

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670343

研究課題名(和文) 乳幼児突然死への新しいアプローチ - 未知なる死因・誘因の検索

研究課題名(英文) A study on identifying unknown cause/factor of sudden infant death

研究代表者

宮石 智 (MIYAISHI, Satoru)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：90239343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：従前は着目されていなかった乳幼児突然死の誘因ないし死因について検討した。誘因としてのストレスの評価は唾液中クロモグラニンA濃度の検討などが必要と考えられたが、死因としてのCronobacter sakazaki感染は同菌の培養陽性で、また劇症型糖尿病は血中1,5-AGの異常低値で診断可能と考えられた。また、心臓横断面における左右心腔の面積比ならびに左心室における左心腔の割合の検討で、左心系の機能不全が突然死の原因または誘因になっている可能性が指摘された。

研究成果の概要(英文)：Unknown factors or diseases that were not recognized to cause sudden infant death were investigated. It was thought that infection of Cronobacter sakazaki as cause of sudden death could be simply diagnosed only by the growth of that pathogen in the culture. Fulminant type diabetes could also be diagnosed by the extreme low level of blood 1,5-AG concentration, whereas evaluation of stress as the factor of sudden death should be examined further using saliva chromogranin A concentration. According to the investigation of the ratios of area of the left ventricle to those of the right ventricle and the total left heart in the heart cross-section, it was suggested that the the left heart dysfunction could be another possible unknown factor/cause of infantile sudden death.

研究分野：法医学

キーワード：乳幼児突然死

1. 研究開始当初の背景

乳幼児突然死は剖検によっても死因の特定が困難な場合が少なくない。そのような乳幼児突然死例の死因特定について、これまでは、鑑別診断に挙げられる疾病も限定的なままに、乳幼児突然死症候群か不慮の窒息あるいは虐待かの二者択一の議論に終始している嫌いがある。しかしながら、この議論には危険がある。乳幼児突然死症候群が「それまでの健康状態および既往歴から、その死が予測できず、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歳未満の児に死をもたらした症候群（平成17年、厚生労働省研究班）」と定義されているため、現時点では知られていなかったり認められていなかったりする死因概念、あるいは今日の水準では解剖で診断できないものなど、本来多種多様な死因群は、すべて「乳幼児突然死症候群」という概念に均質化され、死因の本態が見失われている可能性があるためである。換言すれば、死因概念としての乳幼児突然死症候群の重用が、乳幼児突然死の真の死因の解明を阻害している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、従前は乳幼児突然死症候群に均質化され、死因の鑑別診断において議論の俎上に上がらなかったものを具体的に見い出し、乳幼児突然死の真の死因解明に結びつけたり、死因に繋がる誘因として意義付けすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、乳幼児突然死の死因や誘因として従前は注目されてこなかった視点として、心臓の形態異常、細菌感染、糖尿病、および生活上のストレスの4点に着眼した。これらについて、原則として、成人非突然死例における一般論、成人突然死例での特徴、乳幼児非突然死例での一般論を順次明かにしたうえで、乳幼児

でかつ突然死例での特徴の分析へと進んだ。すなわち、突然死した乳幼児剖検例に観察される特徴から、前3者の知見を差し引くことで、乳幼児突然死の固有で未知の死因や誘因を明らかにした。対象事例は前方視的にも後方視的にも収集した。また、各年度毎の成果や進捗状況に応じ、補助金額の総額も考慮して、着眼した4点のバランスを取って研究の推進を図った。なお、各着眼点における具体的検討内容については、研究成果の項で言及する。

4. 研究成果

A 心臓の形態異常について

研究計画書において異常を予想した心臓体積に対する心腔体積比を、横断面における右心室腔面積に対する左心室腔面積比に置き換えて検討した。成人では、検討した非突然死例が30%前後に分布したのに対し、突然死例は、ばらつきはみられたものの総じて非突然死例より大きい傾向にあった。また左心室全体に対する左心室腔の面積比で検討すると、非突然死例はばらつきはあるものの10%以下であったのに対し、突然死例では20-40%程度で、非突然死例より大きい傾向が見られた。

乳幼児例では、左右心室腔の面積比は当初予想よりばらつきが大きく一般的に論ずることは困難であったが、成人では見られなかった極端な高値例が存在し、更に発展的に研究する意義があるものと思われた。

左心室全体に対する左心室腔の面積比については、具体的な死因名の確定が困難な病死で相対的低値、その他では相対的高値の傾向が見られた。これは死因の特定ができない乳幼児突然死では左心不全兆候を欠いていることを意味しており、心機能異常の視点からの研究の端緒になるものと考えられた。

