が行われることが望まれる。

今回の検討から、SIDS および窒息の症例は減少傾向を示していた。これに対して原因不明とされる症例が増加してきていた。SIDS の定義からは解剖が実施されなかった場合には不詳とするとされているが、解剖実施例においても原因不明の症例が増加していた。乳児の突然死を防ぐためには、SIDS、窒息だけでなく、原因不明と診断された症例の詳細を検討し、発症状況や原因不明と判断された根拠などの検討から予防が可能かどうかを検討していく必要があることが考えられた。そのためには乳児突然死の解剖実施例についての症例登録システムの構築などによりそれぞれの発症状況を把握してリスク因子を解明し予防対策を講じるなどの方法が必要と思われた。

E. 結論

SIDS および窒息の発症数は徐々に減少してきていたが、解剖によっても原因不明と診断される症例が増加していた。乳児の突然死の発症数減少のためには、SIDS や窒息だけでなく、睡眠中に発生する乳児死亡全体についても症例登録システムの構築などにより発症状況を検討し、予防対策を考慮していく必要がある。

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

なし

「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：乳児の突然死例を解剖できる制度の構築についての倫理的検討

研究分担者：平野 慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）

研究要旨

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。しかし現在では虐待による犯罪性を問題にされることが多く、虐待による死亡の可能性が低くとも司法解剖として扱われることが増加している。乳幼児突然死症候群の剖検組織を保管し、新しい知見が発見された際に死因究明のための再検査をおこなうことは、乳幼児突然死症候群そのものについても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。倫理的な側面も考慮しつつ、内外問わず情報収集することにより乳幼児の突然死例を解剖できる制度の構築について研究をおこなった。海外とは検死の制度等異なるが、我が国でもチャイルドデスレビューなどの法制化を進めるとともに、その一環として乳児の突然死例を解剖できる制度の構築を組み入れる事も考慮すべきでないかと考える。

A. 研究目的

子ども・若者白書によるとこどもの死亡原因は、0歳児では「先天奇形等」が最も多く、「呼吸障害等」、「乳幼児突然死症候群」と続き、平成 26 年度においては全国で 146 人、平成 27 年度には 96 名が乳幼児突然死症候群で亡くなっており、乳児期の死亡原因としては第 3 位である。

乳幼児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされている。解剖組織を一部保管し、新しい知見が発見された際に再検査をおこなうことは、より正確な診断にたどりつくことができ、またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについてもさらに新しい知見が得られる可能性がある。しかし、現在では虐待による犯罪性を問題されることが多く、乳児突然死症候群の可能性が高くとも司法解剖として扱われることが増

加し、訴訟と守秘の観点から容易に剖検検体を利用することが困難となっている。それ以外にも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があるのも事実である。倫理的な側面も考慮しつつ、解剖を可能にする制度を構築するために、内外問わず幅広く情報収集することにより、そのような制度を可能にしていく方法を検討する。

B. 研究方法

種々の媒体を通じ我が国の死因究明の状況、および乳児の死因究明の状況を調査する。

C. 研究結果

○大阪府における乳幼児死亡について

大阪府においてはほぼ毎年 200 人から 250 人ほどの乳児の死亡がある。監察医制度のある大阪市内では乳児死亡は毎年 50 人から 100 人であるが、周産期死亡の新生児や、先天性

疾患等で死亡した乳児をのぞくと、いわゆる異常死体としての乳児死亡は大阪市内では毎年 15 から 20 人前後であり、乳児死亡数全体のおよそ 20～30%である。

乳幼児の突然死は原則として解剖を行うべきであるという考えは警察にも浸透しており、解剖は行われる傾向にあるが、最近是我が国でも児童虐待が社会問題として大きく取り上げられており、乳幼児の異常死体を見るとき、事件性はないだろうと判断されても、犯罪（虐待死）の可能性が完全に否定できない限り乳幼児の変死事件に関しては、明らかな先天性疾患などを除き、ほとんどが司法解剖になっている現状があった。司法解剖となった以上は、情報は隔離されることとなり、（刑事訴訟法 47 条：「訴訟に関する書類は、公判の開廷前には、これを公にしてはならない。但し、公益上の必要その他の事由があつて相当と認められる場合は、この限りでない。」）臨床あるいは病理の観点から、解剖の組織所見を含めてお互いに議論できる環境が少なくなるという問題が生じている。

乳幼児だけでなく一般に警察が取り扱う死亡についても、我が国の死因究明制度は他の先進国と比べて充実しているとはいえないものであり、司法解剖 5%、行政解剖 6%程度であり、それは地域によっても大きく違いが見られる。解剖の種類によっても違いがみられるが、監察医制度がある地域では専従の法医学者が解剖をおこなうとされ、監察医制度のない地域では大学の法医学講座の教授らが講義を持ちながら行っている。2013 年度、法医学者は全国に 154 人という報告があり、人員面での不足も大きな問題となっている。これは現在でも大きな変化はないと思われる。2015 年には青森県と鳥取県で法医学者がおらず司法解剖ができない事態にまで発展している。

死因究明のために解剖率をあげるため、司法解剖、行政解剖とはちがったいわゆる新法解剖が平成 25 年 4 月から施行されている。「警察などが取り扱う死体の死因・身元調査に関する法」（死因・身元調査法）「死因究明等の推進に関する法律」（推進法）がそれである。

これは、「警察署長は、取扱死体について、法人又は機関に所属する医師その他法医学に関する専門的な知識経験を有する者の意見を聴き、死因を明らかにするため特に必要があると認めるときは、解剖を実施することができる。」というものである。解剖の承諾は必要としない。死因究明の推進が期待されたが、施行後の実態は、期待されたほどの解剖率の向上や地域格差の改善は進まず、法的な枠組みが変わっても、結局解剖医が足りず、かつ偏在するという構造的な問題が解消されていないことを判明させる結果となっていた。警察庁の資料によっても 2013 年に警察が取り扱った遺体は 16 万 9047 体で、そのうちいわゆる新法解剖によって解剖された遺体は 1418 体であり、それほど貢献はしていないように見える。欧米のレベルまで解剖率を向上させるためには、解剖医及び解剖施設の絶対数を大幅に増加させるとともに、解剖による死因究明の必要性について国民的な認識の向上を図る必要がある。

また、警察庁では、犯罪死の見逃しを防ぐため、2009 年から法医学の専門教育を受けた検視官（警察官）を増員、遺体発見現場に立ち会う（臨場）ことを開始し、増員前の臨場率：2008 年に全国平均 14.1%から 2014 年には 72.3%となったが、検視官は主に遺体の外見の観察や体温の測定をして犯罪死かどうかを判断するため、外見に異常がなければ、毒物や薬物投与を見落とすこともあり、解剖しなければ死因が判明しない場合もある。成人でさえ死因究明は大きな課題である。

○死因究明のための活動

米国など多くの先進諸国では、子どもの死亡全例に関して情報を収集し、予防できる死亡を考えていくという制度があり、それに関する法律が制定されている。

（参考；米国の SIDS 研究所のホームページをみると、睡眠関連の乳児死亡に関する医学的研究は、ほとんど止まっている。これは、この重要な研究に使用する死亡した幼児から組織を得ることを可能にするインフラがないこ

との結果である。この状況に対処するために、SIDS 研究所と Miami-Dade Chief Medical Examiner で SUID Tissue Consortium を立ちあげた、とある。このコンソーシアムには、メリーランド州のいくつかの検診官と NICHD 脳・組織バンクからの資金提供があり、突然死亡する幼児のすべての親に到達し、研究のために組織を寄付する機会を提供することが目的とされている。

米国では日本と違い法医、病理医として専門の研修を受けた医師である medical examiner が存在し、警察から独立した死因究明機関の長などとして、死体に対する調査権を有し、その権限および専門的知見に基づいて、死因究明の責任者となる職種が存在している。

米国フロリダにおけるプロジェクトである The SUID Tissue Project では SUID(Sudden Unexpected Infant Death)の研究を推進するために行われている。米国 SIDS institute とフロリダ州の Medical Examiner 事務所とが共同で行っているものは、3つの大きな部分で構成されている。研究のための組織の提供のための同意取得、通常の解剖検査に基づいた組織の採取、NICHD 組織バンクでの組織の保存である。このプロジェクトでは、

