

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

平成 26 年度～平成 28 年度 総合研究報告書

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

総合研究報告書

I. 総合研究報告書

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. 欧州、米国における SIDS 予防に関する普及啓発体制の実態調査

戸荻 創（金城学院・名古屋市立西部医療センター）…………… 7

2. 乳児期睡眠環境調査、および乳幼児突然死症例 53 例の睡眠体位と寝返りの
実態調査

市川光太郎（北九州市立八幡病院小児救急センター）…………… 12

3. 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

加藤則子（十文字学園女子大学 人間生活学部）…………… 21

4. 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

大澤資樹（東海大学医学部）…………… 29

5. 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

柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）…………… 32

6. 人口動態統計データを用いた乳児突然死症例の検討

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）…………… 33

7. 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	
平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）	37
8. 「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	
市川光太郎（北九州市立八幡病院小児救急センター）	42
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）	
9. 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？	
中川 聡（国立成育医療研究センター病院 集中治療科）	48
10. 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	
高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院、柳川療育センター）	50
11. SIDS 発症の遺伝的因子、先天的因子について	
成田正明（三重大学大学院医学系研究科）	54
12. SIDS および ALTE に関連した周産期因子の研究	
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）	63
13. SIDS 背景因子としての代謝異常症の関わりに関する研究	
山口清次（島根大学医学部小児科）	68
14. 小児突然死の病理診断	
中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）	76
15. 乳幼児の突然死に対する網羅的遺伝子解析	
山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）	95

16. 1 か月健診時心電図記録と遺伝学的/生化学的検査によ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	
吉永正夫 (国立病院機構鹿児島医療センター)	104
17. 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	
岩崎志穂 (横浜市立大学附属市民総合医療センター)	131
III. 研究成果の刊行に関する一覧	139
IV. 研究成果の刊行物・別冊	147

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 総合研究報告書

研究代表者： 加藤稲子（三重大学大学院医学系研究科）
研究分担者： 戸莉 創（金城学院・名古屋市立西部医療センター）
市川光太郎（北九州市立八幡病院小児救急センター）
高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院）
中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター）
山口清次（島根大学医学部小児科）
成田正明（三重大学大学院医学系研究科）
中川 聡（国立成育医療研究センター麻酔集中治療部）
平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）
岩崎志穂（横浜市立大学市民総合医療センター）
山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）
児玉由紀（宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター）
吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）
大澤 資樹（東海大学医学部）
柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）
加藤則子（十文字学園女子大学 人間生活学部）

研究要旨

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

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

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

慮していくことが必要と思われた。

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

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

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

ALTE に関しては平成 24 年度に定義が改定されたことから、小児科関連 10 学会にも協力を依頼し、「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」を作成した。全国の小児科および救急関連施設に配布し普及を計る予定である。ALTE に関しては、2016 年 5 月に米国小児科学会から Brief Resolved Unexpected Event (BRUE) の概念が提唱され、低リスク群に対しては不必要な検査等を行わないように勧告している。今後わが国において BRUE をどのように取り入れていくかの検討が必要である。

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

A. 研究目的

SIDS の発症率軽減は、「健やか子 21」でも取り上げられ、乳幼児の障害予防、健康保持増進対策の重要課題のひとつとされている。平成 9 年度厚生省心身障害研究「乳幼児突然死症候群の育児環境因子に関する研究-保健婦による聞き取り調査結果」（主任研究者：田中哲郎）において、うつぶせ寝、人工栄養、喫煙がリスク因子となることが報告され、翌年から厚生労働省が毎年 11 月を SIDS 防止強化月間としたことは本疾患の普及啓発に効果を発揮している。近年、SIDS 発症予防を含めて乳児の安全な睡眠環境の普及啓発のため、米国では STS (Safe to Sleep) キャンペーン、豪州では Safe Sleeping キャンペーンが行われている。欧州でも同様の啓発が行われており、乳児の安全な睡眠環境を考えることは保育施設だけでなく家庭でも重

要であり、わが国においてもキャンペーンを含めた社会的対応が強く求められる。米国、豪州、欧州での情報と日本における突然死症候群の寝かせ方の調査から、今後の日本での SIDS 対策強化キャンペーンの方向性について検討する。

診断については平成 17 年に厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）により「乳幼児突然死 (SIDS) に関するガイドライン」（主任研究者：坂上正道）、平成 18 年度の同研究事業により「診断フローチャート・問診・チェックリスト」「乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断ガイドライン（研究代表者：戸荊 創）、平成 24 年度の同研究事業により「乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断ガイドライン（第 2 班）」（研究代表者：戸荊 創）が公表された。これらにより SIDS の診断精度の向上が期待されている。これまでの SIDS 発症状況およびその他の乳児突

然死の発症数の推移、解剖実施率等についても検討する。

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

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

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

また、有効な SIDS 普及啓発等についても検討を行う。

B. 研究方法

1. 睡眠環境

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

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

2. SIDS リスク因子の解明と予防対策

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

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

した。

3. ALTE の診断手引き

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

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

4. SIDS の病態

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

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

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

5. SIDS/ALTE の鑑別診断

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

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

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

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

5. SIDS の普及啓発

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

C. 研究結果

1. 睡眠環境

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

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

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

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

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

2. SIDS リスク因子の解明と予防対策

わが国における SIDS リスク因子の解明のため、SIDS 問診・チェックリストの項目からどの程度情報収集が可能かを検討した結果、法医剖検における情報から SIDS 問診・チェックリストの項目への回答がかなりの部分で可能であることが判明した。日本剖検輯報から病理解剖が行われた症例を検討した結果、年齢などの点から厳密な SIDS の定義に該当しない症例も含まれており、リスク因子を検討するうえで病理医間での統一も必要と考えられた。

平成 8 年から平成 27 年の人口動態調査データの検討からは、SIDS 発症数および窒息と判断される症例数は徐々に減少していた。これに対して近年原因不明とされる症例が増加しているのが特徴的であった。乳児の突然乳例の解剖実施率は徐々に増加傾向を示していたが、解剖が実施された症例で原因不明とされる症例が増加しており、SIDS、不慮の窒息を越える症例数となっていた。

3. ALTE の診断手引き

ALTE ガイドラインについては、ALTE が診断名ではなく徴候であることから、名称を「ALTE 原因疾患検索手順の手引き」とし、身体症状の検索手順と検査所見による鑑別診断について記載した。また BRUE (Brief Resolved Unexplained Events) の概念についても言及した。ALTE112 例の検討からは BRUE 低リスク群に相当する症例は 18 例 (16.0%) であった。低リスクと判断された症例で症状を反復する症例も認められた。

4. SIDS の病態

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

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

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

5. SIDS/ALTE の鑑別診断

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

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

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

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

6. SIDS の普及啓発

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

D. 考察

1. 睡眠環境

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

2. SIDS リスク因子の解明と予防対策

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

3. ALTE の診断手引き

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

4. 病態

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

5. SIDS/ALTE の鑑別診断

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

6. 普及啓発

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

E. 結論

SIDS は素因的因子、年齢的因子、睡眠関連因子、環境因子などが複雑に絡み合って発症することが示唆されており、リスク因子の解明、診断法、鑑別診断、予防対策などについては、病理、法医、小児科、産科、警察など各分野の専門家が協力して考察していく必要がある。

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

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

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

「乳幼児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

研究課題：欧州、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：戸莉 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。米国では、数年前より、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。そこで、欧州及び米国のキャンペーンの変遷と現状、その文化的背景要因について調査を行った。各国にはその国独自のキャンペーンが展開されているが、他国に比して我が国では託児所に預ける月齢が若いことから、家庭、託児所を広く包括したキャンペーンが必要なこと、また、共通の傾向として、SIDS という一疾患の予防のみならず、広く安全な睡眠環境の提唱の方向に進んでいることが判明し、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

我が国において SIDS の発症率軽減は、「健やか親子 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 10 年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）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 対策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。

一方で、世界の SIDS 予防キャンペーンがどのように変遷し、その効果に対する評価がどのようにされているのかを知ることは、我が国におけるキャンペーンのさらなる充実に向けて重要である。そこで、欧州、及び米国におけるこれらキャンペーンの変遷を、現地での詳細な情

報を取得しつつ調査し、我が国における最適なキャンペーンの構築に資することを目的とした。

B. 研究方法

出産後の支援体制が世界で最も進んでいると言われるフィンランド、とりわけヘルシンキにおける出産環境、母子支援体制、SIDS 予防対策についての現状について調査を実施するため、ヘルシンキでの調査にあたっては、ネウボラの本部 Helsingin kaupunki の保健師（社会福祉師）責任者 (Osastonhoitaja) である Anni Makine 氏と Raija Saavalainen-Kourula 氏に加え、元日本国外務省に勤務した経験を持ち、現在ヘルシンキ市内にて公的機関に属しているフィンランド人の Elke Schnabel 氏の協力を得て調査を行った。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には、Boston

市、Washington DC、Charlotte、Asheville、Naples、New York、の6ヶ所の都市にて、SIDSに造詣の深い関係者を訪問し、種々の最新情報を得た。

米国の調査対象地域における調査対象者および施設は以下のごとくである。

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

フィンランドでは、出生した新生児が自宅へ戻れば、基本的には両親が新生児のケアをするが、ドウーラ（訪問ヘルパー）の利用も盛んで、加えてネウボラにて種々のクラス行事があり積極的に参加することとなる。助産師、保健師が、母乳指導、睡眠指導、さらに予防接種のスケジュール等全て無料で、行なわれるのでほとんどの家族が利用する。ただし、家庭における新生児、乳児の安全な環境造りに関しては、家族（特に母親）に責任があることを承知している。育児休暇は10ヶ月から3歳まで可能である。ただし児を保育所へ預かるのは10ヶ月以降しか出来ない。従ってSIDSが育児施設で発症することは無い。家庭では仰向けに寝かせるとSIDSになりやすいと言われていたので、多くの家族がそうしていると思うとのことであった。あまり、統計的なデータはないとのことである。一般に欧州では、SIDSの啓発や寝かしつける時の体位として仰向けが推奨されていることは広く伝えられているが、米国や豪州のそれほど強いメッセージは提供されていない。むしろ、事故を含めて家庭での突然死については、家族、とりわけ母親の責任であるという理解がなされているように感じられる。欧州全体に言えることでもあるが、保育施設に預ける年齢が6ヶ月あるいは10ヶ月以降であることから、SIDSの好発年齢を過ぎており、まして保育施設で自分で寝返りした時の体位が社会問題となることはほとんどない。SIDSが家庭でしか発症しないこと、つまりは管理責任が問われる託児施設での発症が無いことから、いわゆる訴訟などに発展することは皆無であり、わが国とは根本的に異なっている。

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、まず、米国におけるSIDSの予防キャンペーンの歴史を調査した。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。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。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。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。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。2003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こと」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、2012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て現在も年間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。2014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、ニュージーランドで25年前に始まった「Red Nose Day」(SIDS予防キャンペーンとして赤い鼻をつける運動)は形や日程を変えて現在も

健在で SIDS and KIDS という民間の組織が運営している (英国で展開されている Red Nose Day 運動は入院中の子供に笑顔を贈るチャリティー運動で英国の慈善団体 Comic Relief が運営しているもので、SIDSとは直接関係がない)。

D. 考察

フィンランド、米国での調査で興味深いいくつかの所見が得られた。米国での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てしまった場合、NICUでは保育器の中でうつ伏せに寝かせることが多いが、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、より STS
で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、きつくフ
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
されるの室内温度は、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
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 のリスクを下げるこ
とが判明している。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
ちゃんと別々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）を強く禁ずることによって一致している。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。

2) 実用新案登録

3) その他

E. 結論

フィンランドでの SIDS の予防に対する運動は、歴史的文化に根付いた生後の児のケアの中で行われており、基本的には豪州、米国のそれに比して大々的なものではない。また、欧州や米国では、生後 6 ヶ月あるいは 10 ヶ月までは託児所に預ける文化が極めて少なく、基本的にかつての BTS キャンペーンも現在の STS キャンペーンも家庭でのケアについてのものが主体であった。託児所に預ける年齢が世界の中でも若い我が国の場合、同じ寝かせ方に関するキャンペーンもその対象が異なっていることを十分に把握する必要がある。米国に比して SIDS 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、とりわけ託児所をも包括した、さらなる精度の高い、効果的なキャンペーンの構築が必要であることが確認された。

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26年度～28年度 分担研究報告書

**研究課題：乳児期睡眠環境調査、および乳幼児突然死症例53例の睡眠体位と寝返りの
実態調査**

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 市川光太郎 (北九州市立八幡病院小児救急センター)

【研究要旨】

仰向け寝キャンペーンから一步進んだ諸外国の安全な睡眠環境の啓発活動を受けて、保育園や家庭での睡眠環境調査を行った。保育園での午睡時の寝かせ方は仰向け寝が46.6%であり、うつ伏せ寝でしか寝ない子はうつ伏せで寝させる施設も43%あり、14.5%は本人任せとしていた。午睡チェックは全施設で行われ、5-15分毎のチェックが行われ、うつ伏せの際にはほぼ体位変換を
して、しない施設は8.4%であった。また、午睡チェックは保育士の知識の向上・普遍化、そして職員の安心感との考えから過半数の施設が今後も続けるとの考えであった。一般家庭での睡眠環境・睡眠体位調査では、大人用の布団の使用や何らかの形で添い寝している家庭が多く、寝させる時必ず仰向けは67%で、うつぶせ寝を見つけたら仰向けに体位変換するが60%弱に認められた。寝させる時に「仰向けにしない」因子を多重ロジスティック回帰分析すると、7か月健診(オッズ比4.90)、家庭内喫煙(同4.02)、枕を使用していない(同15.87)、寝る時だけ添い寝する(同3.11)の4項目が危険因子であった。また、寝させる時に仰向けにする母親は仰向けにしない母親よりうつぶせ寝発見時に仰向けにする率が有意(χ^2 乗検定0.035)に高い結果であった。

平成26年度から国立感染研究所におけるワクチンと突然死症例登録調査の結果を用いて、2012年11月から2015年8月までに登録された乳幼児突然死症例(SIDSとSUID)の53例の睡眠体位の推移と寝返りの有無の検討を行った。仰向け寝→仰向け体位発見(49.1%)が最も多かった(寝返り不可の生後1-2か月の月齢が特に)が、生後3-4か月以降ではいわゆるSecondary proneと呼ばれる自ら仰向け寝からうつ伏せになる症例も含めうつ伏せ体位(43.4%)での発見も認めた。しかし、仰向け寝でも突然死が発生している(特に幼弱乳児では断然頻度が高い)という点、うつ伏せ寝の突然死に加え、Secondary proneでうつ伏せ体位で発見される症例もあるという点、寝返りが自在にできるのに仰向け寝、うつ伏せ寝で死亡している症例もあるという点、などが判った。SIDSのリスク因子だけでなく、SIDS以外の乳児の突然死も検討したうえで安全な睡眠環境を考えていく必要があると思われた。

見出し語

睡眠環境、睡眠体位、SIDS、予測し得ない突然死(SUID :Sudden Unexpected Infant Death)、睡眠途中のうつ伏せ寝(Secondary Prone)

A. 研究目的

仰向け寝キャンペーンのみならず安全な睡眠環境のキャンペーンが米国・豪州等で行われていることから、わが国で乳児の睡眠環境に関する疫学調査は皆無であり、保育園での午睡時と一般家庭での睡眠環境・睡眠体位の実態調査を行い、その現状を把握することを目的とした。実際の突然死症例の寝かせた時の体位と異常発見時の体位の分析を行い、いわゆる、Secondary prone の比率を調査した。引き続き、突然死症例の睡眠体位と寝返りとの関連性に関する調査を行った。

B. 研究方法

睡眠環境調査は、名古屋地区の保育園の午睡環境と北九州近郊の一般家庭の睡眠調査を乳児健診時に行った。

突然死症例の睡眠体位調査の対象症例は厚生労働省医薬食品局医安全対策課と国立感染症研究所が2012年11月から行っている「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業」にて2015年8月までに得られた53例の症例データを睡眠体位の部分のみ解析して検討した。

C. 研究結果

I. 睡眠環境・睡眠体位の実態調査

A) 保育園における午睡調査

(1) 午睡チェックと睡眠体位に関して

①寝かせる時の体位

必ず仰向けで寝かせる施設は、全体で50.4%であった。うつ伏せでないと寝ない子にはうつ伏せで寝かせることがある施設は、全体で44.5%であった。本人任せで好きな体位で寝かせる施設が、全体で14.5%であった。

②午睡時の睡眠チェックについて

行っている施設は、全体では99.6%で

(A) その時間間隔は、(a)5分間隔は全体で6.8%、(b)10分間隔は全体で12.4%、(c)15分間隔は全体で80.7%であった。(d)月齢で時間間隔を変える施設は全体で3.2%であっ

た。

(B) 自分でうつ伏せ寝になったのをみた場合の対応では、(a)どの月齢・年齢でも必ず仰向けに体位変換をしている施設が、全体で38.6%、(b)月齢・年齢で体位変換するか否かを決めている施設が、全体で51.4%であった。その中で、(イ)1歳まで、もしくは1歳以上まで行う施設が、全体で25.7%、(ロ)寝返りが自由に出来るようになるまで行う施設が、全体で16.1%、(c)うつ伏せになってもそのままにして体位変換しない施設は、全体で8.4%であった。

(C) 午睡チェック時の他のチェック項目に関しては、(a)顔色・呼吸状態(無呼吸の有無)は全体で98.4%、(b)鼻閉・鼻汁・鼾などの有無は、全体で78.7%、(c)顔周囲の窒息誘発物質の存在の有無は、全体で85.5%であった。

(2) 午睡チェック施行の良い点

午睡チェックの良い点として回答したのは全体で71.1%の施設で職員の意識向上と均一化やSIDSの意識の向上が期待されることを最もその利点の理由としてあげ、他に安心である、チェックが記録に残せるなどがあがっていた。

(3) 午睡チェックの困る点

困る点があると回答したのは全体で22.9%であった。体位変換で子どもが目を覚ましてしまうが最も多い困る点の理由であった。ほかには他の仕事と兼任できず大変との意見もみられた。

(4) 午睡チェックの今後

安心なので今後も今の形で継続するとの回答が、全体で65.1%であった。また、厚労省の指示で体位変換が不要となれば従うとの回答が、全体で25.7%であった。

B) 一般家庭における睡眠環境・睡眠体位調査

(1) 睡眠環境

①睡眠場所

赤ちゃん専用の布団（ベッド）が42.3%、大人の布団で代用しているが55.8%、ソファ・長いす等に寝かせるが1.9%であった。

②添い寝に関して

良く添い寝するが55.3%、寝かしつける時だけするが423.7%、添い寝はしないが18.9%であった。

(2) 睡眠体位

①寝かせる時の体位

必ず仰向けに寝かせるは67.4%、横向きが多いが18.4%、うつ伏せが多いが4.1%、決まっていないが10.4%であった。

②途中でうつ伏せ寝になった場合の対応

そのままにしているが21.1%、必ず仰向けにする49.5%、その他が20.5%であった。実際にまだ寝返りをしていないとの回答が30名あった。この30名を除いて、比率をみると、必ず仰向けにするが58.8%で、そのままだが25.0%となった。

③その他

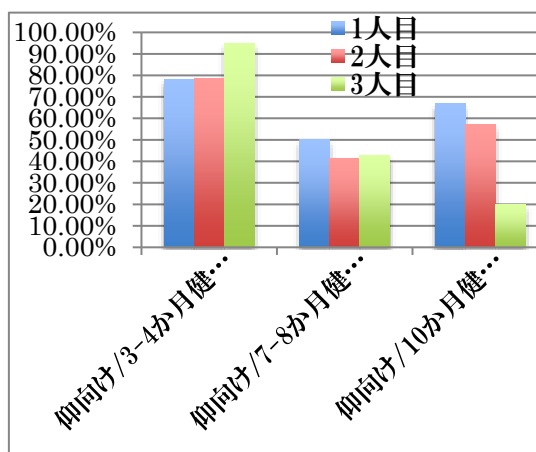
窒息などに注意しているが152名(80.0%)、お腹の上で寝かせるが7名、ペットと一緒に寝るが6名、睡眠環境など考えていないが9名(4.7%)であった。

(3) 寝かせる時の体位の属性別比較検討

①健診月齢・出産順位別

7-8か月健診では有意に寝かせる時の体位で仰向け寝が低く、仰向けにしない危険因子として、オッズ比が4.90を示した。出産順位では有意差は認めなかった(図1)。

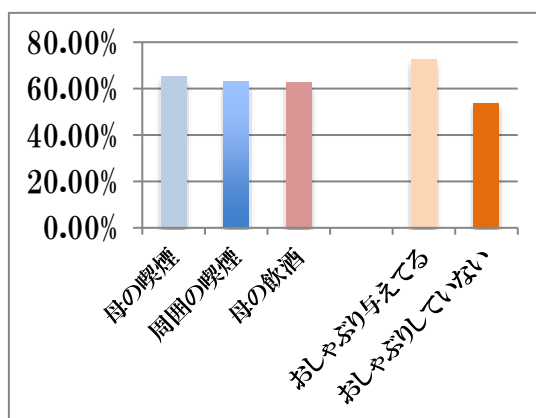
図1



②母親の喫煙・飲酒、および家庭内喫煙

母親の喫煙、飲酒では寝かせる時の仰向け率には有意差は認めなかった。しかし、家庭内喫煙(子どもの周りでの喫煙)では寝かせる時に仰向けにしない危険因子はオッズ比4.02であった(図2)。

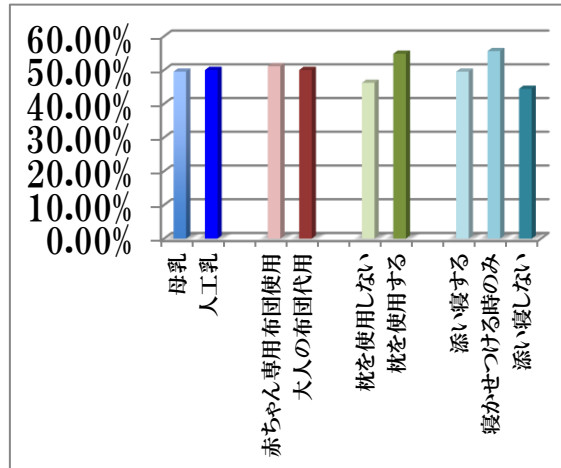
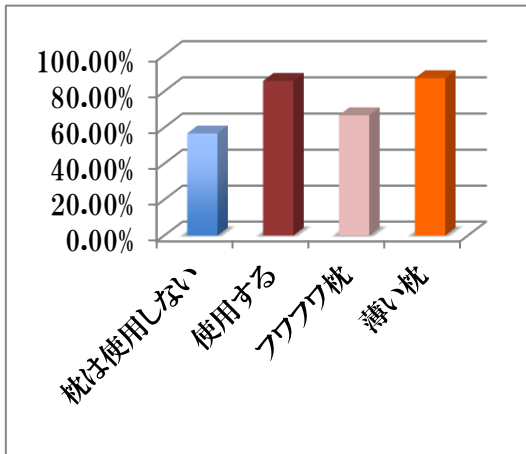
図2



③枕の使用

枕の使用例が寝かせる時に仰向けにする率が高く、薄い枕とフワフワ枕とでは薄い枕を使用するほうが仰向け率が高かったが、両者に有意差はなかった。枕を使用しない群では有意に仰向け寝の比率が低く、実際に、寝かせる時に仰向け寝にしない危険因子としてはオッズ比15.87ときわめて高値を呈した(図3)。

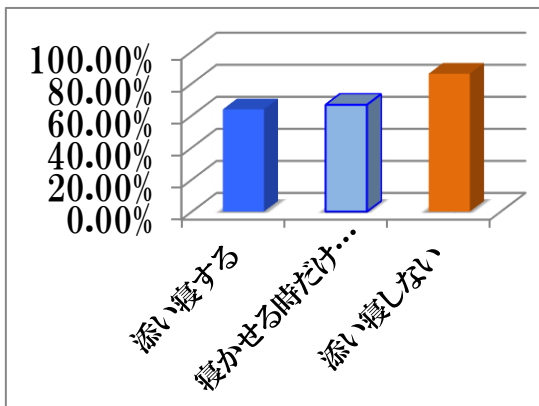
図3



④添い寝の有無

添い寝する群と寝かせつける時だけ添い寝する群は添い寝しない群の仰向け率より低値であった。特に寝かせつける時だけ添い寝する群では仰向け寝にしない危険因子としてオッズ比が 3.11 と有意に高いことが判った (図 4)。

図 4



(4) うつ伏せ寝に気付いた時の体位変換率の属性別検討

健診月齢・出産順位別や母親の年齢・出産順位別で有意差は無く、栄養法別・寝具別・枕の使用別・添い寝の有無別においては、栄養法と寝具別では殆ど差はなかった。枕の使用では使用するほうが若干仰向け寝への体位変換率が高かった。添い寝の別では添い寝をするほうがしない場合より仰向け寝への体位変換率が高い傾向であった (図 5)。

図 5

II. 突然死 53 症例の睡眠体位

(1) 普段の寝かせ方

突然死症例では仰向け寝が 40 症例 75.5%で、うつぶせ寝が 6 症例 11.3%で、横向き 1 症例 (1.9%) であったが、不明が 4 症例 (7.5%) であった。これに対して、対照群では仰向け寝が 83 例 81.3%、うつ伏せ寝 7 例 6.9% であった。うつ伏せ寝が突然死症例で、オッズ比 1.733 とやや多い傾向があったが統計学的には有意差は認めなかった。

(2) 異常発生時の寝かせ方

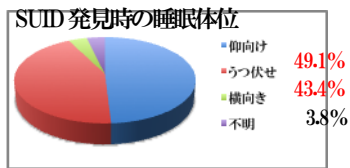
仰向け寝が 37 症例 69.8%で、うつぶせ寝が 7 症例 13.2%で、横向き 4 症例 (7.5%) であり、不明が 5 症例 (9.4%) であった。

(3) 異常発見時の睡眠体位

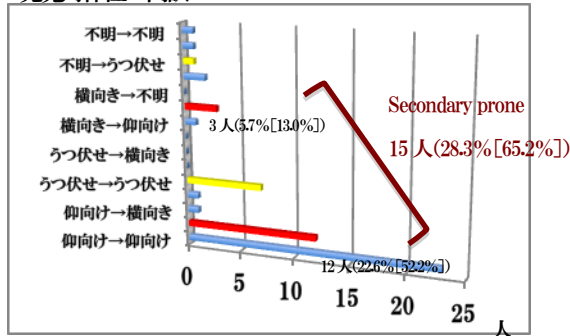
仰向けが 26 症例 (49.1%)、うつ伏せが 23 症例 (43.4%) で横向きが 2 症例 (3.8%)、不明が 2 症例 (3.8%) であった。

仰向けに寝かせて、異常発見時にうつ伏せ体位であった症例は 12 例、横向きに寝かせてうつ伏せ体位で発見された症例は 3 例であった (いわゆる Secondary prone は 15 例、28.3%で、うつ伏せ発見症例の 65.2%であった)。うつ伏せに寝かせて、うつ伏せ体位で発見された症例は 7 例であった (図 6、図 7)。

