

乳幼児突然死症候群に関する内外の研究の概要

(一第1回報告書以後一)

総合班 坂上 正道

King county における報告によれば、死因分類795-0 SIDS の剖検率は圧倒的に高率で99%に達するという。これは SIDS に対する認識の高まったことと、またその登録、両親への対応、事後処理などが一つのシステムとして行れるようになった結果であるといわれている。このことが、更にいわゆる除外診断ともいえる SIDS の科学的分析を進ませしめ、かつ社会小児科学的な対応を良くしている(表1)。

表 1

Major components of infant mortality, King County, WA, 1969-1977: Composition, number of deaths, and autopsy percentage

Infant mortality components and ICDA* nos.	No. of deaths	Autopsy %
Hyaline membrane disease: 776.1	77	82
Respiratory distress syndrome: 776.2	308	78
Asphyxia of the newborn: 776.9	178	53
Immaturity: 777.0	141	40
Birth injury: 764.0-772.9, 776.0	239	60
Congenital malformation: 740.0-759.9	359	80
Infection: 000.0-136.9, 320.0-324.9, 460.0-517.9	142	87
* Sudden infant death syndrome: 795.0	322	99
All other: All rubrics except those above	232	75
All components	1998	75

* *International Classification of Diseases, Adapted for Use in the United States (Eighth Revision).*

文献417による

また、この資料によればさまざまな疾患の中にあつて SIDS は従来の統計と同じように5~6週に、その85%が死亡するという特長を示している(表2)。

表 2

Major components of infant mortality, King County, WA, 1969-1977: Age distribution percentages

Infant mortality component	Attained age at death				
	Week 1		Weeks 2-4	Weeks 5-26	Weeks 27-51
	0 days	1-6 days			
	%	%	%	%	%
Hyaline membrane disease	25	66	9	0	0
Respiratory distress syndrome	22	62	15	0	1
Asphyxia of the newborn	59	34	4	2	1
Immaturity	74	24	2	0	0
Birth injury	48	44	7	1	0
Congenital malformation	22	28	20	21	9
Infection	5	27	25	30	13
Sudden infant death syndrome	0	0	7	85	7
All other	26	22	12	25	15
All components	28	32	12	23	5

文献417による

従って、第1図のように1年未満の乳児の死亡率の71年末の著明な低下が主として0～6日、すなわち新生児死亡年の低下の貢献によることと対照的にSIDSの死亡率は終始一定している。このことは7日～364日令の乳児の死亡率の平坦なことと平行していて興味深い。

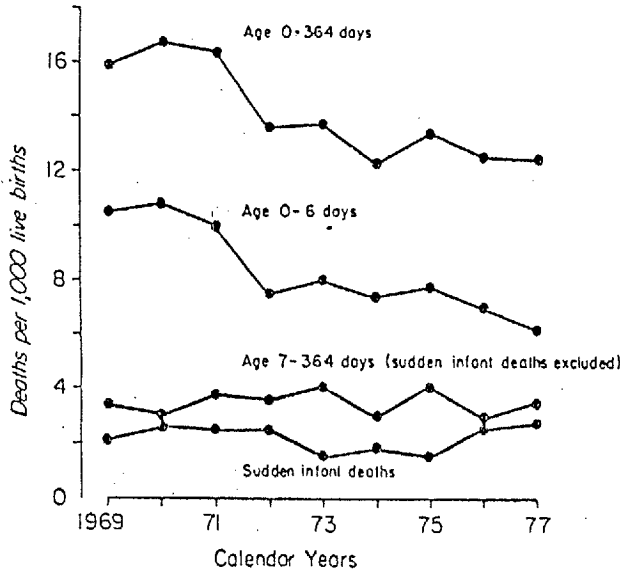


図1 Infant mortality, King County, Washington. 文献417による

また、SIDSのため小児を失った母親の心理的な影響は、①なお手元に小供をもっている場合と外に子供をもたない場合、②SIDSによる死亡からの時間が関係が深いことが調査の結果、明らかとなっている。これと表裏一体をなすこととして、次の子供が与えられることが母親の悩み解消の大きな要素として相関することを示している(表3)。

表3 DEMOGRAPHIC DATA: MEAN VALUES

VARIABLE	GROUP ^a			F
	RECENT SIDS LOSS	DISTANT SIDS LOSS	NO CHILD LOSS	
Socioeconomic status ^b	3.27	2.47	2.80	1.78
Age of mother	29.00	31.53	28.87	1.94
Importance of religion ^c	1.93	2.20	1.60	1.27
Intact nuclear family ^d	1.40	1.13	1.13	1.65
Miscarriages ^d	1.73	1.73	1.80	.11
Number of living children	1.27	2.13	2.13	3.90*
				t
Pre-SIDS loss children ^d	1.20	1.33		.81
Age of deceased (months)	2.93	3.93		1.29
Months since death	7.47	52.33		11.52**
Post SIDS loss children ^d	2.00	1.20		-7.48**

^a N=15 for each group. ^b range 1-5; 1=high, 5=low. ^c range 1-4; 1=high, 4=low. ^d range 1-2; 1=present; 2=absent.
* p<.05; ** p<.001

文献429による

SIDS の危険因子としては、表 4 に示す成績があるが、従来のものと比し、特別に強調すべき因子はなく、更に従来の分娩時母親の年齢、周産期の医学的管理、出生時体重との関係などが強調されている。