- ・ SUID のケースと同様に 1 歳未満の死亡症例の組織も対照のケースとして提供を受けている
- ・ 組織は定められた方法で NICHD Brain and Tissue Bank に輸送し保存される。状況調査は解剖検査の結果もデータベース化される。
- ・ Medical officer 事務所を日常的に訪れ、ケースがあれば、研究用の組織提供について家族に説明し、NICHD Bank が同意取得にうかがうなどが行われている。

米国では、組織の設立とともに Medical officer 事務所を日常的に訪れるなどたえず死亡ケースの症例の家族への組織提供を依頼するという積極的な活動が行われている。

我が国ではこのような組織、制度は現存していないが、こどもの死因究明の必要性が認識され、こどもの死因究明のための活動が行われている。“こどもの死に関する我が国の情

報収集システムの確立に向けた提言書（平成 24 年 1 月 22 日）”が、日本小児科学会を含む複数の学会から、また 内閣府死因究明等推進会議と国家公安委員会あて要望書として平成 25 年 6 月 7 日にチャイルド・デス・レビュー研究会会長と日本法医学会理事長の連名で提出されており、その内容は“死因究明制度の一環として、子どもの死亡登録・検証制度を法的に位置づけ、地域ごとに本制度を行うシステムの構築を要望する”というものである。そして、2012 年には東京都チャイルドデスレビューパイロットスタディがおこなわれ、その結果が 2014 年の日本小児科学会で報告され、第 22 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会においても「チャイルド・デス・レビュー」のシンポジウムが企画された。こどもの死を検証することによって、多くを学び、予防に生かすことの重要性が指摘されてきている。

D. 考察

乳児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされている。解剖組織を一部保管し、新しい知見が発見された際に再検査をおこなうことは、より正確な診断にたどりつくことができ、またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについても新しい知見が得られる可能性がある。しかし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はできないのも事実である。成人でさえ死因究明は大きな課題であることが判明し、新法解剖といった法的な枠組みが変わっても困難な状況である。乳幼児の場合は、より倫理的な側面も考慮しつつ、乳児突然死の解剖を可能にする制度を模索していかなければならない。

死因究明の必要性についての国民の認識向上、そしてまた解剖に対する医療従事者の意識改革も必要であり、特に子どもにおいてはその死因究明のために各種活動も行われ、死亡登録・検証制度を法的に位置づけるなどの対策は必要であり、チャイルドデスレビューの法制化の一環として乳児の突然死例を解剖

できる制度の構築を組み入れる事も考慮すべきでないかと考える。子どもは子どもで、子どもの死亡全体をとらえる必要があり、収集できるシステムとその検証について法制化は望まれるところである。乳児の突然死例を解剖できる制度との関連性においては、チャイルドデスレビューは子どもの死亡例をすべて登録し検証し、予防できる死亡を考えるということが目的であり、子どもの死亡時点からは、時間経過という点で考えれば、じっくり後から検証するというスタンスであると思う。しかし乳児突然死の場合はその診断に剖検が必須とされており、死亡から死因の検証のための剖検までには時間が重要とされ、そこに遺族の心情を配慮した倫理的な部分が大きく関わってくる。乳児の突然死例を解剖できる制度の構築のためには、チャイルドデスレビューの一環としてその死亡は検証されるべきであると思うが、“時間”という点で、更なる深い議論が必要であると思う。

子どもを突然に亡くした場合は、子どもの成長発達とともに時間を共有した家族にとってはいたたまれないものであり、そのような状況で解剖についての承諾を得ることには、困難をとまなう。検証制度が法制化されたとしても、子どもを失った家族への精神的な面への配慮と支援は子どもの死亡に対すると同じように最大限の配慮をしなければ成らない。

E. 結論

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。現在では虐待による犯罪性を問題にされることが多く、虐待による死亡の可能性が低くとも司法解剖として扱われることが増加している。乳幼児突然死症候群の剖検組織を保管し、新しい知見が発見された際に死因究明のための再検査をおこなうことは、乳幼児突然死症候群そのものについても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なうのも事実である。倫理的な側面も考慮しつつ、内外問わず幅広く情報収集することにより乳児の突然死例を解剖できる制度の構築について研究をおこなった。成人でさえ死因究明は大きな課題であることが判明し、新法解剖といった法的な枠組みが変わっても困難な状況である。海外とは検死の制度等異なるが、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もチャイルドデスレビューなどの法制化を進めるとともに、その一環として乳児の突然死例を解剖できる制度の構築を組み入れる事も考慮すべきでないかと考える。

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) 乳児の突然死例を解剖できる制度の構築について：第23回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会 2017.3.17 津

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

2) 実用新案登録

3) その他

「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

研究タイトル：大阪府立母子保健総合医療センターにおける突然死解剖症例の病理学的検討
-次世代シーケンスを用いた肺組織由来細菌叢の解析-

研究分担者：中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力者：柳原格、名倉由起子（大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門）
松岡圭子、竹内真（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨

当センターの 33 年間における突然死剖検症例の再検討を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS33 例、SUD29 例であった。

SUD 剖検症例について、剖検情報より、Tayler & Emery の死亡分類により再検討を行った。SUD 症例の内訳は、accidental death が 3 例、preventable death が 23 例、unpreventable death が 2 例、unclassified death が 1 例であった。preventable death23 例の中で、肺炎の所見が認められた症例（6 例）につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、PCR を含めた検討を行い、乳幼児の突然死における感染症の関与を考察した。

A. 研究目的

SIDS の原因に関しては、慢性低酸素症・脳幹部神経伝達物質の異常・覚醒反応の低下を含めた脳機能異常・循環系調節異常など様々な異常が示唆されているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明にむけた研究がなされている。感染症と突然死についても古くから検討がなされている。突然死の剖検時の手技として、肺やその他の臓器から、細菌やウイルスの検索を行うことが必須とされているが、現実的には、十分な検索が行われていない例が多数存在する。

今回は、剖検された突然死で、肺炎その他の感染症の可能性が考慮された症例につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、遺伝子解析により起炎菌の検索を行い、乳幼児の突然死における感染症の関与を考察した。

B. 研究方法

当科剖検例で 1981 年より 2013 年の 33 年間で、乳幼児・学童の死亡例を剖検記録より後方

視的に検索した。

突然死症例の内訳は SIDS33 例、SUD29 例であった。SUD 剖検症例について、剖検情報より、Tayler & Emery の死亡分類により再検討を行った。SUD 症例の内訳は、accidental death が 3 例、preventable death が 56 例（SIDS33 例を含む）、unpreventable death が 2 例、unclassified death が 1 例であった（表 1）。SIDS 以外の preventable death は 23 例で、その内訳は、症候性突然死（基礎疾患をもつ児の突然死）が 6 例、基礎疾患をもたない後天性疾患による突然死が 12 例であった。これらの病理所見において、肺炎所見が認められた 6 症例につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、PCR を含めた検討を行った。方法を以下に示す。

- 1) パラフィン包埋肺組織からの核酸抽出
- 2) 抽出核酸からのライブラリ作製と増幅 (Ion Chef)
- 3) 次世代シーケンス (Ion PGM)
- 4) シーケンス解析 (Ion reporter, CLC Microbial Genomics Module)

C. 研究結果

1) 乳幼児突然死 6 例の病歴・病理所見。

症例 1-5 ヶ月女児。嘔吐、ふるえで発症、5 時間後死亡。剖検で肺炎あり。血中から、大腸菌が検出。

症例 2-Hirschsprung 病術後で、経過観察中。3 ヶ月時に血性嘔吐、腸炎、ミルク誤嚥？で死亡。剖検で肺炎あり。肺組織から、Staphylococcus++、Candida +

症例 3-2 ヶ月の女児。2 日前より鼻汁・咳・下痢あり。当日、泣き止まず、2 時間後に突然死。剖検で肺炎あり。気管液から、Staphylococcus aureus+、Str. viridans group+

症例 4-基礎病変なし。2 ヶ月の女児。5 日前より哺乳不良。2 日前より嘔吐・呼吸器症状あり。当日、ミルク誤嚥で死亡。剖検で肺炎あり。

症例 5-脳性麻痺でフォロー中。4 歳女児。2 日前から、発熱・結膜炎。当日朝に突然死。剖検で肺炎あり。細菌検索不明。

症例 6-心奇形術後で、経過観察中。11 ヶ月男児。当日チアノーゼ発現、急性死。剖検で出血性肺炎、ウイルス性肺炎？

2) シーケンスサマリーと症例ごとの検討 (表 2)