図 6



発見時体位の内訳

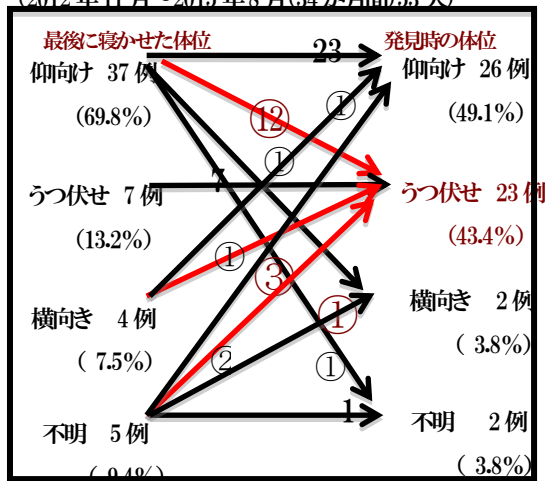


仰向けに寝かせても Secondary prone で亡くなる症例が一定の比率で存在することは間違いないが、ただ、その症例が仰向けであったら死亡しなかったかという点は証明できない一面がある。

図 7

乳幼児突然死症例の睡眠体位調査

(2012年11月～2015年8月(34か月間)53人)



(4) 睡眠体位の推移と月齢、寝返りの有無
①仰向け寝 (寝かせる時) →仰向け (異常発見時)

23 症例 43.4% を認め、生後 1 か月から 4 か月の 18 例は寝返り不可の症例であったが、逆に 7 か月以降の 5 例は自在に寝返り

可能な症例であった。すなわち、寝返り可能な症例も仰向けのまま死亡する例があった。
②仰向け寝 (寝かせる時) →うつ伏せ (異常発見時)

12 症例 22.6% を認め、このうち、生後 2 か月から 5 か月の 5 例は寝返りが出来ないと認識されていた。また、4 か月の 1 例は仰向けからうつ伏せへのみ可能であった。7 か月以降の 4 例は無論、生後 4 か月、5 か月の 1 例ずつ 2 例は仰向け～うつ伏せ、うつ伏せ～仰向けと自在に寝返り可能とされていた。
③うつ伏せ寝 (寝かせる時) →うつ伏せ (異常発見時)

7 症例 13.2% を認め、生後 1 か月 1 例、2 か月 3 例、5 か月、7 か月、8 か月に各 1 症例を認めた。寝返りができない症例が 4 例で残り自在に寝返り可能な 3 例であった。すなわち寝返り可能でもうつ伏せ寝で寝かせるとそのまま死亡する可能性があることを示していた。

(5) 添い寝の有無と対照症例との比較

突然死症例中、27 例 50.9% が添い寝を認めた。24 例 45.3% が添い寝をしていなかった。これに対して、対照例では、質問形式が異なるが、いつも添い寝する、どちらかと言えばする、の 2 群を合わせると 72.5% が添い寝派であった。しない、どちらかと言えない、の 2 群は 24.5% であった。突然死群と対照群と比較してみると、突然死群では添い寝なしが 2.55 倍のオッズ比であり、添い寝は突然死の優位な防御因子と考えられた。

D. 考察

I. 睡眠環境・睡眠体位の実態調査

a) 保育園における午睡調査

家庭における乳児の睡眠環境調査の一貫として保育園における午睡環境調査を保育園の園長を対象に行った。

午睡場所では大部屋で集団で寝かせる施設が過半数を占めていた。

午睡時の睡眠体位に関して、寝かせる時の

体位として、必ず仰向け寝にする施設は半数以下で、うつぶせ寝にしないと寝ない子にはうつ伏せに寝かせるとの施設が半数近くみられ、本人任せにする施設が15%前後にみられた。以上のことは、保育園の業務として一斉に午睡をさせることが優先されている結果と思われた。

午睡時のチェックは全施設が行っていたが、その時間間隔では公立保育園は全施設が15分間隔で行っているなど15分間隔が多かったが、私立保育園では5分間隔、10分間隔、月齢・年齢で時間間隔を変えているなど施設がみられ、公立保育園との有意差が認められた。

うつぶせ寝を見つけた時の対応で、月齢・年齢を問わず必ず仰向けに体位変換する施設は40%前後であり、月齢・年齢で対応を変えているという施設が50%余であったが、結果として体位変換をしている施設が90%強で、体位変換しないという施設は8%余であった。つまり、寝返りの有無に無関係に睡眠中にうつぶせ寝を見つけたら仰向け寝するという方針が徹底され、周知されていると推測された。午睡チェックでは乳児の顔色・呼吸などもチェックしているとの施設がほとんどで、その利点として、職員の意識の向上と質の均一化あるいはSIDSの意識向上が得られることや、体調管理が容易である、職員が安心できる、記録が残せるなどの理由が多く挙げられ、預かる側の責任の担保として行われていると予測された。困る点では体位変換で乳児が目を覚ますが最も多く、やや作業が大変でほかの仕事が兼務できない、保育士の昼休みと重なる時間帯のために人員不足になりやすい等の意見がみられた。

以上のことから、午睡チェックは子ども達の安全確保という観点から保育園側も安心なので続けていくという施設が過半数を占めていた。ただ、うつぶせ寝を見つけた時の対応、更にはチェックの時間間隔や対象年齢

など再考すべき点もあり、さらなる調査研究が必要と思われる。また、実際に保育園で起こった事例の検討が不可欠と考えられた

b) 一般家庭における睡眠環境・睡眠体位調査

乳児の睡眠中にSIDSの防止にとどまらず、窒息などの不測の突然死の予防のために、睡眠体位 (back to sleep: BTS) のみならず、安全な睡眠環境の必要性を啓発してきている^{1) ~5)}。その推奨項目は、①寝かせる時は仰向けにする、②ベッドの中に掛け布団や縫いぐるみ、枕、柵に当たるのを防ぐものなどを置かない、③添い寝はしないが、保護者は同じ部屋に寝る、④衣類は身体にぴったりしたものとする、⑤赤ちゃんの周りでは喫煙しない、⑥ソファや長椅子、保護者のお腹の上で寝かせない (寝かしつける時は良くても寝たらベッドに移動させる)、⑦母親は妊娠中、出産後も喫煙、飲酒、薬物を摂取しない、⑧できるだけ母乳で育てる、⑨ヒモのついていないおしゃぶriを使う、⑩厚着にさせないようにする、⑪心拍モニター (ホームモニター) は使わない、⑫起きている時は積極的にうつ伏せにする、⑬自分で寝返ってうつ伏せになっても元に戻さない、が明記されている。このような諸外国の Safe to sleep (STS) campaign を受けて、今まで日本での乳児期における睡眠環境の現状把握・調査はなされていないため、一般家庭における乳児の睡眠環境調査を集団乳児健診に訪れた母親を対象に行った。

養育環境として、母親の属性として、喫煙も飲酒も約10%余りの母親が行っていた。更に、子どもの周りでの喫煙 (家庭内喫煙) は18%余りに認められ、啓発して減少していくべきと考えられる。

睡眠場所ではごくわずかにソファや長いすでも寝かせる母親がいるとともに、大人用の布団で寝かせる母親が55%余りで多く、赤ちゃん専用の布団に寝かせるは40%強であつ

た。

枕は使用しないが 54%余で薄い枕を使用するが 41%余で、フワフワの枕を使用するとの回答もわずかにみられた。枕を使用する方が寝かせる時に仰向けにする頻度が有意に高く、枕をしない群の仰向けに寝かせない危険因子は 15.87 であった。

寝かせる時に仰向けにしない危険因子として、寝かせる時だけ添い寝する群がオッズ比 3.11 であり、寝かせる時だけの添い寝は仰向け寝をしないリスクが高いことから、乳児期早期の添い寝は好ましくないことを啓発していく必要がある。

うつぶせ寝に気付いた時に仰向けにする体位変換率は全体で 60%弱であり、仰向け寝が良いという啓発が寝かせる時だけではなく、寝返りを自由にできるようになっても寝ている間は仰向けが良いというメッセージに拡大理解されていると予想された。

寝かせる時に仰向けにする母親はうつぶせ寝を発見した時に仰向けに寝かせない母親より有意 (χ^2 乗検定: 0.035) に体位変換する率が高いという結果から、SIDS 予防として仰向け寝キャンペーンが行われたが、そのメッセージは寝返りが自由にできるようになっても寝ている間は仰向け寝が良いという理解で伝わっていることが予測された。

II. 突然死 53 症例の睡眠体位

調査症例は、生後 1 か月～生後 12 か月以降までの幅が認められた。生後 1 か月～4 か月が 31 症例 (58.5%) を認め、生後 6 か月未満は 36 例 (67.9%) で過半数を占めた。いわゆる 12 か月未満は 46 例 (86.8%) であった。この生月での突然死が多いことが再認識された。また、冬期に多いことも従来の報告通りであった。

突然死症例の当日の寝かせ方をみると仰向け寝が 75.5%と過半数であったが、うつぶせ寝も 11.3%と少なからず存在していた。対照症例 (日頃の寝かせ方) ではそれぞ

れ、81/3%と 6.9%であり、突然死症例でうつぶせ寝が多い傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった。

また、異常発見時の体位は仰向けが 49.1%、うつぶせが 43.4%で横向きが 3.8%、不明が 3.8%であったことから、異常発見時の体位ではうつぶせ寝が増えることが判り、その詳細をみると、仰向けからうつぶせが 12 例、横向きからうつぶせが 3 例合わせて 15 例と一定の率で Secondary prone が存在することが判った。

異常発見時の体位が仰向けの症例は 23 例であり、この中には寝返りができない幼弱乳児が 18 例と圧倒的に多かったが、寝返りが自在にできる症例も 5 例存在した。いずれにせよ、寝かせる時にうつぶせだけでなく、仰向けであっても死亡例は一定の確率で存在し、BTS キャンペーンだけでは SIDS もしくは SUID は減少しないことが明白である。

Secondary prone の症例では、仰向けからうつぶせで発見された 12 例中、寝返りが不能と判断されていた症例は 5 例 (41.7%) であり、仰向け～うつぶせのみ寝返り可能な症例が 1 例 (8.3%)、仰向け～うつぶせ、うつぶせ～仰向けと自在に寝返り可能な症例が 6 例 (50.0%) であった。横向きからうつぶせで発見された 3 例中、仰向け～うつぶせのみ寝返り可能な症例が 2 例 (66.7%)、自在に寝返り可能な症例が 1 例 (33.3%) であった。

Secondary prone において、寝返りができないはずの乳児が 5 例、仰向け～うつぶせしか寝返りできない乳児が 4 例死亡していたことになる。逆に、自在に寝返りできる乳児が 6 例死亡していた。自在に寝返りできる乳児が Secondary prone で亡くなる場合とそれ以外の Secondary prone とでは病態が異なるのではないかと予測される。

うつぶせ寝で寝かせてうつぶせで発見された症例 7 例における寝返りの有無は、寝返り不能が 4 例 (57.1%)、自在に寝返りでき

る症例が3例(42.9%)であった。自在に寝返りできる症例ではSecondary proneと同様にその病態は微妙に異なるのかもしれない。

以上のことは睡眠体位が突然死の強いリスク因子とすれば、寝返り可能な月齢の高い乳児は回避しそうに思えるが、そうではないこと、あるいは仰向け寝でも死亡例が存在することから、体位自体は絶対的な疫学的リスク因子とは言えないかもしれない。

ただ、うつ伏せ寝で寝かせてうつ伏せで発見された症例7例より、Secondary proneの症例が多いという事実も看過できない一面がある。一方では、偶然、うつ伏せになっただけで、仰向け(もしくは横向き)のままでもこれらの症例は死亡していた可能性は否定できない。

寝返りが不可能な年齢である生後1か月児、2か月児の突然死症例では仰向け寝→仰向けで発見される症例が過半数を占め、生後3か月以降では激減した。逆に、仰向け寝→うつぶせで発見された症例は生後3か月、4か月、5か月に多く、それ以降の7か月、12か月以降でも、寝返り可能なのに認めた。おそらく、3~5か月は寝返りが本当に自由にできるとは思えず、この月齢では寝返りの有無に関わらず、注意深い観察が必要と考えられた。

3か月児、4か月児ではSecondary proneと考えられる「発見時うつ伏せ体位」症例が「発見時仰向け体位」症例より増加することから、仰向け寝の励行は不可避なことであるが、前述の理由で、うつ伏せ寝を発見した時点で仰向けにすれば死亡しなかったのかという点が究明されないため、真の死亡回避になるのか不明であるものの、現時点ではSecondary prone防止の意味を含めて体位変換が必要な症例が存在するとは言えるのかもしれない。また、自由に寝返りができる月齢と思われる症例も存在することは、一定の月齢以降あるいは自由に寝返り可能になったら体位変換不要と断定できない一面もあ

ると考えられた。

いずれにせよ、仰向け寝励行で本邦のみならず世界的にSIDSが減少した事実は間違いないため、寝かせ付ける時の仰向け寝の啓発は続けるべきであるが、幼弱乳児の仰向け寝で仰向け寝死亡の存在、寝返り可能症例でのSecondary prone症例の存在は一律に考えない方が良いのではないかと思われた。

E. 結論

I. 睡眠環境・睡眠体位の実態調査

名古屋市内在保育園での午睡環境調査を行い、午睡チェックは全施設で行われ、15分間隔が多く、うつぶせ寝を発見したらほとんどの施設が体位変換していた。いずれにせよ、午睡チェックは、職員の意識の向上を含め、安心感がある点から、乳児を預かるというリスクの担保として実施され、今後も実施していくという施設が多かった。対象年齢や方法など、より良い午睡チェックのあり方を検討するべきと考えられる。

北九州市近郊の市町村での集団乳児健診にて一般家庭での乳児睡眠環境の調査を行った。寝かせる時に必ずうつ伏せにするは70%弱にみられ、これまでの行われてきた厚生労働省のキャンペーンの効果は一定に認められると考えられた。一方で、うつぶせ寝を発見したら、仰向けに体位変換するとの回答が60%弱に認められ、「寝返りが可能でも寝ている間は仰向け寝が良い」と拡大理解され、仰向けに寝かせる母親がそうでない母親より有意に体位変換率が高いことがそれを表していると考えられた。

また、「寝かせる時に仰向けにしない」因子を多重ロジスティック回帰分析すると、7か月健診(オッズ比4.90)、家庭内喫煙(同4.02)、枕を使用しない(同15.87)、寝る時だけ添い寝する(同3.11)の4項目が抽出された。

II. 突然死53症例の睡眠体位

仰向け寝でも突然死が発生している(特に

幼弱乳児では断然頻度が高い) という点、うつ伏せ寝の突然死に加え、Secondary prone でうつ伏せ体位で発見されている症例も少なからずあるという点、などが判ったが、これらを考え合わせると、うつ伏せ体位を仰向けに体位変換しなかったために死亡したという分析は不可能であり、必ず体位変換をすべきであると闇雲に言えない一面が伺えた。

しかし、睡眠体位が突然死のリスク因子であるとして考えるのであれば、寝かせる時の体位に加えて、注意するのは3か月以降であり、寝返りが自由にできると思われる月齢にてもうつ伏せで突然死が発見されている症例があることから、今後、症例数を重ねて、睡眠体位が突然死のリスク因子であるのか否かを含めて、自在に寝返りができる月齢以降でも体位変換が本当に必要かどうかの調査検討を早急に行う必要性があると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY.: SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. Pediatrics. 2011;128: 1030-9.
- 2) Vennemann MM, Bajonowski T, Brinkmann B et al: Sleep environment risk factors for sudden infant death syndrome: the German Sudden Infant Death Syndrome Study. Pediatrics. 2009;123:1162-70.
- 3) Mitchell EA, Freemantle J, Young J et al: Scientific consensus forum to review the evidence underpinning the recommendations of the Australian SIDS and Kids Safe Sleeping Health Promotion Programme—October 2010. J Paediatr Child Health. 2012;48:626-33.
- 4) Schnitzer PG, Covington TM, Dykstra HK: Sudden unexpected infant deaths: sleep environment and circumstances. Am J Public

Health. 2012;102:1204-12.

- 5) 平成 24 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) の病態解明および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究」総括研究報告書、日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 13 : 22-30、2013.

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 論文発表

- 1) 市川光太郎: 家庭における乳児期睡眠環境の実態調査と母親の意識調査、日本小児救急医学会雑誌 13 : 356-365、2014
- 2) 市川光太郎: 保育園における午睡環境と一般家庭における乳児睡眠環境について、日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 14 : 15-33、2015
- 3) 市川光太郎: 乳幼児突然死症候群、金沢一郎・永井良三総編集; 第 7 版今日の診断基準 p1976、2015、医学書院 (東京)
- 4) 市川光太郎: 乳幼児突然死症候群、臨牀と研究 93 : (11) 1467-1472、2016

2) 学会発表

特になし

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1) 特許取得

特になし

2) 実用新案登録

特になし

3) その他

特になし

「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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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 (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注目されるが、

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が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)、あおむけて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のリスクだと言えるか、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みたところ、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。

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	死亡全例(解剖あり+なし)					解剖あり				
	総数	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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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にか検討した。

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、SIDS16 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。

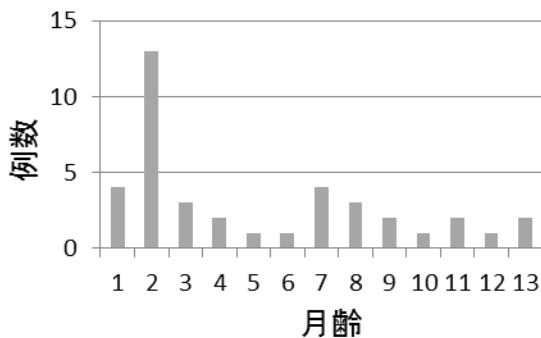


図 1 月齢 (n = 39)

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

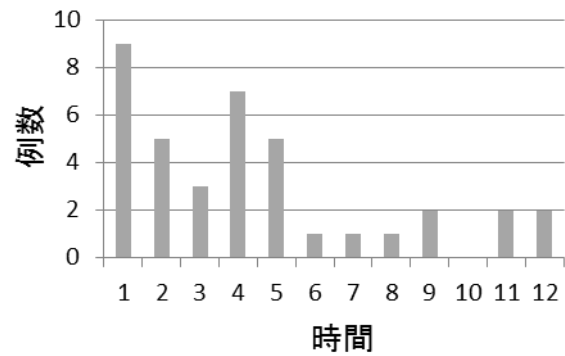


図 2 最終生存から発見までの時間 (n = 38)

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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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。

類のⅡ群に相当すると考えられる症例もあり、

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。そのうち脳を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

G. 研究発表

1. 論文発表

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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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（三重大学大学院医学系研究科）

研究要旨

人口動態統計では死亡診断書の記載に基づいて死因分類が行われている。人口動態統計のデータにて乳幼児突然死諸侯群 (SIDS) と分類されている症例について、解剖に基づいて診断された SIDS 症例数の年次変化、地域別差異を検討し、さらに SIDS 以外の乳児の突然死と思われる症例数についても検討した。

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。解剖実施数は徐々に増加していたが、解剖実施例においても原因不明の症例数が増加してきていた。解剖実施率の増加は乳児の突然死例では診断に解剖が必要であることの認識が高まったこと、虐待などとの鑑別が必要となってきたこと、2014 年からの新法解剖の施行などの影響によることが考えられたが、解剖実施率には地域による格差も認められた。

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 の発症数および解剖実施数の把握はこのいずれかのコードから検索可能であった。

乳児の睡眠中の窒息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。

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)。都道府県別の解

剖実施率は表1に示すように地域による格差が認められた。

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地域差はあるものの全体として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、虐待などと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と考えられた。

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を構築するなどで発症状況を検討し、リスク因子解明と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

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)

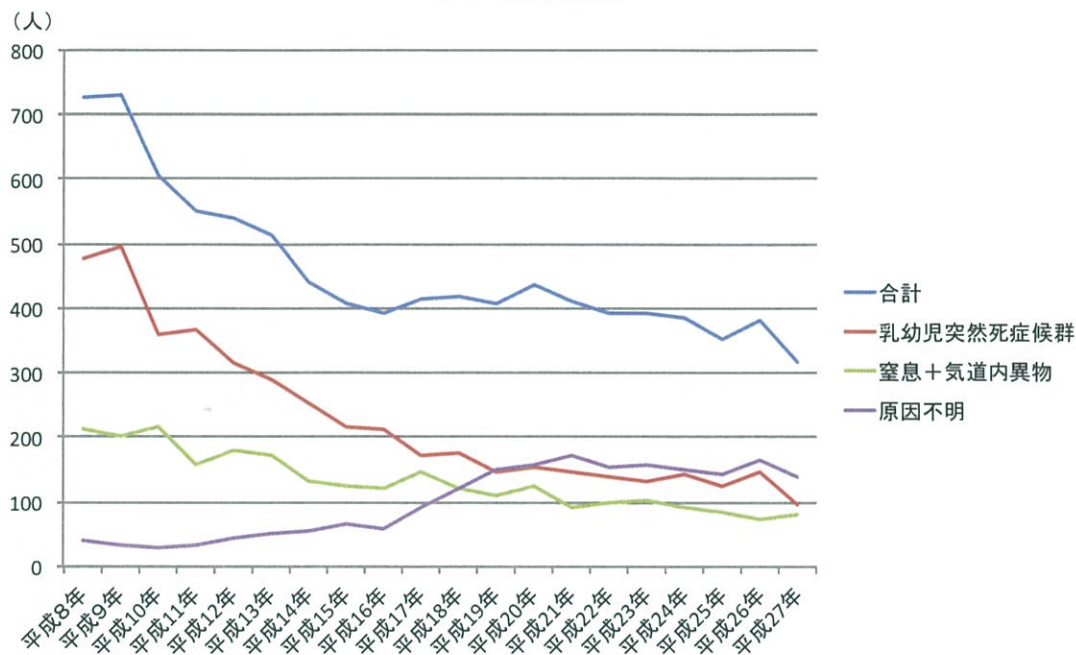
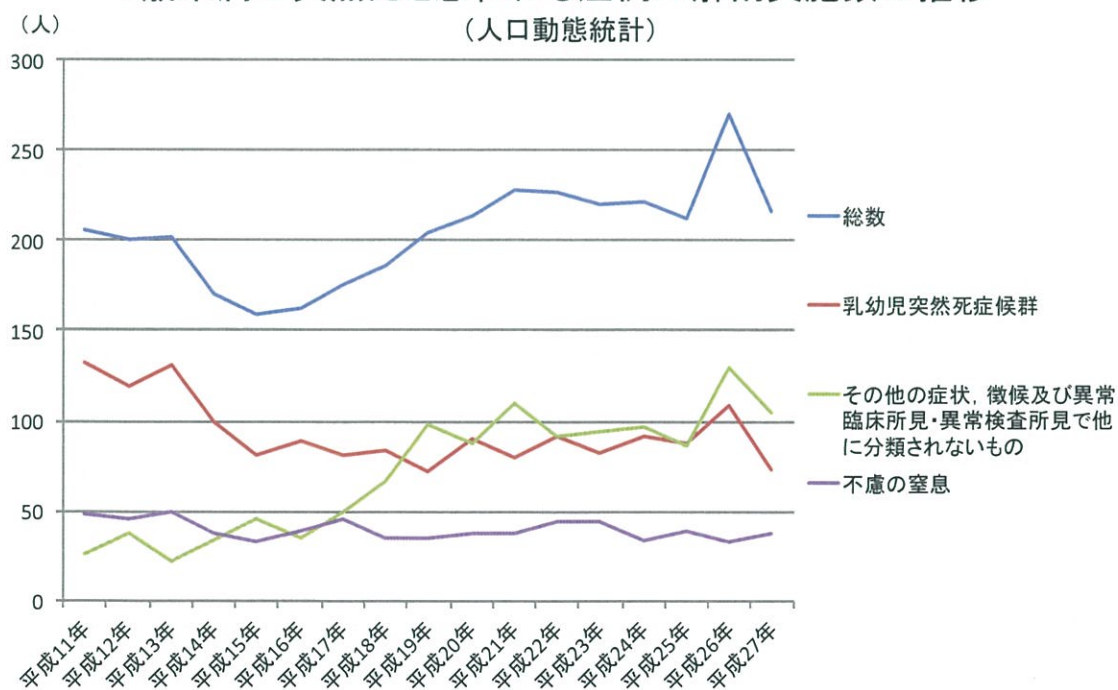


図2

1歳未満の突然死と思われる症例の解剖実施数の推移 (人口動態統計)



解剖実施数は増加しているが、他に分類されないものが増加している

図3

SIDSの発症総数と解剖実施数の推移
(人口動態統計)

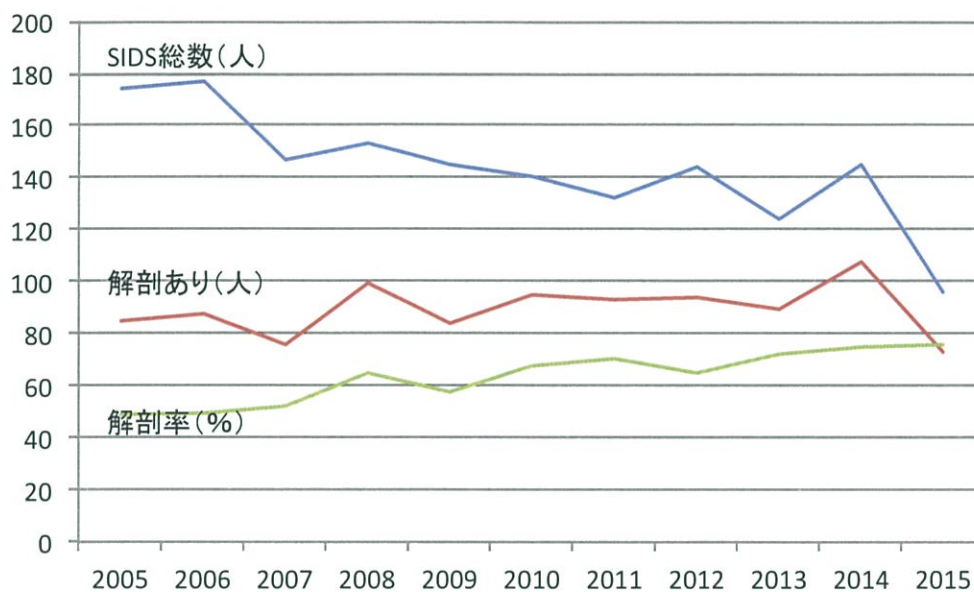


表1 平成26年SIDS症例の都道府県別解剖実施率

平成26年	SIDS総数	解剖あり	解剖率(%)	平成26年	SIDS総数	解剖あり	解剖率(%)
全 国	146	109	74.7	24三 重	-	-	-
01北 海 道	6	6	100.0	25滋 賀	1	1	100.0
02青 森	2	1	50.0	26京 都	-	-	-
03岩 手	-	-	-	27大 阪	2	1	50.0
04宮 城	6	5	83.3	28兵 庫	2	1	50.0
05秋 田	-	-	-	29奈 良	2	1	50.0
06山 形	1	1	100.0	30和 歌 山	-	-	-
07福 島	2	1	50.0	31鳥 取	-	-	-
08茨 城	4	3	75.0	32島 根	5	5	100.0
09栃 木	1	1	100.0	33岡 山	-	-	-
10群 馬	1	1	100.0	34広 島	3	-	0.0
11埼 玉	10	10	100.0	35山 口	5	4	80.0
12千 葉	5	2	40.0	36徳 島	-	-	-
13東 京	13	12	92.3	37香 川	-	-	-
14神 奈 川	14	14	100.0	38愛 媛	2	2	100.0
15新 潟	4	1	25.0	39高 知	3	3	100.0
16富 山	-	-	-	40福 岡	15	7	46.7
17石 川	-	-	-	41佐 賀	-	-	-
18福 井	1	1	100.0	42長 崎	2	2	100.0
19山 梨	2	1	50.0	43熊 本	-	-	-
20長 野	-	-	-	44大 分	2	1	50.0
21岐 阜	2	2	100.0	45宮 崎	5	5	100.0
22静 岡	4	4	100.0	46鹿 児 島	3	-	0.0
23愛 知	9	3	33.3	47沖 縄	7	7	100.0