表 4 Factors differing significantly between 99 SIDS and 47 314 control births

文献524による

Factor	Cases	Controls	Incidence per 1000	RR	Score	Significance level
SMOKING HABITS OF MOTHER						
None/ex-smoker	32	27 031	1.18	0.57	-2	0.001
Under 20 a day	39	14 970	2.60	1.24	+1	
20 or more a day	25	4 421	5.62	2.69	+4	
AGE OF MOTHER AT BIRTH						
Under 18	12	1 881	6.33	3.04	+5	0.001
18 to 24	62	21 302	2.90	1.39	+1	
25 or over	24	23 927	1.04	0.50	-3	
AREA OF RESIDENCE						
Good	1	4 060	0.25	0.12	-9	0.001
Medium	35	25 357	1.38	0.66	-2	
Poor	63	17 897	3.51	1.68	+2	
SOCIAL CLASS						
I or II	2	7 070	0.28	0.14	-9	0.001
III or IV	64	30 654	2.08	1.00	0	
V	18	4 741	3.78	1.81	+3	
ANTENATAL CLINIC ATTENDANCES						
Under 3	11	1 726	6.34	3.04	+5	0.001
3 or 4	13	3 837	3.38	1.62	+2	
5 to 14	68	34 031	1.99	0.96	0	
15 or more	5	6 835	0.73	0.35	-5	
2nd STAGE OF LABOUR (MINS)						
Under 15	47	16 660	2.81	1.35	+1	0.025
15 to 19	30	13 049	2.29	1.10	0	
30 to 39	13	9 854	1.32	0.63	-2	
60+	3	4 235	0.71	0.34	-5	
EMPLOYMENT OF MOTHER						
None	81	30 645	2.63	1.26	+1	0.05
Non-sedentary ending before 20 wks	11	8 233	1.33	0.64	-2	
Sedentary ending before 20 wks						
Non sedentary continuing after 20 wks	5	7 262	0.69	0.33	-5	
Sedentary continuing after 20 wks						
COMPLICATIONS OF PREGNANCY						
Present	32	7 169	4.44	2.13	+3	0.001
Absent	66	39 311	1.68	0.80	-1	
MATERNAL BIRTH INJURY						
None	58	20 665	2.80	1.34	+1	0.01
Epistiotomy	31	18 075	1.71	0.82	-1	
More serious injury	10	8 320	1.20	0.57	-2	
INFANT FEEDING						
Wholly or partly breast-fed	16	14 223	1.12	0.54	-3	0.005
Lactation suppressed or not tried	72	27 574	2.60	1.25	+1	
PREVIOUS DELIVERIES						
None	26	17 655	1.47	0.70	-2	0.05
One	31	14 461	2.14	1.02	0	
Two or more	42	14 998	2.79	1.34	+1	
SEASON OF BIRTH						
August to January	62	23 002	2.69	1.29	+1	0.01
February to July	37	24 312	1.52	0.73	-1	
GESTATION AT BOOKING						
Under 20 weeks	67	28 740	1.73	0.83	-1	0.001
20 weeks or over	30	8 043	3.72	1.78	+3	
SEX OF INFANT						
Male	63	24 114	2.61	1.25	+1	0.02
Female	36	23 199	1.55	0.74	-1	
ADMISSION TO SCBU						
No	79	43 392	1.82	0.87	-1	0.001
Yes	20	3 922	5.07	2.43	+4	
MODE OF DELIVERY						
Spontaneous	90	37 845	2.37	1.14	+1	0.01
Forceps, breech or caesarean section	9	9 469	0.95	0.45	-3	
BIRTHWEIGHT						
Under 2500g	15	3 108	4.80	2.30	+4	0.005
2500g or more	83	44 164	1.88	0.90	0	
MULTIPLICITY						
Singleton	90	46 371	1.94	0.93	0	0.001
Multiple	9	943	9.45	4.53	+7	
EMPLOYMENT OF PARTNER						
Employed	89	44 912	1.98	0.95	0	0.05
Unemployed	6	1 090	5.47	2.62	+4	

また、最近とみに関心を集めつつある Reye 症候群との関連を述べる記載もみられるようになり、表 5 では SIDS の兄弟例に Reye 症候群のあったこと、また表 6 では 1974 年の突然死例は肝の脂肪変性が著明であったことを述べ、これはウィールス感染と関係のあることを示唆していると述べている。

表 5
Reye's syndrome in siblings?

	Propositus	Brother
Died	June 1980	December 1977
Age at death	5 months	5 months
Cough and cold	14 days +	21 days
Alerting signs	Found limp	Very listless
Emergency	Vomiting	'Fit'
Death	'Cot Death' in hospital	Dead on admission
Liver	Microscopic severe fatty change	Pale and fatty
Lungs	Tracheitis only	Patchy bronchopneumonia

文献549による

表 6
Two cases of fatty liver in infancy

	Propositus	1974 case
Sex, Age	F, 5/12	M, 5/12
History	2 or more weeks cough. Vomited and collapsed. Died in hospital after about 16 hours.	3 weeks cough and cold. Vomited and collapsed. Died in hospital about 2 hours after admission.
Feeding	Breast	Bottle
Convulsions	None	Hypoxic
Siblings affected	Probable	None known
Habitat	Rural	Urban

文献549による

ついで、表 7 は否定的資料ではあるが、やはり最近の話題である微量金属との関連を述べている。研究の主題が SIDS に関し微細になってきていることを物語っていることを示している。

新しい方向の研究とともに SIDS の危険因子という不断の主題追求も行われており、出生時体重や母親の年齢との関係が整理されている。しかし、時に 19 才以下、またこの資料では 29 才以下に有意の差、しかも同胞数とも関連しているなど、やはりまちまちである (表 8、表 9)。同様なことは分娩時間の分析にもみられ、表 10 では分娩時間が長いことと同様に短いことにも有意差をみとめている。

表7

Trace elements in infant tissue ($\mu\text{g/g}$ dry wt)