3) 病理的肺炎の認められた SIDS 群 (6 例) および、対象群 (5 例) 間の β -多様性解析 (図 1)

4) 病理的肺炎の認められた SIDS 群における菌叢詳細解析結果 (表 3)

Case 1 血培から大腸菌が検出された例であるが、主に CNS、Corynebacterium, E. coli が同定された。

Case 2 誤嚥の可能性がある症例。CNS が同定されず、口腔内細菌や、汚染水中の細菌が同定された。

Case 3 水中 (Achromobacter, Microbacterium) から分離される細菌や、口腔内細菌が同定された。CNS の菌種数が少ない。気管液の細菌同定結果とは合致せず。

Case 4 口腔内細菌が多く同定された。

Corynebacterium, CNS, 特に Streptococcus の頻度が他と比べて多い。

Case 5 CNS, Sphingomonas, E. coli が多く同定された。

Case 6 Staphylococcus aureus が CNS とともに同定された。Yokenella が多く同定された。

D. 考察

病理的肺炎を認めた SIDS 患者由来剖検肺 6 例中 4 例で coagulase-negative Staphylococcus が多数同定された。特に免疫力の弱い乳児においては、重要な感染症である可能性がある。

Corynebacterium tuberculostearicum が病理的肺炎を認めた SIDS 患者 5 例から同定された。乳腺炎の起菌報告があり、母乳中からの移行の可能性が高い。今後、乳幼児への病原性の解析が必要かも知れない。Pseudomonas 属細菌は、常在菌で同定頻度が高く、ライブラリ増幅過程でネガティブコントロールからも多数同定されたため、解析から一部除外せざるを得なかった。

対象群での詳細菌叢解析は現在進行中である。これまでの解析で病理的肺炎を認めた SIDS 群と、対象群の β 多様性解析 (Family レベル) の結果から、肺の細菌叢プロファイルが異なる可能性が示された。

これまでに、乳幼児突然死症候群と考えられていた剖検例で、今回と同様の方法で Lactococca による心内膜炎と診断した症例を報告した。また、原因不明の死産症例においても、Arthrobacter spp. による敗血症として報告した症例を経験している。今回は、特定の単一菌を決定するには至らなかったが、蓋然性の高い菌群を同定し得た。今後の検索で突然死発症に関連する細菌の更なる解析を行う。

参考文献

Taniguchi K, Nakayama M, Nakahira K, Nakura N, Kanagawa N, Yanagihara I, Miyaishi S. Sudden infant death due to Lactococcal infective endocarditis. Legal Medicine 2016;19:107-111
Shigeta N, Ozaki K, Hori K, Ito K, Nakayama M, Nakahira K, Yanagihara I. An Arthrobacter spp.

Bacteremia Leading to Fetal Death and Maternal Disseminated Intravascular Coagulation. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2013 ; 31 : 25-31

E. 結論

今回は、剖検された突然死で、肺炎その他の感染症の可能性が考慮された症例につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、遺伝子解析により起炎菌の検索を行い、乳幼児の突然死における感染症の関与を考察した。

数十年を経た症例においても、ある程度の起炎菌の検索が可能なることを示した。今後症例を積み重ねることにより、突然死の原因となる菌の特徴がさらに明らかになっていくと考えている。原因不明の乳幼児突然死死亡例については、培養を含めた剖検の微生物解析の重要性を確認した。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama M, Matsuoka K, Takeuchi M. A case of mesenchymal dysplasia in the placenta. *Arch Histopathol Differen Diagn* 2015-2016;21:33-35
- 2) Tachibana T, Nakayama M, Miyoshi Y. Placental examination: prognosis after delivery of the growth restricted fetus. *Curr Opin Obst Gynecol* 216;28:95-100
- 3) Konishi A, Nakayama M, Matsuoka K, Takeuchi M. A case of ectomesenchymoma of retroperitoneum. *Arch Histopathol Differen Diagn* 2015-2016;21:33-35
- 4) Taniguchi K, Nakayama M, Nakahira K, Nakura N, Kanagawa N, Yanagihara I, Miyaishi S. Sudden infant death due to Lactococcal infective endocarditis. *Legal Medicine* 2016;19:107-111
- 5) Nishiumi F, Nakayama M, Taniguchi K, Ogawa M, Nakaura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I. Intracellular fate of *Ureaplasma*

parvum entrapped by host cellular

6) 中山雅弘 先天異常と新生児・小児疾患 わかりやすい病理学 改訂第6版 南江堂 2016 : 105-119 (分担執筆)

2. 学会発表

- 1) 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 胆道系に発生した rhabdomyosarcoma の2例 第105回日本病理学会 ポスター発表 2016年5月 仙台
- 2) Nakayama M, Matsuoka K, Takeuti M. Tumor in the placenta. 22nd Shanghai-Melbourne-Osaka Conference 一般演題 2016年11月 Shanghai
- 3) 名倉由起子、中山雅弘、竹内真、柳原格 死産あるいは早期新生児死亡肺炎例における肺組織メタゲノム解析 第52回周産期新生児学会 ポスター発表 2016年7月、富山
- 4) Mehandjiev TR, Tenno KM, Nakura Y, Wakimoto T, Mimura K, Nakayama M, Kanagawa T, Tomimatsu T, Fujita T, Onouchi Y, Takeuchi M, Kimura T, Yanagihara I. Association between MTHFR C677T polymorphism with intervillous and decidual pathology in human cases with pregnancy loss. *Europran Society of Human Reproduction and Embryology* ヘルシンキ 2016年7月

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

表1 突然死の死亡分類別集計
(Tayler Emery の分類)

死亡分類		症例数 (今回検討症例数)
0群	不慮の事故死など	
1	事故	2
2	事故以外の外傷	1
3	不明	0
1群	予防可能な死亡	
1	乳児突然死症候群	33
2	症候性突然死	6 (2)
3	疾病—後天性	12 (4)
4	不明	5
2群	予防困難な死亡	
1	疾病—先天奇形	2
2	疾病—周産期異常による	0
3	疾病—腫瘍、代謝異常など	0
4	不明	0
3群	分類不能	1

表2 シーケンスサマリーと症例ごとの検討

No	患者背景および診断	総塩基数	総リード数	フィルター後 リード数	同定可能 菌種総計
症例 1	SIDS with Pathological pneumonia	41,407,159	195,237	109,721	10,855
症例 2	SIDS with Pathological pneumonia	63,419,157	447,400	95,472	18,874
症例 3	SIDS with Pathological pneumonia	67,820,124	294,747	156,801	31,364
症例 4	SIDS with Pathological pneumonia	63,071,376	276,288	153,104	41,409
症例 5	SIDS with Pathological pneumonia	53,093,759	242,947	143,511	19,962
症例 6	SIDS with Pathological pneumonia	72,163,644	314,580	172,069	36,551
対照 1	control stillbirth	80,922,085	379,164	234,046	33,592
対照 2	control abortion	88,366,078	404,240	245,855	81,719
対照 3	control SIDS w/o pneumonia	57,303,015	268,767	171,524	68,792
対照 4	control SIDS w/o pneumonia	77,065,953	367,887	227,627	54,053
対照 5	control 13 trisomy	49,775,546	221,009	120,494	35,875
total		714,407,896	3,412,266	1,830,224	433,046

表3 解析の詳細

Case1

Genus	Species	カウント数	カウント/総リード数 (%)	コメント
Staphylococcus		2150		
<i>Staphylococcus</i>	<i>lugdunensis</i>	692	0.47	感染性心内膜炎
<i>Staphylococcus</i>	<i>hominis</i>	686	0.46	敗血症
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	529	0.36	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>pasteuri</i>	165	0.11	病原性弱い
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	78	0.05	
Corynebacterium		1687		コリネバクテリウムは皮膚の正常細菌叢
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	1179	0.80	深在性感染、乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>macginleyi</i>	401	0.27	眼感染症？
<i>Corynebacterium</i>	<i>ureicelerivorans</i>	107	0.07	血培
Escherichia		964		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	759	0.51	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	205	0.14	
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	607	0.41	脳膿瘍
<i>Atopobium</i>	<i>sp.</i>	384	0.26	肺炎、菌血症
<i>Roseomonas</i>	<i>mucosa</i>	382	0.26	菌血症
<i>Novispirillum</i>	<i>itersonii</i>	271	0.18	環境細菌
<i>Kocuria</i>	<i>kristinae</i>	239	0.16	尿路感染、菌血症（小児）
<i>Cloacibacterium</i>	<i>normanense</i>	215	0.15	外科部位
<i>Microbacterium</i>	<i>lacticum</i>	163	0.11	尿路感染、創傷部位
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	151	0.10	海水
<i>Ralstonia</i>	<i>insidiosa</i>	149	0.10	菌血症、気管吸引液
<i>Pseudomonas</i>	<i>psychrotolerans</i>	162	0.11	菌血症

