

令和 3 年 5 月 3 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10124

研究課題名（和文）乳児の突然死予防に資するベイズ理論に基づいた疾病発症予測モデルの構築

研究課題名（英文）Bayesian theory-based preventive prediction for Sudden Unexpected Infant Death

研究代表者

小谷 泰一（Kotani, Hiroyasu）

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20330582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：乳幼児突然死症候群は新生児以外の乳児死亡原因で最も多い疾患である。しかし、その診断は困難で発症を早期に予測できない。そこで本研究では乳児突然死の診断補助モデルと発症予測モデルの構築を目指した。まず仮のモデルをモデル構築支援ソフトに当施設乳児解剖例及び各種統計上の対照群を入力することで構築させ、その後専門的見地で修正した。さらに別の新たな症例で精度を検証した。その結果、乳児突然死診断補助モデルは7割の症例で専門医診断と同じ診断名を最も可能性が高い診断と示した。発症予測モデルはこれまでの疫学研究が示してきた発症リスクに近似した値を再現した。今後、実用化に向けて前向き研究を実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳幼児突然死症候群はうつぶせ寝・養育者喫煙・人工乳栄養等が危険因子となり、脳幹部に障害が生じ本来は覚醒すべきときに覚醒できないことが主な病態と分かってきた。しかし、未だに世界的に新生児以外の乳児死亡原因で最も多い疾患である。また、診断が難しく国内及び国際比較では地域毎に診断が異なっている。そのため診断の差異改善に診断標準化に資するモデル、発症防止に早期発症予測モデルの開発が必要である。

本研究では各症例のリスク要因を開発したモデルに入力することで診断や発症予測が可能であることを示した。また症例数の少ない疾患でもモデル開発可能なことを示しており希少例でのモデル開発法を示したことに意義がある。

研究成果の概要（英文）：Sudden infant death syndrome is the most common cause of non-neonatal infant death. However, the diagnosis is difficult and the onset cannot be predicted at an early stage. Therefore, in this study, we aimed to construct a diagnostic assistance model and risk prediction model for sudden infant death. First, a tentative model was constructed by inputting data of infant autopsy cases at our institution and various statistical control groups into the model construction support software, and then modified from a professional point of view. The accuracy was verified in yet another new case group. As a result, the model for assisting the diagnosis of sudden infant death showed the same diagnosis as the specialist diagnosis in 70% of the cases as the most probable diagnosis. The risk prediction model reproduced values close to the onset risk shown in previous epidemiological studies. In the future, we plan to carry out prospective research for practical use.

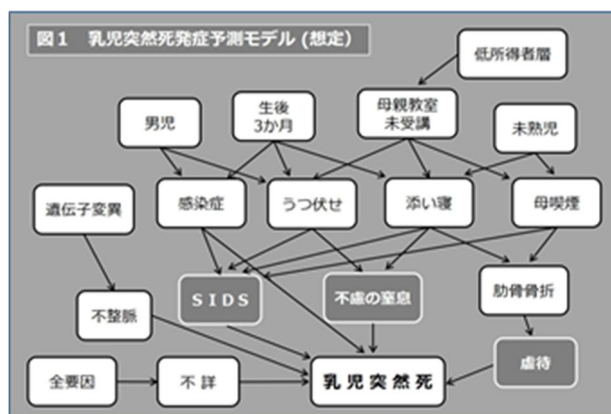
研究分野：法医学

キーワード：乳児突然死 予防法の確立 診断補助モデル 発症予測モデル ベイジアンネットワーク

1. 研究開始当初の背景

乳児突然死の予防法の開発は、少子高齢化に直面する日本にとって喫緊の課題であるが、この数十年、乳児死亡数は減少せず、新たな予防法の開発が求められている。しかし、その発症には多様な要因が関係し、その中の1つに焦点をあてた原因遺伝子の探索などの従来の研究方法では予防法開発が十分に進まないのが現状である。