Tissue	No.	As	Br	Co	Cu	Fe	Hg	Mg	Mn	Se	Zn
Brain	6	0.0038	23 ^H	0.09	12 ^L	90	0.13 ^L	870	1.5	1.2	74 ^H
Heart	9	0.0072	26 ^H	0.51	13	250	0.12	800	1.4	1.2	110 ^H
Kidney	9	0.0094 ^L	28	0.42	11	370	0.12	650	2.7	1.9 ^L	110 ^H
Liver	9	0.010 ^L	23 ^H	0.25	20 ^C	1500	0.46 ^H	550	5.4	2.2	500 ^H
Lung	9	0.007 ^L	40 ^H	0.25	8.6	610 ^L	0.76 ^H	530	0.97	1.4	110 ^H
Spleen	8	0.005	33 ^H	0.19	6.3	1000	0.10 ^H	660	0.93	1.3	100 ^H

H Significantly higher than adults.
L Significantly lower than adults.

文献424による

表8

Live Birthweights (n=273)

	Number of Infants					Total
	<2600 g	2600 g to 2800 g	2800 g to 3000 g	3200 g to 3600 g	>3600 g	
SIDS ..	29	35	28	14	6	112
PN ..	3	9	9	9	~	30
Controls ..	17	42	31	27	14	131
Total ..	49	86	68	50	20	273

 χ^2 significance: $P < 0.05$.

PN:Pnenmonia

文献423による

表9

Age and Parity of Mothers (n=164)

Parity	Number of Infants															Total		
	15 to 19 Years			20 to 24 Years			25 to 29 Years			30 to 34 Years			35 to 39 Years			SIDS	PN	C
	SIDS	PN	C	SIDS	PN	C	SIDS	PN	C	SIDS	PN	C	SIDS	PN	C	SIDS	PN	C
1.. ..	16	4	22	14	4	25	5	3	8	1	—	3	—	1	1	36	12	59
2.. ..	7	4	5*	29	5	17	10	4	23	—	—	7	—	—	3	46	13	55
3.. ..	3	—	—*	12	3	8*	9	1	15	3	—	2	—	—	2	27	4	27
4.. ..	—	—	—	5	1	3*	5	1	3*	1	—	6	—	—	2	11	2	14
5.. ..	—	—	—	3	—	—*	2	1	—*	4	1	3	—	—	—	9	2	3
6.. ..	—	—	—	—	—	—	2	—	—*	—	—	—	—	—	2	2	—	2
7.. ..	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	2
8.. ..	—	—	—	—	—	—	—	—	1*	—	—	—	—	—	—	—	—	1
9.. ..	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
Total ..	26	8	27	63	13	53	33	10	50	9	1	22	—	1	12	131	33	164

* Starred parity cells (see text): Total=39 SIDS, 10 PN, 20 controls. Poisson significance, SIDS+PN— $P < 0.05$.
For maternal ages 14-24 years, 25-29 years, 30-40 years—SIDS+PN: $\chi^2=17.0$, $df=2$, $P < 0.001$; SIDS only: $\chi^2=15.0$, $df=2$, $P < 0.001$.

文献423による

表10

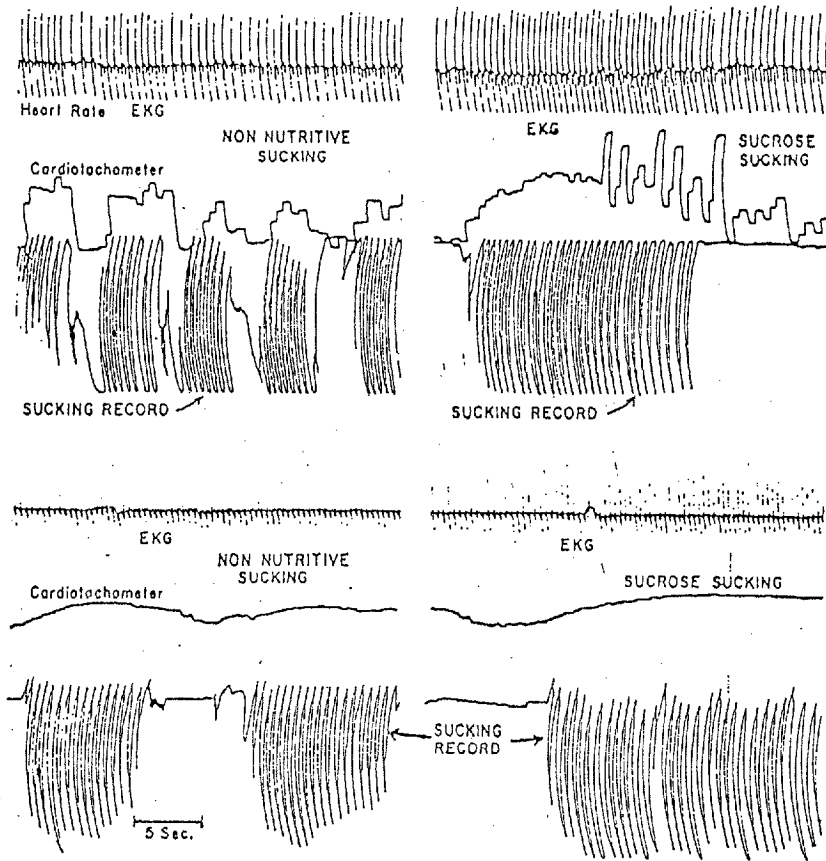
Duration of Labour (n=154)

	Number of Infants				Total
	0 to 5 Hours	6 to 11 Hours	12 to 19 Hours	20+ Hours	
SIDS..	71	37	7	8	123
PN ..	18	7	5	1	31
Controls	64	62	26	2	154

 χ^2 significance: $P=0.003$.