Case2

Genus	Species	Count	% Count/total read	Comment
<i>Sphingobium</i>	<i>aromaticiconvertens</i>	6436	6.18	汚染河川
Staphylococcus		3356		
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	1916	1.84	

<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	1440	1.38	血培
<i>Pseudoxanthomonas</i>	<i>sp.</i>	3064	2.94	バイオフィルター
<i>Prevotella</i>	<i>melaninogenica</i>	1749	1.68	口腔内細菌、混合性嫌気性菌感染症、Shock DIC
<i>Selenomonas</i>	<i>artemidis</i>	1175	1.13	?
<i>Flavobacterium</i>	<i>nitratireducens</i>	866	0.83	海水表層
<i>Roseomonas</i>	<i>mucosa</i>	135	0.13	小児菌血症、カテーテル感染
<i>Lonsdalea</i>	<i>quercina</i>	108	0.10	樹木病原菌
<i>Anaerococcus</i>	<i>octavius</i>	103	0.10	腔内、皮膚、軟部組織膿瘍

Case 3

Genus	Species	Count	% Count/total read	Comment
<i>Achromobacter</i>	<i>sp.</i>	2218	1.04	水系、 <i>A. xylosoxidans</i> は 呼吸器感染
<i>Microbacterium</i>	<i>mitrae</i>	2010	0.94	サザエなどから分離される細菌
Anaerococcus		2002		
<i>Anaerococcus</i>	<i>octavius</i>	1343	0.63	グラム陽性嫌気性球菌群、日和見感染
<i>Anaerococcus</i>	<i>hydrogenalis</i>	659	0.31	ヒト糞便、腔内
Kocuria		1968		Gram posi, Actinobacteria
<i>Kocuria</i>	<i>palustris</i>	1044	0.49	ヒメガマの根面
<i>Kocuria</i>	<i>marina</i>	859	0.40	海洋細菌
<i>Kocuria</i>	<i>kristinae</i>	54	0.03	尿路感染、小児菌血症
<i>Kocuria</i>	<i>sp.</i>	11	0.01	
<i>Alloprevotella</i>	<i>tannerae</i>	1739	0.81	口腔内常在菌
<i>Roseomonas</i>	<i>riguiloci</i>	1455	0.68	湿潤河川
<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>	1327	0.62	日和見感染
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	1282	0.60	血培
<i>Bacillus</i>	<i>cereus</i>	1186	0.56	食中毒菌
<i>Flavobacterium</i>	<i>sp.</i>	1111	0.52	日和見感染
<i>Haematobacter</i>	<i>sp.</i>	897	0.42	弁置換、皮膚
<i>Bauldia</i>	<i>litoralis</i>	885	0.41	?
<i>Rheinheimera</i>	<i>sp.</i>	833	0.39	河川
<i>Rhodococcus</i>	<i>fascians</i>	747	0.35	植物病原体、菌血症
<i>Prevotella</i>	<i>nigrescens</i>	735	0.34	歯周病
<i>Bacteroides</i>	<i>sp.</i>	693	0.32	
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	646	0.30	海水
<i>Meiothermus</i>	<i>cateniformans</i>	626	0.29	?

<i>Hydrogenophilus</i>	<i>hirschii</i>	541	0.25	河川
<i>Corynebacterium</i>		510		
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	295	0.14	深在性感染、乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>genitalium</i>	215	0.10	膀胱炎、尿路感染
<i>Propionibacterium</i>	<i>granulosum</i>	317	0.15	腸管
<i>Acidovorax</i>	<i>solii</i>	267	0.12	土壌
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	218	0.10	脳膿瘍
<i>Tepidimonas</i>	<i>taiwanensis</i>	216	0.10	温泉
<i>Methylobacillus</i>	<i>glycogenes</i>	192	0.09	
<i>Alcaligenes</i>	<i>faecalis</i>	144	0.07	皮膚、軟部組織感染症
<i>Frankia</i>	<i>sp.</i>	118	0.06	植物病原体
<i>Sphingobium</i>	<i>qiguonii</i>	106	0.05	?

case 4

<i>Genus</i>	<i>Species</i>	Count	% Count/total read	Comment
<i>Corynebacterium</i>		5115		
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	5056	3.01	深在性感染、乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>kroppenstedtii</i>	49	0.03	乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>macginleyi</i>	10	0.01	眼感染症?
<i>Staphylococcus</i>		3217		
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	2211	1.31	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	356	0.21	
<i>Staphylococcus</i>	<i>capitis</i>	355	0.21	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	295	0.18	血培
<i>Streptococcus</i>		2823		
<i>Streptococcus</i>	<i>sanguinis</i>	1567	0.93	口腔連鎖球菌、心内膜炎、限局感染
<i>Streptococcus</i>	<i>sinensis</i>	1174	0.70	口腔内、心内膜炎
<i>Streptococcus</i>	<i>mitis</i>	71	0.04	がん患者ショック、心内膜炎
<i>Streptococcus</i>	<i>pneumoniae</i>	11	0.01	
<i>Prevotella</i>	<i>sp.</i>	1594	0.95	日和見感染、膿瘍、菌血症、歯周病
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	1467	0.87	脳膿瘍
<i>Novispirillum</i>	<i>itersonii</i>	1327	0.79	環境
<i>Acinetobacter</i>	<i>ursingii</i>	996	0.59	血培
<i>Veillonella</i>		880		口腔内、腸管内
<i>Veillonella</i>	<i>alcalescens</i>	766	0.46	小児心内膜炎

<i>Veillonella</i>	<i>tobetsuensis</i>	114	0.07	口腔内バイオフィルム
<i>Nocardioides</i>	<i>plantarum</i>	874	0.52	牧草
Paracoccus		725		
<i>Paracoccus</i>	<i>yeei</i>	430	0.26	日和見感染、菌血症
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	295	0.18	海水
<i>Lysobacter</i>	<i>thermophilus</i>	673	0.40	土壌、人工関節感染
<i>Sphingobium</i>	<i>aromaticiconvertens</i>	657	0.39	汚染水
<i>Tepidimonas</i>	<i>aquatica</i>	606	0.36	貯水槽
<i>Diaphorobacter</i>	<i>nitroreducens</i>	507	0.30	活性化汚物
<i>Trabulsiella</i>	<i>odontotermis</i>	414	0.25	シロアリ腸
Escherichia		413		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	123	0.07	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	290	0.17	
<i>Craurococcus</i>	<i>roseus</i>	400	0.24	?
<i>Rhodococcus</i>	<i>fascians</i>	316	0.19	植物病原体、菌血症
<i>Propionibacterium</i>	<i>granulosum</i>	313	0.19	腸管内
<i>Kocuria</i>	<i>palustris</i>	308	0.18	ヒメガマの根面
<i>Anaerococcus</i>	<i>octavius</i>	306	0.18	グラム陽性嫌気性球菌群、日和見感染
<i>Cloacibacterium</i>	<i>normanense</i>	243	0.14	排水、心臓胸腔手術部位
<i>Arthrobacter</i>	<i>russicus</i>	186	0.11	?
<i>Leucobacter</i>	<i>aridicollis</i>	165	0.10	環境
<i>Leptotrichia</i>	<i>genomosp.</i>	135	0.08	菌血症 (?)
<i>Schlegelella</i>	<i>aquatica</i>	126	0.07	温泉
<i>Tannerella</i>	<i>forsythia</i>	108	0.06	歯周病
<i>Roseomonas</i>	<i>mucosa</i>	103	0.06	小児菌血症、カテーテル感染

case 5

<i>Genus</i>	<i>Species</i>	Count	% Count/total read	comment
Staphylococcus		5351		
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	3801	2.38	
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	925	0.58	
<i>Staphylococcus</i>	<i>pasteuri</i>	333	0.21	院内感染
<i>Staphylococcus</i>	<i>hominis</i>	267	0.17	敗血症
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	25	0.02	血培
Sphingomonas		1914		

