

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

乳幼児死亡率改善の為の研究

主任研究者：澤口彰子（東京女子医科大学副学長・医学部法医学教室主任教授）

研究要旨：本研究は、乳幼児の死亡原因に大きな割合を占める乳幼児突然死症候群(SIDS)の研究を通じ、本邦の乳幼児死亡率を改善することにある。主要疾患 SIDS に対して、病因解明・予防・社会的対応（啓蒙）・行政的対応の4側面から取り組み、同時に、SIDSを含む乳幼児死亡率の疫学的動向について把握することを、具体的な目的とする。SIDSの病因解明に関しては、これまで疫学的・生理学的・病理学的に個別に研究されてきた各分野の統合を図り、更に分子生物学的な側面からアプローチを行った。統合研究は、病理学的研究と生理学的研究の統合・疫学的研究と病理学的研究の統合・疫学的研究と生理学的研究の統合の3つの側面から施行されたが、これまで主として生理学的な視点から SIDS の病因仮説とされてきた無呼吸説・覚醒反応不全説、あるいは疫学的にリスク因子とされてきたうつぶせ寝について、病理学的な視点から検証を行ったが、これらの仮説やリスク因子について、積極的な支持を与える結果は得られなかった。わずかに、脳幹の覚醒経路における病理学的な低酸素所見が、睡眠中の無呼吸の長さや睡眠時体位に関連するという肯定的な所見を得た。分子生物学的なアプローチとしては、Restriction Landmark Genomic Scanning(RLGS)法を応用し、本法が、SIDS に特異的な遺伝子座を把握する可能性があることを確認した。予防面では、現行法の評価と共に2つの新手法の開発を行った。社会的対応（啓蒙）としては、日本 SIDS 家族の会によって行われた SIDS キャンペーンの疫学的な評価を行い、日本における SIDS キャンペーンがある程度有効であったことを示唆した。行政的対応としては、日本の SIDS 訴訟の展開が欧米と異なっていることを明らかにし、法曹関係者の SIDS に対する正しい理解を図る行政的努力が必要であることを示唆した。又、乳幼児死亡原因の正しい把握の為には、解剖率の向上が必須であり、その為には、乳幼児死亡全例に解剖を義務づける地方自治体レベルの条例の制定と、旧態であることの明らかな死体解剖保存法及び関連法規を中央省庁の指導下にみなおす必要があることを提言した。疫学的には乳幼児死亡率の経時的推移を解析し、その改善が経時的に一様に改善したのではなく、様々な要因が貢献した結果であることを推察した。

分担研究者	仁志田博司	東京女子医科大学母子総合医療センター教授
	高嶋幸男	国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部部長
	澤口聡子	東京女子医科大学医学部法医学教室助教授
	戸苅創	名古屋市立大学医学部小児科学教室助教授
	中川聡	国立小児病院小児医療研究センター病態生理研究室研究員
	藤田利治	国立公衆衛生院疫学部環境疫学室室長

A . 研究目的

本研究は、乳幼児の死亡原因に大きな割合を占める乳幼児突然死症候群(SIDS)の研究を通じ、本邦の乳幼児死亡率を改善することにある。日本の乳幼児保健環境は、既にかなり整備されており、世界的にみてもハイレベルである。日本においてさらなる乳幼児死亡率の改善を期待することは主要疾患である SIDS の減少に頼る他はない。主要疾患 SIDS に対して、病因説明・予防・社会的対応(啓蒙)・行政的対応の4側面から取組み、同時に、SIDS を含む乳幼児死亡率の疫学的動向について把握することを、具体的な目的とする。

B - 1 . 研究方法総論

主要疾患 SIDS に次の四つの側面から取り組んだ。

*病因説明 - -

- (1)病理学的研究と生理学的研究の統合(覚醒反応の生理学的定義の確立を含む)
- (2)疫学的研究と病理学的研究の統合
- (3)疫学的研究と生理学的研究の統合
- (4)疫学的研究・生理学的研究・病理学的研究の統合

(5)分子生物学的研究

*予防 - -

- (1)現行方法の評価
- (2)新手法の開発 - 非侵襲的モニターの開発

Suckometer の機能を備えたおしゃぶりの開発

*社会的対応(啓蒙) - 日本における SIDS 予防キャンペーンの評価

- 第6回日本 SIDS 学会の開催

*行政的対応 -

- (1)SIDS 訴訟の日米比較
- (2)法医解剖体制の医療経済的評価の日米比較

更に、日本の乳幼児死亡率に関する疫学的動向全般に関して解析を行うと共に、アジアの育児環境について SIDS を視野にいたした質問調査を行った。

B - 2 . 研究方法各論

*病因説明

これまで SIDS の病因説明は、疫学的・生理学的・病理学的に、個別に研究されてきたが、未だその病因は説明されていない。そこで、これらの各分野の統合を図り、各分野において提唱された病因仮説を別分野から再検証することが有効と思われる。本研究班における SIDS の病因説明は、各分野の統合という視点から展開されている。更に、SIDS に関する本格的な分子生物学的アプローチは未だ施行されていない為、本研究班において施行する。