文献423による

また、さまざまな研究が微細にわたっていることとあわせ、心刺激伝達系の分析もきわめて細部にわたってきている。図2は39日令で示した糖水吸啜時の Sinus tachycardia また premature atrial beat の存在を示す例であり、この例は4ヵ月で SIDS にて死亡したといわれる。剖検の結果、左房と左心室後壁との AV connection に AV node の bypass が発見されたという。



! Polygraphic tracings of baby R. L. at age two days during non-nutritive and nutritive (sucrose) sucking in upper panels; one-day-old normal infant control in lower panels. Note increased heart rate and beat-to-beat variation during sucrose sucking in baby R. L.

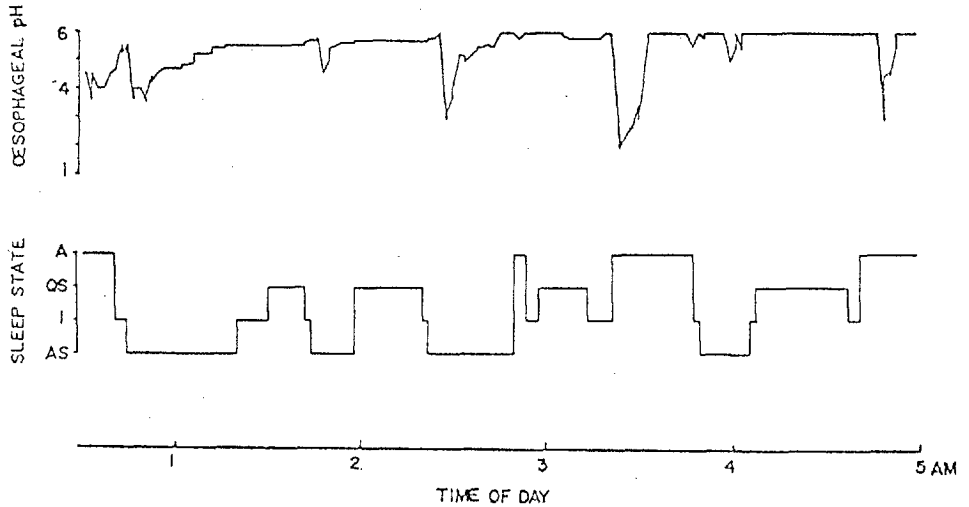
図2

文献441による

また、従来から強調されていたものであったが Gastroesophageal reflux が迷走神経を介し、無呼吸発作を誘発するという研究成果は多くみられ、図3の如くこれが睡眠、ことに active sleep との関係において強調されるものもある。

睡眠との関係は、今後とも研究が一層進展するものと予測されるが、図4・図5で示したものは heart rate variability SIDS 児では1週以前の quiet sleep 中に variability が近

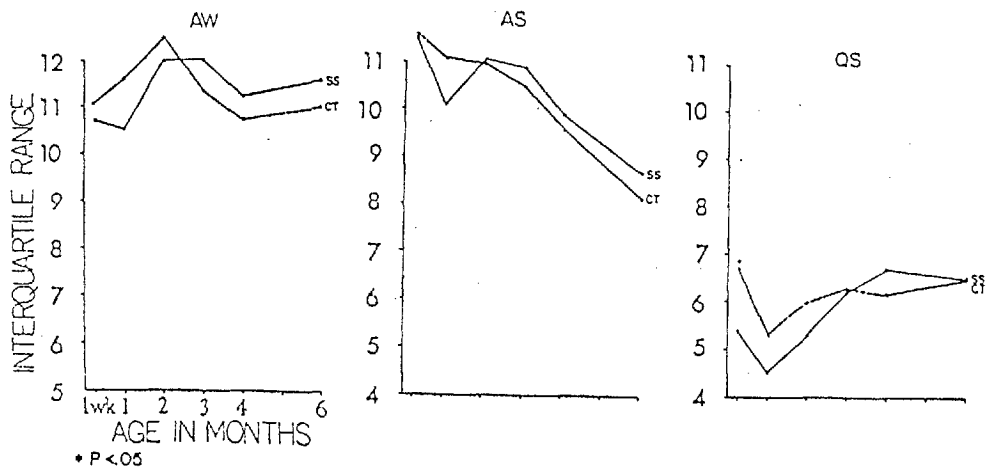
い、すなわち中枢のresponseが悪いということを示し、heart rateはSIDS児では、6カ月をこすと高いということを示している。すなわち quiet sleep 或は active sleep との関係において、自律神経を介する機序に差のあることをもってSIDSの予知の可能性を探ろうとしていると考えられる。



Typical computer-graphics analysis summarizing 5 hr of night polygraphic recording in one infant. The thickened lines highlight significant decreases in esophageal pH, indicating gastro-esophageal reflux: two occurred in active sleep and two in wakefulness. A, awake; QS, quiet sleep; I, indeterminate sleep; AS, active sleep.

文献448による

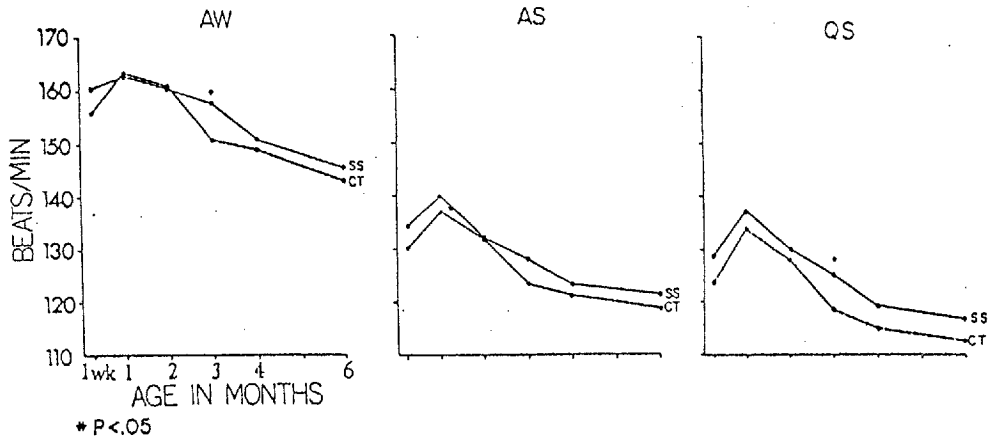
図3



Heart rate variability for SS and CT infants over the first 6 months of life during sleep and waking states. Note the lower variability for SS during QS in the first week of life. Note also that the scales on the vertical axes differ.

