



Title	Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy : The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening
Author(s)	山本, 琢磨
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58992">https://hdl.handle.net/11094/58992</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	山本 琢磨
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 24893 号
学位授与年月日	平成 23 年 9 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening (乳幼児突然死症例の後方視的研究: メタボリックオートプシーと拡大スクリーニングの重要性)
論文審査委員	(主査) 教授 的場 梁次 (副査) 教授 磯 博康 教授 島田 昌一

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

乳幼児期における死亡の原因として、高度腐敗や白骨化といった死後変化のため原因のわからない不詳の死を除けば、大きく外因による死亡と内因性疾患による病死にわけられる。外因死としては不慮の窒息、虐待、不慮の事故などがあり、内因死としては肺炎などの感染症、白血病などの血液疾患、心血管異常などの先天性疾患などがある。SIDSは、「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、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歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義されており、解剖によっても原因の説明できない病死をSIDSとしている。

現在の解剖においては、肉眼解剖を基本とし、病理組織学的検索、薬毒物検査が一般的に行われ、近年CTを使用したAutopsy Imagingも普及している。しかし、解剖の目的により重視するポイントが異なるため、検査も統一化はされていない。従って、どこまで検査を行った上でSIDSの診断がなされているかは重要な問題と考えられる。

現在、日本では、フェニルケトン尿症、クレチン症などは、新生児マススクリーニングで発見可能な疾患であるが、脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、一部のアミノ酸代謝異常症は現行のスクリーニングの対象には含まれず、気付かれぬまま突然死する可能性が考えられる。しかし、これらの先天性代謝異常疾患は従来の解剖

だけでは診断が困難であり、血中及び尿中の代謝産物の測定、DNA解析といったMetabolic autopsyの手法が重要となる。

## 〔 方法ならびに成績 〕

代謝異常症の観点から乳幼児死亡例の検討を行った。過去4年間の乳幼児解剖症例のうち肉眼解剖で特異的な所見を認めなかった30例を再検討した。

乳幼児突然死における脂肪変性は過去にも報告があるが、肝臓においてはおよそ5から10%程度が脂肪染色陽性であるとされている。今回の検討でも肝臓の凍結切片に対し脂肪染色(SUDAN III染色)を行ったところ、30例中3例に脂肪変性を認めた。また、30例に対しタンデムマスを利用したアシルカルニチン解析を行ったところ、2例に長鎖脂肪酸代謝異常症を疑わせる所見を得た。DNAによるmutation解析を行ったところ、1例に新規変異L644Sと既知変異F383Yの複合ヘテロ接合を認め、Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) 欠損症と確定診断できた。

そこで同症例の新生児期マススクリーニングに使用されたる紙血を再検討したところ、やはりCPT II欠損症を疑わせる結果を得た。したがって、仮に新生児期に脂肪酸代謝異常症を含めたマススクリーニングが行われておれば、早期発見、早期介入が可能であったことが示唆される。

## 〔 総 括 〕

Metabolic autopsyにより過去4年間に2例の長鎖脂肪酸代謝異常症を見出し、確定診断できた1例はExpanded newborn screeningを行っておれば早期発見できた可能性を明らかにした。解剖においてはMetabolic autopsyを含めた正しい診断と、さらにはExpanded newborn screeningの全国展開による早期発見の重要性を提唱した。

## 論文審査の結果の要旨

法医解剖における乳幼児突然死症例を検討し、先天性の脂肪酸代謝異常症による乳幼児突然死症例に関する研究を日本では一般的には行われていないmetabolic autopsyの手法を用いて行った。

その際、脂肪酸代謝異常症の一つであるcarnitine palmitoyltransferase II (CPT II) 欠損症におけるCPT2遺伝子に新規の遺伝子変異を見出した。本疾患は、従来の解剖手技においては見逃される可能性のある疾患でありmetabolic autopsyを法医解剖にも取り入れることの重要性を提唱した。さらに、現在の日本では行われていない脂肪酸代謝異常症に対する新生児スクリーニングを広く一般化することで本疾患の患者さまが早期に診断され治療介入できるだけでなく、突然死をも防ぎ正常発育できる可能性を示した。

この研究は、国際ジャーナルに掲載され、また乳幼児領域の学会のシンポジウムでも発表された重要な研究であり、学位論文に値するものである。