(1)病理学的研究と生理学的研究の統合
ベルギーブリュッセル自由大学附属小児病院において、ポリグラフィを用い生理学的にプロスペクティブの解析された SIDS 事例およびコントロール事例について、レトロスペクティブに病理組織ブロックを収集した。生理学的データとして、睡眠中の閉塞性無呼吸の長さと同頻度・睡眠中の中枢性無呼吸の長さと同頻度を、病理学的データとして、低酸素の指標である GFAP 陽性アストロサイト数を脳幹の呼吸関連諸核及び覚醒経路において算出した。各事例毎に、生理学的データと病理学的データをリンケージし、SIDS であるかないかを加味して、相関分析及び分散共分散分析を行った。

(2)疫学的研究と病理学的研究の統合
SIDS のリスク因子とされるうつ伏せ寝と SIDS 児脳幹のグリオーシス・カテコラミン作動性神経の低下との関係を解析した。

(3)疫学的研究と生理学的研究の統合
SIDS の病因仮説として覚醒反応不全説が有力視されるが、本報告においてはうつぶせ寝と生理学的覚醒反応の関係を把握することを目的とし、覚醒とは交感神経の賦活化と同義であるとみなして研究をすすめる。この為に、Suckometer の機能を備えたおしゃぶりにより心拍変動をスペクトル解析し、体位による自律神経賦活化の状態を解析する。

自律神経賦活化の為の刺激としては、non-nutritive(ミルクを含まない) sucking を負荷した。

(4)疫学的研究・生理学的研究・病理学的研究の統合

上述のベルギーで収集された病理ブロックを用い、各事例毎に、生理学的データと病理学的データをリンケージし、うつぶせ寝であるかないかを加味して、相関分析及び分散共分散分析を行った。

(5)分子生物学的アプローチ

SIDS 児および同年齢のコントロール児の脳皮質について、DNA の二次元電気泳動法である Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS)法を行い、SIDS 児に共通する spot から spot cloning 法を行うことで、SIDS 責任遺伝子の検索を施行する。

* 予防

(1)現行のモニタリング法による SIDS 予防の可能性の検討

米国の collaborative home infant monitoring education (CHIME)で用いられた方法の評価の為、SIDS のハイリスク群と考えられる未熟児出生の乳児について無呼吸を把握できるかどうか検討した。

(2)新しいモニタリング法の開発

(2-1)非侵襲性のモニタリング法として、対象者を多チャンネル圧センサーを敷き

詰めたベッドの上に寝かせるだけで呼吸の信号をとらえられるかどうか検討した。

(2-2)Suckometer 機能を備えたおしゃぶりの開発

おしゃぶりの乳首内部にバルーンを膨らませた Foley catheter を装着し、それを血圧センサーを介しモニターに接続した。測定された圧は、舌と顎の協調運動によるしごき圧(Pres)である。本装置を用い、児に non-nutritive sucking(NNS)を負荷し、Pres・心電図・呼吸曲線を同時記録し、覚醒安静時の場合と比較した。Prechtl の分類の State3、つまり開眼し大きな体動はない状態を指す。記録は心電図から RR 間隔を算出し、同時に Pres と呼吸曲線をコンピューターに連続的にとりこんだ。解析は Time Series Analysis System (NCU 版)による Complex Demodulation を行った。

* 社会的対応(啓蒙)

(1)日本における SIDS 予防キャンペーンの前後に神奈川県で行われた International Childcare Practice Survey (ICCPS)の結果から抽出された SIDS リスク因子の変化によって、日本における SIDS 予防キャンペーンの効果を評価した。

(2)平成 12 年 2 月 5 日、第 6 回日本 SIDS 学会を東京女子医科大学で開催し、SIDS の啓蒙に努めた。

* 行政的対応

(1)判例データベース(判例体系・判例マスター・Lexis)を用いて、日米における SIDS 訴訟を収集し、その比較を試みた。

(2)アメリカアルカンザス州よりデータを収集し、日本の法医解剖経費とアメリカアルカンザスにおけるそれらとの比較

を行った。

C . 結果

* 病因説明

(1)病理学的研究と生理学的研究の統合
延髄網様体の GFAP 陽性アストロサイト数と閉塞性無呼吸の長さとの間に有意な相関性があった。しかし、閉塞性無呼吸の長さ（生理学的所見）に対して、GFAP 陽性アストロサイト数（病理学的所見）と SIDS であるかないかという事とは、有意な影響を及ぼしていなかった。SIDS の無呼吸仮説を積極的に支持する結果は得られなかった。