文献523による

図4

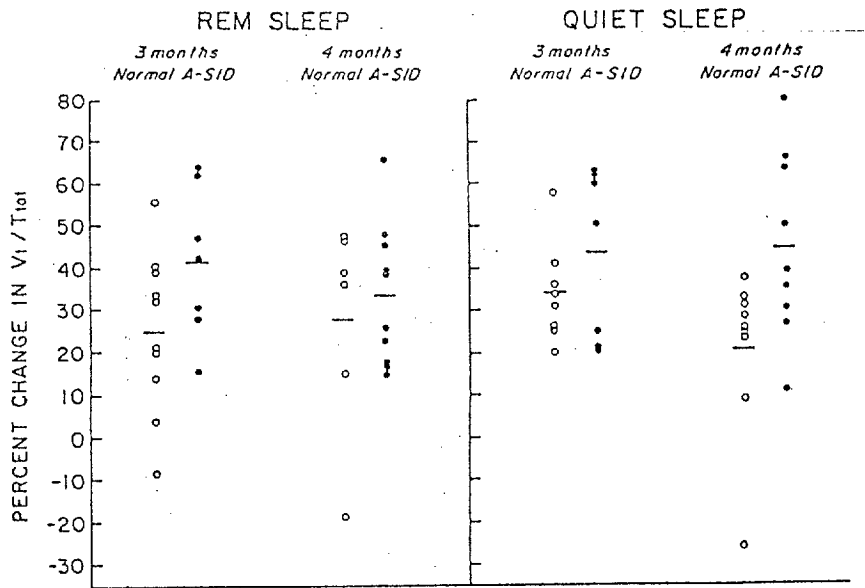


Heart rate (beats/min) over the first 6 months of life for control infants (CT) and infants at risk for SIDS (SS) during AW, AS, and QS states. Note the rise in rate at 1 month for all states. Note also the overall increased rate for SS during QS, and at 3 months in AW.

文献523による

図 5

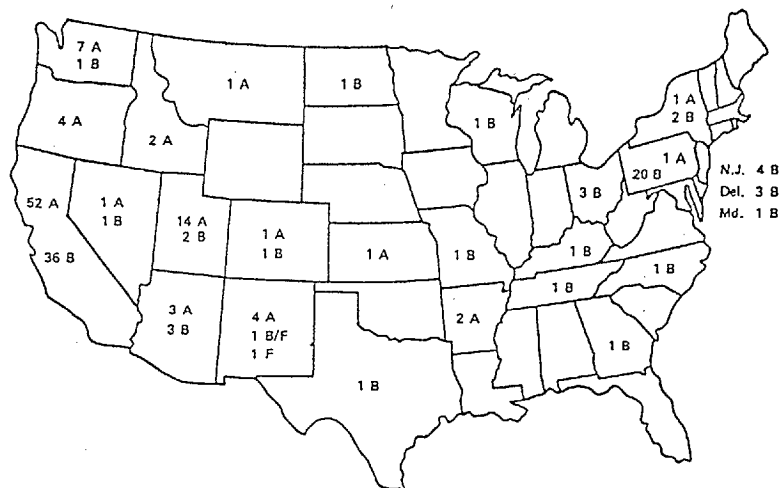
その他、呼吸機能をめぐる問題も睡眠を介在させる分析が進んでいる。図6は SIDS の high Riskにあるものが3ヵ月では REM Sleep (active sleep) 中に、4ヵ月では quiet sleep 中に 2% CO₂ 負荷後の V_t/T_{tot} (V_t: resting tidal volume, T_{tot}: respiratory cycle time) に差のあることを示している。この研究もまた呼吸機能から SIDS 予知の可能性を知ろうとしたものといえる。



Scatter diagram showing the percentage change in V_t/T_{tot} with 2% CO₂ in both REM and quiet sleep for normal and aborted SIDS infants at 3 and 4 months of age. Greater increase in V_t/T_{tot} in aborted SIDS infants. Significantly different means are found at 3 months in REM and 4 months in quiet sleep.

図 6

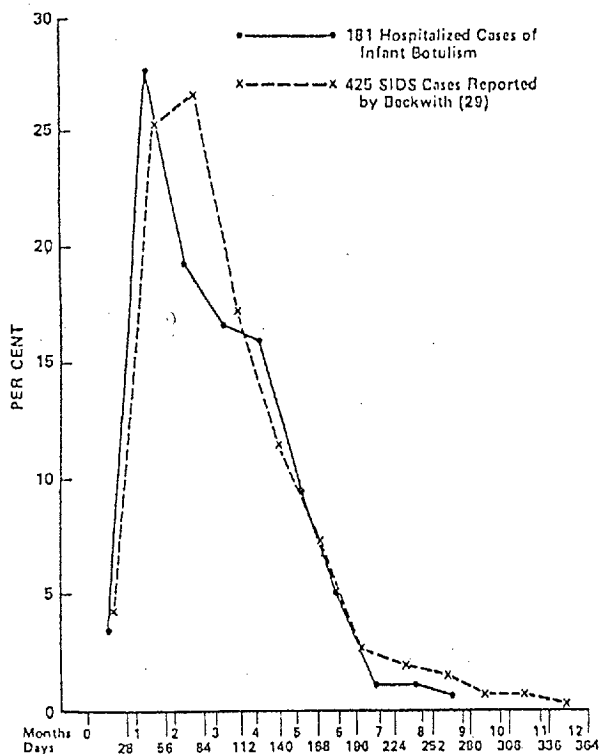
感染との関係についても更に研究がつけられ、この1～2年間に有益と思われる資料としては、図7に示すようにアメリカ合衆国における消型ボツリヌス症の依然としてつづく存在と、図8に示すようにボツリヌス症発生年と SIDS 発生年との殆ど一致した好発時期を示すものがあげられる。



Hospitalized cases of infant botulism in the United States, 1976-1980, by state and toxin type (A, B or F) of illness.

図7

文献505による



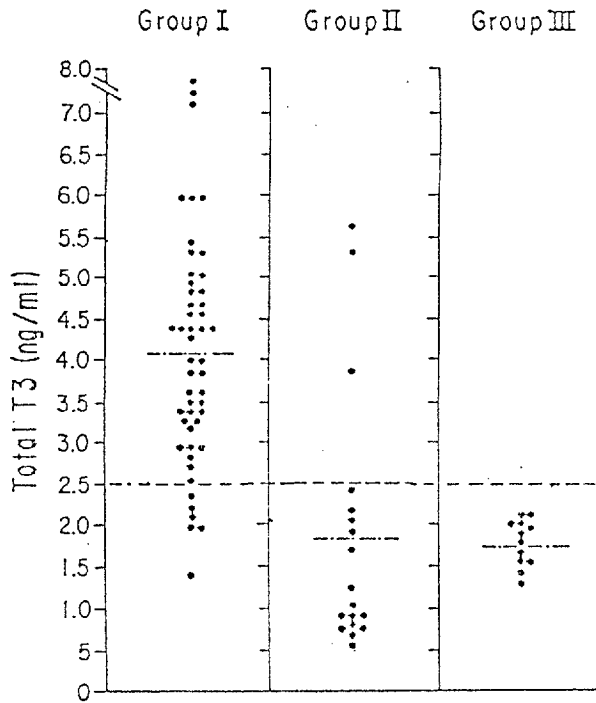
Age distribution of all hospitalized cases of infant botulism in the United States, 1976-1980, compared to typical age distribution of sudden infant death syndrome (SIDS). In Beckwith's series of SIDS cases age was reported in monthly intervals (29).

図8

文献505による

その他、文献 453 によれば腸管上皮細胞内に電顕像上アデノウィールスを証明した 3 ½ カ月の SIDS 児の報告があり、これはウィールスを直接証明した最初の例といわれる。

その他、図 9 に示すものは SIDS 児の T_3 の高値を示す報告であるが、これに関しては letter to Editor で死後変化ではないかとの疑問もよせられている。



Tri-iodothyronine (T_3) in SIDS and in non-SIDS control populations. The interrupted line depicts the upper limit of established euthyroid range. Each value represents the average of duplicate determinations for each individual infant. The mean for each group is represented by dotted lines. Group I = SIDS victims, Group II = autopsy controls, and Group III = age-matched living controls.

図 9

文献505による

最近の新生児医学の研究とあわせ、BPD (broncho-pulmonary dysplasia) との関係が分析された資料がある。表11・表12は BPD をもつ小児における SIDS の高年なことと共に、その症例の分析を行っている。

また、服用薬剤との関連の分析も進められており、表13に示す資料は Phenothiazine との関連を有意に認めるといふ報告である。しかし、薬剤との関係はその後追試はなく、結論も軽々に述べることは出来ないと考えらるべきであろう。

肺の滑面活性作用との関係も、当然分析さるべき研究主題であったと考えられていたが 17表に示す如く SIDS 児では、30週令を中心にした16例において hyaline membrane disease (HMD) に一致する程の Surfactant の低値がみとめられている(図10・図11)。

表11 Infant Population*

	Study Group (Infants With BPD)	Control Group (Infants Weighing <1,000 gm Without BPD)
No. of infants	53	65
Av weight and range (gm)	1,029 (680-1,780)	917 (710-995)
Gestational age (wk)	28	28
Low socioeconomic status	19 (36%)	24 (38%)
Multiple birth	5 (9%)	4 (6%)
Significant apnea	26 (49%)	33 (52%)
Low Apgar score	16 (30%)	23 (36%)
SIDS in boys	4/29 (14%)	0/31 (0%)
SIDS in girls	2/24 (8%)	1/34 (3%)
Total SIDS	6/53 (11%)	1/65 (1.5%)

* Abbreviations used are: BPD, bronchopulmonary dysplasia; SIDS, sudden infant death syndrome.