<i>Sphingomonas</i>	<i>hankookensis</i>	1438	0.90	排水
<i>Sphingomonas</i>	<i>sp.</i>	465	0.29	
<i>Sphingomonas</i>	<i>echinoides</i>	11	0.01	?
<i>Rhodobacter</i>	<i>veldkampii</i>	1383	0.87	非病原菌
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	1380	0.86	深在性感染、乳腺炎
<i>Herbaspirillum</i>	<i>huttiense</i>	1179	0.74	Cystic fibrosis 患者, 小児がん患者
Escherichia		869		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	370	0.23	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	499	0.31	
<i>Fusobacterium</i>	<i>nucleatum</i>	816	0.51	
Paracoccus		766		
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	529	0.33	海水
<i>Paracoccus</i>	<i>yeei</i>	237	0.15	日和見感染、菌血症
Actinomyces		619		
<i>Actinomyces</i>	<i>viscosus</i>	531	0.33	口腔内 肺炎
<i>Actinomyces</i>	<i>naeslundii</i>	78	0.05	口腔内 頸部放線菌症 T cell lymphoma
<i>Actinomyces</i>	<i>oris</i>	10	0.01	口腔内
<i>Microbacterium</i>	<i>lacticum</i>	615	0.38	眼炎?
<i>Diaphorobacter</i>	<i>nitroreducens</i>	397	0.25	活性化汚物
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	325	0.20	脳膿瘍
Rheinheimera		278	0.17	
<i>Rheinheimera</i>	<i>aquatica</i>	191	0.12	河川
<i>Rheinheimera</i>	<i>baltica</i>	87	0.05	非病原性
Streptococcus		240	0.15	
<i>Streptococcus</i>	<i>sanguinis</i>	134	0.08	口腔連鎖球菌、心内膜炎、限局感染
<i>Streptococcus</i>	<i>equi</i>	88	0.06	馬の病気
<i>Streptococcus</i>	<i>mitis</i>	18	0.01	がん患者ショック、心内膜炎
<i>Peptoniphilus</i>	<i>harei</i>	178	0.11	グラム陽性嫌気性、菌血症
<i>Prevotella</i>	<i>melaninogenica</i>	164	0.10	混合性嫌気性菌感染症
<i>Brevundimonas</i>	<i>diminuta</i>	142	0.09	血培

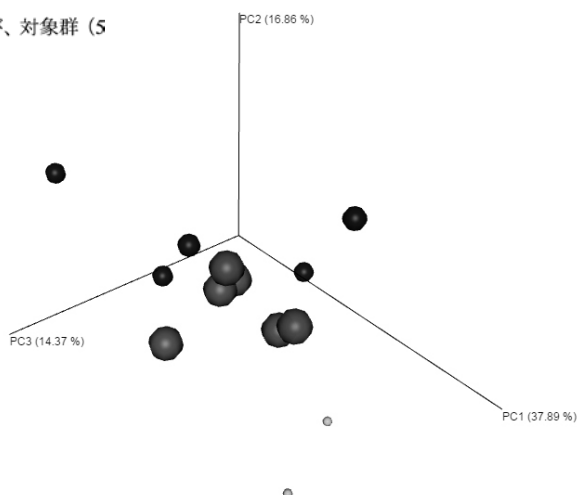
case 6

Genus	Species	Count	% Count/total read	comment
Staphylococcus		5768		
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	2773	1.42	血培

<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	1659	0.85	
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	1308	0.67	
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	18	0.01	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>sp.</i>	10	0.01	
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	3858	1.97	深在性感染、乳腺炎
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	2176	1.11	脳膿瘍
<i>Yokenella</i>	<i>regensburgei</i>	1854	0.95	重症膝関節炎、菌血症
<i>Porphyromonas</i>	<i>gingivalis</i>	1547	0.79	歯周病菌
<i>Pelomonas</i>	<i>puraquae</i>	1518	0.77	?
<i>Schlegelella</i>	<i>aquatica</i>	1136	0.58	温泉
Escherichia		918		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	622	0.32	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	296	0.15	
Streptococcus		874		
<i>Streptococcus</i>	<i>peroris</i>	485	0.25	
<i>Streptococcus</i>	<i>australis</i>	369	0.19	髄膜炎
<i>Streptococcus</i>	<i>pneumoniae</i>	20	0.01	
<i>Bradyrhizobium</i>	<i>sp.</i>	814	0.42	?
<i>Prevotella</i>	<i>oris</i>	582	0.30	全身感染
<i>Providencia</i>	<i>rustigianii</i>	525	0.27	?
<i>Moraxella</i>	<i>osloensis</i>	191	0.10	敗血症
Sphingobium		170		
<i>Sphingobium</i>	<i>qiguonii</i>	102	0.05	
<i>Sphingobium</i>	<i>sp.</i>	68	0.03	
<i>Haemophilus</i>	<i>influenzae</i>	12	0.01	

図1 病理的肺炎の認められた SIDS 群 (6 例) および、対象群 (5 例) 間の β -多様性解析

赤：SIDS 病理的肺炎群
青：対象群
緑：核酸添加陰性群



「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」

分担研究報告書

分担研究課題：乳幼児の突然死に対する網羅的遺伝子解析

研究分担者：山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）

研究要旨

これまでに代謝疾患の観点から乳幼児突然死を解析してきた。とくに遺伝子変異に着目し、近年は次世代シーケンサーを活用した網羅的一括遺伝子解析を行い、乳幼児突然死における遺伝子変異を報告してきた。一方、次世代シーケンサーによって、多くの症例に多数の遺伝子変異が検出され、単に「変異がある」ことが「死因」となりうるわけではないことも多々報告されている。今回、4 例の突然死およびその家系に対し、次世代シーケンサーを用い網羅的遺伝子解析を行った。1 例に過去に不整脈との関連の報告のあった変異が認められ、この変異はともに母由来であった。しかし母親の安静時心電図を施行したが正常であった。もう 1 例に不整脈と関連のある変異が認められたが、健康な両親由来であった。死後の解析を行うことは当然必要であるが、遺伝子解析を行った際には単に変異があったではなく、さらにその意義まで踏み込んで検索してこそ意味のあるものとなると考える。

A. 研究目的

我々はこれまでに、代謝疾患、とくに脂肪酸代謝異常症・ミトコンドリア呼吸鎖異常症の観点から乳幼児突然死を解析してきた¹⁾²⁾。なかでも遺伝子変異に着目し、遺伝子解析を行うことで初めて確定診断できた症例を多々経験した。近年は次世代シーケンサーを活用した網羅的一括遺伝子解析を行い、乳幼児突然死における遺伝子変異を報告してきた³⁾。

一方、次世代シーケンサーの登場によって、多くの症例に多数の遺伝子変異が検出されるようになった。それに伴い、単に「変異がある」ことが「死因」となりうるわけではないことも多々報告されてきた。

今回、乳幼児突然死における遺伝子解析を行ううえで、突然死症例だけでなくその家族の遺伝子解析もあわせて行うことで、疾患原因となりうる変異の有無を検討した。

B. 対象と方法

長崎大学法医学教室で行われた乳幼児突然死の解剖症例で、家族内解析の同意が得られた 4 例を対象とした(表 1)。

表 1：対象症例

Case	Sex	Age
1	Female	3 month
2	Male	5 month
3	Female	3 month
4	Female	3 month

解剖時あるいは解剖後に家族へ口頭で説明、文書にて同意を得た。突然死症例は解剖時に採取した血液より、両親は口腔内細胞より遺伝子を抽出し、次世代シーケンサー (Miseq, Illumina) を用い、網羅的遺伝子解析を行った。(Case2 は家族の次世代解析実施できず)

対象遺伝子は、代謝疾患・不整脈疾患をは

じめ、既知疾患関連遺伝子約 5000 遺伝子 (Illumina, Trusight One パネル)とした。

解析は Illumina 社 Variant studio を用い、検出された変異はサンガー法を用いて確認した。

なお、本研究は長崎大学の倫理委員会の承諾を得て行った。

C. 研究結果

約 5000 遺伝子の遺伝子解析を行ったところ、1 症例あたり総変異数 7768 カ所、Indel 数 372 カ所が検出された。

家族の遺伝子解析をあわせて行ったところ、1 症例あたり de novo 変異 74 遺伝子、劣性遺伝疾患変異 25 遺伝子が認められた。

心臓不整脈疾患関連遺伝子では、Case1 に *KCNH2* 遺伝子・*KCNE1* 遺伝子の変異、Case2 に *KCNQ1* 遺伝子・*KCNE3* 遺伝子の変異が認められた(表 2)。

表 2：検出遺伝子変異

Case	Gene	Heredity
1	<i>KCNH2</i>	Maternal
1	<i>KCNE1</i>	Maternal
2	<i>KCNQ1</i>	Both
2	<i>KCNE3</i>	Maternal

代謝疾患関連遺伝子変異は認められなかった。

心臓不整脈疾患関連変異が認められた Case1・Case2 に対し、さらなる解析を行った。

Case1 では、過去に不整脈との関連の報告のあった変異が認められた。家族の遺伝子解析の結果、この 2 カ所の変異はともに母由来であった。母親の安静時心電図を施行したところは正常であり、また母親に症状はなかった。潜在性に不整脈を持っている可能性も考え、運動負荷心電図検査を行ったが、正常であった。現在、経過観察中である。

Case2 では、過去に不整脈との関連の報告のあった変異が認められた。家族の遺伝子解析の結果、うち 1 つは両親由来、うち 1 つは母由来であった。両親ともに現在無症状であり、これ以上の検索は希望されなかった。

D. 考察

近年、次世代シーケンサーの登場等で遺伝子解析が時間・費用ともに手軽に行えるようになってきた。この手法は死後の解析にも応用され、その有用性が報告されている。しかし、対象遺伝子が増えるとともに検出される変異も多くなり、その解釈も困難となることも予想される。

今回突然死 4 症例に対し、本人ならびに家族の遺伝子解析を行った。うち Case3, 4 の 2 症例は病因となる不整脈・代謝疾患関連変異は認められなかった。Case1 では不整脈との関連が過去に報告のある変異が認められ、遺伝学的には不整脈も疑われた。しかし、同じ変異を持つ母親に対する心電図検索を行ったところ異常は認められず、逆に疾患との関連は否定的であった。Case2 でも同様に、突然死症例に認められた遺伝子変異は健康な母親にも認められたため、疾患との関連は積極的には指摘し得なかった。

原因不明の突然死症例に対し死後の検索を行うことは当然必要である。遺伝性疾患の場合、家族内発症も高頻度に認められることから、予防へ向け、可能な限り遺伝子解析を行うことも望まれるが、遺伝子解析を行った際には単に変異があっただけでなく、さらにその意義まで踏み込んで検索してこそ意味のあるものとなると考える。関係各科との連携体制を整え、詳細に検討することが必要であると考えられる。

E. 参考文献

- 1) [Yamamoto T](#), Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R. Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening, *Mol Genet Metab* 102:399-406, 2011
- 2) [Yamamoto T](#), Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R. Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders, *Mol Genet Metab* 106:474-477, 2012
- 3) [Yamamoto T](#), Mishima H, Mizukami H,

Fukahori Y, Umehara T, Murase T, Kobayashi M, Mori S, Nagai T, Fukunaga T, Yamaguchi S, Yoshiura K, Ikematsu K. Metabolic autopsy with next generation sequencing in sudden unexpected death in infancy: Postmortem diagnosis of fatty acid oxidation disorders, Mol Genet Metab Reports :26-32, 2015

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山本琢磨、梅原敬弘、大島友希、村瀬壮彦、池松和哉、死から生への還元—Metabolic autopsyを用いた突然死解明—、日本 SIDS 学会、16(1)、15-19、2016

2. 学会発表

1) 山本琢磨、梅原敬弘、大島友希、村瀬壮彦、池松和哉 死から生への還元 -Metabolic autopsy を用いた突然死解明-、第 22 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2016 年

2) 松永綾子、千葉文子、伏見拓矢、田鹿牧子、志村優、市本景子、村山圭、堀江弘、山本琢磨、岡崎康司、大竹明、高柳正樹 乳幼児突然死の原因としての先天代謝異常症—診断ネットワークの構築—、第 22 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2016 年

3) Takumi Osaki, Takuma Yamamoto, Takehiko Murase, Takahiro Umehara, Kazuya Ikematsu Genetic analysis of inherited metabolic diseases in sudden unexpected death in infancy by next-generation sequencing, 2016 International academy of legal medicine

4) 山本琢磨、石川泰輔、大島友希、安倍優樹、村瀬壮彦、梅原敬弘、蒔田直昌、池松和哉 乳幼児の突然死に対し家系介入を行った 1 症例—遺伝子解析はどこまで行うべきか、第 100 次日本法医学会学術全国集会 2016 年

5) Takumi Osaki, Takuma Yamamoto, Yuki Oshima, Yuki Abe, Takehiko Murase, Takahiro Umehara, Kazuya Ikematsu Next-Generation Sequencing for Inherited Metabolic Disease in

Sudden Unexpected Death in Infancy, 第 100 次日本法医学会学術全国集会 2016 年

6) 山本琢磨、村瀬壮彦、池松和哉 乳幼児突然死に対する Metabolic Autopsy と網羅的遺伝子解析—避けられる死を目指して—、第 30 回日本小児救急医学会学術集会 2016 年

7) 山本琢磨、大島友希、松末綾、梅原敬弘、村瀬壮彦、安倍優樹、久保真一、池松和哉 突然死に対する新生児マススクリーニング対象疾患遺伝子の網羅的検索、第 66 回日本法医学会九州地方会 2016 年

8) 松永綾子、村山圭、田鹿牧子、志村優、伏見拓矢、千葉文子、猪口剛、山本琢磨、岡崎康司、大竹明 乳児・小児突然死におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症—法医学教室との連携の利点と課題—、第 58 回日本先天代謝異常学会 2016 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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：SIDS 背景因子としての代謝異常症の関わりに関する研究

タンデムマス・スクリーニングによる乳幼児突然死の予防に関する研究
－CPT-2 欠損症症例の検討－

研究分担者：山口清次（島根大学医学部小児科特任教授）

研究協力者：山田健治（島根大学医学部小児科助教）

坊 亮輔（神戸大学医学部小児科大学院生）

研究要旨

2014 年度からタンデムマスを用いた新生児スクリーニング (TMS スクリーニング) が導入され、一部の有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症は発症前に診断され、乳幼児突然死症候群／乳幼児突発性危急事態 (SIDS/ALTE) への予防効果が期待されている。一方、TMS スクリーニング導入後もカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-2) 欠損症による SIDS/ALTE が報告されている。TMS スクリーニングによる SIDS/ALTE の発症予防効果を充実させることを目的として、CPT-2 欠損症と診断されながら突然死に至った症例と、正常発達している症例の臨床経過を比較し、CPT-2 欠損症による突然死の予防に必要な管理を検討した。

症例 1：突然死した症例は 1 歳 3 ヶ月男児。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断された。1 歳時にノロウイルス胃腸炎に罹患し低血糖のために入院した既往があった。1 歳 3 ヶ月時の死亡 2 日前より発熱、上気道炎のために院加療となった。翌日には経口摂取が可能となり退院となった。その翌朝に CPA で発見され死亡した。

症例 2：正常に発育している症例で、現在 2 歳 10 ヶ月の女児。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断された。乳児期より発熱や嘔吐で容易にクレアチンキナーゼ (CK) 上昇を繰り返すため、全身状態や食欲が良好でも、発熱や嘔吐が見られた際には入院させる方針とした。これまでに 41 回の入院歴がある。この症例では、軽微な症状で CK 上昇が見られない時や、発熱が遷延する際には輸液中であっても、CPT-2 欠損症による代謝不全を示唆する長鎖アシルカルニチン (AC) の上昇が認められた。

両者を比較すると、SIDS/ALTE や低血糖症などの重篤な代謝不全を予防するためには、軽微な症状であっても代謝不全に至る可能性があることを周知し、少なくとも乳幼児期には徹底した入院管理が必要と考えられる。

A. 研究目的

先天性代謝異常症の中で、有機酸代謝異常症 (OAD) や脂肪酸代謝異常症 (FAOD) の一部は、乳幼児突然死症候群 (SIDS) や乳幼児突発性危急事態 (ALTE) 様症状で発症することが知られている。本邦では 2014 年度からタン

デムマスを用いた新生児スクリーニング (TMS スクリーニング) が導入され、OAD や FAOD もスクリーニングされるようになり、SIDS/ALTE への予防効果が期待されている。