「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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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、虐待の関連も含め死因はできうる限り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。乳幼児の予期しない死亡例の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り、乳幼児突然死症候群の病態解明に解剖組織を保管し組織の有効利用のための組織バンク等の構築も必要であると考えられる。しかし突然死の場合は死亡状況や近親者等の心情から、承諾をとることに困難をとまうのも事実である。また最近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あると推測され、司法解剖として扱われることが増加している。

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、内外問わず情報収集することにより、我が国での死因究明および乳児の突然死の状況把握、解剖の状況を調査した。海外とは検死の制度等異なるが、成人でさえ死因究明は進んでいない状況であるが、子どもは子どもで死亡全体をとらえチャイルドデスレビュー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

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。また、最近では虐待による犯罪性を問題にされることも多く、剖検検体の利用も困難になっている。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ことを目的とする。

B. 研究方法

種々の媒体を通じ我が国の解剖検査をふくめた死因究明の状況、および乳幼児の死因究明の状況を調査する。

C. 研究結果

子ども・若者白書によるとこどもの死亡原因は不慮の事故、不慮の窒息による死亡は年々減少が見られ、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、乳幼児突然死症候群は死亡原因の第3位であり、平成23年度においては乳全国で148人の死亡数、平成26年度においては146人、平成27年度には96名の死亡数が報告されている。

○ 解剖の種類について

乳児突然死症候群の診断には解剖所見が必須である。現在の我が国での解剖の種類について記す。

1. 司法解剖

異状死体について、犯罪性を問われる場合に刑事訴訟法および死体解剖保存法に基づいて行う解剖である。警察、検察による「鑑定嘱託書」と裁判官の「鑑定処分許可状」による。法的に遺族の承諾は不要である。

2. 行政解剖

監察医制度のあるなしにより2つに区別される。

(1) 監察医制度の施行地域（狭義の行政解剖）

監察医制度は、1947年に東京23区、大阪市、京都市、名古屋市、横浜市、神戸市、福岡市において導入されたが、2016年現在、東京23区、大阪市、名古屋市、神戸市で運用されている。異状死体について、非犯罪死体で、死体解剖保存法に基づき、監察医が死因究明を目的に行う解剖である。遺族の承諾は必要とされない。

(2) 監察医制度施行以外の地域（承諾解剖）

死体解剖保存法に基づき、遺族の承諾を得て非犯罪死体の死因究明などを目的として行われる。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行っている。

3. 新法解剖

「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）に基づくもので2013年4月より行われている。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。遺族の承諾は必要とされない。

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こと（臨場）を開始した。増員前の臨場率は2008年に全国平均14.1%

であった。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。

4. 系統解剖

医学部や歯学部などにおいて教育目的人体を系統的に行う解剖。

5. 病理解剖

病院で患者が病死した場合、死因や病気の進行状態や、臨床症状との関連についておこなわれる解剖。遺族の承諾が必要である。

○解剖の件数について

一般の診療において、病理解剖の件数は急速に減少していることがわかった。日本病理学会による年間剖検登録数は1985年の4万例をピークとして、1990年から急速に減少し2013年の発表においては1万5千件を下回っているようである。その背景には、医療費と医師数の抑制、臨床研修医制度などの医療政策や高度医療の提供などによる「医療現場での忙しさ」がある一方、それに関連してもたらされた患者側の医療への不信感も剖検率低下につながっているのではないかと考察されている。診療に関連した死亡における解剖についてさえも医療の中に根付いているものとは言い難い現状がある。

一方で、警察が取り扱うような死亡についても、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言いがたいものであった。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ている。解剖率をあげるため、そして死因究明のために前述の“警察などが取り扱う死体の調査に関する法律”を制定し、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。この新法解剖により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る。警察庁の資料によれば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、それほどの貢献はしていないように見える。

解剖率を向上させるためには、(スウェーデンでは法医学庁があり約90%といわれる)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。このように成人でさえ死因究明は大きな課題である。

○大阪府における乳幼児死亡について

大阪府における乳幼児死亡については、平成26年は138人の乳幼児死亡があった。監察医制度のある大阪市内では乳幼児死亡は毎年50人から80人程度であるが、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、いわゆる異状死としての乳幼児死亡は大阪市内では毎年15から20人前後であり、乳幼児死亡数全体のおよそ20～30%と推測される。

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、最近是我国でも児童虐待が社会問題として大きく取り上げられるため、乳幼児の異状死体を見るとき、事件性はないと判断されても、犯罪性(虐待)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、より情報は我々から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お互いに議論できる環境が少なくなるという問題が出てきている。

○子どもの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、(The Sudden Unexpected Infant Death Case Registry: A Method to Improve Surveillance Pediatrics 2012;129:e486;) それに関する法律も制定されている。

(参考;米国のSIDS研究所のホームページを見ると、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制度は現存していない。しかしその必要性が認識され、子どもの死因究明のための活動が行われている。日本小児科学会小児死亡登録・検証委員会および日本集中治療学会、日本法医学会、日本未熟児新生児学会、日本救急医学会、日本小児科医会より「子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、またチャイルド・デス・レビュー研究会会長、日本法医学会理事長より、内閣府死因究明等推進会議、国家公安委員会あての要望書（平成25年6月7日）が提出されており、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

子どもを突然に亡くした場合は、子どもの成長発達をとげるなかで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る。そのような状況で解剖についての承諾を得ることは要求する側も要求される側もその実行には、感情的なものも含めて困難をとまらう。しかし子どもの死亡においては、子どもを失った家族の精神的な面への支援は子どもの死亡に対するものと同じように最大限配慮しつつ、未然に防げたのではないかという観点をもってアプローチする事も必要で、その死亡が予防可能であったとするならば、そのような死亡をなくすために、現代の社会において、真剣に取り組んでいかなければならない。

解剖についての承諾を得るのが困難な場合

には、解剖検査ほどの情報は得られないまでも、Autopsy Imaging (AI) の利用も考慮されていいものかもしれない。AI が死因究明に貢献していけるかは、今後の検討課題であろう。

成人、子どもに関わらず死因の究明は行わなければならないが、一般的に弱者と考えられる子どもは、子どもの死亡として全体をとらえる必要があり、防げた死亡を明らかにし、それぞれの死亡についての情報を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。乳幼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、予防できる死亡をなくしていくということが目的であり、子どもの死亡時点からの経過からは、時間を十分とってじっくり振り返ることができると思うが、乳幼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。乳幼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のがよいと思うが、“時間”という点で、更なる深い議論が必要であると思う。

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、行政解剖ともに10%以下であり、地域格差も見られた。行政解剖では、監察医制度のある地域では専従の法医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が、2013年度、法医は全国に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。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。成人、こどもを問わず死因の究明に結びつく制度の法制化が望まれる。

E. 結論

死亡例の死因はできうる限り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

ているが、死亡状況や近親者等の心情から、承諾をとることに困難をとまなうのも事実である。しかし、未然に防げたのではないかという観点をもってアプローチする事も必要で、予防可能である子どもの死亡をなくすためには、現代の社会において、真剣に取り組んでいかなければならない。また最近では乳幼児の死亡は虐待による犯罪性を問題にされることが多く、司法解剖として扱われることが増加し、後の裁判との関係からも臨床あるいは病理の観点からお互いに議論できる環境が少なくなるという問題が出てきている。

成人の領域においても我が国での死因究明のための解剖実施率は病理解剖においても低い。子どもの死亡についてはその死亡全体をとらえ、そして乳幼児突然死症候群が疑われる場合にはその疾患の病態究明のためにも、解剖組織を保管し組織の有効利用のための組織バンク等の構築も必要であると考えられる。そのためには大学の法医学教室との連携も必要であると思われる。解剖への抵抗は文化的な背景や国民性にも起因するかもしれないが、その必要性の啓蒙と、乳幼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、それが法制化され、その中に乳幼児突然死症候群の死亡検証制度も包含されるのがよいと思われる。

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

なし

2) 実用新案登録

なし

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 26-28 年度 分担研究報告書

**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。ALTE の原因疾患を診断するための鑑別診断を重視して、理学所見などの診察から得られる鑑別診断と検査から得られる鑑別診断の 2 方向から原案を作成し、その後、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、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、最終版を作成した。

B. 研究方法

海外では、ガイドラインに相当する「Recommended clinical evaluation of infants with a apparent life threatening event.」という論文がある。ガイドライン以外には、ALTE を呈した乳幼児で重篤な疾患の診断に至るような病歴や身体所見、検査を検討した systematic review が存在する。これらをもとに理学所見などの診察から得られる鑑別診断と検査から得られる鑑別診断の 2 方向から勘案し、日本の状況も踏まえ、新たなガイドライン (案) を作成した。その後、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

関連各学会の意見を受け、研究班にて作成したガイドライン（案）から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。

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。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。

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 つ以上が突発性発症し、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) . 嚥下や逆流 (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	
皮膚色の变化有(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出来る (はい いいえ) ②うつ伏せ寝から仰向けに自由に出来る (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()	
胃内チューブ吸引物	①なし ②あり()	8.眼底検査の有無: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	9.心電図(holter ECG)の有無:異常 有() 無()	
		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 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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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 年に米国小児科学会 (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 unnecessary 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

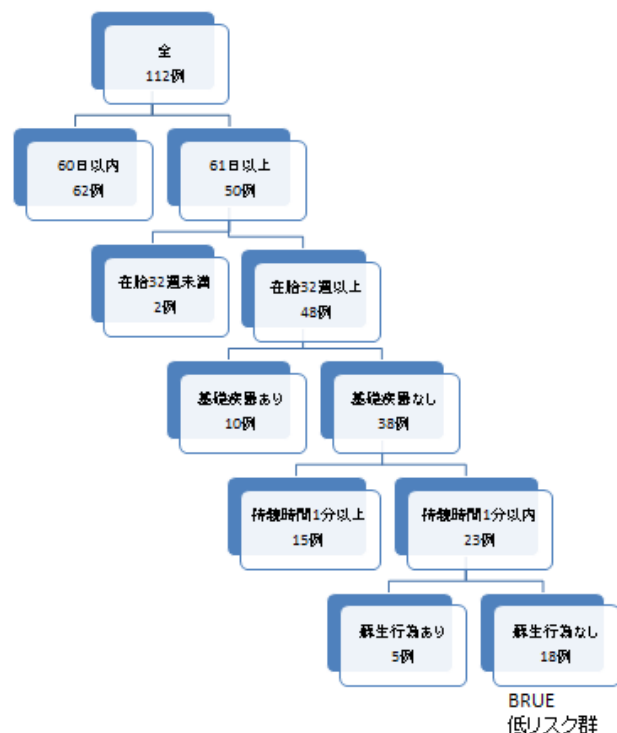
- 1) 中川 聡、上田理誉、野村 理. 従来の apparent life threatening events (ALTE) 症

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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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最近の進歩をまとめた。SIDS における突然死の発生機序に関する研究では、延髄で GABA 作動性神経細胞の異常で覚醒反応が障害される、また、睡眠覚醒の調整に関与するオレキシンの減弱は低酸素負荷で起こりえることが実験的に証明され、SIDS の脳幹異常の意義づけが進んだことになる。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、延髄縫線のアセチルコリ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。SUDEP では、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じるが、retigabine で予防できる、また、発作の後に徐脈となり心停止するが、迷走神経刺激で予防できるなど、予防的研究も進んでおり、突然死は脳幹呼吸調節機能のみでなく、心機能 (心拍出、不整脈) や低酸素調節と関連すると考えられる。

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. 研究結果と考察

1. SIDS による突然死の発生機序に関する神経病理研究の進歩

a. SIDS の脳病理では、脳幹を中心として

カテコラミンやセロトニンの発現低下が多いことを報告してきたが、これらの呼吸調節に主要な役割を担う橋 Kölliker-Fuse 核 (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 (1)。

b. 睡眠覚醒の調整に関与するオレキシンの免疫組織化学的発現が視床下部から橋で観察され、オレキシン A と B は視床下部と橋核で共に発現し、SIDS の視床下部では 21% 減少し、SIDS の橋核では 40~50% 減少していたが、睡眠の姿勢や喫煙の有無を含む環境要因では差はなかったと報告された (2)。

c. 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(3)。

更に、生後 13, 4 日の子豚に低酸素負荷を行い、視床下部でオレキシン A, B の発現が減弱したと報告された(4)。

以前、ヒポクレチン 1 が青斑核で、SIDS では新生児例で早期発現すると報告した(5)が、SIDS の視床下部と橋核でオレキシン(ヒポクレチン)が減弱することは SIDS の睡眠時発症と関連しており、また、低酸素症の影響が示唆され、注目すべき進歩である。

2. SIDS における海馬の異常

海馬は自律神経や呼吸調節に関与する大脳辺縁系の重要な部位である。側頭葉てんかんの病理マーカーでもある歯状回の発達の異常所見が、死因説明可能な対照突然死乳児群より死因不明の SIDS 群に有意に高頻度に認められたと報告された(6)。海馬の微細異常は sudden unexpected death in infancy (SUDI) やてんかんの突然死 (SUDEP) でも報告されており、発生機序に共通点がある。

3. 突然死の発生機序と予防に関する動物実験研究の進歩

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、有意に覚醒反応の遅延、呼吸数の減少がみられた(7)。これらは、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(8)。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。(9)

c. 出生前アルコール負荷ラットでは、覚醒反応が障害されるが、それは延髄の GABA 作動の異常によると分かった(10)。ヒトでは、GABA 合成酵素である Glutamic acid decarboxylase

(GAD) は、延髄では胎児期に発現し、早期乳児期に増加し、SIDS では、著明に減少すると報告した(5)。それは覚醒反応の異常と関係することが実験的に証明されたことになる。

3. SUDEP における突然死機序研究の進歩

a. SUDEP 例の T1 volume scans で、右海馬・扁桃核の容積増加、後方視床灰白質(酸素調節領域)の容量減少が認められたと報告された(11)。前者は SIDS 病理の報告とも一致し、心機能(心拍出、不整脈)や低酸素調節と関連すると推測される。

b. 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(12)。

c. 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 小児突然死例を病理学的に解析し、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(13)。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。

4. SUDEP のモデル動物による突然死予防研究の進歩

SUDEP のモデル動物として、Sentrin/SUMO-specific protease 2 (SEN2) 欠乏マウスが作成され、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じることが示された。これは retigabine (Kv7 channel opener) で予防できたと報告されている(14)。

b. 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、a5-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示唆する(15)。

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る(16)。

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A2A 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(17)。

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。

5. 心機能異常による突然死の機序と予防

SUDEPのモデル動物でもある Kv1.1 potassium channel null mouse (NULL)では、発作の後に徐脈となり、心停止するが、迷走神経を刺激すると、徐脈が減弱し心拍停止には至らなかったと報告されている(18)。

D. 結論

SIDSの突然死の発生機序に関する文献的調査では、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が、延髄でGABA作動性神経細胞の異常でも覚醒反応が障害されるという。また、オレキシンの減弱は低酸素負荷で起こりえることが実験的に証明されたことは睡眠障害は反復性低酸素症の結果としても起こる可能性を示唆する。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。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。SUDEPでは、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じるが、retigabineで予防できた、また、発作の後に徐脈となり、心停止するが、迷走神経刺激で予防できたなど、実験的研究も進んでいる。

SIDS, SUDEP, 神経心臓伝達異常などによる乳幼児突然死の機序と予防に関する基礎研究は着実に進歩中である。

突然死の予測可能なマーカーの発見と予防法開発が望まれる。

E. 文献

1. Lavezzi AM, et al.: 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.
2. Hunt NJ, et al.: Decreased orexin (hypocretin) immunoreactivity in the hypothalamus and pontine nuclei in sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol.* 2015;130(2):185-98
3. Hunt NJ, et al.: 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]
4. Du MK, et al.: Cumulative effects of repetitive intermittent hypercapnic hypoxia on orexin in the developing piglet hypothalamus. *Int J Dev Neurosci.* 2015 Nov 5.
5. Takashima S: Developmental abnormalities of cardiorespiratory neural transmission and arousal system in SIDS brain. 23th International Congress of Legal Medicine, Dubai, 19-21 January, 2015.
6. Kinney HC, et al.: Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability. *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):65-80.
7. Darnall RA, et al.: 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;120:514-25
8. Barrett KT, et al.: Partial raphe dysfunction in neurotransmission is sufficient to increase mortality after anoxic exposures in mice at a critical period in postnatal development. *J Neurosci*

2016;36(14):3943-53.

9. MacFarlane PM, et al.: Microglia modulate brainstem serotonergic expression following neonatal sustained hypoxia exposure: implications for sudden infant death syndrome. *J Physiol.*

2016;594(11):3079-94.

10. Sirieix CM, et al.: Impaired arousal in rat pups with prenatal alcohol exposure is modulated by GABAergic mechanisms. *Physiol Rep.* 2015;3(6) pii: e12424.

11. Wandschneider B, et al.: Structural imaging bio- markers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain.* 2015;138(Pt 10):2907-19

12. Lacuery N, et al.: Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;55:170-3.

13. Hefti MM, et al.: 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.* 2016;12(1):14-25.

14. Qi Y, et al.: Hyper-SUMOylation of the Kv7 potassium channel diminishes the M-current leading to seizures and sudden death. *Neuron.* 2014;83(5):1159-71.

15. Faingold CL, et al.: Serotonergic agents act on 5-HT₃ receptors in the brain to block seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsy Behav.* 2016;12;64(PtA):166-170.

16. Zhan Q, et al.: Impaired serotonergic brainstem function during and after seizures. *J Neurosci.* 2016;36(9):2711-22.

17. Faingold CL, et al.: Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res* 2016;124:49-54.

18. Moore BM, et al.: The Kv1.1 null mouse, a model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsia.* 2014; 55(11): 1808-16.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura K, Karube C, Mizuba T, Matsufuji M, Takashima S, Iramina K: Phase-locked theta activity evoked in patients with severe motor and intellectual disabilities upon hearing own names. *Brain Dev* 37:764-772, 2015.

2. 吉田大記、高嶋幸男、森田正治、奥田憲一、岩田欧介、岩田幸子: 超早期産～正期産における脳発達障害の特異性—脳病理から. *理学療法科学* 30:737-740, 2015.

3. 高嶋幸男、吉田大記、松藤まゆみ: 超早期産児から正期産児における大脳白質障害の病理. *日本未熟児新生児学会誌* 27:43-49, 2015.

4. 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.

5. 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 ; Sep 23:6:33995.

2. 学会発表

1. Takashima S: Developmental abnormalities of cardiorespiratory neural transmission and arousal system in SIDS brain. 23th International Congress of Legal Medicine, Dubai, 19-21 January, 2015.

2. 高嶋幸男、後藤純信、吉田大記、高嶋美和、鶴澤礼実、花井敏男: 大脳神経ネットワーク発達と障害の年齢依存的特徴と可塑性・再生能に関する研究、国際医療福祉大学学会、8.29, 2015.

3. 高嶋幸男: SIDSの神経発達・病因予防を目指して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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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、

①SIDS 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り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。

研究期間の 3 年間で、初年度の平成 26 年度は、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はある。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

(1 年目)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた成体ラット脳のモノアミンとその代謝物の測定した。

妊娠中の polyriboinosinic:polyribocytidylic acid (poly I:C) の投与による成体ラット海馬セロトニンへの影響を調べた。投与時期の影響を調べるため、様々な妊娠時期及び生後の幼若期、即ち胎仔期や幼若期の Wistar 系ラットに、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、腹腔内に投与した。妊娠中に poly I:C を投与されたラットは、そのまま妊娠を継続させ生まれた仔ラットが 8 週齢になった時点で実験に用いた。生後に poly I:C を投与されたラットは、8 週齢になった時点で実験に用いた。週齢の雄 Wistar 系ラットから海馬を取り出し、HPLC (エイコム HTEC-500)

により海馬のセロトニン含量の測定を行った。雌のラットのセロトニン含量は性周期により増減することが知られているため、今回の実験では雄ラットのみを用いた。

(2年目、3年目)

2年目の平成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、対照群に比べた。3年目の平成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12または13日の時点で実験に用いた。生後12または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。プライマー配列は表2、表3である。

C. 研究結果

(1年目)

これまでの研究で妊娠5日目、10日目、19日目、生後5日目、生後10日目に感染、即ちpoly I:Cを投与時期した場合の成体ラット海馬セロトニンへの影響は、妊娠5日目、10日目では成体海馬セロトニン濃度は低下、妊娠19日目では不変、生後5日目では低下、生後10日目では、不変、であった⁷⁾。

そこで今回妊娠17日目、妊娠18日目、妊娠21日目、生後4日目、でも同様に実験を行ったところ、妊娠17日目では成体海馬セロトニン濃度は低下、妊娠18日目では不変、妊娠21日目では低下、生後4日目では低下、であった(表1)。

複雑であるが、いずれにしてもこのことはこのことは情動に影響を与える脳内神経伝達物質濃度はウイルス感染時期に大きな影響を受けることを示唆する。

(2年目、3年目)

2年目(平成27年度)3年目(平成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。

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 (図 1)。

一方、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ところ、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 2)。

D. 考察

研究分担者の成田らは SIDS の遺伝的因子を報告してきた²⁾。

妊娠時期のウイルス感染時期特異的影響については、ウイルス感染モデルとして用いられている polyI:C

(polyriboinosinic:polyribocytidylic acid=合成二本鎖 RNA) を用い、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た。

今回妊娠 18 日、19 日では対照群と有意な差は見られなかった。感染時期特異性について詳細な検討が必要である。

一方、遺伝子発現解析では、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ねばならないが、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
の指標・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](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) 成田正明
「SIDS とセロトニン」
日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会誌
14(1);3-5: 2014
- 2) Takeshi Ohkawara, Michiru Ida-Eto, and
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
- 3) 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

成田正明

「基礎研究から見た小児神経疾患の病態—
臨床への応用を目指して」

第 40 回日本小児神経学会東海地方会 特
別講演

平成 26 年 1 月 25 日名古屋

成田正明

「SIDS とセロトニン」

第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会教
育講演

平成 26 年 3 月 7, 8 日大宮

大河原剛、江藤みちる、成田正明

「妊娠中のウイルス感染による児の生後の
脳セロトニン異常は、妊婦のウイルス感染
時期が大きく影響する—ウイルス感染モデ
ル動物を用いた実験」

第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

平成 27 年 3 月 松本

江藤みちる、大河原剛、成田正明

「呼吸の化学受容体『頸動脈小体』におけ
る神経伝達物質の発現」

第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

平成 27 年 3 月 松本

大河原剛、江藤 みちる、成田 正明

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

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

成田 正明

SIDS 研究の現状と課題

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

表1 様々な妊娠時期及び、生後の幼若期に poly I:C を投与した場合 (=ウイルス感染モデル群) の、生後 8 週齢における海馬セロトニン濃度

poly I:C 投与 時期	正常対照群	ウイルス感染モデル群 (poly I:C 投与群)
妊娠 5 日目	243.6 ± 23.7 (n = 14)	185.2 ± 27.4 (n = 14) **
妊娠 10 日目	278.3 ± 43.8 (n = 8)	223.2 ± 36.8 (n = 16) **
妊娠 17 日目	153.0 ± 25.7 (n = 15)	115.4 ± 36.2 (n = 10) **
妊娠 18 日目	273.9 ± 54.6 (n = 6)	302.4 ± 70.3 (n = 11)
妊娠 19 日目	253.7 ± 35.3 (n = 15)	256.0 ± 34.7 (n = 15)
妊娠 21 日目	372.5 ± 55.8 (n = 7)	298.0 ± 49.6 (n = 9) *
生後 4 日目	374.5 ± 97.0 (n = 11)	240.0 ± 48.7 (n = 14) **
生後 5 日目	276.8 ± 48.0 (n = 14)	236.6 ± 37.9 (n = 13) *
生後 10 日目	238.8 ± 33.2 (n = 13)	256.4 ± 29.7 (n = 14)

単位 ng/g weight,

** p<0.01, * p<0.05 vs 正常対照

遺伝子		配列
<i>Htr1a</i>	Forward	5'- gaccacggctacaccatctactc -3'
	Reverse	5'- ctcccttcttttccaccttctc -3'
<i>Htr2a</i>	Forward	5'- tccttgatcgcctgtgtcc -3'
	Reverse	5'- aagagcacatccaggtaaatacca -3'
<i>Slc6a4</i>	Forward	5'- ggcggagatgaggaatgaag -3'
	Reverse	5'- aggaagaagatgatggcaagaac -3'
<i>GAPDH</i>	Forward	5'- caagttcaacggcacagtcaag -3'
	Reverse	5'- acatactcagcaccagcatcac -3'

表2 リアルタイム PCR に用いた primer の配列

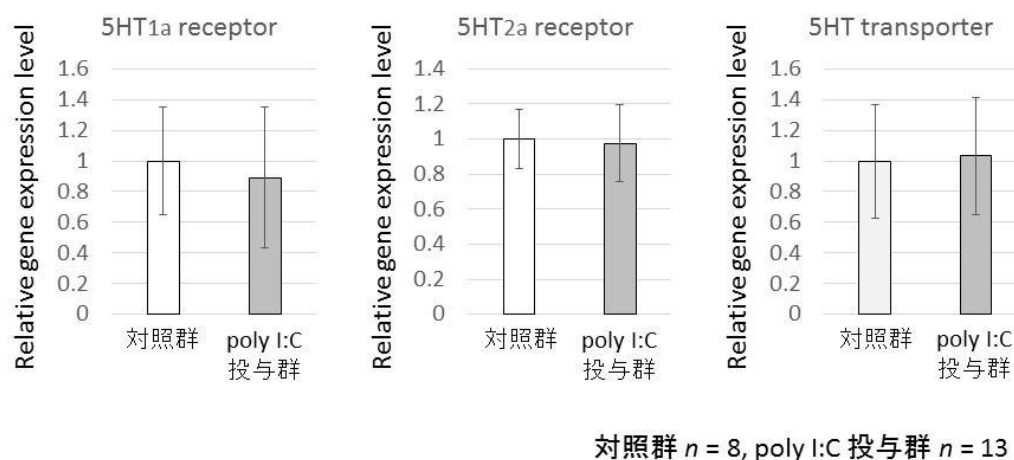


図1 妊娠19日目のラットに poly I:C を投与し、生後12日目の仔ラットの脳幹におけるセロトニン関連遺伝子の相対的な発現量 (対照群を1とする)

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3 リアルタイム PCR に用いた primer の配列

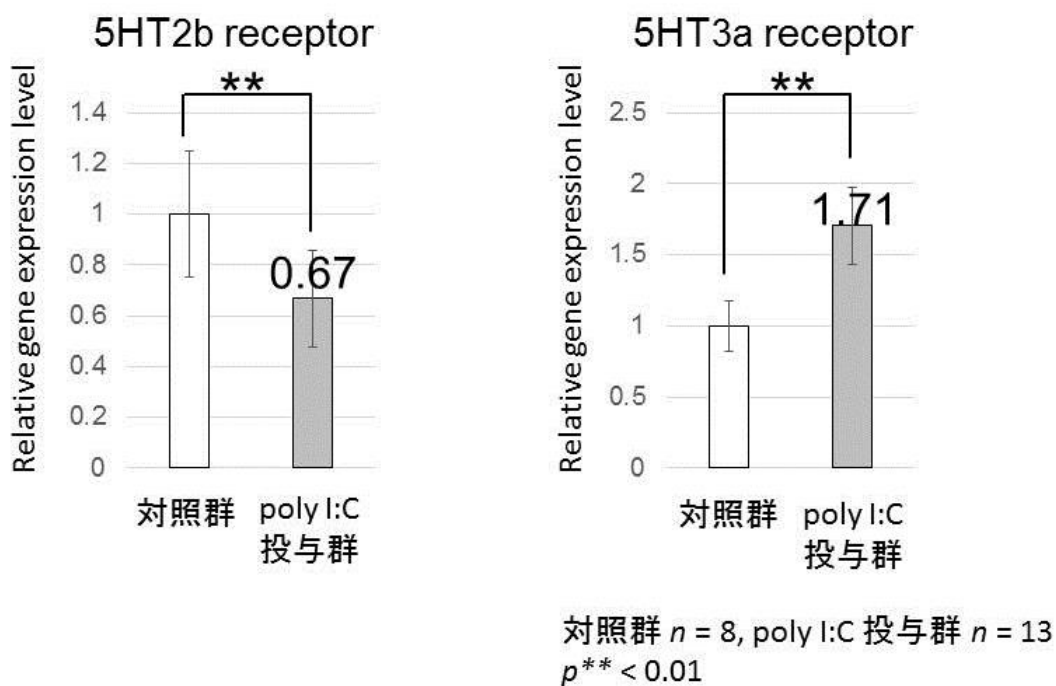


図2 妊娠19日目のラットに poly I:C を投与し、生後13日目の仔ラットの脳幹におけるセロトニン関連遺伝子の相対的な発現量（対照群を1とする）

「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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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、周産期の視点から、「胎児、新生児の突然死」という視点に立って研究を行っている。宮崎県における周産期医療ネットワーク体制により、宮崎県の population-based 研究が可能となっている。年間出生数約 10,000 人の population から、胎児・新生児死亡症例、神経予後不良例における背景やリスク因子を検討した。突然の胎児死亡、あるいは分娩時の徐脈後に胎児・新生児死亡や脳障害となった例について、臨床背景を調査した。子宮内感染や常位胎盤早期剥離、母体の妊娠糖尿病や甲状腺機能低下などがみられた。児の要因としては先天異常が挙げられた。子宮内感染では胎児の酸素消費量増加により相対的低酸素状態になっていることが推測される。また母体の代謝異常は、児の状態悪化が起こるリスクがあるという認識が必要である。

A. 研究目的

それまで順調に経過していた胎児や新生児が突然死亡したり、分娩中に急激な悪化（胎児徐脈）をたどり、死産や新生児死亡、脳障害となったりするケースは、家族にとっても、また医療者にとっても重大なことである。

周産期に携わる立場から、SIDS や ALTE に類似していると考えられるそうした症例について、その背景やリスク因子を調べる。

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。

I. 1998～2003 年に本県で 65,197 例の出生があり、136 例が神経学的ハイリスク例として登録された。在胎 34 週以降の 66 例について調査した。出生後 1 年以上のフォロー

アップで神経学的異常と判定された 46 例中、分娩時に徐脈を呈したのは 13 例あった。この 13 例について、後方視的に調べ、徐脈発生前の胎児心拍数パターンを調べた（図 1）。

II. 2014～2015 年出生で、周産期症例検討会に登録された、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した。

III. 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 症例数を調べた。

C. 研究結果

I. 徐脈発生前の胎児心拍数モニタリング（図 1）

来院時からすでに徐脈であった 2 例には、常位胎盤早期剥離と多量出血を伴う前置胎盤が背景にあった。遅発一過性徐脈や変動一過性徐脈が先行していたのは 5 例あり、それらの背景は、子宮

内感染3例、回旋異常1例、原因不明1例であった。子宮内感染3例中2例はGBS、1例は起炎菌不明であった。

徐脈発生前の心拍数パターンに明らかな異常がなく (reassuring pattern)、突然生じたと思われるケースが6例あった。徐脈の原因となったのは、骨盤位経膈分娩、臍帯脱出、肩甲難産、破水が1例ずつあり、残り2例には明らかな原因は認められなかった。

II. 周産期症例検討会の症例検討 (2014~2015年出生) (表1)

2年間の症例をまとめると、死産24例、新生児死亡15例、神経学的ハイリスク7例であった。この中の項目では、高齢妊娠、耐糖能異常、常位胎盤早期剥離のほか、児の先天異常が主な要因であった。子宮内感染も5例(11%)に認めた。

III. アンケート調査 (表2)

2014~2015年のSIDSまたはALTE症例のアンケート調査の回収率は59%(2014年10/11、3/11)であった。8例のうち、2例はNICU入院歴があったハイリスク児であったが、残り6例は、出生時の異常のない児であった。

D. 考察

分娩時に徐脈となり、神経後遺症を来した児の約半数は、前兆なく突然出現した徐脈であった。Sentinel eventとしては子宮内感染が重要である。

また、常位胎盤早期剥離は初期の対応が重要な鍵となることから、妊婦や産科施設への啓蒙が必要と思われる。

E. 結論

徐脈発生前に異常パターンを呈していたケースでは、子宮内感染が重要な背景因子であった。このような場合には、分娩時の緊急に備えておく必要がある。

また、胎児への感染による脳機能異常から心拍数パターンの変化を起こす可能性も考えられる。

アンケート調査では、SIDSの診断に関する問診やチェックリストが知られておらず、活用されていない実態があることが明らかとなった。今後、普及に努めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Oohashi M, Ikenoue T. Intrapartum fetal heart rate patterns preceding terminal bradycardia in infants (>34 weeks) with poor neurological outcome: A regional population-based study in Japan. J Obstet Gynecol Res. 41(11): 1738-43, 2015.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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. 分娩時の急変! ~胎児徐脈を予測できるか?~ 第18回ひむかセミナー 2014.3.1-2 (宮崎市)
- 2) 児玉由紀. 分娩時における徐脈発生前の胎児心拍数モニタリングパターン-胎児徐脈を予測できるか?- 第20回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会 2014.3.8 (埼玉)
- 3) Yuki Kodama, Hiroshi Sameshima, and Tsuyomu Ikenoue. Placental pathology of stillbirths complicated by glucose

- intolerance during pregnancy: A regional population-based study in Japan. 61th Annual Meeting of Society for Gynecologic Investigation. 2014. 3. 26-29 (Florence Italy)
- 4) 児玉由紀、山下理絵、住吉香恵子、川越靖之、古川誠志、金子政時、鮫島浩、池ノ上克、甲斐克秀、卜部浩俊、土井宏太郎、徳永修一. 糖代謝異常に関連した子宮内胎児死亡例の胎盤病理所見 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014. 4. 17-20 (東京)
 - 5) 児玉由紀 他. 超低出生体重時における light-for-date 時の予後に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会 2014. 7. 13-15 (東京)
 - 6) 児玉由紀、住吉香恵子、大西淳仁、鮫島浩、池ノ上克. Population-based study における耐糖能異常妊娠. 第 30 回日本糖尿病・妊娠学会 2014. 11. 28-29 (長崎)
 - 7) Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Kaneko M, Ikenoue T. Etiology of periventricular leukomalacia in southern Japan: A regional population-based study. 62nd Annual meeting of Society for Reproductive Sciences. 2015. 3. 25-28. (San Francisco)
 - 8) 児玉由紀. 赤ちゃんを助けよう！～新生児蘇生の ABC～ 第 19 回ひむかセミナー 2015. 3. 7-8. (宮崎)
 - 9) 児玉由紀. 地域コホートからみた神経予後不良例の臨床的検討. 第 51 回日本周産期・新生児医学会 (シンポジウム) 2015. 7. 10-12 (福岡)
 - 10) 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)
 - 11) 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)
 - 12) 児玉由紀、道方香織、山下理絵、住吉香恵子、大橋昌尚、金子政時、鮫島浩、池ノ上克. 脳障害ハイリスク例における分娩時 hypoxia の臨床的検討. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 2016. 4. 21-24 (東京)
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) 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

図1

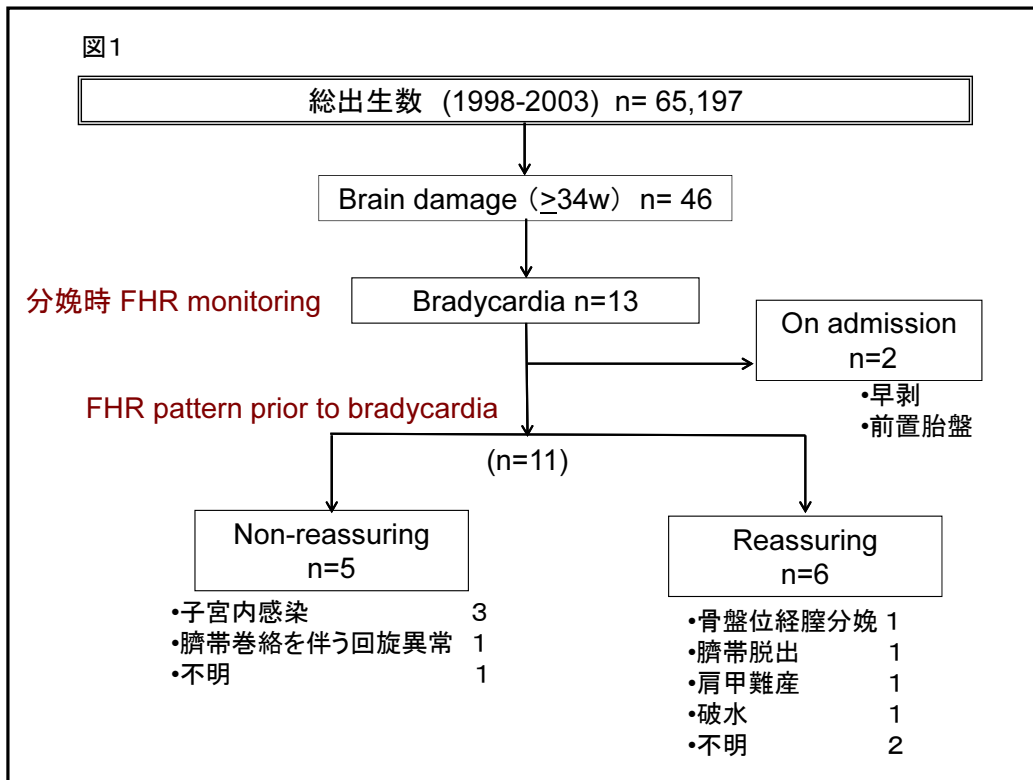


表1 背景のまとめ

	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>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%)
妊娠中のウイルス感染 (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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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

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）

小林弘典（島根大学医学部小児科・助教）

長谷川有紀（島根大学医学部子どものこころ診療部・講師）

高橋知男（島根大学医学部小児科大学院生）

坊 亮輔（神戸大学医学部小児科・大学院生）

研究要旨

乳幼児突然死症候群（sudden unexpected death syndrome：SUDI）または乳幼児突発性危急事態（ALTE）類似症状で発症する症例の背景疾患として、先天代謝異常症、特に脂肪酸代謝異常症（FAOD）、有機酸血症（OAD）などの関わりについて研究した。OAD や FAOD は、GC/MS 法による尿中有機酸分析、タンデムマス（TMS）法による血中アシルカルニチン分析によって比較的容易に生化学診断ができ、全国から診断依頼を受けた。代謝異常症の発見されたのは計 458 例中 25 例（5.4%）であった。発症形態は、狭義の SIDS の定義とは異なり、感冒症状、下痢、嘔吐などに引き続いて急性経過をとることが多い。検体不測のために代謝異常が疑われながら確定診断に至らなかった例も少なくなかった。SUDI/ALTE に遭遇した時、代謝異常症の検索も念頭に置いた検体採取保存への配慮も必要である。最近 TMS 法による新生児スクリーニングが始まり代謝異常症による突然死の予防が期待されている。しかし発症前に診断されても、CPT-2 欠損症のような一部の疾患では、一定期間（少なくとも約 3 年間）は、慎重な管理の必要な疾患のあることが分かった。先天代謝異常症に基づく突然死の予防のために症例の蓄積が必要である。また先天代謝異常症でなくても代謝検索によって SUDI/ALTE の病態が明らかになることもありうる。臨床現場で SUDI/ALTE に遭遇した時代代謝検索を念頭に置く必要がある。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（sudden unexpected death syndrome：SUDI）または乳幼児突発性危急事態（ALTE）に類似した症状で発症する症例の背景疾患として、先天代謝異常症、特に脂肪酸代謝異常症（FAOD）、有機酸血症（OAD）、または尿素回路異常症（UCD）などが隠れている可能性が指摘されている。OAD、FAOD、または UCD は、GC/MS 法による尿中有機酸分析、あるいはタンデムマス（TMS）法による血中アシルカルニチン分析によって、比較的容易に生化学

診断ができるようになった。TMS 法による新生児マススクリーニング（TMS スクリーニング）も 2014 年度から全国で始まり、先天代謝異常症による SUDI/ALTE の予防が期待されている。

我々は、急性脳症や SIDS/ALTE など患児について、GC/MS 法と TMS 法による代謝解析を全国から依頼受されている。そこで、これまで島根大学に分析依頼された症例で、代謝異常症と診断された例の年齢分布、臨床像について検討した。さらに SIDS/ALTE で発症することの多い脂肪酸β酸化異常症の CPT-2 欠損症の発作予防対策について検討した。

B. 研究方法

1. SUDI/ALTE 症例を対象とした質量分析による代謝異常症の診断

OAD、FAOD、またはUCDの生化学診断を、GC/MS法による尿中有機酸分析、あるいはTMS法による血中アシルカルニチン分析によって行った。

対象は、主治医がSUDI/ALTEと診断され、島根大学に代謝異常スクリーニングを依頼された日齢7～3歳以前の乳幼児である。一部の症例は、確定診断のために遺伝子解析も行った。調査期間は2004年1月～2015年9月で、診断された代謝異常患者の年齢別内訳を検討した。

2. カルニチンパルミトイル-CoA トランスフェラーゼ-II (CPT-2) 欠損症と乳児突然死との関連

現在、CPT-2欠損症はNBSの2次対象疾患とされており、自治体によっては確定診断が行われない。しかし以前より乳児突然死との関連が報告されている。今回CPT-2欠損症例の臨床経過を検討した。

TMSスクリーニングで発見されながら1才3か月に突然死を起こした症例と、2才10か月時点まで無症状で経過している症例について経過を比較検討した。

(倫理面への配慮)

島根大学は分析施設であり、代謝異常の分析依頼はすべて家族の同意の下に行われている。当施設での集計においては、年齢や初発症状の

検討に際して個人が特定できないよう、個人情報保護に十分に配慮した。

C. 研究結果

1. SUDI/ALTE 症例を対象とした質量分析による代謝異常症の診断

(1) 分析依頼を受けた症例数

A群(日齢2～7)59例(SUDI22例、ALTE37例);B群(生後7日～30日)49例(SUDI22例、ALTE27例);C群(生後1か月～3か月)82例(SUDI40例、ALTE42例);D群(生後3か月～6か月)87例(SUDI41例、ALTE46例);E群(生後6か月～12か月)86例(SUDI62例、ALTE24例);F群(1才～1才6か月)48例(SUDI30例、ALTE18例);G群(1才6か月～2才)25例(SUDI12例、ALTE13例);H群(2才～3才)22例(SUDI10例、ALTE12例)であった。合計すると、全体で458例(SUDI239例、ALTE219例)であった。

(2) 発見された代謝異常症の年齢別内訳

代謝異常症が発見されたのは、全体の458例中25例(5.4%)であった(SUDI3例、ALTE22例)。年齢別内訳は、A群12例、B群3例、C群1例、D群0例、E群5例、F群1例、G群3例、H群0例であった。25例と疑い例12例を含めた疾患内訳は、図1に示すように、OAD(UCD9例を含む)は20例、FAODが17例であった。

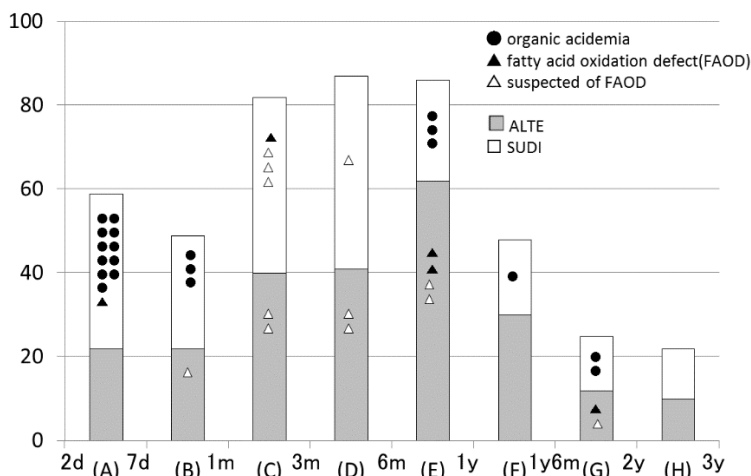


図1. 依頼されたSUDI/ALTE症例と発見された代謝異常症の年齢別分布。

● (OAD); ▲ (FAOD); △ (FAOD疑い)

(3) 代謝異常症の種類

疾患内訳と発症年齢、前駆症状、発症時の症状を表1に示す。疾患は、①尿素回路異常症9例；②メチルマロン酸血症(MMA)8例；③中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症2例；④CPT-2欠損症2例；⑤HMG-CoA合成酵素欠損症2例；および三頭酵素(TFP)欠損症とメチルグルタコン酸血症がそれぞれ1例で

あった。

(4) 発症前後の臨床像

直前まで無症状だった症例は2例(MMAとTFP欠損症)のみであった。他では、発熱、嘔吐、下痢、筋緊張低下などがあった(表1)。発作時には、けいれん、意識障害、呼吸不全などがあった。

表1. GC/MSまたはMS/MSによって診断された先天代謝異常症の年齢、種類、臨床像

Case	Age at onset	sex	Diagnosis	GC/MS	MS/MS	Prodromal illness	Acute symptom
ALTE							
1	2d	F	UCD (Cit)	?	◎	vomiting, poor feeding	seizure
2	2d	F	UCD	◎	◎	poor feeding	resp. failure
3	2d	?	UCD	◎	◎	weight loss	resp. failure seizure
4	2d	M	UCD	◎	◎	vomiting	cyanosis
5	2d	M	MCAD def ^{*2}	◎	◎	poor feeding	resp. failure seizure
6	3d	F	UCD	◎	◎	hypotonia	resp. failure
7	3d	M	MMA	◎	◎	—	resp. failure
8	4d	M	UCD	◎	◎	poor feeding	resp. failure
9	4d	M	MMA	◎	◎	weight loss	unconscious
10	5d	F	MMA	◎	◎	hypotonia, poor feeding	unconscious
11	6d	F	MMA	◎	◎	hypotonia, poor feeding	resp. failure
12	6d	F	UCD (Cit)	◎	◎	weight loss	resp. failure
13 ^{*1}	7d	F	MMA	◎	◎	poor feeding	
14 ^{*1}	8d	F	UCD (Cit)	◎	◎	lethargy	resp. failure
15 ^{*1}	8d	F	UCD	◎	◎	poor feeding, lethargy	unconscious
16 ^{*1}	1m	M	TFP def ^{*2}	◎	◎	—	resp. failure
17	6m	M	HMGs def ^{*2}	◎	?	fever, diarrhea	unconscious
18	7m	M	MGC	◎	?	vomiting	unconscious
19 ^{*1}	8m	M	MMA	◎	◎	vomiting	resp. failure, unconscious
20	1y0m	M	HMGs def ^{*2}	◎	?	fever	resp. failure, unconscious
21 ^{*1}	1y8m	F	MMA	◎	◎	cough, vomiting	unconscious, cyanosis
22 ^{*1}	1y10m	M	MMA	◎	◎	fever, vomiting	resp. failure
SUDI							
23 ^{*1}	6m	F	CPT2 def ^{*2}	◎	◎	cough	unconscious
24	9m	M	CPT2 def ^{*2}	◎	◎	fever	resp. failure
25 ^{*1}	1y8m	M	MCAD def ^{*2}	◎	◎	fever, cough	unconscious

^{*1}, previously reported cases by Takahashi et al; ^{*2}, confirmed by gene analysis

Abbreviations: UCD, Urea cycle disorder (elevation of uracil and orotic acid in urinary organic acid analysis by GC/MS); Cit, *citrullinemia identified by MS/MS analysis*; MCAD, Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase; MMA, Methylmalonic acidemia; TFP, mitochondrial trifunctional protein; GA2, Glutaric acidemia type II; HMGs, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthetase; MGC, 3-methylglutaconic acidemia; CPT2, Carnitine

2. カルニチンパルミトイル-CoA トランスフェラーゼ-II (CPT2) 欠損症と乳児突然死との関連

TMS スクリーニング対象疾患のうち、SUDI/ALTE 様症状で発症する疾患として CPT-2 欠損症が注目されている。TMS スクリーニングで発見されたにもかかわらず 1 才 3 か月に突然死したケース (症例 1) と、TMS スクリーニングで発見されて厳重な管理によって 2 歳 10 か月まで正常に発達しているケース (症例 2) の臨床経過を比較した (表 2)。

【症例 1 (SIDS 例)】 1 歳 3 ヶ月 (死亡時) 男児。遺伝子解析で R151W/F383Y の複合ヘテロ変異を持つ CPT-2 欠損症であった。以後、L-カルニチン内服、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の時、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。これを契機に中鎖脂肪酸

(MCT) 摂取も開始された。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、入院してブドウ糖輸液などを受けた。翌日には状態が良いため退院となったが、退院翌日早朝に CPA で発見され死亡した。

【症例 2 (生存例)】 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。CPT2 遺伝子に F383Y のホモ接合変異を認めた。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。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、カルニチン療法、MCT ミルクの併用、夜間のコーンスターチ内服も行ってきた。これまで (2 歳 10 ヶ月現在) に 41 回の入院歴があるが、重篤な代謝不全発作はなく良好に発育発達している。

表 2. SIDS 例と生存例の臨床所見の比較

	症例 1 (突然死例)	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	きちんと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)

D. 考察

SUDI (または SIDS) /ALTE の背景疾患として、OAD や FAOD などの先天代謝異常が注目されている。OAD や FAOD 患者は、安定しているときには無症状で、感染などのストレスを契機に急性発症して、突然死する疾患が少ないからである。最近 TMS スクリーニングの普及によって、これらの代謝異常症の診断が容易になり、スクリーニングによる突然死の予防が期待されている。

SUDI/ALTE を主訴に診断依頼された患者 458 例中 25 例 (5.4%) に、代謝異常症が後方視的に同定された。確定できなかったものの疑わしい症例がさらに 10 例以上あった。検体の不足や検体採取のタイミングの問題があった症例である。臨床の場で、SUDI/ALTE に遭遇した時、代謝検索を念頭において、必要な検体を採取、保存しておく、よりの確な原因究明に役立つと思われる。

新生児スクリーニングの対象疾患は、治療法のある疾患という条件があり、発症前に診断できれば救命できる疾患が多い。しかし FAOD の一種の CPT-2 欠損症は、安定しているときは無症状でありながら、原因不明の突然死などのケースから死後に多く診断される疾患である。しかし、以前のパイロット研究で偽陽性・偽陰性率が非常に戦ったため、必須の対象疾患 (1 次対象疾患) にリストされてない。このため、TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症が疑われても、必須対象疾患でないからという理由で診断プロセスを省略したために、のちに突然死して死後に確定診断されたというケールもある。最近、CPT-2 欠損症の偽陽性、偽陰性を著しく減らすことのできる診断マーカーが開発されたので、CPT-2 欠損症は、突然死予防のためにも TMS スクリーニングの「1 次対象疾患」とすべきである。

一方新生児スクリーニングで発見されても、意外なタイミングで突然死を起こすこともある。死亡した症例と正常に発達している症例を比較検討した。死亡した症例は 1 歳 3 か月までに入院は 2 回のみ、無症状で経過している症例は 2 歳 10 か月までに 41 回も短期入院を繰り返していた。また発熱などのストレス時でも、血中 CK 値、アシルカルニチン所見は必ずしも臨床所見とは平行でないことも念頭に置く必要がある。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。

いつまでこのように慎重な対応が必要かと

いうことになる。MCAD 欠損症では 3 歳以後には生命にかかわる発作は起こさなくなるといわれている。代謝異常に基づく突然死予防のために、症例を蓄積して、エビデンスに基づいた治療法の向上が必要である。

E. 結論

SUDI/ALTE の背景疾患として、OAD や FAOD のような先天代謝異常症が隠れている可能性がある。広義の SIDS の定義に当てはまる症例のうち、代謝異常症患者の占めるのは約 5% (5.4%) と推定された。先天代謝異常症に基づく突然死は、狭義の SIDS でなく感冒症状、下痢、嘔吐、哺乳力低下などに引き続いて急性経過をとるのが特徴である。また CPT-2 欠損症などの一部の疾患は、新生児スクリーニングで発見されても、一定期間は (おおよそ 3 才以前は) 生命にかかわる発作の危険があるので、軽微な症状であっても医療機関の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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- 2) Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 448(2): 175-181, 2014 (May)
- 3) Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, Nanishi E, Ono M, Yokoyama A, Arai H, Tamaura S, Suzuki Y, Otsubo S, Hayashi T, Kimura M, Kishi K, Yamaguchi S: Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Developmental Medicine & Child Neurology: Online*, 2014 (OCT)
- 4) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETF_{ADH}) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- 5) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題. *公衆衛生情報* 44(3): 5-8, 2014 (6月)
- 6) 坊岡美奈, 比嘉明日美, 津野嘉伸, 熊谷健, 奥谷貴弘, 吉川徳茂, 城道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦, 山田健治, 山口清次: 胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の1例. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(3): 1015-1021, 2014 (9月)
- 7) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中嶋健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015 (1月)
- 8) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸 β 酸化異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版) III -その他の神経疾患を含めて- VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6月, 883)
- 9) 山口清次: 有機酸代謝異常. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版) III -その他の神経疾患を含めて- VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6月, 883)
- 10) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群(第2版) VI -その他の神経疾患を含めて- XIV てんかん症候群 全般てんかんおよび症候群症候性 特異症候群 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p205-211, 2014 (12月)
- 11) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 12) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S,

- Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development* 37(7): 698-703, 2015
- 13) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 14) 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)
- 15) 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 (April)
- 16) 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)
- 17) 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: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course. Tokyo, January 2014
- 2) Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
- 3) Yamaguchi S, Liu L, Furui M, Yamada K, Taketani T, Shibata N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S: Improvement of fatty acid oxidation capacity of cells from fatty acid oxidation defects at low temperature: evaluation by in vitro probe assay. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria, September 2014
- 4) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 新井真理, 室谷浩二, 山口清次: 尿中有機酸分析によりトルエン中毒が疑われた5ヵ月男児例: 虐待の疑いのあるALTE症例. 第20回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. さいたま市, 2014年3月
- 5) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ピボキシル基を含む抗菌薬内服後の二次性カルニチン欠乏症22例の検討. 第117回日本小児科学会. 名古屋, 2014年4月
- 6) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 管理に難渋しているCPT-2欠損症の4ヵ月女児例. 第93回山陰小児科学会. 米子, 2014年9月
- 7) Vatanavicharn N, Taketani T, Nembangchang C, Yamaguchi S: Isolated sulfite oxidase deficiency: A rare metabolic disorder with neuroimaging mimicking perinatal asphyxia. 第56回

- 日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 8) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 高橋知男, 山口清次: GC/MSを用いた尿中有機酸分析によるアジア各国の有機酸血症の特徴. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 9) 山田健治, 小林弘典, 坊亮輔, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD欠損症でどうしてC14:1が上昇するのか?. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 10) 李知子, 鶴田悟, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 飯島一誠, 竹島泰弘: 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 11) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects and its clinical significance. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories workshop. Tehran, Iran, April 2015
 - 12) Bijarnia-Mahay S, Gupta D, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Saxena R, Verma IC: Ethylmalonic encephalopathy in an Indian boy: a report of mutations in ETHE1 gene. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
 - 13) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング導入後にSIDS/ALTE症例で発見された代謝異常症. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

研究課題：小児突然死の病理診断

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

初年度は、当センターの 30 年間における突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS が 34 例、原因不明の乳幼児突然死（SUD）が 35 例であった。これらの中で、肝臓の脂肪染色の再検討が可能な症例は 33 例であった。異常な小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。臨床状況や一般剖検所見を 6 例につき検討した。

2 年目は、満期の胎児死亡例や早期新生児死亡急死症例で主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について検討を行った。当科剖検例で 1981 年より 2014 年の 33 年間で、妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例を剖検記録より後方視的に検索した。

妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は 228 例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は 15 例であった。内訳は死産が 7 例、早期新生児死亡が 8 例であった。

剖検前に感染症や敗血症と診断されていたのは 2 例でいずれも早期新生児死亡例であった。残りの 13 例では剖検で初めて肺炎が明らかになった。

起因菌の判明したものは 9 例で、*Escherichia.coli*(*E.coli*)が 4 例、*Group B streptococcus*(*GBS*)が 2 例、*Staphylococcus.aureus*(*S. aureus*)が 2 例、*Pseudomonas.aeruginosa* が 1 例であった。このうち 7 例では剖検時の肺からの細菌培養検査などで起因菌が明らかになった。

起因菌の不明 6 例に付き、剖検肺のパラフィン標本から菌のメタゲノム解析を行った。6 例のうち、2 例では単一の菌種が起因菌として推定された。他の 2 例では、複数の菌種が関連していた可能性が示唆された。残りの 2 例は、同定不能であった。

最終年度では、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 death 23 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。

30 年以上前の例を含む古い剖検例のパラフィンブロックからある程度の起因菌に迫る結果が得られた。今後、乳児突然死や他の乳幼児死亡症例においても症例においても同様の病理学的検討を行うことで感染症の関与の有無を検討できる可能性があると思われた。

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。近年、タンデムマスを利用した新しい代謝異常スクリーニング体制による成果で脂肪酸や有機酸代謝異常症に関しては一定程度診断可能となってきた。しかし、ミトコンドリア異常症に関しては、血液濾紙などによるスクリーニングはなされておらず、死亡症例においても通常の病理解剖では診断が困難である。突然死の中では、以前より代謝異常症が一定程度含まれているといわれ、その頻度は 10-20%程度と考えられている。初年度は、剖検症例において、肝臓の脂肪染色の検索を行い、以前に原因不明の突然死とされていた剖検例の再検討を行った。今回の研究は今後の乳幼児突然死の剖検診断の精度向上に重要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つものとする。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。

後半では、胎児・新生児及び乳児の突然死・急死症例を検討した。主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について明らかにすることを目的とした。

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、突然死における感染症の関与を考察した。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）の病理検査室では、1981 年の開所以来病理検体がすべて登録されている。初年度は、当センターの 30 年間における突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS が 34 例、SUD が 35 例であった。肝臓の脂肪染色の再検討が可能な症例は 33 例であっ

た。肝臓の脂肪化を評価する方法として、①H.E.染色、②Oil-Red O 染色、③アディポフィリンの免疫染色がある。Oil-Red O 染色は、ホルマリン標本から凍結標本を作製するもので、特異性はよいが、パラフィン標本では検討できず、少数例しか染色されていなかった。アディポフィリン免疫染色は、プロゲン社の抗ヒト相同マウスアディポフィリンモノクローナル抗体(Clone125, Progen biotechnik)を利用した脂肪膜を染色するものである。これらを総合的に評価し、肝細胞の脂肪沈着の形状・程度を検討した。以前に、肝生検および剖検例の中でミトコンドリア病の解析の経験から、脂肪滴の大きさ（小脂肪滴・中脂肪滴・大脂肪滴）と分布状態より、びまん性の小脂肪滴沈着(microsteatosis)を陽性例とした。

これらの中で、臨床状況や剖検所見が確認された6例につき周産期状況や病理所見を検討した。

2年目の研究対象であるが、当科剖検例で1981年より2014年の33年間で、妊娠37週以降の死産例および早期新生児死亡例で、妊娠37週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は228例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は15例であった。内訳は死産が7例、早期新生児死亡が8例であった。

6例の肺炎症例(1982、83-1、83-2、95、99、03年症例)のパラフィン切片5~8枚、及びサンプルを含まないNegative controlからDNAを抽出した。得られたDNAは高感度DNA測定法にて定量し、Ion PGM次世代シーケンサーを用いて細菌特異的16Sメタゲノム解析を行った。シーケンス結果は、Ion

Reporter 16Sソフトウェアのメタゲノミクスワークフローに従い、アノテーションを行った。

3年目の研究対象であるが、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

代謝異常症例の検討結果であるが、脂肪染色が施行されていた33例のうち、脂肪化はあるが、明らかな大脂肪滴の症例が2例あり、いずれも臨床経過からも代謝異常症の可能性は低い例であった。異常な小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は8例(24.2%)で

あった。陽性 8 例中、1 例は臨床状況や剖検情報が不明であった。1 例は新生児期に高アンモニア血症があり、CPS(carbamyl phosphate synthetase) I 欠損症と診断され、11 ヶ月で死亡した症例である。

臨床状況や一般剖検所見を残りの 6 例につき更に検討した。死亡時の年齢は、突然死症例全体では、生後 4 日から 12 歳であるが、小脂肪滴優位の症例は、死亡時年齢が、生後 12 日から 6 ヶ月であった。当初の診断は、SIDS が 3 例で、SUD が 2 例、心内膜線維弾性症が 1 例であった。剖検所見では、心内膜線維弾性症や心筋症疑いが 5 例に認められた。肺出血は 3 例に認めた。肝臓の病理所見では、肝硬変など肉眼的に明らかかな異常はなく、重量の増加した症例も認めなかった。新生児の CPS I 欠損症のみ著明な肝腫大を認めた。肝臓の組織所見では、H.E.染色のみで肝臓の脂肪化が明らかかな例は 4 例であった。2 例は、脂肪染色により診断されていた。

周産期肺炎の結果である。15 例の肺炎症例のうち、剖検時に細菌培養にて起因菌の判明したものは 9 例で、*E.coli* が 4 例、*GBS* が 2 例、*S.aureus* が 2 例、*P.aeruginosa* が 1 例であった。このうち 7 例では剖検時の肺からの細菌培養検査などで起因菌が明らかになった。

E.Coli は、4 例とも早発型(生後 72 時間以内)の発症であった。出生時には明らかかな感染による症状は認めなかった。急激な経過で臨床診断に至る前に死亡した例が多い。胎盤の炎症はないもしくは軽微であった。出生時には仮死なく経過し、急激に発症し、診断前に死亡に至る症例がみられた。

いずれも母体症状なく、胎盤の炎症

はないもしくは軽微で、子宮内感染症でなく、産道感染が疑われる。

S.Aureus は、分娩直前の IUFD と出生直後の死亡の 2 例であった。2. 2 例とも母体の発熱がみられた(分娩前と分娩後)。胎盤では高度の炎症を認め、母体腔培養からも *S.aureus* が検出された。黄色ブドウ球菌は、分娩前後の死因としても重要な起因菌と考えられる。母体の症状および胎盤の炎症を認め、子宮内での血行性感染もしくは上行性羊水感染があったと考えられる。

Group B streptococcus(GBS) は、2 例とも IUFD であった。1 例は妊婦健診で *GBS* 陽性であった。胎盤では高度の炎症を認めた。*GBS* の胎内感染では胎盤に軽微な炎症しか見られない例が報告されているが、今回の 2 例では高度の炎症が観察された。現在行われている分娩時の抗生剤投与では 予防しきれない症例と考えられた。

起因菌の不明 6 例に付き、剖検肺のパラフィン標本から菌の DNA 解析を行った。周産期の子宮内感染症における絨毛膜羊膜炎の代表的な起因菌の 1 つである *Ureaplasma* の検索を全例に行ったが、今回調べた妊娠週数 37 週以降の肺炎症例 15 例すべてで陰性であり、妊娠週数 37 週以降の重症肺炎は、*Ureaplasma* とは関係しないことが示された。

培養にて起因菌不明であった肺炎症例 6 例の 16S メタゲノム解析の結果、症例 1～6 の細菌由来 16S rRNA シーケンス数はそれぞれ 63619、63599、3922、43266、12971、29948 であった。菌種の病原性、頻度、Negative control との比較から起因菌の推定を行った。

症例 6(2003 年例)と症例 2(1983 年例)は、それぞれ、*Hemophilus influenza* と *Serratia* が主な病原菌と推測された。症例 4(1995 年例)は、*Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Yersinia* など多数の肺炎関連細菌が存在し、複数の菌が混在する肺炎の可能性が考慮され宿主の免疫状態との関連性が示唆される。症例 1(1982 年例)は、*Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* などが多数検出され、*Staphylococcus* の可能性も考えられるが、絞り込みはできなかった。症例 3(1983 年例)と症例 5(1999 年例)では、シーケンス数も少なく解析結果から起因为菌の絞り込みには至らなかった。

妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は 228 例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は 15 例であった。内訳は死産が 7 例、早期新生児死亡が 8 例であった。

剖検前に感染症や敗血症と診断されていたのは 2 例でいずれも早期新生児死亡例であった。残りの 13 例では剖検で初めて肺炎が明らかになった。

母体の発熱は分娩前 1 例、分娩後 1 例で、いずれも *S.aureus* 感染症例であった。胎盤で 3 度の強い絨毛膜羊膜炎を 5 例で認めた。

最終年度の結果を以下に示す。

1) 乳幼児死亡 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

乳児突然死症例における代謝異常症の考察であるが、肝臓は脂肪代謝の中心臓器で、正常でも、2.4-8.2g/100g 湿重量の脂肪成分を含む。肝臓の脂肪成分の増加は、①脂肪組織からの脂肪酸の動員増加、②肝細胞内での脂肪合成の増加、③脂肪の酸化の低下、④肝細胞からの脂肪放出低下などにより起こる。肝臓における脂肪肝の病理所見として、脂肪が細胞質の大部分を占め、核の偏在が認められるものを大滴性脂肪肝(macrovesicular steatosis)といい、微細な脂肪滴が膜周囲から細胞全体にびまん性に認められるものを小滴性脂肪肝(microvesicular steatosis)と呼ぶ。大脂肪滴変性は、慢性鬱血、低酸素血症、アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝(NASH)などで見られる。肝臓の小脂肪滴変性は非常に重要な所見であり、代謝性疾患とくに小児では、Reye 症候群や脂肪酸代謝異常症に特徴的な脂肪肝とされている。ミトコンドリア病も小滴性の脂肪肝であるとされている。むしろ、最近では、第一にミトコンドリアの β 酸化の異常症を考え、その他には、Reye's syndrome、脂肪酸代謝異常症、Wolman 病を考慮すべしとされている。

組織における脂肪化の確認については、一般的には、H.E.染色に加えて、Sudan III や Oil-Red O 染色などが用いられる。H.E.染色では、空泡変性やグリコーゲンなどとの鑑別がつかないことも多く、確定所見とは言えない。Sudan III や Oil-Red O 染色はホルマリン固定後に凍結標本を作成して染色を行うもので、パラフィン包埋後の標本では染色できない。作成された標本でも脂肪かどうかの確定はできるが、細胞内の分布状態の観察には適していない。アディポフィリン染色は、細胞内の脂肪滴を形成する膜に発現する抗原に対応するもので、パラフィン切片での免疫染色が可能な抗体である。H.E.染色では、大脂肪滴はともかく、小脂肪滴では診断困難例が多くみられた。これに対して、アディポフィリン染色では、小脂肪滴の肝細胞内での分布状態などの分析にも十分に対応可能であった。

突然死症例 (SIDS が 34 例、SUD が 35 例) のうち、33 症例で脂肪化の再評価が可能であった。びまん性に小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。肝臓に小脂肪滴が存在し、SIDS と鑑別が困難な疾患として、ミトコンドリア病のほかに、脂肪酸酸化異常症がある。中でも、中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症(CPT II)が有力である。最近の日本での代謝疾患による乳幼児突然死として、CPT II が多く報告されている。ミトコンドリア病は、従来強調されている筋肉症状が前景に立つ比較的軽症例は年長児発症例に多いが、乳児期発症例は症状が多彩

で、重篤症例が多く、脳筋症状に加えて、消化器・肝症状や心筋症状が特徴とされる。ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)と称される。突然死の中にも含まれていると思われるが、診断の困難性もあり、詳細な解析は行われていない。一方、脂肪酸酸化異常症は、近年、出生時のタンデムマス・スクリーニングの対象疾患に指定され、今後は早期発見・治療が可能となることが期待される。剖検例からの今回の検索では、これらを鑑別することはできないが、代謝疾患による突然死であった可能性は極めて高い。中でもミトコンドリア病は出生 5000 人に 1 人と言われ、他の疾患よりも頻度が高く、また、剖検でも、心肥大の合併が多く診断されており、可能性が強いと考える。診断は、6 例中 3 例が SIDS と診断されていた。今後は、乳幼児突然死の病理診断に際して、肝臓の脂肪染色を活用し、疑わしい症例に関しては確定診断を行うという方針が重要と考えられる。

胎児・新生児の突然死・急死症例の病理診断の考察であるが、周産期の肺炎は比較的多く、生後 48 時間に死亡する例の 5-20%に、死産例の 30%に認められる。起因菌は通常上行性感染症による絨毛膜羊膜炎が関係している。早産例にも多く認められるが、今回は、成熟児の死亡症例のみを対象とした。

起因菌として、一般的には、*E.colli*, *Group A Streptococcus*(GAS), *Group B streptococcus*(GBS), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* などが好発菌種として指摘されている。

すでに起因菌が判明していた症例に関して、菌別に周産期の臨床経過を再

検討した。それぞれ、特徴的な経過であった。

今回、当時起因菌不明であった症例のメタゲノム解析を行った。6 例のうち、2 例では単一の菌種が起因菌として推定された。他の 2 例では、複数の菌種が関連していた可能性が示唆された。残りの 2 例は、同定不能であった。しかし、30 年以上前の例を含む古い剖検例のパラフィンブロックからある程度の起因菌に迫る結果を得られたことは貴重な事実である。

以上の結果から、肺炎は新生児期突然死の原因となりうることが考えられ、次世代シーケンサーによる解析で原因菌が同定できる可能性が示唆された。SIDS を含む乳児突然死症例においても、同様の病理学的検討を行うことで感染症の関与の検討が可能であると思われる。

乳幼児突然死症例の肺炎症例の考察であるが、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 tuberculo-stearicum* が病理的肺炎を認めた SIDS 患者 5 例から同定された。乳腺炎の起因菌報告があり、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 (代謝異常)

Vawter GF, McGraw CA, Hug G, kozakewich HPW, McNaulty J, Mandel F. An hepatic metabolic profile in sudden infant death(SIDS), Forensic Science international 1986;30:93-8
Emery JL, Variend S, Howat AJ, Vawter JF. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. The Lancet 1988;1:29-31
Sebire NJ, Malone M, Ashworth M, Jacques TS edit. Diagnostic Pediatric surgical pathology, Churchill Livingstone, 2010, p304-309
Heid HW, Moll R, Schwetlick I et al Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and disease. Cell Tissue Res 1998;294:309-321
五十嵐隆、高柳正樹編 見逃せない先天代謝異常症 中山書店、東京、2010
Skladal D et al Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Brain 2003;126:1905-12

参考文献 (周産期肺炎)

Naeye RL, Dellinger WS, Blanc WA. Fatal and maternal features of antenatal bacterial infections. J Pediatr 1971;79:733
McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr infect dis 2000;19:924
参考文献

(乳幼児突然死肺炎)

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

突然死剖検症例において、肝臓の脂肪染色を中心に剖検例の再検討を行った。33例中、8例(24.2%)に異常な小脂肪滴の増加を認めた。SIDSと診断されていた症例の中でも代謝異常症の可能性が強く示唆される症例があった。今回の研究は今後の剖検診断の精度向上に必要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つと考える。

胎児、新生児の診断技術が進んだ現在でも満期の肺炎は予測や診断困難な疾患と考える。頻度は低いが、剖検が行われず、正しい死因が判明しなかった例も存在すると考える。今後症例を積み重ねることにより、症例の特徴がさらに明らかになっていくと考えてい

る。

原因不明の満期の死産・早期新生児死亡例については、培養を含めた剖検の重要性を確認した。今後、SIDS症例を含む乳児の突然死例においても、同様の検討を行うことで肺炎等の感染症の関与の検討が可能であると思われた。

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であることを示した。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（26年度）

1) 論文発表・著書

1. Saka R, Okuyama H, Uchida K, Nakahira K, Sasaki T, Nose S, Nakayama M, Fukuzawa M, Yanagihara I. The expression of surfactant proteins A and D in the intestines and pancreas of murine fetuses. *Open Journal of pediatrics* 2014
2. Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, Nakayama M, Matsuzaki S, Kinugasa-

Taniguchi Y, Endo M, Kimura T. Interstitial Pregnancy Resulting in a Viable Infant Coexistent with Massive Perivillous Fibrin Deposition : A Case Report and Literature Review. 2013

3. Wu H N, Nakura Y, Motooka D, Nakamura S, Nishiumi F, Ishino S, Kawai Y, Tanaka T, Takeuchi M, Nakayama M, Fujita T, Yanagihara I. Complete Genome Sequence of *Ureaplasma parvum* Serovar 3 Strain SV3F4, Isolated in Japan. *Genome Announcements*. 2014 ; 2 :
4. Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto Hi, Okano T, Ozono K, Michigami T. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Exerts Its Effects on Placenta and Regulates Vitamin D Metabolism in Pregnancy Hyp Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 : 1627-1638
5. 佐野博之、望月成隆、白石淳、平野慎也、北島博之、中山雅弘. 極低出生体重児の甲状腺ホルモン値. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2014 ; 26 : 139-144
6. 洲加本彩、澤田明久、清水真理子、菊池広朗、近藤統、佐藤真穂、安井昌博、松本富美、西川正則、中山雅弘、井上雅美. 膀胱浸潤を呈した小児突発性好酸球増多症候群の1例. *日小児血がん会誌* 2014 ; 51 : 14-17
7. 中山雅弘. 絨毛膜羊膜炎-病理診断のポイントと臨床相関-. *病理と臨床* 2014 ; 32 : 503-510
8. 宮野章、中山雅弘、和栗雅子、中西功. 先天性心ブロック発症予測に

おける抗 SS-A/Ro 抗体、抗 Ro52 抗体および抗 Ro60 抗体測定試薬の比較検討. 臨床病理 2014 ; 62 : 324-331

9. 宮野章、森永しのぶ、笠原敏喜、中山雅弘、竹内真. HTLV-1 抗体と HCV 抗体における IgG 型抗ウシ血清アルブミン抗体の非特異反応に与える影響について. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2014 ; 30 : 15-21
10. 中山雅弘. 気管支肺異形成の病理. 周産期医学 2014 ; 44 : 1007-1012
11. 中山雅弘. 病理診断. 性分化疾患 ケースカンファレンス 診断と治療社 2014 ; 30-38

研究発表 (27 年度)

1. 論文発表

- 1) Saka R, Yanagihara I, Sasaki T, Nose S, Takeuchi M, Nakayama M, Okuyama H. Immunolocalization of surfactant D in the liver from infants with cholestatic liver disease. *Journal of pediatric Surgery* 2015
- 2) Kawai Y, Nakura Y, Wakimoto T, Nomiyama M, Tokuda T, Takayanagi T, Shiraishi J, Wasada K, Kitajima H, Fujita T, Nakayama M, Mitsuda N, Nakashima I, Takeuchi M, Yanagihara I. In vitro activity of five quinolones and analysis of the quinolone resistance-determining regions of gyrA, gyrB, parC, and parE in *ureaplasma parvum* and *ureaplasma urealyticum*. *Clinical isolates from perinatal patients in Japan. Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2015;59:2358-2364
- 3) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N,

Takama N, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshura K, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann. *Clin Genet* 015;88:261-266

4) Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozno K, Miyoshi Y. Pathological examination of the placenta in small for gestational age (SGA) children with or without postnatal catch-up growth. *J Matern fetal Neonatal Medicine* 2015, Early Online 1-5

5) Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Kishimoto A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. *Modern Rheumatology*. 2015; Early Online 1-7

6) Matsuoka K, Nakayama M, Takeuchi M. A case of congenital pulmonary adenomatoid malformation in a 24 week fetus. *Archives of Histopathologic Differential Diagnosis* 2014;20:31-33

7) Hirata K, Kawahara H, Shiono N, Nishihara M, Kubota A, Nakayama M, Kitajima H. Mesenteric hernia causing bowel obstruction in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2015:161-163

2. 学会発表

- 1) 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 解剖検査で明らかになった満期の胎児・新生児の肺炎死亡症例の検討 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015.4 大阪市 一般演題
- 2.) 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 解剖検査で明らかになった満期の胎児・新生

児の肺炎死亡症例の検討 第 104 回日本病理学会総会 2015.4 名古屋市

3). 中山雅弘 胎盤病理から見た周産期感染症 第 32 回日本産婦人科感染症学会 2015.5 宇都宮市 特別講演

3. 著書

1) 中山雅弘 先天異常 スタンダード病理学 改訂 第 4 版 文光堂 2015 191-203 (分担執筆)

研究発表 (28 年度)

1) 論文発表・著書

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 2016;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 autophagy. MicrobiologyOpen 2017; 1-15

2) 著書

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)

3) 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 なし

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

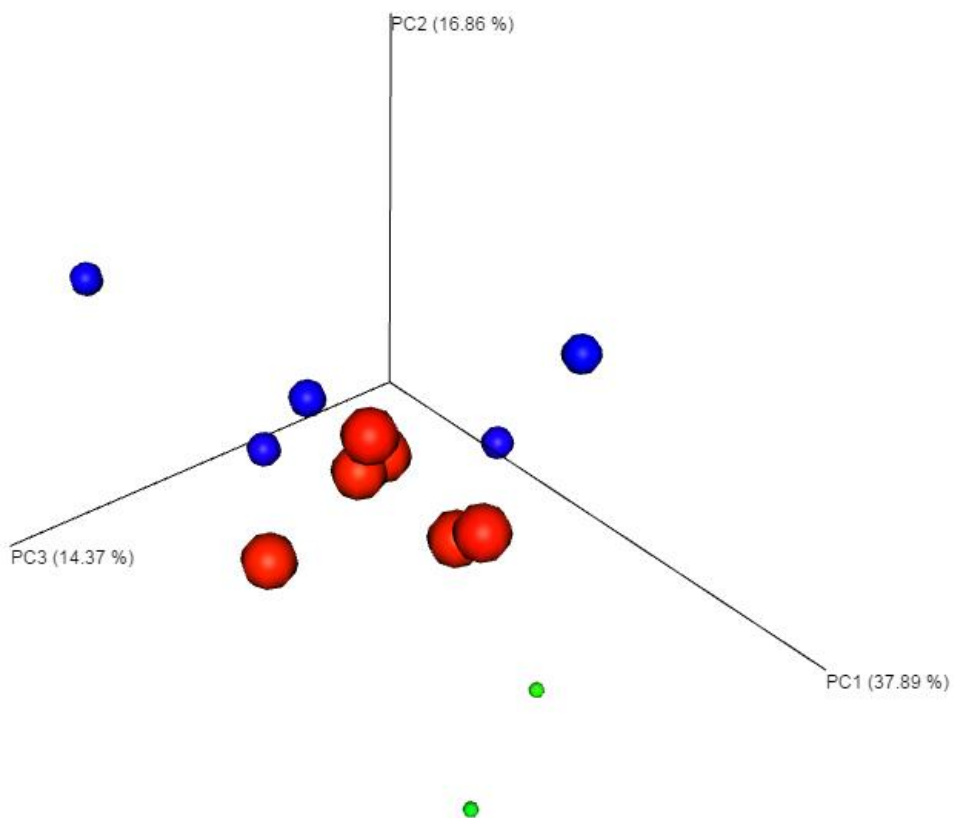


表 突然死の死亡分類別集計
(Tayler Emeryの死亡分類)

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 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. xylosooxidans</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>tanneriae</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
Corynebacterium		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>soli</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

Genus	Species	Count	% Count/total read	Comment
Corynebacterium		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？
Staphylococcus		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
Streptococcus		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
Veillonella		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>Nocardioiodes</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

Genus	Species	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	腦膿瘍
<i>Yokenella</i>	<i>regensburgei</i>	1854	0.95	重症膝關節炎、菌血症
<i>Porphyromonas</i>	<i>gingivalis</i>	1547	0.79	齒周病菌
<i>Pelomonas</i>	<i>puraquae</i>	1518	0.77	?
<i>Schlegelella</i>	<i>aquatica</i>	1136	0.58	溫泉
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	髓膜炎
<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	

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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

我々は代謝疾患・心臓不整脈疾患の観点から乳幼児突然死を解析してきた。

初年度は、ミトコンドリア異常症について検討した。過去に、ミトコンドリア呼吸鎖異常症と思われる症例を見出した。しかし、酵素活性についての検討は不十分であり、死後変化か否かについては検討できていなかった。本研究により、心臓・肝臓の酵素活性は死後には不安定であることが示唆され、酵素活性のみならず遺伝子解析までも含めた検討が必要であることが考えられた。

次に、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の観点から検討した。突然死は幅広い疾患の集合体であるが故、単一遺伝子解析ではなく多数の遺伝子を網羅的に解析することが必要であり、この手法により従来の方法では診断困難であった代謝疾患による突然死を診断し得た。

最終年度には、突然死本人のみならず家族解析を行った。遺伝子異常が存在する場合、単に変異を持つことが病気であることにはならず、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を考える。

平成 26 年度

A. 研究目的

過去に我々は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、線維芽細胞を用いた **Metabolic autopsy** を用いミトコンドリア呼吸鎖異常症と思われる症例を見出した。また、心臓・肝臓の酵素活性が、突然死症例において低下していることも報告したが、死後変化か否かについては検討できていなかった。

B. 研究方法

長崎大学の倫理委員会の承認を得て、当教室で解剖された成人症例(ミトコンドリア異常症の既往のないもの、および肉眼的に同疾患を疑わせないもの) 10 例を検討した。心臓を解剖時ただちに凍結保存し、既報に基づきミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定した。推定死後経過時間と酵素活性との関連を検討した。

C. 研究結果

推定死後経過時間は約 8 時間から 48 時間であった。ミトコンドリア呼吸鎖の各複合体の酵素活性の CS 比は **Figure 1** の通りであった。

D. 考察

近年、法医学領域・救急領域では、死後画像検査をはじめ、様々な死後の解析が新たに行われてきている。乳幼児突然死に対しても **Metabolic autopsy** の手法が浸透し、死後に代謝疾患を診断・除外することが広まっている。

救急外来等で行われる死後早期の検体採取ならまだしも、解剖時の採取では死後ある程度の時間が経過してしまい、死後変化の問題が常につきまとう。しかし、死後変化を詳細に検討した報告はこれまでのところ見当たらない。

今回我々は、非ミトコンドリア病における心臓の死後の呼吸鎖酵素活性測定を行った。**Figure 1** に示すように、死後経過非依存的に、大半の症例で呼吸鎖酵素活性の低下が認められた。従って、乳幼児突然死症例において低下していた呼吸鎖酵素活性測定は必ずしも生前の状態を反映しているとは限らないことが考えられた。

培養線維芽細胞で低下している症例は、生前より低下していると思われ、死後の解析を行う際には必ず線維芽細胞を採取・利用することが望まれる。また、生体の解析の際にも、採取後早期の凍結保存・迅速な輸送体制といった検体の取り扱いには十分な注意が必要である。

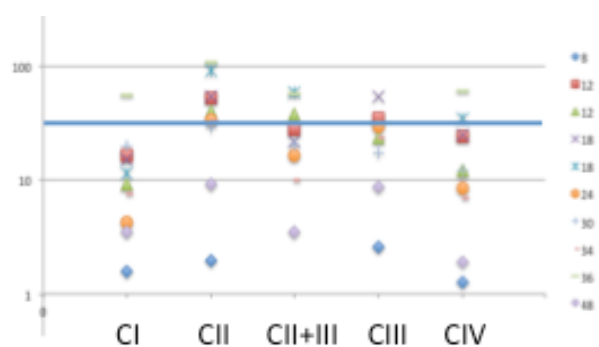


Figure 1

F. 健康危険情報

なし

平成 27 年度

A. 研究目的

近年、Metabolic autopsy の概念が広まり、突然死症例に応用されることで、脂肪酸代謝異常症をはじめとした代謝疾患が乳幼児突然死の原因の一つを占めることが知られている。代謝疾患は早期の発見・的確な治療により治療可能なことも多いため、残された同胞のためにも適切な診断が望まれる。

我々もこれまでに乳幼児突然死と代謝疾患について検討し、脂肪酸代謝異常症やミトコンドリア呼吸鎖異常症の症例を見いだした。しかし、症状からある程度候補疾患が絞り込める臨床患者とは異なり、突然死症例は症状や所見に乏しいため候補疾患が絞り込めず、網羅的な解析が必要となる。

近年、次世代シーケンサーの登場により短時間・低労力で多くの遺伝子を一斉に解析することが可能になってきた。今回我々は過去の突然死症例に対し、次世代シーケンサーを用いた代謝疾患関連遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

乳幼児突然死 49 例に対し、TrueSeq custom amplicon (Illumina) 及び HaloPlex Target Enrichment System (Agilent Technologies)により脂肪酸代謝疾患関連遺伝子を対象(表 1)に、ターゲットシーケンス (Illumina, Miseq) を行った。

また、2 カ所のヘテロ接合変異が見いだ

された症例に対しては、家族解析あるいはサブクローニングを行うことで複合ヘテロ接合か否かを確認した。

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。

表 1：対象遺伝子

Gene	Exon	Disease
<i>SLC22A5</i>	10	Primary carnitine deficiency
<i>CPT1A</i>	19	CPT I deficiency
<i>CPT2</i>	5	CPT II deficiency
<i>SLC25A20</i>	9	CACT deficiency
<i>ACADVL</i>	20	VLCAD deficiency
<i>ACADM</i>	12	MCAD deficiency
<i>ACADS</i>	10	SCAD deficiency
<i>HADHA</i>	20	LCHAD, MTP deficiency
<i>HADHB</i>	16	MTP, LCKAT deficiency
<i>HADH</i>	8	HAD deficiency
<i>ETFA</i>	12	
<i>ETFB</i>	6	MAD deficiency
<i>ETFDH</i>	13	

C. 研究結果

49 例中 1 例に *CPT2* 遺伝子、1 例に *ACADVL* 遺伝子の複合ヘテロ接合が認められた。また、*SLC22A5*, *ACADS* の各遺伝子に 2 例ずつ、*CPT2*, *ETFA*, *ACADM*, *HADHA* の各遺伝子にそれぞれ 1 例ずつ Heterozygous 変異が認められた。病理組

織検査や代謝産物測定をあわせ 1 例は CPT II 欠損症と確定診断した。また、家族内検索を行い、本児のきょうだいには遺伝子異常は認められなかったことを確認し、次子の妊孕の際には遺伝カウンセリングを受けることができるようにした。もう 1 例は VLCAD 欠損症の可能性が高いと考えられた。代謝疾患の多くは劣性遺伝形式であり、残りの症例は Heterozygous 変異のため、確定診断には至らなかったが、代謝経路に何らかの影響を及ぼした可能性は考えられた。

表 2：検出結果

Gene	Case	Variant	
<i>ACADVL</i>	1m M	G546R	C607S
<i>CPT2</i>	11m F	F323fs	V605L

D. 考察

これまでの研究・診断では、代謝産物解析によってある程度の疾患を絞り込み、遺伝子変異をサンガー法で確認していた。しかし、この方法では、代謝産物の死後変化により偽陽性・偽陰性が生じ、遺伝子変異と対応しないことも多く見られた。また、該当疾患が絞り込めた場合でも遺伝子によってはエクソンが長大なものもあり、サンガー法で一つ一つ確認するのは現実的ではなかった。

近年、次世代シーケンサーの登場とともに、短時間で多くの遺伝子を一斉に解析することが可能になった。症状からある程度疾患を絞り込める臨床患者とは異なり、突然死症例は症状・所見に乏しく網羅的解析が必要であったため、次世代シーケンサーは突然死症例の解析に最適であると考えられる。

また、本法を応用し診断できたことで、

1 例は家族内検索を行い、遺伝情報を還元することができた。一方でもう 1 例は遺伝子情報を還元することができなかった。死後早期の家族への説明・同意取得が大切であり、悔やまれる症例であった。

このように、代謝疾患は乳幼児突然死の中心を占める疾患ではないのかもしれない。しかし、的確に診断することで家族内解析や発症予防も可能であり、見逃すことは出来ない。助かる命を救うためにも、このような疾患を見逃さずに拾い上げる試みが必要であると考えられる。

次世代シーケンサーによる遺伝子解析により、少なくとも 2 例の脂肪酸代謝異常症による突然死を診断した。遺伝性疾患では、同胞や次子の早期発見・発症前診断につながるため、死因を的確に診断することが肝要である。本研究を進めることで得られる成果により、避けられる死があることを提唱したい。

F. 健康危険情報

なし

平成 28 年度

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を考える。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。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1) Yamamoto T., Tanaka H., Emoto Y., Umehara T., Fukahori Y., Kuriu Y., Matoba R., Ikematsu K. Carnitine palmitoyltransferase 2 gene polymorphism is a genetic risk factor for sudden unexpected death in infancy. *Brain Dev*, 36, 479-483, 2014

2) 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

3) 深堀友希、梅原敬弘、山本琢磨、的場梁次、池松和哉、次世代シーケンサーを活用した乳幼児突然死症例の包括的な心筋イオンチャンネル遺伝子解析、DNA 多型、22、201-202、2014

4) 山本琢磨、梅原敬弘、深堀友希、村瀬壮彦、池松和哉、脂肪酸代謝異常症からみた乳幼児突然死症例の遺伝子解析、DNA 多型、23、171-173、2015

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

6) 山本琢磨、梅原敬弘、村瀬壮彦、深堀友希、池松和哉、乳幼児突然死：死因究明

から発症前診断へ、長崎市医師会報、48 巻 10 号、8-12、2014

2.学会発表

2014 年

深堀友希、梅原敬弘、山本琢磨、的場梁次、池松和哉 次世代シーケンサーを活用した乳幼児突然死症例の包括的な心筋イオンチャンネル遺伝子解析、第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

藤浪綾子、村山圭、伏見拓矢、市本景子、鶴岡智子、森雅人、山本琢磨、岡崎康司、高柳正樹、大竹明 突然死、ALTE におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症の現状、第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

Takuma Yamamoto, Jasper C Komen, Alysha Eibl-Geldart, Bi-Xia Ke, Adrienne Laskowski, Takahiro Umehara, Kazuya Ikematsu, David R Thorburn Bezafibrate treatment of an OXPHOS disorder mouse model of Leigh Syndrome 2014 9th ISALM

Yuki Fukahori, Takahiro Umehara, Takuma Yamamoto, Ryoji Matoba, Kazuya Ikematsu Comprehensive analysis of cardiac ion channel gene of sudden infant death cases utilizing the next generation sequencer 2014 9th ISALM

山本琢磨, 梅原敬弘, 深堀友希, 村瀬壮彦, 池松和哉 脂肪酸代謝異常症からみた乳幼児突然死症例の遺伝子解析, 第 64 回九州地方会

松永綾子, 村山圭, 伏見拓矢, 志村優, 市本景子, 鶴岡智子, 山本琢磨, 森雅人, 岡崎康司, 大竹明 日本における突然死、ALTE(乳幼児突発性危急事態)の原因としてのミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症, 第 56 回日本先天代謝異常学会

山本琢磨, 梅原敬弘, 深堀友希, 村瀬壮彦, 池松和哉 脂肪酸代謝異常症からみた乳幼児突然死症例の遺伝子解析 日本 DNA 多型第 23 回学術集会

2015 年

山本琢磨, 石川泰輔, 深堀友希, 梅原敬弘, 村瀬壮彦, 蒔田直昌, 池松和哉 不整脈が原因と疑われた乳幼児突然死の一症例 第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会

大崎琢弥, 山本琢磨, 石川泰輔, 三嶋博之, 深堀友希, 梅原敬弘, 村瀬壮彦, 吉浦孝一郎, 蒔田直昌, 池松和哉 乳幼児突然死症例に対する次世代シーケンサーを用いた脂肪酸代謝異常症の遺伝子解析, 第 65 回九州地方会

山本琢磨, 三嶋博之, 水上創, 梅原敬弘, 村瀬壮彦, 深堀友希, 吉浦孝一郎, 山口清次, 池松和哉 次世代シーケンサーを

用いた Metabolic autopsy-不幸の連鎖を止めるために「避けられる死」を提唱したい-, 第 57 回日本先天代謝異常学会

松永綾子, 村山圭, 田鹿牧子, 志村優, 伏見拓矢, 市本景子, 鶴岡智子, 山本琢磨, 岡崎康司, 大竹明 突然死、ALTE の原因としてのミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症 - Microscale oxygraphy を用いた検討-, 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015 年

2016 年

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

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

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

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

Congenital Arrhythmia and Metabolic
Disease
40th autumn conference of the Korean
Society for legal medicine 2016.11.25

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

H.知的財産権の出願・登録状況
なし

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

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
九州地方会

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

Kazuya Ikematsu, Takehiko Murase,
Takahiro Umehara, Takuma Yamamoto
Forensic Molecular Diagnosis in

平成 26 年度～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」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

**研究課題：1 か月健診時心電図記録と遺伝学的/生化学的検査によ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 26 年度

研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）
研究協力者：堀米仁志（筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション）
住友直方（埼玉医科大学国際医療センター）
長嶋正實（愛知県済生会リハビリテーション病院）
清水 渉（日本医科大学 内科学（循環器内科学））
堀江 稔（滋賀医科大学呼吸循環器内科）
蒔田直昌（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学・分子遺伝学）
牛ノ濱大也（福岡こども病院感染症センター循環器科）
田内宣生（愛知県済生会リハビリテーション病院）
佐藤誠一（新潟民病院小児科総合周産期母子医療センター）
高橋秀人（福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター情報
管理・統計室）
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科）
市田蒨子（富山大学大学院医学薬学研究部）
岩本眞理（横浜市立大学附属病院小児循環器科）
野村裕一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）
太田邦雄（金沢大学医薬保健研究域医学系・血管発生発達病態学小児科）
畑 忠善（藤田保健衛生大学大学院保健学研究科）

平成 27 年度

研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）
堀米仁志（筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション）
堀江 稔（滋賀医科大学呼吸循環器内科）
清水 渉（日本医科大学 内科学（循環器内科学））
蒔田直昌（長崎大学大学院医師薬学総合研究科内臓機能生理学・分子遺伝学）
研究協力者：牛ノ濱大也（福岡こども病院感染症センター循環器科）
長嶋正實（愛知県済生会リハビリテーション病院）
佐藤誠一（新潟民病院小児科総合周産期母子医療センター）
畑 忠善（藤田保健衛生大学大学院保健学研究科）
田内宣生（愛知県済生会リハビリテーション病院）
市田蒨子（富山大学大学院医学薬学研究部）
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科）

平成 28 年度

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、検証が必要である。【目的】厚生省研究班において 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した。【対象と方法】全国 8 地域 (鹿児島、福岡、名古屋、新潟、豊明、茨城、大垣、富山) において平成 26 年 9 月から平成 28 年 2 月まで 1 か月健診時の心電図記録を行った。LQTS の診断基準は連続 3 心拍の QTc (Bazett 補正) 平均値が 0.46 以上とし、経過観察中 0.50 以上を示した場合内服加療を開始した。他の遺伝性不整脈の診断と管理については三大陸不整脈学会基準を使用した。家族が希望した場合、遺伝学的検査を行った。【結果】全国 8 地域において計 6006 名 (男児 3022 名、女児 2982 名、不明 2 名) が参加した。平均 QTc 値は性差を認め (男児 412±20 ms、女児 414±20 ms, $p<0.001$)、在胎期間 (相関係数 0.058, $p<0.001$)、出生体重 (相関係数 0.066, $p<0.001$) との相関を認めたが、例数が多いための有意差の出現と考えられ、抽出に影響するレベルではなかった。QT 延長を示した例は 6 例 (男児 2 例、女児 4 例)、うち治療を要した例は 3 例 (男児 1 例、女児 2 例) であった。治療を開始した 3 例に遺伝学的検査が行われ、1 例に LQT2 {KCNH2 変異 (K897T, 2690A>C)} を認めたが、本変異は一塩基多型と考えられた。WPW 症候群を 4 例認めた。上記以外に心電図異常を認めなかった乳児 2 例が乳児期前半 (各々生後 2 か月時、3 か月時) に突然死しており、いずれも found dead の状態であった。【結論】乳児期の LQTS の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を有する例は約 2000 人に 1 人であった。前回の日本での検討と同様であり、治療を要する例に対しては生命予後の改善に有効であると考えられた。同時に遺伝性不整脈以外での乳児突然死もあり、乳児突然死に関してはさらに検討していく必要があると考えられた。今後、2 回の厚生労働科学研究による乳児突然死予防に関する研究でのデータと、総務省消防庁が行っている院外心停止データでの乳児突然死の頻度を比較検討し、突然死予防が可能か検討予定である。

A. 研究目的

現在の日本での SIDS (Sudden infant death syndrome) の発症頻度はおおよそ出生 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⁴⁾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 歳児の原因不明の院外心停止のうち脳機能カテゴリー 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 として報告された乳児の中に占める QT 延長症候群 (LQTS) 乳児がいることもわかってきた。2007 年の Arnestad ら⁵⁾のノルウェーの報告、2008 年の Otagiri ら⁶⁾の日本の報告である。Arnestad らは 1988 から 2004 年の 17 年間に発生した SIDS 201 例のうち、19 例 (9.5%) に、Otagiri らは、1995 から 2004 年の 10 年間に発生した 42 例の SIDS 児のうち 4 例

(9.5%) に LQTS の責任遺伝子変異を証明している。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になる。LQTS 患者から責任遺伝子が証明されるのは 36% から 75% と大きな差がある。対象をどのように絞るかによって異なるのは当然であるが、大体 60% 程度と考えられている⁷⁾。SIDS 犠牲者の 17% 程度は LQTS による犠牲者が含まれてい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、検証が必要である。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

平成 26 年 9 月より研究を開始し、平成 28 年 2 月まで、全国 8 地区 16 施設において 1 か月健診時での心電図記録を行った。

1. 1 か月健診時の心電図記録による遺伝性不整脈の早期診断・治療による突然死予防

(1) 実施計画書の作成と倫理申請

実施計画書(参考資料 1)を作成し、国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会に申請し、承認を得た。その後、各地区での倫理申請を順次行った。

(2) 協力病院への説明

各分担研究者が協力病院を設定した。協力病院へは説明文書「医療機関の皆さまへー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー」(参考資料 2)を用いて、研究分担者が協力病院の医師および職員に直接説明を行った。

(3) 保護者への協力依頼

全ての病院で、出産後退院までの間に各病院職員により説明文書「保護者の皆さまへー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー」(参考資料 3)を用いて、保護者に説明をしていただいた。同時に「心電図検査への協力の同意文書」(参考資料 4)、「同意撤回書」(参考資料 5)と「アンケート」(参考資料 6)、「病気の説明」(参考資料 7)も配布をお願いした。

(4) 心電図判読と結果の報告

研究分担者が LQTS を含め異常の有無を判読し、異常があった場合研究分担者が保護者に直接報告した。必要な場合、保険診療にて経過観察を行った。

異常を認めなかった場合、各研究分担者が保護者に郵送で正常である旨を報告した。

(5) 1 年後アンケート郵送

心電図記録日から 1 年後にアンケートを郵送し、失神、突然死やその他の症状が起きなかったか保護者に記入、返送の協力をしていただいた(参考資料 8)。

(6) LQTS の診断と管理

LQTS の診断と経過観察は平成 22 年度の厚生労働科学研究費(難治性疾患克服研究事業)『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』で作成された「乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム [1 か月健診時用]」(参考資料 9)に基づいて行った。

(7) 他の遺伝性不整脈の診断と管理

Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群、進行性心臓伝導障害については三大陸不整脈学会の基準¹¹⁾を暫定的に使用した。

2. 遺伝学的/生化学的診断による SIDS 及び ALTE の成因・病態解明

家族が希望した場合、遺伝学的検査を行った。遺伝性不整脈遺伝子変異の検索には Multi-gene panel を用い、55 種の遺伝性不整脈に関する遺伝学的検査を行った。対象遺伝子は参考資料 10 に示した。

3. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) での LQTS 乳児に関する研究

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)^{9,12)}

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 LQTS の頻度および治療を要した LQTS 乳児 (high risk LQTS 乳児) の頻度を検討した。High risk LQTS 乳児の遺伝学的検査を行った。

4. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) 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¹³⁾、乳児期前半 (0-5 か月) の原因不明の突然死を対象とした。

4-1. 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。

4-2. 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年経過した後で発表される。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。

(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. 1か月健診時の心電図記録による遺伝性不整脈の早期診断・治療による突然死予防 (平成26~28年度)

(1) 参加者数

平成26年9月より研究を開始し、平成28年2月終了までに、全国で6006名の参加が得られた (表1)。

(2) 結果

1) 参加者のQTc値

平均QTc値は性差を認め (男児 412±20 ms、女児 414±20 ms, $p<0.001$)、在胎期間 (相関係数 0.058, $p<0.001$)、出生体重 (相関係数 0.066, $p<0.001$) との相関を認めたが、例数が多いための有意差の出現と考えられ、抽出に影響するレベルではなかった。

2) QT延長症候群

1か月健診時にQT延長の基準 ($QTc \geq 0.46$) を満たす乳児が6名 (男児2名、女児4名) いた。そのうち3例 (症例1~3) は経過観察中にQTc値が0.50以上になったため内服加療を開始した。症例1は女児。生後51日目にQTc値が0.509になったため治療を開始した。症例2も女児。生後94日目にQTc値が0.514になったため治療を開始した。症例3は男児。生後171日目にQTc値が0.475であったがQT延長症候群に特徴的なnotched T wave (切れ込みのあるT wave) が著明であったため、生後175日目に治療を開始した。同患児は治療開始直後の179日目にはQTc値が0.501と著明な延長を示すようになり、早期介入ができた例と考えられた。

治療を開始した3例に遺伝学的検査が行われ、1例にLQT2 {*KCNH2* 変異 (K897T, 2690A>C)} を認めた。ただし、本変異は一塩基多形と考えられた。

3) その他の遺伝性不整脈

Brugada症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍、QT短縮症候群、進行性心臓伝導障害と診断された乳児はいなかった。

4) その他の遺伝性不整脈以外の不整脈

WPW症候群を4例 (男児3名、女児1名) 認めた。WPW症候群の患児の中に頻脈発作等の症状が出現した例はない。

5) 原因不明の乳児突然死

5-1) 乳児期前半

参加した乳児のうち、産科施設より乳児2例 (生後2か月時、生後3か月時) に突然死してという報告があった。いずれもfound deadの状態であった。剖検はされなかった。2例ともに心電図異常を認めなかった。

5-2) 乳児期後半

アンケート調査で乳児期後半に突然死したという返事が1例あった。確認中である。

2. 遺伝学的/生化学的診断による SIDS 及び

ALTE の成因・病態解明

現在 4 名の院外心停止例の解析依頼があった (Case 1; 生後 26 週、Case 2; 生後 22 週、Case 3; 生後 2 週、Case 4; 生後 21 週)。遺伝性心疾患に関する網羅的遺伝学的解析では、Case 1 では変異を同定できず、Case 2 は Myosin Heavy Chain 7 変異 (R793Q)、Case 3 は Lamin A 変異 (T496S)、Case 4 は *KCNQ1* 変異 (G643S) が判明している。院外心停止との関係は今後検討を続ける必要がある。

3. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) での LQTS 乳児に関する研究

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。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、一塩基変異と考えられた。

4. 2 回の研究 (2012 年および 2014~2016 年)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

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。

三大陸不整脈学会の新しい LQTS の基準¹¹⁾では、安静時心電図で 1 回でも QTc 値が 0.50 を超す場合、LQTS と診断することになっている。今回治療を開始した乳児 3 例は Holter 心電図の記録で睡眠中に 0.50 以上と著名な延長を示したため治療を開始した。

Schwartz らは 1 か月健診心電図記録と遺伝学的検査により乳児において LQTS の責任遺伝子を持つ頻度は約 2000 人に 1 人と報告している⁸⁾。Yoshinaga らは日本における 1 か月健診時の心電図記録から、心電図上 QT 延長を示す乳児の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を要する乳児の頻度は約 2000 人に 1 人と報告している⁹⁾。本研究においても乳児期 LQTS の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を要する LQTS 乳児 (high risk LQTS 乳児) は約 2000 人に 1 名であった。High risk LQTS 例全例が乳児突然死に結びつく訳ではないが、High risk LQTS 例は QTc 値で 0.50 以上のかかなりの QT 延長を示しており、生命予後の改善に有効であると考えられた。QT 時間に関しては乳児期前半が最も長く、その後若干短縮し¹⁴⁾、思春期に再び延長してることが明らかになっている¹⁴⁾。思春期の LQTS の頻度も 1000 名に 1 人と報告された¹⁵⁾。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¹³⁾。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 名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。

(注記)

本研究のアンケート調査を含むデータ収集

と最終的な解析は終了していない。本報告の内容に関しては研究終了後に発表予定の論文の方に priority がある。

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/kyukyukyuj_o_genkyo/h28/01_kyukyu.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. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932-63.
12. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, et al. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr*, 2016 Sep 23. [Epub ahead of print].

13. 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)
14. Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, et al. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. *J Arrhythmia*, 2011; 27:193-201.
15. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement. *Eur Heart J*, 2016;37:2490-2497

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, 2014;7(1):107-12.
2. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, Nii M, Arakaki Y, Ushinohama H, Takahashi T, Ohashi H, Yodoya N, Fujii E, Ishikura K, Tateno S, Sato S, Suzuki T, Higaki T, Iwamoto M, Yoshinaga M, Nagashima M, Sumitomo N. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. **Circ J**. 2014;78(3):701-7.
3. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. **Neurology** 2014;82(12):1058-64.
4. Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. **Pediatr**

Int. 2015;57(4):716-8.

5. 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/APHRs expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016;37:2490-7.
6. 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, Sato S, Ushinohama H, Horigome H, Sumitomo N, Tauchi N, Iwamoto M, Tateno S, Izumida N, Nagashima M. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs in Japan. 48 th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC 2014), Helsinki, 2014.5.22.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y, Ninomiya Y, Nomura Y. Prevalence of children and adolescents with long QT syndrome (LQTS) according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2014, Barcelona, 2014.9.2
3. Yamashita Y, Uruta S, Sato R, Yoshinaga M, Ishikawa S, Shida M, Hoshiko K, Mochinaga S, Nishihara S, Shimada S, Takamura K, Honjo S, Ganaha H, Sunagawa M, Nakarai T. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children and Adolescents in the Kyushu Area in Japan by Locally Obtained Data. Scientific Session 2014 American Heart Association (AHA), Chicago, 2014.11.19
4. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30
5. 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. 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
6. Yoshinaga M. 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
7. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. 7th Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm), Thessaloniki, Greek, 2017.2.5.