文献515による

表12 Clinical Characteristics of Infants With SIDS*

Infant	Birth Weight (gm)	Gestation (wk)	Sex	Maternal Age (yr)/Parity	Postnatal Age at Death (wk)	Month of Death
BPD (N = 6)						
1	920	28	F	20/1	30	March
2	920	27	F	17/1	26	December
3	1,130	30	M	19/1	16	February
4	900	27	M	29/9	18	September
5	1,600	32	M	36/5	24	May
6	1,125	30	M	20/1	20	December
<1,000 gm birth weight (N = 1)						
7	870	29	F	22/1	18	December

文献515による

表13

Characteristics of Three Groups of Infants*

	Victims of SIDS (n = 52)	Near Miss Infants (n = 36)	Control Subjects (n = 175)	P
Age (wk)				
Mean \pm SEM	11.4 \pm 1.1	10.9 \pm 0.9	11.2 \pm 1.2	NS
Range	2-32	3-28	3-36	
Age, With URI	12.0 \pm 0.5	12.9 \pm 1.7	...	NS
Without URI	11.7 \pm 1.9	9.9 \pm 1.3	...	
Sex				
M	34 (65)	21 (58)	109 (62)	NS
F	18 (35)	15 (42)	66 (38)	
Season of admission				
April-September	17 (33)	17 (47)	60 (34)	NS
October-March	35 (67)	19 (53)	115 (66)	
Nasopharyngitis	17 (33)	14 (39)	49 (28)	NS
* Phenothiazines	12 (23)† (71)‡	8 (22)† (57)‡	4 (2)† (5)‡	—§ —§
Other treatments				
Antipyretics	3	3	7	
Antibiotics	4	3	10	
Nose drops with				
Antibiotics	6	5	12	
Vasoconstrictive agents	2	2	6	
Physiologic serum	5	5	13	
Various	5	5	9	

* Values in parentheses are percent of total cases in each group. Abbreviation used is: URI, upper respiratory tract infection.

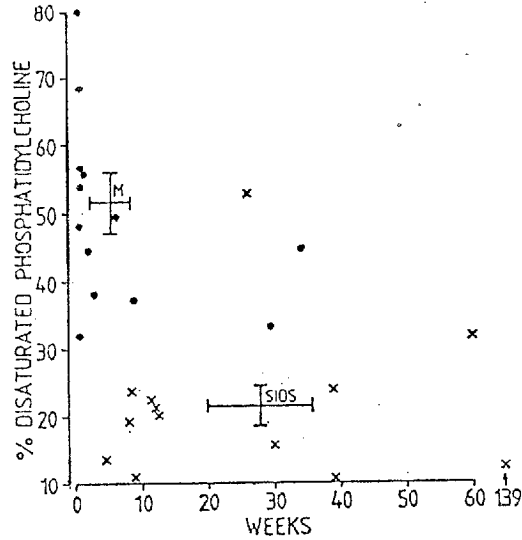
† Total number of cases in each group. $\chi^2 = 42.615$.

‡ Number of patients with nasopharyngitis in each group. $\chi^2 = 82.162$

§ $P < .001$.

文献535による

図10

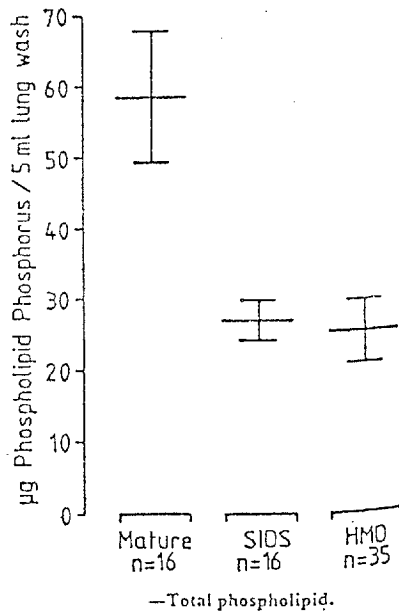


The disaturated proportion of total phosphatidylcholine is shown against postnatal age for mature babies (●) and SIDS (x) babies.

Mean±SEM are shown for both variables. There is no significant correlation for each group with age. Mature $r=0.4$, $p=NS$; SIDS $r=0.09$, $p=NS$.

文献537による

図11

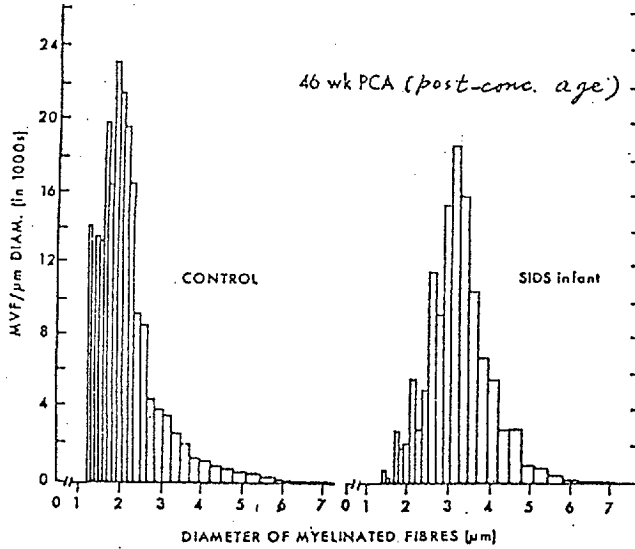


文献537による

—Total phospholipid.

迷走神経をめぐる解剖学的分析も、更に微細に入り迷走神経の中にあつて irritant receptor の機能を果す small myelinated fiber が対照に比し SIDS 児では少ないこと、すなわち、刺激に対する response の悪い原因を解剖学的にもっているのではないかということを示している(図12)。

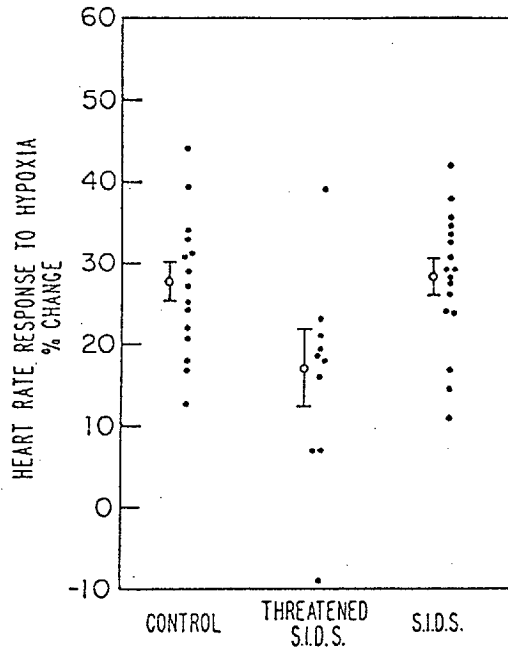
図12



Histograms of distribution of MVF as a function of diameter in a typical SIDS infant and in an age-matched control.