B 細菌感染について

乳幼児突然死例における細菌感染については、感染後短時間での、或いは無症状の段階での突

然死について議論が尽くされていない感がある。本研究では、血液、消化器、呼吸器における細菌の潜在感染について検討した。

死因及び病歴の点で細菌感染を否定できる成人非突然死例を対象とした血液培養では、血液の採取手順・採取部位により結果が大きく異なったり、約半数例では多様な菌が検出された。また消化管試料培養条件での気道試料の培養でも多様な菌が検出された。これらにより、剖検試料での培養検査では、どの部位の試料が診断上有用か、死後変化と生前感染とをどう鑑別するかといったことが予め解決される必要性が示された。従って、研究期間の途中からは、後述の *Cronobacter sakazaki* に関する検討に焦点を絞ることとした。

不適切な人工栄養で死因に繋がるのが指摘されている *Cronobacter sakazaki* について、大腸内容を試料としたの培養では、成人例からも乳幼児例からも、非突然死例からも突然死例からも陽性例は見いだされなかった。また、成人では気道内容や胆汁からも全く培養されず、常態としては検出されない菌であることが判明した。このことは、同菌が検出されれば有意であることを示しており、人工栄養を受けている乳幼児突然死事例では同菌検出の励行が望ましいと結論された。

なお、使用した方法論や系統的検討が目的ではなかった点で本課題に純粹には含まれないが、深い関連をもった並行研究として、感染症による突然死ならびに虐待の事例研究があり、本研究が死因の特定や虐待の認定に貢献した。

C 糖尿病について

劇症 I 型糖尿病は小児にも見られるとされるが、乳幼児突然死の死因としては議論されていない。そこで 1,5-AG、ケトン体、C-ペプチド、膵アミラーゼについて成人非突然死例で検討を行った結果、後 3 者については死後変化等の影響がみられ一定の傾向を確認できなかったが、1,5-AG については生体同様の値を示すことが判

明した。また、1,5-AG は脳脊髄液や硝子体液が心臓血の代替試料として有用であることが判明した。この 1,5-AG について成人突然死事例での検討を進めたところ、劇症 I 型糖尿病による突然死の可能性が高い 1 例で明らかな異常値が得られた。本研究では方法論には取り入れていなかった組織学的検討も加えて診断を確定し、研究期間終了半年後に国際学会において事例発表予定である。

一方、乳幼児でも、非突然死例の 1,5-AG は一般に正常範囲内であったことから、1,5-AG の異常値からの劇症 I 型糖尿病の剖検診断は、乳幼児突然死事例にも応用可能と考えられた。今回の研究で、1,5-AG 値に異常のある乳幼児突然死例には遭遇しなかったが、膵臓に炎症細胞集簇が見られた乳幼児突然死例には遭遇している。乳幼児突然死例においても、劇症 I 型糖尿病を意識しての血中 1,5-AG の積極的な測定が求められる。なお、血糖、HbA1c については有意な結果が得られる可能性の点から検討の優先順位を下げていたが、1,5-AG について有益な結果を得たことから、最終的に検討を見送った。

D 生活上のストレスについて

生活上のストレスについて、そのマーカーとしてカテコラミンの血中濃度は、事例によるばらつきが甚だ大きかった。カテコラミンは生体ではストレスのマーカーとなり得るとされるが、死体血を試料とした場合にその評価は困難であった。これは死戦期のカテコラミン放出が関係していると思われるが、特に心肺蘇生を受けている事例では、投薬の影響が心臓血以外の血液にも影響を与えていると思われる。

唾液アミラーゼを指標とした突然死における生活ストレスの評価についても、今回の分析では、乳幼児突然死との一般的関係を見いだすことは困難であった。申請当初に計画していた唾液中クロモグラニン A 定量については、補助金交付額の枠内での他の検討事項への影響などを配慮して見送ったが、保育所入所から間もなく

の乳幼児突然死は少なくなく、乳幼児の感じるストレスと突然死の関係が疑われていることから、今後も可能な検討の継続が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

- ① Taniguchi K, Nakayama M, Nakahira K, Nakura Y, Kanagawa N, Yanagihara I, Miyaishi S: Sudden infant death due to Lactococcal infective endocarditis. *Leg Med*, (査読有) 2015 Jul 26. pii: S1344-6223(15)30013-4. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.07.013.
- ② Takata T, Yamasaki Y, Kitao T, Miyaishi S: Measurement of postmortem 1,5-anhydroglucitol in vitreous humor for forensic diagnosis. *J Forensic Sci*. (査読有) 2015; doi: 10.1111/1556-4029.12963
- ③ Yamaoka Y, Tamaiya N, Fujiwara T, Yamasaki Y, Matsuzawa A, Miyaishi S: Child deaths due to persistent neglect from Medico-legal documents in one prefecture in Japan. *Pediatrics International*. (査読有) 57, 373-380, 2015. doi: 10.1111/ped.12531
- ④ 高田智世, 山崎雪恵, 北尾孝司, 宮石智. 死後の血漿及び脳脊髄液の1,5-アンヒドログルシトール値による糖尿病の法医診断における有用性. *医学検査*. (査読有) 2014; 63: 680-686.