しかしながら、TMS 導入後も SIDS/ALTE で発症したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-2) 欠損症の患者の報告が少

なくない (表 1)。但し、CPT-2 欠損症は TMS スクリーニングの二次対象疾患の位置づけのため陽性が出て診断されなかったために SIDS を発症した症例もあった。一方 TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断され、定期的に管理されながらも突然死を来した症例も報告された。本研究は、CPT-2 欠損症による SIDS/ALTE を予防することを目的として、スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症で、診断されながら突然死に至った症例と、診断後厳重な管理によって 3 年以上無症状で発育している症例を比較検討した。

B. 研究方法

2 症例 (突然死した症例と正常発達している症例) について、治療、生化学所見、臨床経過、遺伝学的情報、社会状況などを比較した。

【症例 1 (SIDS 例)】1 歳 3 ヶ月 (死亡時) 男児。TMS スクリーニングで発見され、遺伝子解析で R151W/F383Y の複合ヘテロ変異が同定されて CPT-2 欠損症と診断された。以後、L-カルニチン製剤の内服や頻回授乳などの栄養指導が行われた。1 歳 0 ヶ月時にノロウイルス胃腸炎に罹患し、脱水症、低ケトン性低血糖 (血糖値 54 mg/dL) のため入院となった。それを契機に中鎖脂肪酸 (MCT) 摂取が始められた。1 歳 3 ヶ月時 (死亡の 2 日前より) 発熱、上気道症状があり、生化学的な異常は認められなかったが、食事摂取の不安もあり入院加療となった。ブドウ糖輸液などにより、翌日には経口摂取が十分可能となり退院となったが、その翌日早朝に CPA で発見され、蘇生に反応なく死亡した。

【症例 2 (生存例)】現在 2 歳 10 ヶ月の女兒。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症が疑われ、CPT2 遺伝子に F383Y のホモ接合変異を認め、CPT-2 欠損症と診断された。本児は乳児期より頻繁にクレアチンキナーゼ (CK) 上昇を繰り返した。SIDS/ALTE のリスクが高いと考えられ、発熱や嘔吐が見られた際には、全身状態が良くても、生化学所見が正常でも、短期入院させる方針とした。

治療は、生後 1 ヶ月から L-カルニチンの内服開始し、頻回の CK 上昇を認めるため生後 4 ヶ月から MCT ミルクの併用を開始した。1 歳 10 ヶ月以降は夜間のコーンスターチ内服も開始した。これまで (2 歳 10 ヶ月現在) に 41 回の入院歴があるが、低血糖や意識障害など、重篤な代謝不全発作はなく発育発達は良好である。

C. 研究結果

1. SIDS 例と生存例 (それぞれ症例 1 と 2) の比較

両者の比較を表 2 に示す。SIDS 例も生存例も遺伝学的にはミスセンス変異をもつ「軽症型」と考えられ、治療内容も大きく相違ないが、その転帰は正反対であった。

最も大きな相違点は入院回数である。SIDS 例 (症例 1) ではノロウイルス腸炎と突然死前の上気道炎の時の 2 回のみであったのに対し、生存例 (症例 2) では軽微な症状でも入院させており、入院回数は計 41 回であった。SIDS 例の死亡した 1 歳 3 ヶ月までに限っても 25 回入院していた。

また両症例とも頻回授乳の指導を受けていたが、SIDS 例では「よく寝る」という理由で授乳間隔がしばしば空くことがあったようだが、明らかな臨床症状がないことから主治医は黙認していた。さらに、SIDS 例ではノロウイルス胃腸炎の受診時には低血糖に陥っており、受診のタイミングが遅いなど、主治医の指導が徹底できていなかった。一方、生存例では頻回授乳も厳密に守られ、軽微な症状でも受診するなどコンプライアンスが良好であった。

2. 生存例の CK と長鎖 AC の関係

1 歳 3 ヶ月以前の入院中の最大 CK 値の推移は図 1 に示す。ブドウ糖を含む輸液中であっても、下痢や発熱が遷延している場合には CK 値が高値を示した。また、入院時の CK 値と長鎖 AC 値には相関はなかった (洲 2)。

D. 考察

本研究結果から、CPT-2 欠損症による突然死を予防するためには、少なくとも乳幼児期にはオーバートリアージ気味であっても入院管理を怠らないことが重要であるかもしれない。症状の程度や CK 値などの生化学的な異常の有無、または以上の程度だけでは、代謝不全の予測が困難なためである。

SIDS 例でも CPA の契機は上気道症状と発熱であり、少なくとも死亡の前々日に入院した際には低血糖、CK 上昇、代謝性アシドーシスなど重篤な生化学的異常は認められなかった。生存例では、CK 上昇が見られなくとも、代謝不全を示唆する長鎖 AC が上昇している時もあった。長鎖 AC の測定結果がわかるまでには数日かかることから、病態を把握する迅速な指標が明らかになるまでは、症状や生化学所見のみで、病態を過小評価しないよう注意が必要である。

また、SIDS 例では、死亡前日にブドウ糖輸液が行われ、経口摂取が可能な状態であったにも関わらず CPA に至っている。生存例でも、発熱が遷延する際にはブドウ糖輸液中でも CK や長鎖 AC の上昇が認められており、異化亢進・代謝不全が進行していることが示唆された。つまり、突発性発疹やインフルエンザなど発熱が長引く疾患では、通常のブドウ糖輸液だけでは不十分であり、中心静脈栄養などのより厳格な栄養管理が必要かもしれない。少なくとも、発熱が続く間は、頻りに血液検査を行い、全身状態や食欲が良好であっても輸液量を減らしたり、まして退院させるような事があってはならない。

このように、CPT-2 欠損症は診断後であっても、予期せぬ代謝不全に陥る可能性があることを念頭に置くべきである。この点については、主治医や患者家族も「診断されて安心」という気の緩みがあると、不幸な転帰をとる可能性がある。軽微な症状であっても受診を促す指導を徹底し、患者家族の理解を得ながら、乳幼児期は厳格な管理が望まれる。

E. 結論

CPT-2 欠損症は、現時点では TMS スクリーニングの二次対象疾患であり、自治体によってはせつかくスクリーニングで要請を示しているも見過ごされていることが、最大の問題である。また CPT-2 欠損症による突然死を完全に予防するためには、診断後であっても突然死に至る可能性があることを周知し、主治医にも患者家族にも厳格な管理が求められる。特に幼児期早期までは、軽微な症状を過小評価せず入院の上、十分な輸液を行った方が良い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016 (March)
- 2) Takahashi T, Hasegawa Y, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic survey of hidden inherited metabolic diseases in children with apparent life-threatening event (ALTE) or sudden unexpected death in infancy (SUDI) by analyses of organic acids and acylcarnitines using mass spectrometries. *Shimane Journal of Medical Science* 32(2): 61-68, 2016 (April)
- 3) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S: A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *Journal of the Neurological Sciences* 368(15): 165-167,

2016 (September)

- 4) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017 (January)

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN: Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 2016
- 2) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects: A causative muscular disease detectable by mass spectrometric procedure (GC/MS and MS/MS). 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. Hsinchu, Taipei, May 2016
- 3) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I: Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016

- 4) 山口清次: ミトコンドリア β 酸化異常症の診断・治療の進歩と臨床的意義. 第104回東海臨床遺伝・代謝懇話会. 名古屋, 2016年2月
- 5) 平井貴彦, 井上真改, 後藤綾子, 金海武志, 瀬戸上貴資, 橋口千鶴, 太田栄治, 中村公紀, 山口清次, 廣瀬伸一: 心筋症で発症した三頭酵素欠損症の1例. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 6) 山口清次, 長谷川有紀, 古居みどり, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 50 例の臨床遺伝的検討. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 7) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断治療の進歩. 第98回山陰小児科学会. 米子, 2016年9月
- 8) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: R1 トレーサー法による β 酸化能評価と in vitro probe アッセイの比較: ベザフィブラートの反応性について. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