文献421による

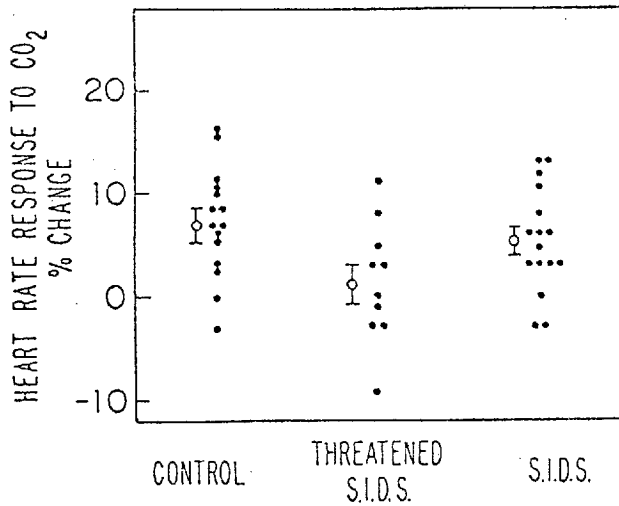
SIDS と threatened SIDS との間には、病因論的に差があるのではないかとの考え方がその両親における CO₂ に対する心搏数の変化の差からみている資料がある(図13・14)。



Heart rate responses to hypoxia. Responses measured as the % increase in rate observed during hypoxia. Decreased heart rate response in parents of threatened SIDS infants is significantly less than controls ($P < .025$). Initial heart rates for three groups (mean \pm SEM): controls 74 ± 2.7 , threatened SIDS 79 ± 2.6 , SIDS 72 ± 3.2 .

図13

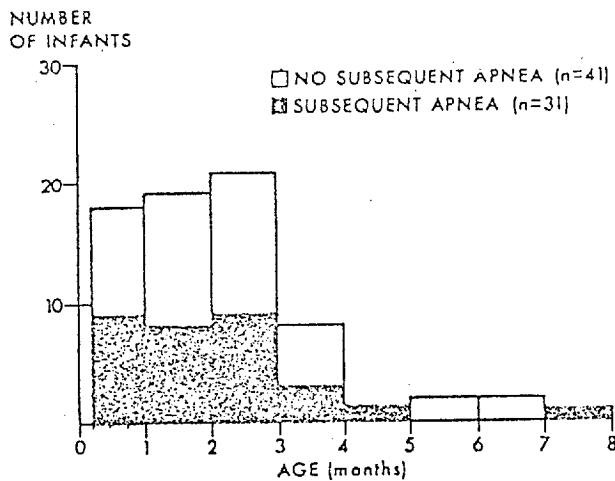
文献418による



Heart rate responses to CO₂. Individual responses during CO₂ rebreathing. Percent (%) change = final heart rate - initial heart rate / initial heart rate. Decreased response in parents of threatened SIDS infants significantly different from controls ($P < .025$). Open circles and brackets indicate group means \pm SEM. Initial heart rates for three groups (mean \pm SEM): controls 74 ± 2.2 threatened SIDS 74 ± 1.6 , SIDS 69 ± 2.7 . 文献418による

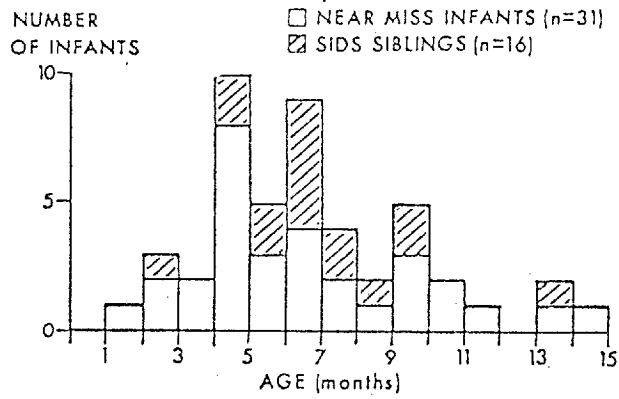
図14

SIDS 児が、いわゆる near miss 例として発見された場合、その monitoring 或は蘇生の準備を両親に対し、どの程度の期間指示すべきであるかは、日常臨床で大切な問題となってきた。そのための有益な資料は、図15および図16に示すものであり、20秒以上の無呼吸発作をとらえることを目的とした場合、 6.2 ± 3.2 ヵ月、最長例をとっても1年2ヵ月まででよいであろうと結論している。



Age distribution for presenting apneic spells and incidence of subsequent spells on home monitor in near-miss infants ($n = 72$) 文献550による

図15



Age distribution for last apneic or bradycardic spell, on home monitor, in near-miss infants and SIDS siblings who had spells (n = 47).

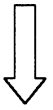
図16

文献550による



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



King county における報告によれば、死因分類 795-0 SIDS の剖検率は圧倒的に高率で 99% に達するという。これは SIDS に対する認識の高まったことと、またその登録、両親への対応、事後処理などが一つのシステムとして行れるようになった結果であるといわれている。このことが、更にいわゆる除外診断ともいえる SIDS の科学的分析を進歩せしめ、かつ社会小児科学的な対応を良くしている(表 1)。