[学会発表] (計12件)

- ① Miyaishi S, Takata T, Taniguchi K, Miura M, Kitao T, Pueschel K: Postmortale Diagnose des fulminanten Typ 1 Diabetes mellitus -eine Kasuistik. 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fuer Rechtsmedizin, 2016.8.30 ~ 09.03 (Heidelberg, Germany) (発表決定)

- ② 宮石智: 乳幼児突然死の法医解剖. 第22回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2016.3.4-5 横浜情報文化センター(神奈川県横浜市)
- ③ 谷口香, 宮石智: 生後39日乳児突然死の1例. 第22回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会症例検討委員会. 2016.3.4-5. 横浜情報文化センター(神奈川県横浜市)
- ④ Takata T, Yamasaki Y, Kitao T, Miyaishi S: Usefulness of postmortem 1,5-anhydroglucitol analysis in forensic diagnosis. 第32回日本法医学会学術中四国地方集会.2015. 10. 30-31.Junko Fukutake Hall (岡山県岡山市)
- ⑤ Miyaishi S, Takata T, Yamasaki Y, Kitao T: Usefulness of postmortem 1,5-anhydroglucitol analysis in forensic diagnosis. 94te Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fuer Rechtsmedizin, 2015.9.15-19. (Leipzig, Germany)
- ⑥ Miyaish S, Taniguchi K: A case of sudden infant death with Cornelia de Lange syndrome. 24.Fruehjahrstagung der Deutschen Gesellschaft luer Rechtsmedizin. 2015.5.8-9. (Koeln, Germany)
- ⑦ 宮石智, 谷口香: Cornelia de Lange 症候群の突然死の一部検例. 第21回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会. 2015.3.6-7. 松本市中央公民館 (長野県松本市)
- ⑧ Miyaishi S, Yamaoka Y, Yamasaki Y, Taniguchi K, Fujiwara T, Tamiya N: Characteristics of the case of fatal child neglect - the usefulness of forensic documents. 93te Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fuer Rechtsmedizin, 2014.9.9-13. (Heringsdorf, Germany)

- ⑨ 山岡結衣, 田宮菜奈子, 藤原武男, 山崎雪恵,
谷口香, 宮石智: 継続的にネグレクトの経過が認められた死亡事例 5 例の法医公衆衛生学的考察. 第 6 回日本子ども虐待医学研究会学術集会. 2014.7.12-13 エル・おおさか (大阪府大阪市)
- ⑩ 宮石智, 山崎雪恵, 谷口香: 法医学における乳幼児死亡統計の検討. 第 98 次日本法医学会全国学術集会. 2014, 6.16-20 福岡国際会議場 (福岡県福岡区)
- ⑪ 谷口香, 山崎雪恵, 宮石智: ヒブワクチン・小児用肺炎球菌ワクチン同時接種翌日に突然死した生後 2 か月早産児の 1 例. 第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 2014, 3.7-8 大宮ソニックシティビル (埼玉県さいたま市)
- ⑫ 谷口香, 山崎雪恵, 宮石智: 全逆位のあった 9 か月男児突然死の 1 例. 第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会症例検討委員会. 2014, 3.7-8 大宮ソニックシティビル (埼玉県さいたま市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○ 出願 (計 0 件)

○ 取得 (計 0 件)

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮石 智 (MIYAISHI SATORU)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 90239343

(2) 研究分担者

北尾 孝司 (KITAO TAKASHI)

愛媛県立医療技術大学保健科学部・准教授

研究者番号: 60218047

高田 智世 (TAKATA TOMOYO)

愛媛県立医療技術大学保健科学部・講師

研究者番号: 70310894

三浦 雅布 (MIURA MASANOBU)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 80616235

谷口 香 (TANIGUCHI KAORI)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・非常勤研

究員

研究者番号: 40599784

山崎 雪恵 (YAMASAKI YUKIE)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・非常勤

研究員

研究者番号: 60444676

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし