

令和5年度 こども家庭科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業))
子どもの死亡を検証し予防に活かす包括的体制を確立するための研究
分担研究報告書

予期せぬ乳幼児の突然死(SUDI)の診断環境改善に関する検討

研究分担者 小保内 俊雅 東京都立多摩北部医療センター小児科
研究協力者 小谷 泰一 三重大学大学院医学系研究科法医学科学分野
山本 琢磨 兵庫医科大学基礎医学系講座法医学
松永 綾子 聖マリアンナ医科大学小児科
沼口 敦 名古屋大学医学部附属病院救急・内科系集中治療部

研究要旨

SUDIの診断確定率向上のために診断環境の改善が必要との調査結果を踏まえ、主として診断に関わる全国85か所の法病理医を中心に、遺伝子検査や代謝異常検査など先進的検査実施環境に関するアンケートを実施した。回答は45名(52.9%)から回答を得た。遺伝子検査や代謝異常検査などを実施していますかの問いに、66.7%が実施していると回答した。一方、これら「特殊検査を集約して実施するシステムが必要だと思いますか」の問いには、42名(93.3%)が必要と答えた。各検査項目の利用希望やシステム利用に負担できる経費に関する質問結果から、検査設備の設置状況やマンパワー、さらに、負担可能な経費などに施設間格差が認められた。診断精度を改善し突然死の原因や発症機序を解明し予防法確立に寄与する、また診断の地域間格差を是正するためにも、国が主体となって検査システムを構築する必要が示唆された。

A. 研究目的

予期せぬ乳幼児の突然死(Sudden Unexpected Death in Infant:SUDI)は、1歳未満乳幼児の主要死亡原因の一つである。SUDIは診断ではなく、これにはSudden Infant Death Syndrome(SIDS:ICDコードR96)、窒息(ICDコードW75)および原因不明(ICDコードR96, R98, R99)が含まれる。これらの診断件数の推移を厚生労働省が公開している人口動態統計でみると、2005年にSIDSの定義が変更され診断には剖検が必須とされてから、原因不明の診断が増加し、SUDIの中で最多となっている¹。解剖率が低かった当初は、非剖検症例が原因不明と診断されていると考えられていたが、解剖率が改善しても原因不明が首位であることに変わりは

ない。原因不明が増加すると公衆衛生が不安定になる、病因の解明や予防法確立の妨げになる、そして、Child Death Review(CDR)の実施にも支障をきたす。そこで、主としてSUDIの診断に携わる法病理医を対象に、原因不明の診断が多くなる要因を明らかにするために2022年度

にアンケートを実施した。

アンケートの結果では、診断手引きのアップデートと診断環境の改善が指摘された。診断手引きは、日本小児突然死予防医学会が編纂しており、最新版は2006年に発刊された改訂第Ⅱ版である²。この調査結果を受けて、学会では改訂第三版の編纂作業に着手した。一方、診断環境で課題になるのが、近年明らかになっている遺伝子異常や代謝異常など、組織病理検査では診断が難しい疾患に関する検査体制である。このような最新の検査を実施するシステムやマンパワーなどが、診断に関わる全ての施設で整備されているわけではない。また、推定される検査実施件数からして各施設に検査体制を備えることは非合理的と考えられ、集約して検査を実施する体制の構築などを望む声が認められた。

今回の調査は、集約的検査システムを構築する意義と、もし検査システムが構築された場合の利用見込みを各施設が負担可能な経費面などを含んで調査を実施した。

なお本調査は、「こども家庭科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業))子どもの死亡を

検証し予防に活かす包括的制度を確立するための研究」によって研究費を支援されている。

B. 研究方法

全国の医科系大学法医学教室 82 施設に、東京、大阪、神戸の監察医施設を加えた計 85 施設を対象に、書面をもって協力を依頼した。アンケート実施に際し、こども家庭科学研究健やか次世代育成事業の一環で実施すること、回答には個人を特定する設問は設けないこと、さらに、結果は研究報告書に公開する旨を明示した。また、設問の前に調査に参加することへの承諾と、回答後に参加意思撤回を表明されても回答用紙を特定できないため排除が不可能であることを確認した。