(2)疫学的研究と病理学的研究の統合
睡眠時体位と低酸素性グリオーシス・カテコラミン作動性神経の低下との間に有意な関連は認められなかった。

(3)疫学的研究と生理学的研究の統合
Suckometer 機能を備えたおしゃぶりを開発し、NNS および NS 下で心拍変動をスペクトル解析できることを確認した。

(4)疫学的研究・生理学的研究・病理学的研究の統合
睡眠時無呼吸の長さに、覚醒経路における GFAP 陽性アストロサイト数とうつ伏せ寝であるかないかということが、有意に影響した。

(5)分子生物学的アプローチ
RLGS 法により検出されたスポット（遺伝子座位）をカウントした結果、SIDS 児 nonSIDS 児間のスポット共有率は、一般人の間のスポット共有率よりも低く、RLGS 法によって SIDS に特異的なスポットを検出できる可能性があることを確認した。

* 予防

(1)現行のモニタリング法による SIDS 予防の可能性の検討

米国の collaborative home infant monitoring education (CHIME)で用いられた方法の評価の為、SIDS のハイリスク群について無呼吸を把握できることを確認した。

(2)新しいモニタリング法の開発

(2-1)非侵襲性のモニタリング法として、対象者を多チャンネル圧センサーを敷き詰めたベッドの上に寝かせるだけで呼吸の信号をとらえられることを確認した。

(2-2)Suckometer 機能を備えたおしゃぶりを開発し、心拍スペクトル解析により自律神経系の賦活化を把握できることを確認した。

* 社会的対応（啓蒙）

(1)SIDS 予防キャンペーンの前後に神奈川県で行われた International Childcare Practice Survey (ICCPs)の結果において、抽出された SIDS リスク因子（うつぶせ寝・母親の喫煙・人工乳保育）は減少しており、日本における SIDS 予防キャンペーンの効果が推測された。

(2)平成 12 年 2 月 5 日、第 6 回日本 SIDS 学会を東京女子医科大学で開催し、盛会であった。

* 行政的対応

(1)日米における SIDS 訴訟の傾向には相違があり、日本では保育所や病院において窒息か SIDS を争点とする事例が殆どであるのに対し、アメリカでは家庭での虐待か SIDS を争点とする事例が大半であり日本型の訴訟は極めて稀であった。

(2)アメリカアルカンザス州監察医事務所における法医解剖 1 体あたりの経費は約 60 万円であり、日本の東京都監察医務院におけるそれは 1 体あたり約 40 万円であった。

* 疫学

疫学的には乳幼児死亡率の経時的推移を解析し、その改善が経時的に一様に改善したのではなく、様々な要因が貢献した結果であることを推察した。

D、考察

* 病因解明

各分野の統合研究においては、ポジティブな結果が得られることが非常に少ない形になったが、このようなわずかなポジティブを集積していくことが大切なのではないかと思われる。又、SIDS 責任遺伝子の検索は、成功すれば診断にもつながるものであり、研究の進展が望まれるが、適切なサンプルの入手に十分な状況とは言えない。又、最終的な遺伝子の同定まで残り1年間で終了するかどうか不確かであり、研究班のさらなる継続が望まれる。又、今回は DNA からの責任遺伝子の検索であるが、最終年度には RNA からの検索をも施行したいと考えている。

* 予防

本研究班で取り扱う SIDS 予防は、生理学的なものや疫学的なものであり、今後は病理学的なものや分子生物学的なものをも視野にいれていくことが必要なのではないかと思われる。現在、本研究班で開発した二つの方法は未だプロトタイプであり、残り1年間のみならず、さらなる継続が望まれる。

* 社会的対応（啓蒙）

SIDS 家族の会による SIDS 予防キャンペーンは主として母親あるいは一般大衆を対象とするものであるが、今後は法曹関係者、警察関係者（検視官、司法警察職員）、検察関係者及び小児科医や病理医を対象とした教育が必要となるのではないか。

* 行政的対応

日米比較において、日本の法医解剖経費が低いことが確認された事より、各関係行政機関は法医解剖に関する予算について再考すべきである。

厚生省は乳幼児解剖率向上の為に、病理医の導入を図ることを考案しているが、十分な検案（死亡状況調査）が確保されるようなシステム造りと関連法規の整備が前提とされるべきである。各地方自治体における乳幼児死亡の際に解剖を義務づけるような条例制定の他に、旧態のままの死体解剖保存法および関連法案の見直しが必要であり、厚生省・法務省の指導下に委員会を設けて検討されるべきである。

E、結論

現在の日本は高齢化社会であり、高齢人口を支える若年人口を確保することは国家的な課題である。この意味で「乳幼児死亡率の改善」は必須の課題である。日本の乳幼児保健環境は既にかなり整備されており、世界的にみてもハイレベルにある。日本においてさらなる乳幼児死亡率の改善を期待することは主要疾患である SIDS の減少に頼る他はない。この為、平成 12 年度以降の研究計画の続行が必要である。