表 1. TMS マスクリーニング導入後の対象疾患による SIDS/ALTE 発症報告例

	発症年齢	診断	TMS スクリーニング所見	発症契機 前駆症状	発症形態	転機
1	7m	CPT-2 欠損症	異常なし (TMS パイロット研究)	HHV-6	急性脳症	脳性麻痺
2	8m	CPT-2 欠損症	異常なし (CPT2 は対象外で無視)	手足口病	CPA	死亡
3	9m	CPT-2 欠損症	TFP 欠損症の疑い (再検時異常なし)	インフルエンザ	CPA	死亡
4	1y 1m	CPT-2 欠損症	異常なし (後方視的に CPT2 と診断)	けいれん重責	CPA	死亡
5	1y 3m	CPT-2 欠損症	CPT2 欠損症(診断)	上気道炎、発熱	CPA	死亡

表 2. SIDS 例と生存例の臨床所見の比較

	症例 1 (SIDS 例)	症例 2 (生存例)
年齢・性別	1y3m、男児	2y10m、女児
遺伝子変異	R151W/F383Y	F383Y/F383Y
治療	L-カルニチン (2m~) MCT ミルク (1y0m~)	L-カルニチン (1m~) MCT ミルク (4m~) コーンスターチ (1y10m~)
頻回授乳	きちとん守られていなかった	厳密に管理
入院の契機	★ノロウイルス胃腸炎 (1 歳) → 経口摂取不良・低血糖 ★上気道炎 (死亡前々夜) → 経口摂取不良	★計 41 回 発熱 (予防接種後含む) 嘔吐 下痢・軟便 CK 上昇 など
低血糖発作	あり (1 回?)	なし
入院回数	2 回	41 回
転帰	突然死 (1 才 3 か月時死亡)	発育発達正常 (2 歳 10 か月時点)

図 1. 生存例の入院中最大 CK 値の推移

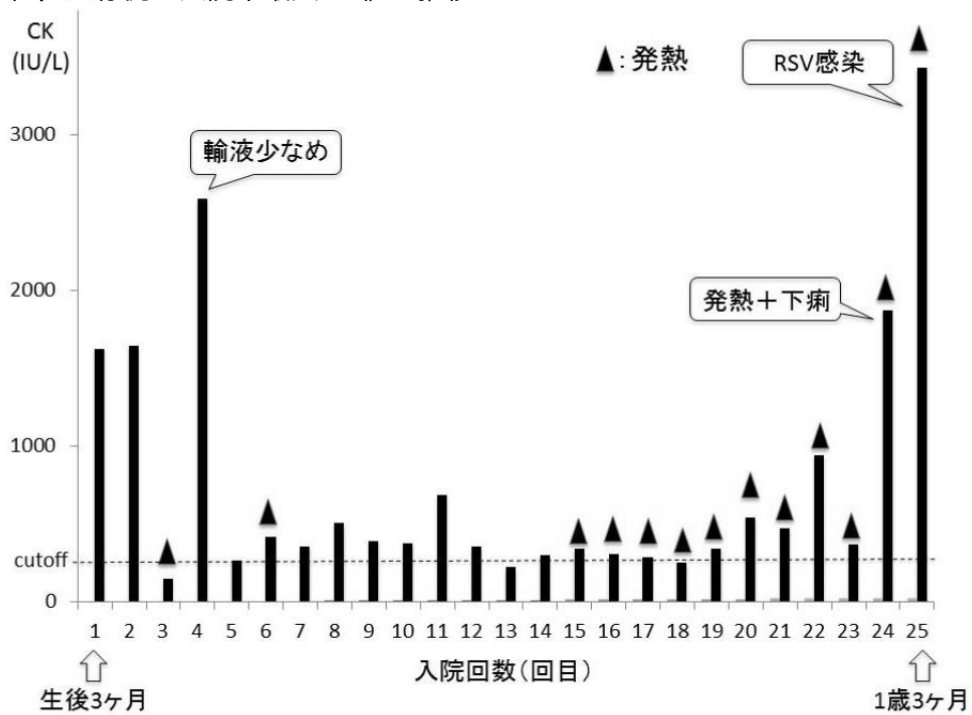
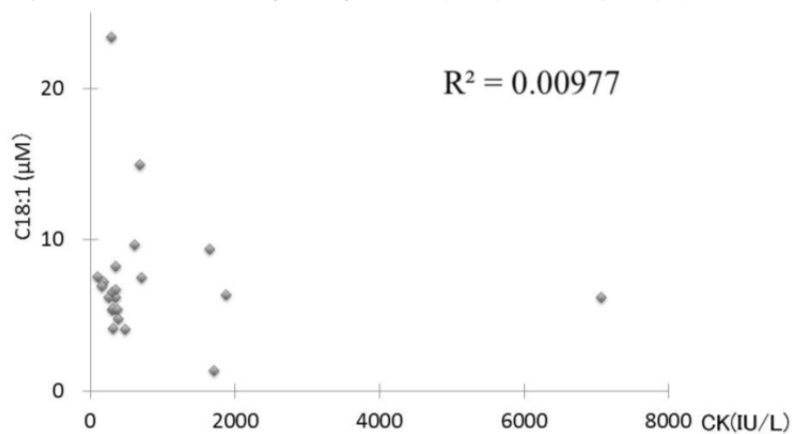


図 2. 入院時の長鎖 AC (C18:1) と CK 値の相関関連性の検討



「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/kekkgaiyou.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 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

III. 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N, Oda M, Ohmae E, Araki Y, Sugioka T, Takashima S, Iwata O	Physiological and pathological clinical conditions and light scattering in brain.	Sci Rep.	6:	31354	2016
Iwata S, Katayama R, Kinoshita M, Saikusa M, Araki Y, Takashima S, Abe T, Iwata O	Region-specific growth restriction of brain following preterm birth	Sci Rep	Sep 23;6	33995	2016
Takahashi T, Hasegawa Y, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Metabolic survey of hidden inherited metabolic diseases in children with apparent life-threatening event (ALTE) or sudden unexpected death in infancy (SUDI) by analyses of organic acids and acylcarnitines using mass spectrometry	Shimane Journal of Medical Science	32 (2)	61-68	2016
山本琢磨、梅原敬弘、大島友希、村瀬壮彦、池松和哉	死から生への還元－Metabolic autopsyを用いた突然死解明－	日本SIDS学会	16	15-19	2016
Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Ohashi M, Ikenoue T.	Temporal trends in perinatal mortality and cerebral palsy: A regional population-based study in southern Japan.	Brain Dev.	38:	386-391	2016
Yamashita R, Kodama Y, Sameshima H, Doi K, Michikata K, Kaneko M, Ikenoue T.	Trends in perinatal death and brain damage: A regional population-based study in southern Japan, 1998-2012.	Austin Pediatric	3(4)	1-5	2016

Takeshi Ohkawara, Michiru Ida-Eto, Masaaki Narita.	Analysis of brain serotonin content following viral infection in timed-pregnant and developing rat- Implications for maternal viral infection in the cause of SIDS.	The Journal of Japan Society for AIDS Research	16	1	2016
Osawa M, Inaoka Y, Nakatome M, Miyashita K, Ochiai E, Kakimoto Y, Satoh F, Matoba R.	Association analysis of CYP2A6 polymorphism to sudden and unexpected death of infants.	Integr Mol Med	2(2)	142-144	2015
Kakimoto Y, Tanaka M, Kamiguchi H, Hayashi H, Ochiai E, Osawa M.	MicroRNA deep sequencing reveals chamber-specific miR-208 family expression patterns in the human heart.	Int J Cardio	211	43-48	2016
Kakimoto Y, Seto Y, Ochiai E, Satoh F, Osawa M.	Cytokine Elevation in Sudden Death With Respiratory Syncytial Virus: A Case Report of 2 Children.	Pediatrics	138(6)	e20161293	2016
Taniguchi K, Nakayama M, Nakahira K, Nakamura N, Kanagawa N, Yanagihara I, Miyaishi S	Sudden infant death due to Lactococcal infective endocarditis.	Legal Medicine	19	107-111	2016
Nishiumi F, Nakayama M, Taniguchi K, Ogasawa M, Nakaura Y, Hayamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I	Intracellular fate of Ureaplasma parvum entrapped by host cellular autophagy	MicrobiologyOpen		1-15	2017
Ueda R, Nomura O, Maekawa T, Sakai H, Nakagawa S, et al.	Independent risk factors for recurrence of apparent life threatening events in infants.	Eur J Pediatr	176	published online, January 20	2017
成田正明、江藤みちる、大河原剛、中川 聡、他。	遺伝と乳幼児突然死症候群、ALTEの新概念 BRUEも含め。	小児科臨床	70	159-166.	2017