今回の調査では遺伝子検査など高度な個人情報扱うことを想定しているが、検査体制を構築するに際して、これらの課題は解決されていると仮定したうえでの調査であることを断って設問に回答してもらった。設問は全 19 問で、2 問を除き選択式とした。回答は依頼状に同封した回答用紙を用いる方法と、依頼状に記した QR コードからアンケートサイトにアクセスして回答する方法を併用した。アンケートサイトは 3 月 11 日より 22 日まで回答を受け付けが、回答率が低かったため葉書を用いて、締め切りを 4 月 6 日まで延期した。なお、郵送による回答は 4 月 6 日消印有効とした。

本調査は東京都立多摩北部医療センター倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号 4-22)。

C. 研究結果

45 件 (52.9%) の回答を得た。全例、調査への参加に同意され、また、参加後の回答撤回が不可能なことを了承した。

回答者のプロフィールは、法医病理医が 41 名 (91.1%) であった。その他は、小児科医 3 名 (6.7%)、病理医が 1 名 (2.2%) であった。其々の専門に従事した期間は、20 年以上としたものが 30 名 (66.7%) で、15 年以上 20 年未満 5 名 (11.1%) 10 年以上 15 年未満 8 名 (17.8%) 5 年以上 10 年未満 1 名

(2.2%)、5 年未満 1 名 (2.2%) であった。SUDI の取り扱い経験数に関しては、50 件以上 14 名 (31.1%)、30 件以上 50 件未満 10 名

(22.2%)、20 件以上 30 件未満 8 (17.8%)、10 件以上 20 件未満 7 名 (15.6%)、10 件未満 6 名 (13.3%) であった。

「診断確定のために遺伝子検査や代謝検査、死亡時画像検査を実施していますか」の

問いには (図 1)、30 名 (66.7%) が実施していると答え、そのうちの 4 名 (16.7%) 常に実施しており、21 名 (70.0%) は症例を選んで実施していると答えた。また、4 名

(13.3%) が死亡時画像検査のみ実施しているとした。実施していないのは 16 名

(35.6%) で、そのうち 10 名 (66.7%) は実施したいができないと答えている。1 名

(6.7%) は実施するつもりはないとしている。

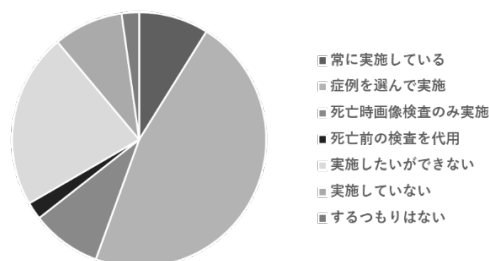


図 1. 診断確定のために遺伝子検査や代謝検査、死亡時画像検査を実施していますか

実施していないと回答された方に、複数回答を許可してその理由をきいたところ、「実施するシステムの不備」を 13 名 (86.7%) が挙げていた、それ以外には 8 名 (53.3%) が「検体提出先が不明」を、6 名 (40.0%) が「検査結果の評価が困難」を、「人手不足」と「費用が高額」を 5 名 (33.3%) が、「検体提出方法が煩雑」を 4 名 (26.7%) が、「結果が出るまでに時間がかかる」を 3 名 (20.0%) が選んでいた。

「診断確定精度向上のために、各種検査を実施するシステムの確立が必要だと思いますか」の問いには、42 名 (93.3%) が必要と答えた。必要ないと回答した 3 名 (6.7%) のうち 2 名は自施設で症例を選んで実施しており、1 名は結果の判断が困難であるため検査自体を実施していないと回答していた。

検査システムの設立が必要と答えた 42 名に、異なる 4 種類の検査項目を提示し利用希望に関して調査した (図 2)。「もし遺伝子検査システムが構築されたら利用したいですか」の問いには、38 名 (90.5%) が利用したい、3 名 (7.1%) がわからない、1 名

(2.4%) は回答がなかった。わからないとした 3 名のうち 2 名は症例を選んで検査を実施している。「先天代謝異常の検査システムが構築されたら利用したいですか」の質問に、39 名 (92.9%) が利用したいとし、1 名 (2.4%) がわからないと回答した。なお、2 名

(4.7%) は回答をしなかった。「病理検査のシステムが確立した場合利用しますか」の問いに、34 名 (81.0%) が利用したい、5 名

(11.9%) が利用しない、2 名 (4.7%) がわからないとし、1 名 (2.4%) が回答しなかった。病理検査に依頼したい項目を複数回答可能にして質問した。特殊検査を選んだのは 19 名 (55.9%)、免疫染色を選んだのは 26 名 (76.5%)、所見判読と評価を 28 名

(82.4%) が選択した。「死亡時画像検査読影システムを利用したいですか」の質問に、24 名 (57.1%) が利用したいとし、12 名 (28.6%) が利用しない、5 名 (11.9%) がわからないと回答した。また、「現在実施している死亡時画像検査を選択してください」の質問に、複数選択を許可した。19 名 (45.2%) が CT を、5 名 (11.9%) がレントゲンを、1 名 (2.9%) が MRI を、17 名 (40.4%) がいずれも実施していないとした。

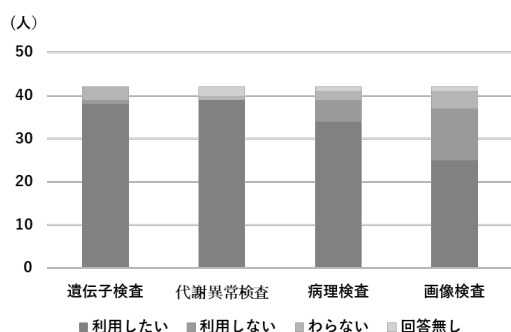


図 2. 各検査項目に対する利用希望

次いで、利用したいとした回答者に、負担可能な検査費用に関して質問をした。遺伝子検査と代謝異常検査に関しては、予め料金設定を提示して利用可能性を質問した (図 3)。

「遺伝子検査システムの利用料金を 10 万円と設定された場合に利用しますか」の問いに、16 名 (42.1%) が自施設の予算で利用するとしたが、11 名 (28.9%) は予算がないため利用できない、4 名 (10.5%) は予算があっても高額のため利用できないとした。残りの 7 名 (18.4%) の回答者は、警察との折衝によるとした。次いで代謝異常検査システムの利用料金を、「一検体あたり 25,000 円であった場合利用しますか」の問いには、21 名 (53.8%) が自施設の予算で利用するとした、7 名

(17.9%) は予算がないため利用できない、3 名 (7.7%) は高額なため利用できないとした。6 名 (15.4%) は警察との折衝によるとした。1 名 (2.6%) が必要時に検討するとしている。

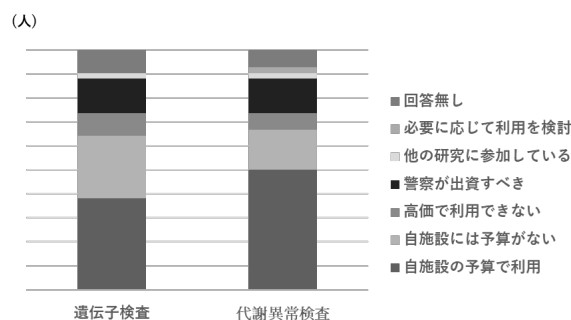


図 3. 遺伝子検査と代謝異常検査の利用可能性

病理検査システムと画像検査読影システムに関しては、妥当と思う利用料金を選択してもらった。病理検査システムに関しては、2 名 (5.9%) が 10 万円以上とし、5 名

(14.7%) が 5 から 10 万円とし、7 名 (20.6%) が 3 から 5 万円を、1 名 (2.9%) が 2 万円とし、8 名 (23.5%) が 1 から 3 万円とし、5 名 (14.7%) が 1 万円未満とした、なお、4 名 (11.8%) が払うことができない、2 名 (5.9%) が依頼内容によるとした。1 名 (2.9%) が警察との折衝とした。