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Sato S, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Iwamoto M, Horigome H, Tateno S, Nagashima M. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by screening programs in Japan. 第78回日本循環器学会学術集会、2014.3.22、東京
2. 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、長嶋正實、牛ノ濱大也、佐藤誠一、田内宣生、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖. 乳幼児突然死症候群に關与するリスク環境の1か月健診時および1年後のアンケート調査による後方視的検討. 第117回日本小児科学会学術集会、平成26年4月11日、名古屋
3. Yoshinaga M. Symposium "Recent Topics of Inherited Arrhythmia". Diagnosis and Management of Children and Adolescents with Long QT Syndrome. 第29回日本不整脈学会学術大会・第31回日本心電学会、成26年7月24日、東京
4. Yoshinaga M. Symposium "How to Find High Risk Patients in Inherited Arrhythmia Syndromes? Screening of High Risk Infants, Children, and Adolescents with Long QT syndrome. 第29回日本不整脈学会学術大会・第31回日本心電学会、

成 26 年 7 月 25 日、東京

5. 吉永正夫、石川司朗、志田正典、星子浄水、持永俊一、西原重剛、高村一志、本庄 茂、我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第 118 回日本小児科学会学術集会、平成 27 年 4 月 17 日、大阪
6. 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、市田蒔子、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
7. 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、市田蒔子、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
8. 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
9. 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、市田蒔子、大野聖子、住友直方、岩本眞理. 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
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1 1 か月健診時心電図記録参加者数

	男児	女児	不明	計
北陸				
新潟	257	277	0	534
富山	52	41	0	93
関東				
茨城	102	103	0	205
東海				
名古屋	267	287	0	554
豊明	174	136	0	310
岐阜	79	82	0	161
九州				
福岡	432	398	2	832
鹿児島	1659	1658	0	3317
計	3022	2982	2	6006

実 施 計 画 書

1. 課題名

乳児突然死症候群 (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

2. 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は、保護者の自由意思により決められ、強制されない。研究に同意しなくても不利益を受けることはない。一旦同意した場合でも、不利益を受けることなくいつでも同意を撤回できる。

3. 研究の背景

遺伝性 QT 延長症候群は、イオンチャネルあるいはイオンチャネルに影響する細胞骨格系の遺伝子変異により心筋細胞の再分極異常を来し、心電図上の QT 時間の延長、倒錯型心室頻拍を示し、失神、けいれん、突然死ニアミス (救命された心停止)、心臓突然死を主症状とする症候群である。現在までに 13 の責任遺伝子が確認されている。乳児期に心電図上 QT 延長を示す頻度、失神などの症状を起こす頻度は不明である。

最近、乳児突然死症候群 (乳児期に原因不明の突然死を起こす症候群) として死亡した乳児の遺伝子検査により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきた。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されている。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想される。

乳児突然死症候群として報告される死亡例の中に QT 延長症候群による突然死、突然死ニアミス例が含まれているという事実を認識しているのは、乳児突然死に関する専門家、致死性遺伝性不整脈の専門家に限られており、周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉の担当者および一般社会には現時点では認識されていないと考えられる。

4. 研究の目的

生後 1 か月前後の乳児、年間約 4,000 名を対象に心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児突然死予防が可能か検証する。結果を周産期医療、乳幼児医療、循環器医療関係者に公表・周知し、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

5. 研究の概要

1 か月健診前後の乳児期早期 4,000 名以上を対象に心電図を収集し、1 年間の追跡調査を行う。対象乳児は 1 か月健診受診児あるいは医療施設を受診した乳児で基礎疾患が否定された乳児とする。

(参考資料 1)

(1) 心電図記録

心電図記録は参加研究者の所属病院あるいは参加研究者の依頼を受け参加を承諾した病院とする。心電図記録施設に対しては事務費用として1人500円の謝礼を行う。

書面を持って説明を行い、本研究に参加を希望する保護者の乳児について行なう。免責事項として、本研究は1か月時の心電図記録によりQT延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものであり、乳児の突然死予防を主目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者であることを条件とする。診療は自由診療で行う。費用は心電図記録施設で決定する。

(2) 情報収集

開始前にQT延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてアンケートを行う。これらの項目を持っている乳児は症状発症のハイリスクであることを伝える。1年後にQT延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する。

(3) QT延長症候群の診断と管理

診断及び経過観察は2010年に作成された『乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム（第1版）』に基づいて行う。結果を研究代表者に報告する。経過観察が必要と考えた場合、保護者に経過観察を勧める。その後の経過観察は各研究者が行ない、費用は保険診療とする。

(4) QT延長症候群以外の診断と管理

QT延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、研究代表者に報告し、保護者に経過観察を受けることを勧める。経過観察および治療は保険診療とする。

(5) QT延長症候群、その他の所見がない場合

研究代表者に報告する。産科施設で心電図記録を行う場合、研究代表者はその旨を書面に記し、保護者に直接郵送する。

(6) 遺伝病的検査

保護者が遺伝病的検査を希望した場合、QT延長症候群に関しては研究参加施設で保険診療で行う。QT延長症候群以外は研究費で行う。遺伝学的情報と症状、出現時期との関係を解明する。

(7) 周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉担当者への普及

関係する諸学会のHPへの掲載、周産期、乳幼児期の保健・医療を担う福祉担当者に公表・周知し、乳児期QT延長症候群や不整脈による症状出現予防を行い、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

6. 研究期間

倫理委員会承認後より厚生労働科学研究費補助金を受けられる日（承認日から平成29年3月31日までの予定）とする。

(参考資料 1)

7. 研究計画書の開示および計画の概要

研究参加者が希望する場合、研究代表者、研究分担者、研究協力者、心電図記録機関（産科婦人科施設等）を通じて研究計画の内容をみることができる。

8. 予測される危険性

通常の安静時心電図記録であり危険性はない。問題が起きた場合、心電図記録施設で対応する。

9. 保護者・乳児の利益及び不利益

利益；QT 延長を含む心電図異常が症状出現以前に早期に把握できる。QT 延長を伴う場合、失神、突然死ニアミス、突然死が予防できる確率が高い。
不利益；本研究参加に伴う特別な不利益はない。

10. 費用負担に関する事項

本研究での心電図記録は、自由診療で行う。

11. 知的所有権

この研究によって生じる知的所有権は国、研究機関、および研究遂行者に属し、研究参加者には権利はない。

12. 研究利益相反

本研究に関わる利益相反はない。

13. 倫理的配慮

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う。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。また、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。

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成 14 年 6 月 17 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年 7 月 30 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正）、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月 29 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日）を遵守して行なう。

(参考資料 1)

1 4. 研究組織

	名前	所属	職名
研究申請者	吉永 正夫	国立病院機構鹿児島医療センター小児科	部長
研究分担者	堀米 仁志	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション	教授
	住友 直方	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科	教授
	長嶋 正實	愛知県済生会リハビリテーション病院	院長
	清水 渉	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	教授
	堀江 稔	滋賀医科大学 呼吸循環器内科・循環器内科学	教授
	蒔田 直昌	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科・分子生理学	教授
	牛ノ濱大也	福岡こども病院感染症センター循環器科	医長
	田内 宣生	愛知県済生会リハビリテーション病院	内科第2部長
	佐藤 誠一	新潟市民病院小児科総合周産期母子医療センター	副部長
	高橋 秀人	福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター 情報管理・統計室	教授
	酒井 規夫	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学	准教授
	市田 露子	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科	准教授
	岩本 眞理	横浜市立大学附属病院 小児循環器科	准教授
	野村 裕一	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学	准教授
	太田 邦雄	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科	准教授
	畑 忠善	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科	教授
研究協力者	小垣 滋豊	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科	講師

医療機関の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・分担研究者
吉永 正夫

赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群は、心筋細胞のイオンチャネルの異常により心電図上 QT 間隔の延長、心室頻拍を呈し、臨床的には失神、けいれん、心臓突然死を主症状とする遺伝性不整脈です。心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

乳児突然死症候群は、それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群、と定義されています。生後 2~6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検索により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されています。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんの心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児期の突然死予防が可能か検証する目的の研究を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、心電図記録が行えることになりました。保護者の皆さんが自由診療という形でご参加いただける際に、医療機関としてお手伝いしていただければ本当に幸いです。

なお、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、2~3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設（心電図記録施設）を通じて結果を御報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は個人情報保護法（個人情報の保護に関する法律）を遵守して行うことを約束致します。

実施要綱

1. 対象；生後 1 か月前後の乳児（生後 21~41 日、基礎疾患のない方をお願い致します）
2. 期間；平成 26 年 7 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで（予定）
3. 内容 (1) 1 か月健診時（心電図記録日）のアンケート調査
(2) 標準 12 誘導心電図検査
(3) 1 年後のアンケート調査（1 年後に研究代表者から郵送致します）
4. 免責事項；本研究は 1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものです。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
5. 心電図記録費用；自由診療（実費）で行います。
6. 医療機関への謝礼；心電図記録施設には事務費用として参加乳児 1 名につき 500 円の謝礼を行います。同一の乳児の複数回の参加はご遠慮お願い致します。
7. 心電図所見があった場合；参加研究者の病院かお近くの病院受診をお勧め下さい。多くの病院が予約制になっていると思われまます。御予約もお願いして下さい。

(参考資料 2)

8. 研究利益相反に関する事項

利益相反はありません。

ご不明な点は、下記研究申請者か参加研究者にお問い合わせください。

(研究申請者) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918

吉永が不在の場合、小児科医局秘書の渡邊綾乃、または猪八重有紀が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

名前	対象地域	所属	電話番号
(研究申請者)			
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151
(参加研究者 ; 研究分担者及び研究協力者)			
堀米 仁志	茨城県	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション 教授	
住友 直方	埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 教授	
長嶋 正實	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 院長	
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	
田内 宣生	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 内科第2部長	
佐藤 誠一	新潟県	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長	
市田 蒔子	富山県	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科 准教授	
岩本 眞理	神奈川県	横浜市立大学病院小児科 准教授	
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	
太田 邦雄	石川県	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科 准教授	
畑 忠善	愛知県	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科 教授	
小垣 滋豊	大阪府	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科 講師	

保護者の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・分担研究者
吉永 正夫

赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群という病名は初めてお聞きになる病名かと存じます。心電図の変化 (QT 延長) に伴い、失神、けいれん、突然死を起こす遺伝性の不整脈です。(もっと詳しくお知りになりたい方は 3 頁の“病気の説明”を御参照下さい。)心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

乳児突然死症候群については御存じの方も多しと存じます。それまで元気であった赤ちゃんが、解剖によっても原因がわからない理由で睡眠中に突然死するものをいいます。生後 2~6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検査により、QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていた乳児がいたこと、遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されています。1 か月前後の心電図を記録し、経過観察を行っていけば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんの心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児期の突然死予防が可能か検証する目的の研究を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、心電図記録が行えることになりました。保護者の皆さんに自由診療 (自費での診療) という形でご参加いただき、保護者の皆さんのお子様へ優しい思いをお伝えいただければ本当に幸いです。

なお、検診結果につきましては、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、分担研究者の施設 (病院) では当日保護者の皆様へ、研究協力施設 (産科施設等) では 2~3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設 (産科施設等) を通じて結果をご報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は、個人情報保護法 (個人情報の保護に関する法律) を遵守して行うことを約束致します。

実施要綱

1. 対象 ; 生後 1 か月前後の乳児 (生後 21~41 日、基礎疾患のない方) にお願ひ致します)
2. 場所 ; 研究者の所属する病医院、または研究協力 (心電図記録) を了解された病医院
3. 期間 ; 平成 26 年 7 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで
4. 内容 (1) 1 か月健診時 (心電図記録日) のアンケート調査
(2) 標準 12 誘導心電図検査
(3) 1 年後のアンケート調査 (1 年後に研究代表者から郵送致します)
5. 免責事項 ; 本研究は 1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものです。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと (その前段階の研究であること) を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
6. 心電図記録費用 ; 自由診療 (実費) で行います。

(参考資料3)

7. 検査の時間及び予約方法；心電図記録施設に一任致します。
8. 心電図所見があった場合；研究参加者の病院かお近くの病院受診をお願い申し上げます。
多くの病院が予約制になっていると思われます。御予約の上御受診下さい。
9. 研究利益相反に関する事項
利益相反はありません。

ご不明な点は、下記研究申請者か参加研究者にお問い合わせください。

(研究申請者) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918
吉永が不在の場合、小児科医局秘書の渡邊綾乃、または猪八重有紀が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

名前	対象地域	所属	電話番号
(研究申請者)			
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151
(参加研究者；研究分担者及び研究協力者)			
堀米 仁志	茨城県	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション 教授	
住友 直方	埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 教授	
長嶋 正實	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 院長	
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	
田内 宣生	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 内科第2部長	
佐藤 誠一	新潟県	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長	
市田 蒔子	富山県	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科 准教授	
岩本 眞理	神奈川県	横浜市立大学病院小児科 准教授	
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	
太田 邦雄	石川県	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科 准教授	
畑 忠善	愛知県	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科 教授	
小垣 滋豊	大阪府	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科 講師	

(参考資料 4)

心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター院長 花田修一殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついでには次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1 か月健診時アンケートに記入すること
- 1 年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は自由診療であること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら診療を受けること
- 本研究は1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものであり、乳児の突然死予防を主目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； _____

保護者氏名； _____ ⑩

産科施設で心電図記録を行う場合、以下の記載もお願い致します。

住所 1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いします）；
〒（ ）（ ）
電話番号；（ ）-（ ）-（ ）

住所 2（もし、住所 1 が里帰り先の場合、通常の住所もお願いします）；
〒（ ）（ ）
電話番号；（ ）-（ ）-（ ）

アンケートの記載もお願い致します

- 1 枚目；研究代表者用
- 2 枚目；保護者用
- 3 枚目；分担研究者用
- 4 枚目；心電図記録施設用

でお願い致します

同意撤回書

国立病院機構鹿児島医療センター病院長 殿

私は研究題目：乳児突然死症候群 (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に関する研究に同意し、参加の予定でしたが、今般諸般の事情により同意を撤回しますので通知いたします。

<署名の上、研究担当者に渡してください。未成年者でも自分で署名していただければ、同意の取り消しができます。>

1、研究への参加の同意を撤回します。

平成 年 月 日

参加者の氏名

代諾者の署名または記名・捺印

住 所

電 話

アンケート

お子様の^{ふりがな}名前； _____ (男・女)

生年月日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

- 問1. 保護者の年齢を教えてください
お父さん (_____) 歳、お母さん (_____) 歳
- 問2. お子様の普段の睡眠中の体位を教えてください
1 () 仰向け寝 2 () うつぶせ寝 3 その他 (_____)
- 問3. 現在の栄養方法を教えてください
1 () 母乳栄養 2 () 人工栄養 3 () 混合栄養
- 問4. お父さんの喫煙習慣について教えてください。
1 () ない 2 () ある (_____ 本/日)
- 問5. 問4で“ある”と答えた方にお尋ねします。お父さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか
1 () しばしばある 2 () 時々ある 3 () ない
- 問6. お母さんの喫煙習慣について教えてください。
1 () ない 2 () ある (_____ 本/日)
- 問7. 問6で“ある”と答えた方にお尋ねします。お母さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか
1 () しばしばある 2 () 時々ある 3 () ない
- 問8. うつぶせ寝では仰向け寝より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか
1 () はい 2 () いいえ
- 問9. 母乳で育てると“乳児突然死症候群”の発生率が低いことを御存じですか
1 () はい 2 () いいえ
- 問10. 保護者が喫煙していると喫煙していない場合より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか
1 () はい 2 () いいえ
- 問11. “乳児突然死症候群”と診断されたお子様がいらっしゃいましたか
1 () はい 2 () いいえ
- 問12. QT延長症候群と診断されている親族の方がいますか
1 () はい 2 () いいえ 3 () わからない
- 問13. “はい”と答えられた方にお尋ねします。その方とお子様との関係を教えてください
(例えば、兄、姉、叔父、伯母、など) (_____)

病気の説明

「保護者の皆様へ」に出てきます QT 延長症候群と乳児突然死症候群についてご説明致します。QT 延長症候群については詳しくご説明致します

QT 延長症候群

1. QT 延長とは

心電図の QT 時間が延長したものを QT 延長と診断します。心電図は小さな波 (P 波)、大きな波 (QRS 波、細い矢印)、中くらいの波 (T 波、太い矢印) で構成されますが、QT 時間は大きな波 (QRS 波) の始まりから中くらいの波 (T 波) の終わるまでの時間です。

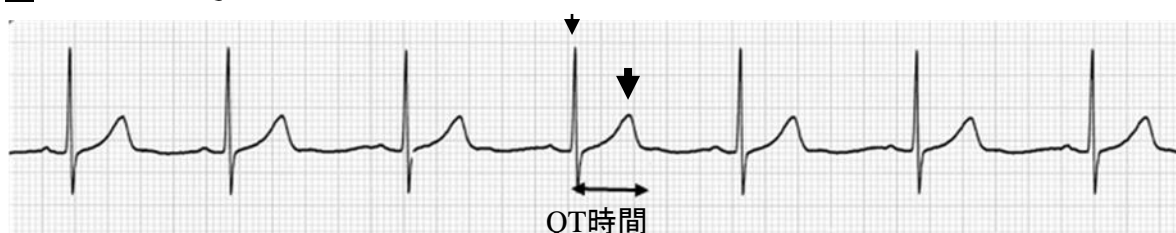


図 1. 正常の心電図 : QT 時間は正常

2. QT 延長症候群とはどういう病気ですか。患者さんはどのくらいいるのですか

突然、脈が乱れて立ち眩みや意識を失う発作が起こる病気です。意識を失う発作が止まらない場合は死亡することがあります。しかし、発作がない時には自覚症状は全くありません。また、検査をしても心電図の QT 時間が長くなる、あるいは中くらいの波 (T 波) の形がちがってくる以外に異常が見つかりません。

心電図上の QT 延長だけを持つ人は約 1,200 人に一人、症状を起こす人は 5,000~10,000 人に一人と考えられています。



図 2. QT 時間がかかなり長くなっています。後半部分は心電図が波打っており、発作を起こしている時の心電図です。この心電図になると失神を起こします。

3. この病気の原因はわかっているのですか

現在では 2 つの原因が考えられています。生まれつき遺伝子の異常を持っている場合 (先天性) と、遺伝子の異常がない場合です。

1 つは心臓の細胞の膜にあるチャネルと呼ばれるトンネルの異常です。心臓の細胞はチ

(参考資料 7)

チャンネルというトンネルを使ってナトリウムやカリウムなどのイオンを出し入れします。「QT 延長症候群」の患者さんでは、このチャンネルが正常に働かなくなり、脈の乱れが起きやすくなります。チャンネルに異常が起こる原因はチャンネルを作る際に使った設計図の変化（変異）、すなわち遺伝情報の変化（変異）です。現在では 13 種類の遺伝子の変異が見つかっています。これら遺伝子の変異は遺伝子診断で診断することができます。しかし、この 12 種類のチャンネルの遺伝子に変化（変異）が見つかる割合は 60%程度で、見つかっていない遺伝子があると考えられています。

もう 1 つは遺伝子に異常はなく、特定のお薬を服用したときにおこることがあります。しかし、この時も遺伝子の異常がありながら異常がわかっていない人が特定のお薬を服用した時に起こっていることも考えられています。

4. この病気ではどのような症状がおきますか

発作が起こらなければ無症状です。発作による症状は失神（意識の消失）です。突然倒れて全身がけいれんすることもあり、周囲の人が「てんかん」と誤ることもあります。

また、患者さんはある「きっかけ」から発作を起こします。この「きっかけ」には運動、水泳、精神的な緊張、特定の音（電話のベル、運動会などのピストルの音）などがあります。安静時、あるいは睡眠中に発作が起きることもあります。

5. この病気にはどのような治療法がありますか

「QT 延長症候群」の原因そのものを治すことは現在できません。1 回発作が起こると繰り返しやすく、1 回でも発作を起こした人は治療を開始する必要があります。しかし、定期的な服薬により症状出現や突然死の予防ができるようになって来ています。

a. 薬による治療

交感神経の働きを抑える薬などを服用します。この薬により突然死をかなり予防できます。他にメキシレチンという不整脈を治す薬の一種を用いることもあります。これら二種のお薬を一緒に使うこともあります。

最近、QT 延長症候群の遺伝子診断が可能になり、遺伝子変異のタイプ毎に効果的な薬があることがわかり、遺伝子変異にあわせた治療の選択ができるようになって来ています。

b. ペースメーカー、植え込み型除細動器

「QT 延長症候群」の患者さんの中には脈が極端に遅い方がいます。このような場合、脈を正常まで速めてやると発作が起こりにくくなります。脈を速くするにはペースメーカーという医療機器を体に埋め込む必要があります。

以上の治療でも発作が起こる場合は、「植え込み式除細動器」も考慮する必要があります。これは体内に埋め込む目的で作られた小型の電気ショック装置です。

(参考資料 7)

6. この病気はどのような経過をたどるのですか

発作を経験した場合、定期的な薬の服用が必要です。小児の全国的な調査から発作が再出現するのは“薬を飲み忘れること”が最も大きな要因であることがわかってきました。繰り返しますが、定期的な服薬により症状出現や突然死の予防ができる病気になって来ています。

注；この文章は難病医学研究財団/難病情報センターの特定疾患情報

<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/010.htm> に最近の情報を加えて作ったものです。

乳児突然死症候群

「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義されています。解剖しても原因がわからない突然死ということになります。

主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2ヵ月から6ヵ月に多く、稀には1歳以上で発症することがあります。

従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げています。日本では毎年11月を乳幼児突然死症候群対策強化月間として取り組んでいます。モットーは“うつぶせ寝はやめましょう”“タバコは絶対にやめましょう”“できるだけ母乳で育てましょう”です。皆様もよろしくお願い申し上げます。

注；この文章は

『乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）』

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.html

に基づいて改変したものです。

平成26年4月30日

国立病院機構鹿児島医療センター小児科

吉永 正夫

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

乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム(第1版)

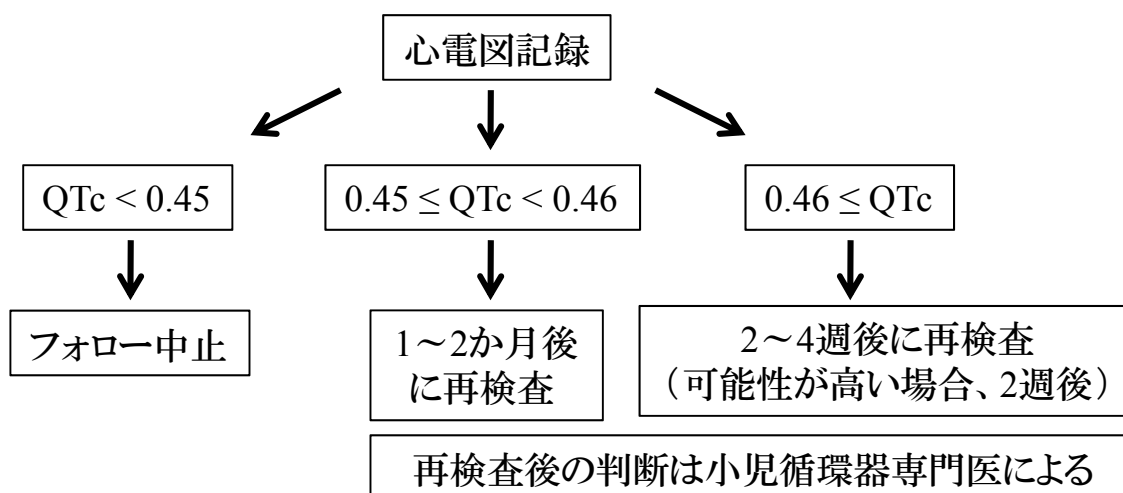
[1か月健診時用]

- QT時間測定および補正QT時間算出方法
- V₅誘導でQT時間とRR間隔を測定
(V₅誘導で測定できない場合Ⅱ誘導)
 - (QT時間) / (RR間隔)^{0.5} を計算
 - 3心拍の平均値算出

QT時間の測定方法は裏面参照

- 乳児期QT延長症候群の診断基準
1. 補正QT時間 (QTc値) ≥ 0.46
 2. 下記を伴う場合、QT延長症候群の可能性が高い
 - (1) 3誘導以上に切れ込みのある (notched) T波がある
 - (2) 徐脈がある

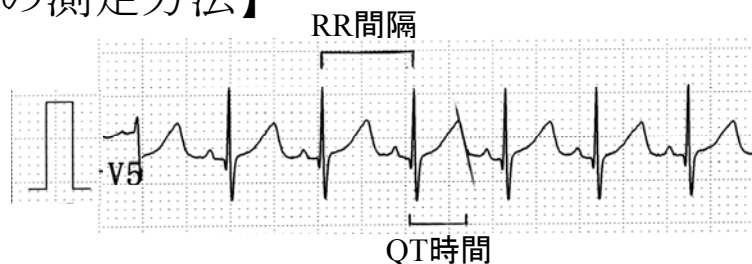
特徴的な心電図は裏面参照



乳児期QT延長症候群の治療開始基準(暫定基準)

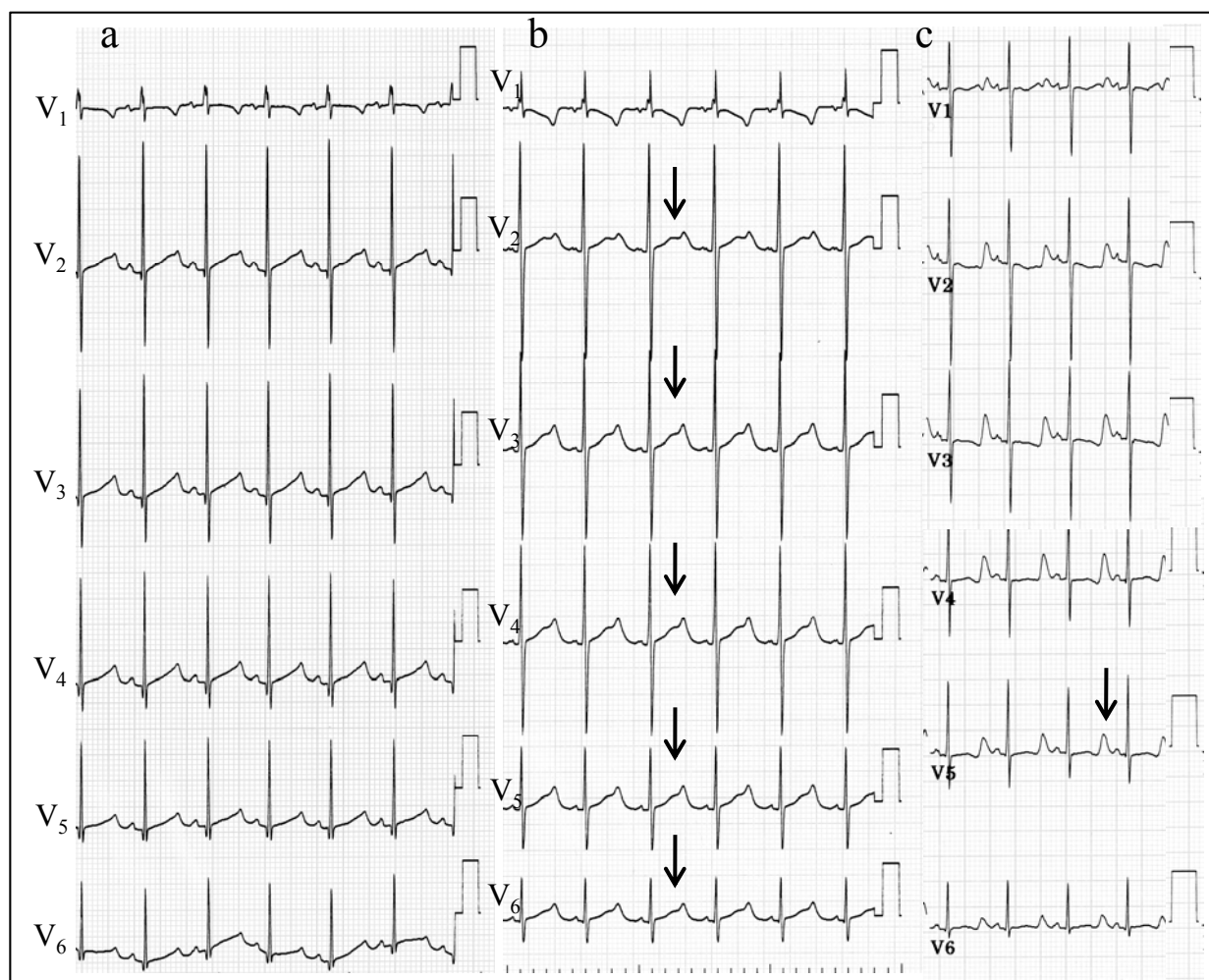
1. 症状が出現している
2. 補正QT時間 (QTc値) が0.50以上、又は持続的に延長する
3. QT延長があり、かつ家族歴がある
 - (1) 乳児突然死症候群の家族歴がある
 - (2) 症状が出現したQT延長症候群の家族歴がある