乳児突然死の主な原因である乳幼児突然死症候群(SIDS)、不慮の窒息、虐待などは、その発症に性、月齢、家庭環境など多くの要因が関連している(図1)。例えば、低所得者層の何%かが母親教室を受講せず、その一部が子供をうつ伏せ寝にする。そして、その何%かにSIDSなどが起こる。このように乳児突然死の発症は、1つ1つが確率現象である多様な要因の連鎖の結果と捉えられる(図1)。



一方、昨今の人工知能の開発分野で解析技術の1つとして利用されているベイジアンネットワークは、この確率現象の連鎖を図1のようなグラフで図示し、なおかつ各現象の具体的な確率値を定量的に算出できる。従って、このベイジアンネットワークの技術を用いれば、確率現象の連鎖である乳児突然死の発症を予測できるモデルが構築可能と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、実務利用できる乳児突然死の予防法を開発することを目的に、ある乳児が将来突然死する確率、さらには、それを予防するにはどのリスク因子を排除すれば効果的で、そして、そのリスクの排除によってどの程度その乳児の発症率を抑制できるかを数値として提示できる乳児突然死発症予測モデル(ベイジアンネットワーク)の構築を目指す。

3. 研究の方法

まず、診断標準化に必要な乳児突然死診断補助モデルを構築後に、発症予防に資する発症予測モデル構築を行った。

Step 1. 自験解剖例を学習データとして乳児突然死診断補助モデルを構築した

まず、乳児突然死解剖64例の各要因をワークシートに入力し学習データとした。要因は文献的に知られた月齢・性・出生時体重・体位等で、予め離散化・カテゴリ化した。そして、構造学習機能を有するモデル構築支援ソフト(BayoLINK®)への上記ワークシートのインポートと専門的見地からの因果関係等の修正によりベイジアンネットワークを構築し診断補助モデルとした。

Step 2. 文献・医療統計から対照群のデータを抽出し乳児突然死発症予測モデルを構築した

文献・医療統計から追加学習データを収集し、Step 1の自験解剖例とで条件付き確率表を同じモデル構築支援ソフトに作成させ、同様に専門的見地からの因果関係等の修正によりベイジアンネットワークを構築し発症予測モデルとした。

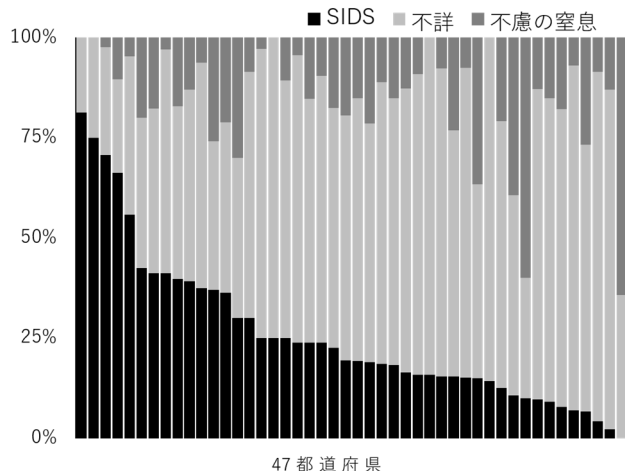
Step 3. 新たな自験解剖例を検証データとして用いて上記2つのモデルを検証した

Step 1, 2で構築したモデルに新たに経験した別の8例のデータを入力し専門医診断と比較することで乳児突然死診断補助モデルの検証を行った。また、同様にして発症予測モデルもこれまで疫学研究による発症リスクと比較することで検証を行った。

4. 研究成果

(1) 日本における乳児突然死診断の地域較差が明らかになった。

右図に示すように乳児突然死の3大原因である乳幼児突然死(SIDS)、不詳、不慮の窒息の割合が都道府県ごとに大きく異なり地域性では説明困難な較差があることが明らかとなった。この結果は診断の標準化が必要なことを示しており、本研究の社会的意義を示している。



(2) 乳児突然死診断補助モデルは専門科による診断プロセスに近似していた

構築された診断補助モデル(ベイジアンネットワーク)は、これまで乳幼児突然死症候群発症の高リスクとして知られる要因が診断名“乳幼児突然死症候群”の近傍に配置されていた。このことは専門家が乳児突然死に遭遇した際の診断プロセスに近いプロセスを本研究で構築した診断補助モデルが辿っていることを示している。

また、構築されたモデルの検証を実施する目的で新たな別の8例の検証では、専門家診断は8例中6例が乳幼児突然死症候群であったが、その6例中4例(約7割)を構築モデルも乳幼児突然死が最も可能性の高い診断とした。

一方で乳幼児突然死症候群症例を他の疾患としたり、その逆に疾患による死亡を乳幼児突然死症候群とした場合もあり、さらなる精度向上が必要である。

(3) 乳児突然死発症予測モデルは従来の疫学調査による発症リスクを再現した

養育者の喫煙・添い寝・低出生時体重・未熟児・人工乳哺育・月齢等は、従来の世界的な疫学調査で乳幼児突然死症候群の発症を高めるリスク要因として明らかにされてきた。例えば、それぞれ概ね単独のリスク強度としては要因がないときに比較してある場合は約5倍程度発症リスクが高まるが、養育者の喫煙と添い寝が重なると約30倍になるなどとされている。

本研究で構築した乳児突然死発症予測モデルにこれらのリスク要因を順次入力し発症リスクを推定させたところ、これまでの疫学研究による発症リスクの推定値をほぼ再現する結果となった。このことは本研究での発症予測モデルが出生早期に発症する確率を示す可能性を示唆している。

(4) 乳幼児突然死症候群のような希少症例でも発症予測モデル等が構築できることを示した

本研究で構築したような診断補助モデルや発症予測モデルは通常、数万例以上のビッグデータを用いて開発される。そのため乳幼児突然死症候群のような発症数の少ない疾患ではビッグデータをそろえるためには大掛かりな施設研究を行なう必要がある。この場合、各施設での診断を可能な限り標準化する必要がある。しかしながら、乳児突然死の診断は上記のごとく地域較差が大きく、ビッグデータを用いても学習データとしての質が低く、構築されたモデルの信頼性は低いものとなる。一方、学習データの精度が高い場合は、データ数が少数であっても構築されたモデルの精度は高いとされる。本研究では診断補助モデルも発症予測モデルも少数例から構築したにもかかわらず、想定以上の高い精度が得られた。これは乳児突然死の専門家が精度の高い学習データを作成したことによると考えられた。

(5) 一研究施設による成果であるので、他の複数施設による検証が必要である。

本研究は一施設の解剖例を用いて実施した。従って、本研究成果は他の施設による同様の研究方法を用いた研究での再現確認が必要である。しかしながら、少数例で診断補助モデルおよび発症予測モデルを想定以上の精度で構築できたことは本研究の意義を薄めるものではない。

文献

- Byard RW, Shipstone RA, Young J: Continuing major inconsistencies in the classification of unexpected infant deaths. J Forensic Leg Med. 2019; 64: 20 - 22.
- Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. N Engl J Med. 2009; 361: 795-805.
- Shapiro-Mendoza CK, Parks SE, Brustrom J, et al: Variations in Cause-of-Death Determination for Sudden Unexpected Infant Deaths. Pediatrics. 2017; 140: 1-8.
- 小谷泰一, 宮尾昌, 濱保英樹ほか: 法医学からみた子どもの死 法医学と臨床の接点、問題点、課題解決のために . 小児内科 . 2020; 52: 981-984.
- 小谷泰一 チャイルド・デス・レビュー時代の乳幼児突然死死因分類 死因究明から予防策提言へ 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 . 2020; 20(1): 6-14.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Jemai Leila, Miyao Masashi, Hamayasu Hideki, Minami Hirozo, Abiru Hitoshi, Baba Shiro, Osamura Toshio, Tamaki Keiji, Kotani Hirokazu	4. 巻 21
2. 論文標題 Fatal Mumps Myocarditis Associated with Left Ventricular Non-Compaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Case Reports	6. 最初と最後の頁 e921177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12659/AJCR.921177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 小谷泰一	4. 巻 20
2. 論文標題 チャイルド・デス・レビュー時代の乳幼児突然死死因分類 死因究明から予防策提言へ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌	6. 最初と最後の頁 6-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小谷泰一、宮尾昌、濱保英樹、玉木敬二	4. 巻 52
2. 論文標題 法医学からみた子どもの死 ~法医学と臨床の接点、問題点、課題解決のために~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 981-984
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小谷泰一、長村敏生、山本憲、宮尾昌、大前禎毅、小林奈歩、木崎善郎、篠塚淳、濱保英樹、玉木敬二	4. 巻 19
2. 論文標題 多機関多職種合同で法医解剖例を共有する「京都乳幼児突然死症例検討会」の実践報告	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 290-296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motoki Osawa, Yasuhiro Ueno, Noriaki Ikeda, Kazuya Ikematsu, Takuma Yamamoto, Wataru Irie, Shuji Kozawa, Hirokazu Kotani, Hideki Hamayasu, Takehiko Murase, Keita Shingu, Marie Sugimoto, Ryoko Nagao, Yu Kakimoto	4. 巻 15
2. 論文標題 Circumstances and factors of sleep-related sudden infancy deaths in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0233253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 9件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 虐待による頭部外傷にまつわる解剖学
3. 学会等名 第11回日本子ども虐待医学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 法医学における子どもの診断 ~小児医療との連携~
3. 学会等名 第29回日本外来小児科学会年次集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 医師が"虐待"と考える理由
3. 学会等名 法務省法務総合研究所 専門性向上研修(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱保英樹, 宮尾 昌, 阿比留 仁, 南 博蔵, 小谷泰一, 玉木敬二
2. 発表標題 小児法医解剖例の養育環境と虐待死例の特徴 ~当施設における後方視的検討~
3. 学会等名 第66回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 失われた命に寄り添い、命を絆ぐ
3. 学会等名 Genetic Information for Family prevenTion (GIFT) project (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 法医学の視点に学ぶ子ども虐待
3. 学会等名 京都市山科区醍醐支所はぐくみ室 子ども虐待の気づきを学ぶ研修会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 乳児突然死の現状 わかってきた その予防法
3. 学会等名 第15回京都小児救急疾患研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小谷泰一、宮尾昌、ジェマイル レイラ、濱保英樹、玉木敬二
2. 発表標題 A promising approach to improve statistical discrepancies in categorizing sudden unexpected death in infancy between Japan and other countries.
3. 学会等名 2018 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 公判事例の法医解剖結果の解説
3. 学会等名 第10回日本子ども虐待医学会 プレコングレス (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小谷泰一
2. 発表標題 虐待による乳幼児頭部外傷/乳幼児揺さぶられ症候群は実在する 虐待による乳幼児頭部外傷にまつわる解剖学
3. 学会等名 日本子ども虐待防止学会第24回学術集會おかやま大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱保英樹、宮尾 昌、小谷泰一、ジェマイル レイラ、玉木敬二
2. 発表標題 乳児突然死診断への睡眠環境要因の影響：当施設における乳児解剖例の後方視的検討
3. 学会等名 第25回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷 泰一
2. 発表標題 CDRにおける個別検証に向けて：京都での取り組み
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	玉木 敬二 (Tamaki Keiji) (90217175)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	宮尾 昌 (Miyao Masashi) (90711466)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	真鍋 翔 (Manabe Sho) (00794661)	京都大学・医学研究科・研究員 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------