次いで、読影に支出できる費用を聞いたところ、2 名 (8.3%) が 10 万円以上とし、3 万円以上 5 万円未満としたのは 2 名 (8.3%)

で、1 万円以上 3 万円未満としたのが 7 名 (58.3%)、1 万円未満としたのが 7 名 (58.3%)、3 名 (25.0%) が警察との折衝とし、3 名 (25.0%) が支出できないと回答した。1 名 (8.3%) がむかいとうであった。

「集約的診断システムの確立の必要性を認めない」とした回答した 3 名に、理由を自由記載で回答してもらった。「遺伝子や代謝検査は補助診断でしかないため、全例行うのは現実的ではない」、「現状では検査システムを運用し結果判読できる人材が不足していると思われる」「必要性を感じない」との記載が見られた。

また、システム構築に対する自由意見を記載の意見を以下にまとめる。複数の回答があったのは、持続可能なシステムにするため、経費負担の地域格差を是正するためなどから、国がこのようなシステムを構築することが重要との意見が複数みられた。また、司法解剖が警察の予算によって実施されており、検査内容など警察の意向が強く反映される。この点も改善する必要がある。また、検査結果をだれがどのように遺族に告知するかが課題であるとの指摘も見られた。

D. 考察

予期せぬ乳幼児の突然死 (SUDI) の診断確定率上昇を実現するために、診断環境の改善

が必要との意見が診断に関わる法病理医から提示された。SUDI の診断は、剖検、死亡状況調査そして家族歴を含む病歴調査を総合して判断される。しかし、これらの死後検査を実施しても、合理的に死亡原因を説明できる所見が認められない場合は SIDS と診断すると定義されている³。しかし、不整脈や代謝異常症など病理組織学的に顕著な異常所見が確認困難な疾患が SUDI の原因となることが知られている⁴。これら内因性疾患を鑑別するためには、遺伝子検査や代謝異常検査の実施が不可欠である^{5, 6}。しかし、これらの検査を容易に診断施設内で実施することが困難な状況があると思われる。それらの実情を知るために、今回の調査を実施した。回答は全国の 85 の、SUDI 診断に関わる施設のうち、半数以上の 45 施設から回答を得た。回答者のプロフィールは、15 年以上死因究明に関わっている医師が 77% で、また、20 例以上の取り扱い経験を持つ医師が 70% であった。以上から、回答は十分な経験に基づいてなされ、信頼度は高いと考えている。

遺伝子検査や代謝異常検査、死亡時画像検査などをしていますかの質問に、70.0% で何らかの検査を実施していると答えた。特に死亡時画像検査のみを実施していると回答した者を除いた場合でも、回答者全体の 55.6% が遺伝子検査などを実施しており、回答者の半数以上で先進的な検査を実施していることが分かった。一方、実施していない理由を聞いたところ、86.7% が実施するシステムが備わっていないとした。この結果から、近年開発された技術を用いて実施する検査システムの整備状況は施設間格差が歴然としていることが分かった。

次に「これらの検査を実施する施設の設立が必要だと思いますか」の問いに、必要がないと答えた 3 名のうち、1 名が検査自体の必要性を認めていない、残りの 2 名は症例を選んで実施していると回答しており、既に検査できるためシステムの利用は必要ないと回答したと思われる。一方、死亡時画像検査以外の検査を実施していると答えた施設の 92.3% がシステムの確立を希望しており、実施可能施設においても十分に検査が実施できる状況ではないことが示唆された。

「各種検査システムが確立した場合に利用したいですか」の問いに、「わからない」もしくは「利用しない」としたのが代謝異常検査で最も少なく 1 名で、次いで遺伝子検査の 3 名、病理検査は 7 名、画像検査は 16 名と最も多かった。回答者のほとんどが大学の法医学教室であることから、病理検査や画像検査は

すでに十分な設備が整っていること、さらに、コンサルトが可能な専門家も存在しているためと思われた。一方、代謝検査や遺伝子検査では利用希望が高率に認められており、先進的検査体制の整備が大学といえども十分ではない、もしくは結果を判定ができる専門家が十分にいないわけではないことが示唆された。