【QT時間の測定方法】



1. T波の下行脚に接線を引き、基線との交点を確認する
2. QRS波形の開始点から交点までの距離を測定する
3. 測定したQT時間の1心拍前のRR間隔を測定する
4. 測定は0.01秒単位で計測する

【乳児期QT延長症候群 (LQTS) の心電図の例】



- a. T波の頂点 peak がT波の後半に出現しT波下行脚が急峻になる (LQT1, 2か月児)
- b. V₂~V₆誘導のT波上行脚に切れ込みのある(notched) T波がある (LQT2, 2か月児)
- c. 平坦な長いST部分の後にT波が現れる (late onset T wave) (LQT3, 2か月児)

遺伝性不整脈疾患に関連する遺伝子

Target ID	LQTS	Brugada	CPVT	SQTS	PCCD	Af	VF	ARVC	Protein	Current	Locus	Regions
KCNQ1	1			2		○			Kv7.1	I _{Ks}	11p7.1	18
KCNH2	2	8		1		○			Kv11.1	I _{Kr}	7q35-36	16
SCN5A	3	1			○	○	○		Nav1.5	I _{Na}	3p21-p24	28
ANK2	4								Ankyrin		4q25-q27	58
KCNE1	5					○			MinK	I _{Ks}	21q22.1	1
KCNE2	6					○			MiRP1	I _{Kr}	21q22.1	1
KCNJ2	7		3	3	○	○			Kir2.1	I _{K1}	17q23	1
CACNA1C	8	3		4			○		Ca-L channel	I _{ca-L}	12p13.3	53
CAV3	9								Caveolin3	I _{Na}	3p25	2
SCN4B	10								Na channel β4-subunit	I _{Na}	11q23.3	5
AKAP9	11								Yotiao	I _{Ks}	7q21-q22	52
SNTA1	12								Syntrophin-α1	I _{Na}	20q11.2	8
KCNJ5	13								Kir3.4	I _{K-Ach}		2
CALM1	14		○						Calmodulin 1		14q32.11	7
CALM2	15								Calmodulin 2			9
CALM3	○		○						Calmodulin 3			7
GPD1L		2							G3PD1L	I _{Na}	3p22.3	8
CACNB2		4		5			○		Ca-L channel β2-subunit	I _{ca-L}	10p12	20
SCN1B		5			○	○			Na channel β1-subunit	I _{ca-L}	19q13.1	5
KCNE3		6							MiRP2	I _{to} /I _{Ks}	11q13.4	1
SCN3B		7				○	○		Na channel β3-subunit	I _{Na}	11q23.3	5
KCNJ8		9					○		Kir6.1	I _{KATP}	12p12.1	2
CACNA2D1		10		6			○		Cavα2δ-1	I _{ca-L}	7q21.1	42
RANGRF		11							MOG1	I _{Na}	17p13.1	14
KCND3		13				○			Kv1.5 β-subunit	I _{to}	1p13.1	7
HCN4		14							HCN4	I _f		8
SLMAP		15							SLMAP	I _{Na}	3p21.2-p14.3	
TRPM4		16			○				TRPM4	NSC _{Ca}		25
SCN2B		17				○			SCN2B	Na _v β2		4
KCNE1L (KCNE5)	○					○	○		MiRP4 β-subunit	I _{to}	Xp	1
RYR2			1					2	Ryanodine receptor 2		1q42.1-q43	111
CASQ2			2						Calsequestrin 2		1p13.3-p11	11
TRDN			○						Triadin		6q22.31	49
GJA5					○	○			Gap junction prot connexin40			1
LMNA					○				Lamin A/C			17
SCN10A					○	○				I _{Na}		27
CAMK2D						○			Ca/CALM-dependent PK2		4	23
DPP6							○		Dipeptidyl peptidase-like Pr			29
DSC2								11	Desmocollin-2		18q12.1	18
DSG2								10	Desmoglein-2		18q12.1	15
DSP								8	Desmoplakin		6q24	25
GJA1						○			Gap junction prot connexin43			1
JUP								Naxos	Plakoglobin		17q21	20
KCNA5						○			Kv11.1	I _{Kur}		1
KCNE4						○						2
KCNIP2						○			K+-channel interacting pro	I _{to}		13
KCNJ3						○			I _K channel subfamily J, member 3			3
KCNN2						○			SK2	K _{Ca}		10
MYBPC3									Myosin-binding prot C			34
MYH6									α-Myosin heavy chain		14q11.2-q12	37
MYH7									β-Myosin heavy chain		14q11.2-q12	38
NCS1							○?		Neuronal Ca sensor prot			8
PKP2								9	plakophilin-2		12q11	1
PLN									Phospholamban		6q22.1	4
SLC8A1							○		Na-Ca exchanger			13
TCAP									Telethonin		17q12-q21.1	2

Abbreviation (1): LQTS, QT延長症候群; Brugada, Brugada症候群;
CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia カテコラミン誘発多形性心室頻拍;
SQTS, QT短縮症候群; PCCD, progress cardiac conduction defect 進行性心臓伝導障害; Af, 心房細動;
VF, 心室細動; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 僅不整脈性右室心筋症
Abbreviaton (2): GSP, gamete-specific plus 1; GPD1L, Glycerol-3-phosphatete hydrogenase 1-like;
MOG1, multicopy suppressor of Gsp1dehydrogenase 1-like; NSCCa, Calcium activated Non-selective cation channel;
SLMAP, sarcolemmal membrane-associated protein; TRPM4, transient receptor potential melastatin protein number 4.

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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

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)

研究協力者：喜多麻衣子(済生会横浜市東部病院)

研究要旨

乳幼児突然死症候群(SIDS)・乳児蘇生方法について養育者に対し正しい啓発活動を行うことは重要である。我々は年度毎に普及啓発方法を変更しながらその成果をアンケートにより調査した。対象は当院で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もしくは実習を行い、1ヶ月健診でアンケートを施行した。啓発は以下の3通りの方法で行った。①SIDSは1回講義、乳幼児蘇生法は講義1回・実習1回、②SIDS、乳児蘇生法ともに1回講義、③SIDS、乳児蘇生法ともに2回講義。SIDSについての講義は妊娠中に行ったが満足度が高く普及啓発の時期として問題ないと考えられる。講義の回数の多寡では知識定着に差は認めなかった。一般的なSIDSについての情報源としてインターネットの重要性が増してきていたが厚生労働省のホームページの認知度は高くなく周知が必要である。蘇生法に関しては実習を行った場合に満足度・知識の定着率が高かったがスタッフの負担が高かった。一方向性の講義は回数を増やしても知識の定着率改善に至らない事が示唆され、スタッフの負担が少ない実習方法もしくは双方向性講義等の工夫が必要であると考えた。

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)}。しかし、啓発活動を行う時期、啓発方法に関する研究は少ない。我々はSIDS・乳幼児蘇生についての啓発方法

を年度毎に変更しながらアンケートを行い、その成果について検討した。

B. 研究方法

対象は当院で児の1か月健診を受け、アンケート(参考資料)に回答した母親。啓発は図1に示すごとく以下の3通りの方法で行った。①SIDSは講義1回、乳幼児蘇生法は講義1回・実習1回(平成26年度)、②SIDS、乳児蘇生法ともに講義1回(平成27年度)、

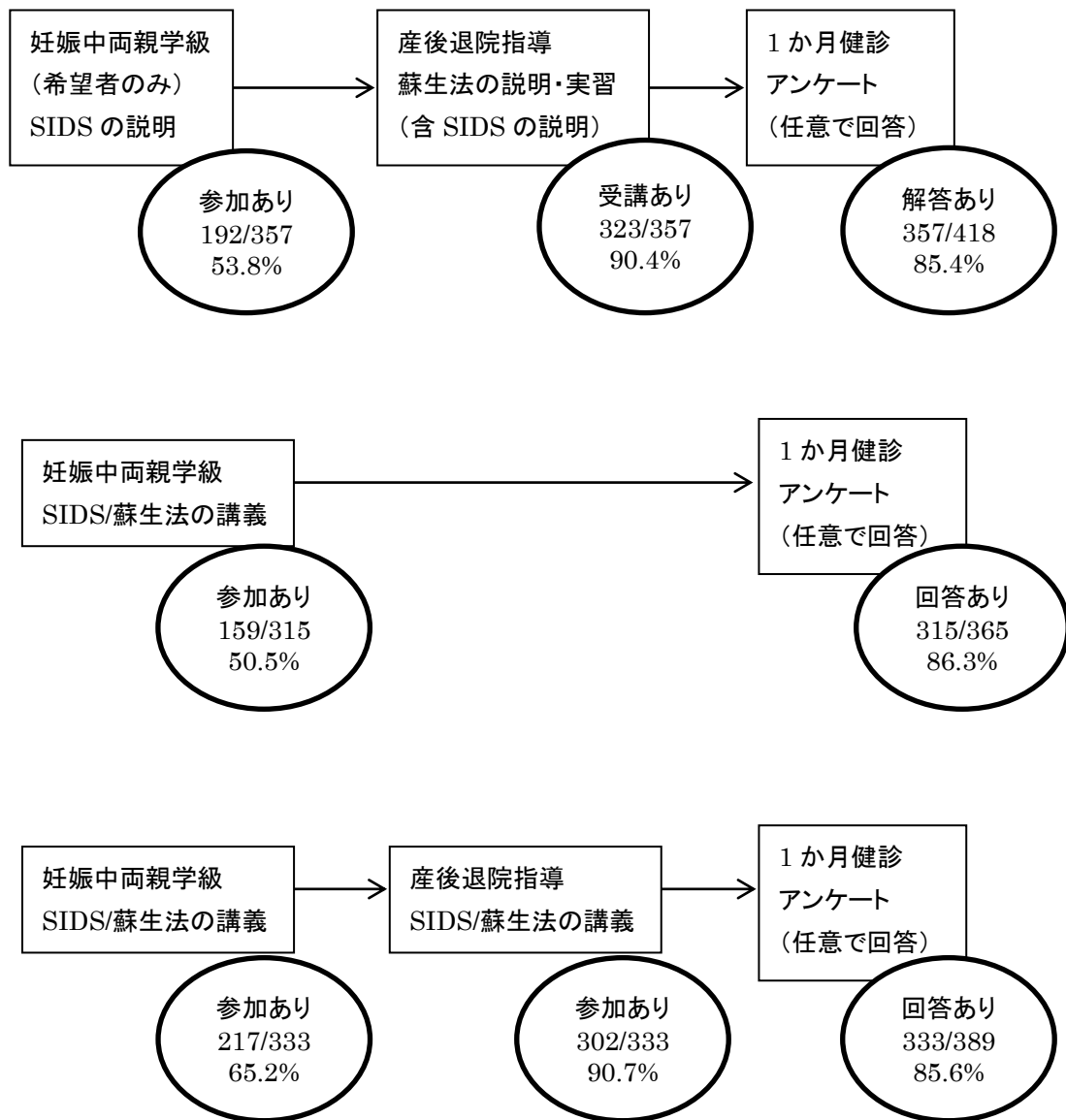


図 1. SIDS・乳幼児蘇生法講義とアンケートの流れ

③SIDS、乳児蘇生法ともに講義2回（平成28年度）。

両親学級は1ヶ月に1回妊娠24週から28週の妊婦の希望者のみを対象に行っている。退院指導は週3回の頻度で母児同室中の褥婦に対して行っている。SIDSについての講義はスライドを用い、乳児蘇生法についての講義はスライドとAmerican Heart Association発行のビデオを用いた。乳児蘇生法の実習は蘇生人形を用いて新生児科医師数人で行った。

アンケートは平成26年度と27年度はSIDSと乳幼児蘇生の知識を問う質問は同じものを使用した。28年度は一部変更している。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のみアンケートを実施した。また、個人情報保護に関しては、個人の特ができないよう、無記名のアンケート調査とした。

C. 研究結果

アンケート回収率（回答者数/一ヶ月検診受診

者数）は平成26年度85.4%（357/418）、27年度86.3%（315/365）、28年度85.6%（333/389）であった。

1. SIDS について

① SIDS 講義への満足度

3年ともSIDSの講義において満足、やや満足を併せると9割前後であり満足度は高かった。

② SIDS についての知識獲得率

平成27年度で聴講あり・なしでの比較を行い聴講ありがSIDSの質問6項目のうち0点が少なく、全問正解の6点が多かった。平成28年度で1回と2回の聴講での比較を行ったが正答率に差はなかった。またリスクファクターについての質問を28年に解析したが、うつぶせでは86.5%、喫煙では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。

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

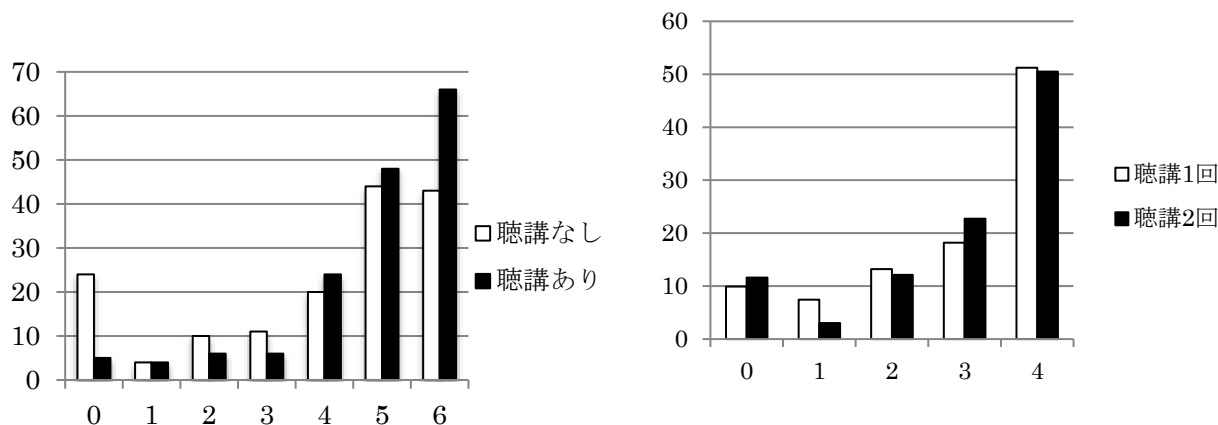


図2. SIDSに関する質問への正答数

2. 乳児蘇生法について

① 蘇生講義の満足度

実習では「満足」が 87%だった。講義においては実習より劣るものの「満足」と「やや満足」を併せると 7 割以上であった。

② 蘇生講義の知識獲得

図 5 は乳幼児蘇生法に関する質問への正答数を実習と講義で比較している。実習の正答数が有意に高かった。平成 28 年に行った講義 1 回と 2 回の比較では回数による正答数の差はなかった。

D. 考察

養育者へ SIDS の普及啓発を行う時期としては、これから我が子が生まれる時期が望ましいと思われる。しかし、妊娠中に「赤ちゃんが死んでしまうかもしれない」疾患についての講義を聴く事に対する聴講者の反応は調査された事がなかった。我々は平成 19 年から妊娠中の母およびそのパートナーに対し、出産前に SIDS の講義を行っている。そ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、ニーズは高く時期も適切と思われる^{7, 8, 9)}。

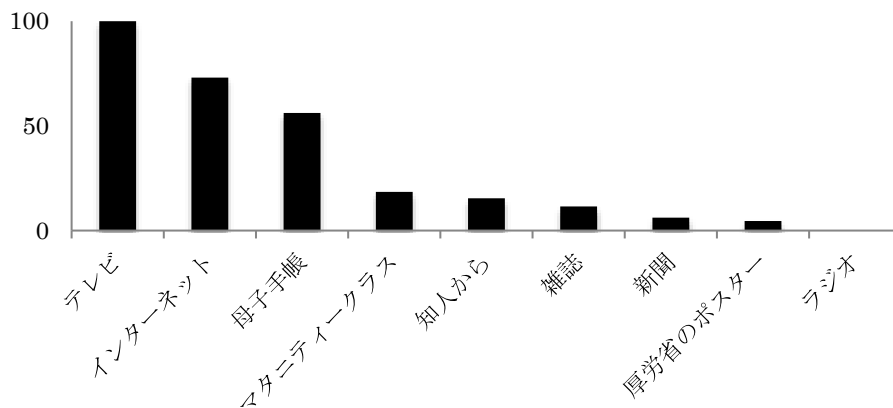


図 3. 乳児蘇生に関する質問への正答数

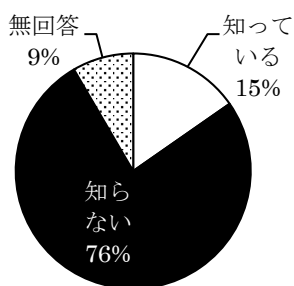


図 4. 乳児蘇生に関する質問への正答数

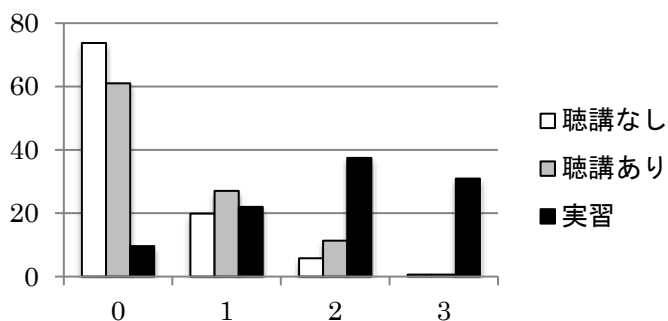


図 5. 乳児蘇生に関する質問への正答数

知識の獲得についても「講義あり」は「講義なし」に比して0点が少なく満点が多く、一定の効果を上げていると思われる。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。また知識の獲得源としてはインターネットの存在が年々大きくなっている事が示唆された。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、一般の人が厚生労働省のHPを閲覧する環境づくりが必要と思われる。

乳幼児蘇生法については平成26年度に行った実習と平成27年度に行った講義の比較を行ったが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。また平成28年度に行った1回と2回の講義の効果比較では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。平成26・27年度と28年度は質問が異なり一概に比較は出来ないが、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示唆された。啓発方法として双方向型の講習などを取り入れても良いのかもしれない。

E. 結論

SIDS、乳幼児蘇生法の講義の効果としては1回と2回では差を認めなかった。とくに蘇生方法の教育に関しては実習は効果的であったが指導者の負担多く普遍性に疑問が持たれた。指導者の負担が少なく効果が高い啓発方法を考える必要がある。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、今後の課題である。

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) Vinary.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

1) 喜多麻衣子, 岩間一浩, 釧持孝博, 岩崎志穂, 他. 当院で出産した母を対象とした SIDS および乳児蘇生法についての啓発活動に対するアンケート調査と今後の課題. 第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 2015 年 3 月, 松本

2) 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の講義の満足度と効果. 第 22 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 2016 年 3 月, 横浜

3) 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

なし

参考資料 1:平成 26,27 年度に配布したアンケート

1.はじめに

- 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)
- 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産後新生児蘇生法の講義(実習)に参加しましたか？ (はい・いいえ)
- ④蘇生法の話(実習)は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. SIDS についてお聞きします

- ①SIDS について、聞いたことがありますか？ (はい・いいえ)
- ②①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？
(知人から・新聞・テレビ・ラジオ・雑誌・インターネット・マタニティークラス・その他)②SIDS の原因は？
(心臓の病気・脳の病気・気管、肺の病気・左記の全部・分かっていない)
- ③SIDS 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)
- ④仰向けで寝させることは SIDS の危険因子である。 (はい・いいえ・分からない)
- ⑤赤ちゃんが寒そうにしていたので、頭まで布団をかけた。 (良い・悪い・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)
- ⑦SIDS を予防するには、やわらかい寝具を用いるとよい。 (はい・いいえ・分からない)

3. 蘇生法についてご質問いたします。

- ①蘇生法の講習を、退院指導より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、一番に行うことは？
(救急車を呼ぶ・人工呼吸をする・逆さまにして叩く・胸骨圧迫をする・分からない)
- ③最初に行う人工呼吸の回数 (2回・5回・10回・分からない)
- ④小さなお子様の場合の胸骨圧迫と人工呼吸の回数は？(60対2、30対2、10対2、5対2、分からない)
- ⑤胸骨圧迫に大切なことは？(複数回答可)
(やさしく・強く・早く・ゆっくりと・絶え間なく・胸がしっかり戻るまで・分からない)

参考資料 2:平成 28 年度に配布したアンケート

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」と答えられた方は以下の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」と答えられた方は以下の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

①SIDS について、聞いたことがありますか？ (はい・いいえ)

①ではいと答えられた方に質問です。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:)

②SIDS 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)

③SIDS 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)

④うつぶせで寝させることは SIDS の危険因子である。 (はい・いいえ・分からない)

⑤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)

⑥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」と答えられた方は以下の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」と答えられた方は以下の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)

③1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)

平成26年度～28年度

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
市川光太郎	乳幼児突然死症候群	金沢一郎・永井良三編集	第7版今日の診断基準	医学書院	東京	2015	p1976

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
Tamura K, Karube C, Mizuba T, Matsufuji M, Takashima S, Iramina K	Phase-locked theta activity evoked in patients with severe motor and intellectual disabilities upon hearing own names.	Brain Dev	37:	764-772,	2015
吉田大記、高嶋幸男、森田正治、奥田憲一、岩田欧介、岩田幸子	超早期産～正期産における脳発達障害の特異性—脳病理から	理学療法科学	30	737-740,	2015
高嶋幸男、吉田大記、松藤まゆみ	超早期産児から正期産児における大脳白質障害の病理	日本未熟児新生児学会誌	27	43-49	2015
Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N,	Physiological and pathological clinical conditions and light	Sci Rep.	6:	31354	2016
Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N, Oda M, Ohmae E, Araki Y, Sugioka T, Takano	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	Region-specific growth restriction of brain following preterm birth	Sci Rep	Sep 23;6	:33995	2016

Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N	Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy	American Journal of Medical Genetics A	164(5)	1180-1187	2014
Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H	Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Biochemical and Biophysical Research Communications	448(2)	175-181	2014
Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A	Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene	Journal of The Neurological Sciences	346(1-2)	350-352	2014
山口清次	タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題	公衆衛生情報	44(3)	5月8日	2014
Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, Nanishi E, Ono M, Yokoyama A, Arai H, Tamaura S, Suzuki Y, Otsubo S, Hayashi T, Kimura M, Kishi K, Yamaguchi S	Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia	Developmental Medicine & Child Neurology	57(4)	372-377	2015

Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P	Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response	Brain and Development	37(7)	698-703	2015
Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events	Pediatrics International	57(3)	348-353	2015
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
Yamamoto T, Mishi ma H, Mizukami H, Fukahori Y, Umeh ara T, Murase T, K obayashi M, Mori S, Nagai T, Fukunaga T, Yamaguchi S, Y oshiura K, Ikematsu K.	Metabolic autopsy wi th next generation s equencing in sudden unexpected death in infancy: Postmortem diagnosis of fatty ac id oxidation disorder s	Mol Genet Metab Repor ts		26-32	2015
Yamamoto T., Tana ka H., Emoto Y., U mehara T., Fukahori Y., Kuriu Y., Mato ba R., Ikematsu K	Carnitine palmitoyltr ansferase 2 gene pol ymorphism is a gene tic risk factor for su dden unexpected dea th in infancy	Brain Dev	36	479-483	2014

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
山本琢磨、梅原敬弘、深堀友希、村瀬壮彦、池松和哉	脂肪酸代謝異常症からみた乳幼児突然死症例の遺伝子解析	DNA多型	23	171-173	2015
深堀友希、梅原敬弘、山本琢磨、池松和哉	次世代シーケンサーを活用した乳幼児突然死症例の包括的な心筋イオンチャネル遺伝子解析	DNA多型	22	201-202	2014
山本琢磨、梅原敬弘、村瀬壮彦、深堀友希、池松和哉	乳幼児突然死：死因究明から発症前診断へ	長崎市医師会報	48	8-12	2014
市川光太郎	乳幼児突然死症候群	臨牀と研究	93	1467-1472	2016
市川光太郎	保育園における午睡環境と一般家庭における乳児睡眠環境について	日本SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌	14	15-33	2015
市川光太郎	家庭における乳児期睡眠環境の実態調査と母親の意識調査	家庭における乳児期睡眠環境の実態調査と母親の意識調査	13	356-365、	2014
Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Oohashi M, Ikenoue T.	Intrapartum fetal heart rate patterns preceding terminal bradycardia in infants (>34 weeks) with poor neurological outcome: A regional population-based study in Japan.	J Obstet Gynaecol Res.	41 (11)	1738-1743	2015

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
Yamashita R, Kodama Y, Sameshima H, Doi K, Michikata K, Kaneko M, Ikenoue T.	Trends in perinatal death and brain damage: A population-based study in southern Japan, 1998-2012.	Austin Pediatrics	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 SIDS Research Society	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, Nakura 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, Ogawa M, Nakamura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitoobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I	Intracellular fate of <i>Ureaplasma parvum</i> entrapped by host cellular autophagy	Microbiology Open		1-15	2017
Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M.	Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	7(1)	107-12	2014
Mitani Y, Ohta K, Ichida F, Nii M, Arakaki Y, Ushinohama H, Takahashi T, Ohashi H, Yodoya N, Fujii E, Ishikura K, Tateno S, Sato S, Suzuki T, Higaki T, Iwamoto M, Yoshinaga M, Nagashima M, Sumitomo N	Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools	Circ J	78(3)	701-7	2014
Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP.	A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1.	Neurology	82(12)	1058-64	2014
Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M.	Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia.	Pediatr Int.	57(4)	716-8	2015

<p><u>Yoshinaga M</u>, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y.</p>	<p>Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement.</p>	<p>Eur Heart J.</p>	<p>37</p>	<p>2490-7</p>	<p>2016</p>
<p>Hirabayashi M, <u>Yoshinaga M</u>, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M.</p>	<p>Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan.</p>	<p>Eur J Pediatr</p>	<p>175 (12)</p>	<p>1921-6</p>	<p>2016</p>