次いで、利用に掛かる金銭的負担に関する質問をしたところ、回答は遺伝子検査と代謝検査では多少の変動は認めたが、回答は大きく 3 群に分類された。第一は、自施設が持っている予算で経費を負担するというもの。第二は予算を持っていないため、もしくは高額なため利用はできないとするもの。第三は、司法解剖は警察との契約で予算が決まっており、これらの経費に関して警察が負担すべきとの回答であった。経費に関しても明らかに施設間格差が認められた。また、日本の司法解剖の実施件数が都道府県により大きな差が認められていた。地域ごとの死後検査に関する意識の相違が主たる要因と考えられたが、警察費の格差も少なからず影響していることが報告されている⁷。SUDI 診断精度に地域格差が生じることを是正するためには、国が主体となって死因究明体制を構築する必要性が示唆された。

突然死に遭遇した場合、まず外因死の除外が第一に行われる。その為には、死亡状況調査と剖検が必須である。そしてこれにより合理的に死因を説明可能な所見が確認された場合は、必ずしも遺伝子検査などを実施する必要はない。従って、これらの検査は必ずしも全例に実施するものではないが、これら基本的な方法で死因が究明されえなかった場合は、病態の解明や予防法の確立に資するためにも更なる検査が必要である。しかしながら、警察が主体となって実施する司法解剖では、事件や事故など外因の関与を確認することに主眼が置かれ、内因性疾患に関しては十分な対応がなされていないと考えられる。診断は必ずしも医学的及び社会的利益のために存在するわけではない。亡くなられた個人及びそのご遺族にとっても、死因を明らかにすることは不可欠である。原因不詳と診断された場合、死を取り巻く様々な疑問や後悔、さらに自責の念から遺族は解放されず死の受容が進まない現実がある⁸。また、遺伝性疾患が明確になれば、遺族の健康維持にも重要な情報となりえる。さらに、原因不明を減らす努力が突然死の原因や発症機序を解明し、予防法確立に寄与する結果となる。これら有形無形の効果を失わないためにも、死因究明シス

テムの構築が望まれる。

E. 結論

SUDI の診断確定率を改善するために、遺伝子検査・代謝異常検査・病理検査や画像検査を実施する必要性を、診断に携わる医師が認識している。そして、それら検査を実施するための診断システムや実施のための負担可能な経費などにおいて、診断施設間の格差が歴然としていることが明らかになった。SUDI の発生数やそれらのうち検査が必要となる症例数を考えると、集約的に検体を集めて検査を実施するシステムの設立が有効で効率的と考えられる。診断の地域格差を是正するためにも、国が主導してシステムを設置し運用することが望ましいことが示唆された。

F. 参考文献

1. 小保内俊雅, 五島弘樹, 仁志田博司. 我が国における乳幼児突然死症候群発生率の変遷. 日児誌 2017 ; 121 : 1344-1348
2. 山中雅弘, 中川聡, 小保内俊雅, 他. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の手引き 改訂第 2 班. J. Jap. SIDS Res. Suc 2006 ; 2 : 73-97
3. SIDS ガイドライン . 厚生労働省 Hp . <https://www.mhlw.go.jp/index.html>
4. 松永(藤浪)綾子, 倉信奈緒美, 山本琢磨, 他. 乳幼児突然死における原因検索ネットワークの構築～遺伝性疾患を見逃さないために～ J. Jap. SIDS Res. Suc 2018; 18: 34-38

5. Jacqueline N, Maria R, Giancarlo R, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. Eur J Hum Genet. 2017;25:404-409
6. Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, et al. Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy : the importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. Mol Genetic Metab. 2011;102: 399-406
7. 小保内俊雅, 伊藤雅之, 市川光太郎, 仁志田博司. 乳幼児突然死の死後検査をめぐる課題. 日児誌 2019 ; 123(6) : 1041-1047
8. 小保内俊雅, 仁志田博司. 予期せぬ突然死 (SUDI) 診断における剖検に対する遺族の意識. JJ Soci Emer Ped 2022; 21(1): 22-28

G. 健康危機情報

(特記すべきことなし)

H. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

J. 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