

令和5年度一般財団法人救急振興財団調査研究事業助成

網羅的遺伝子解析を用いた小児心停止症例の原因究明

代表研究者

兵庫県立こども病院 救急科 松井鋭

共同研究者

兵庫県立こども病院 集中治療科 黒澤寛史

臨床遺伝科 森貞直哉

ゲノム医療センター 洪本加奈

神戸大学小児科 花房宏昭

## 【背景】

わが国では長らく少子高齢化傾向が続いている。このような状況の中で、不幸にして心停止を起こした小児の原因を明らかにすることは、子供たちを守り、わが国の社会を維持する意味で極めて重要である。総務省の報告では院外心停止（out-of-hospital cardiac arrest, OHCA）は日本で年間約 12 万件発生し、うち小児例は約 1,600 件であり、年間 10 万人あたり約 8 人の発生率となる。成人に比較すると少ないが家族や社会への衝撃は極めて甚大である。そして日本全国の救急隊の記録から小児 OHCA 患者の予後の調査によると、1 か月後の生存割合は 13.0%で、神経学的予後が良好な症例の割合はわずかに 4.8%にすぎず社会的損失も大きい<sup>1)</sup>。さらに日本全国規模の多施設 OHCA レジストリーを使用して小児患者の全体における経年的な予後の変化の調査では、小児 OHCA 患者の予後に有意な改善は認められていない<sup>2)</sup>。そのため、OHCA の予防が何よりも重要である。そして予防策を講じるには、症例ごとに発生状況の調査や原因を究明していく必要がある。OHCA の予防には、各事例においてその発生状況を詳しく分析し、原因を解明することが重要である。成人 OHCA の原因は致死性不整脈が多いが、小児では心疾患の他、てんかんなどの神経疾患や代謝性疾

患等の遺伝性疾患が存在することがあり、原因が多彩であるため解明が難しい。

### 【目的】

院外心停止症例について、発生状況の分析に加えて明らかな外因性ではない症例に対しては全エクソン解析を用いた網羅的遺伝子検査を行い、包括的に原因究明を行うことである。さらに院内で発生した原因不明の小児心停止例も対象に加えることで、原因不明の小児心停止例の原因を遺伝学的に解明する。

### 【対象患者】

18歳未満の小児心停止症例を対象として、同意が得られなかった症例、事件性があると判断された症例は除外した。

### 【方法】

2023年6月より兵庫県立こども病院、2024年11月より加古川中央市民病院の心停止症例に対して図1に示すフローに則り以下のように診療を進め、のち

に情報収集を行った。

- ① 蘇生治療を行いながら、一般的な血液検査、尿検査に加え、必要に応じて感染症検査、先天性代謝疾患のスクリーニング検査、単純写真や CT 検査などの画像検査を行う
- ② 明らかな外因性の心停止の場合は外因性の問診票、内因性や詳細不詳の心停止の場合は原因不明の問診票を用いて、患者家族に対し心停止に至った経緯や基礎疾患の有無、発達段階や発生時刻、発見時の状況などの調査を行った
- ③ 内因性や詳細不詳の心停止の場合は家族の希望に従って DNA 抽出用の血液の保存のみを行う
- ④ 後日希望者に治療を担当した医師、担当医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーによる説明を行う、同意が得られた症例に対しては保存した検体を用いて全エクソン解析、全ゲノム解析を行い、病因候補遺伝子を挙げる
- ⑤ 収集しえた情報をもとに救急医・集中治療医・法医学者・病理診断医・臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーおよび各疾患分野の専門医で構成されたエキスパートパネル（図 2）の医療者による全体会議を行い、心停止の原因の分析と予防法についての検討する

⑥ 解析結果から家族解析が必要と考えられた症例については患者家族の同意に基づいて家族解析を行なう

本研究は神戸大学医学部附属病院、兵庫県立こども病院、加古川中央市民病院の倫理院内から承認を得ている。

### 【結果】

研究開始から現在 16 例が登録されており（図 3）、年齢中央値は 5 歳（範囲：0-15 歳）、性別は男児：女児で 11 例：5 例、明らかな外因性の心停止は 2 例（12%）であった。遺伝子解析用の検体保存に同意があったのは、内因性もしくは原因不明の心停止 14 例のうち 6 例（42%）で、そのうち遺伝子解析を行ったのは 3 例であった。うち 1 例は現在解析中であり、残りの 2 例中 1 例に心停止の原因と考えられる遺伝子異常を認めた。（表）残りの 3 例は検体保存には同意されたが、遺伝子解析の希望はまだ表明されておらず解析実施には至っていない。

## 【考察】

欧米で始まった Child Death Review (CDR) の取り組みがわが国でも開始された。CDR は死亡時の状況や死亡者の周辺環境調査、および医学的データを加味してその死因を明らかにする取り組みである。しかし、厚生労働省が発表した人口動態統計年報によると、小児の死因としては先天異常、悪性新生物、不慮の事故、自殺などが多いとされているが、一方で死因不詳とされる小児例が数多く存在し、その中には、心疾患の他、てんかんなどの神経疾患や代謝性疾患等の希少遺伝性疾患が存在することがある<sup>3)</sup>。さらに、CDR は死亡症例を対象としているが、心停止を起こしても治療の甲斐あって生存した症例は調査されないため生存症例の予防策を検討できず、生存症例は当然ながら原因究明を行うための解剖の対象にもならない。そのため現在の CDR の手法では限界があると予想される。一方、全エクソン解析、全ゲノム解析 (WES/WGS) などの網羅的遺伝子解析は少量の DNA での解析で精緻な情報が得られ、また生存症例にも行うことが可能であり、上述した希少遺伝性疾患の原因解明に極めて有用である。実際、患者の心停止の原因解明にゲノムデータを用いる genomic autopsy が海外などで行われている<sup>4)</sup>。そのため CDR の手法に genomic autopsy

を加えることで、小児 OHCA の原因解明率を大幅に上げることが期待できる。

しかし一方で、心停止治療の現場で聴取できる情報の限界や、血液検体量、フローの徹底、倦怠保存後の患者家族への連絡方法、グリーフケアの充実など課題も多い。

この研究は一般財団法人救急振興財団の「救急に関する調査研究事業助成」を受けて行ったものである。

## 【参考文献】

- 1) Matsui S, Kitamura T, Sado J, Kiyohara K, et al. Location of arrest and survival from out-of-hospital cardiac arrest among children in the public-access defibrillation era in Japan. *Resuscitation*. 2019;140:150-158.
- 2) Matsui S, Kurosawa H, Hayashi T, et al. Annual patterns in the outcomes and post-arrest care for pediatric out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide multicenter prospective registry in Japan. *Resuscitation*. 2023 Oct;191:109942.
- 3) Neubauer J, Lecca MR, Russo G, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet*. 2017 Apr;25(4):404-409.
- 4) Webster G, Puckelwartz MJ, Pesce LL, et al. Genomic Autopsy of Sudden Deaths in Young Individuals. *JAMA Cardiol*. 2021 Nov 1;6(11):1247-1256.



表. 対象患者の詳細

年齢	性別	原因	検体保存	遺伝子解析	遺伝子異常
0	女	内因/不詳	あり		
0	女	内因/不詳	あり	済み	なし
0	男	内因/不詳	あり		
0	男	内因/不詳	なし		
2	女	内因/不詳	なし		
2	女	内因/不詳	なし		
2	男	内因/不詳	あり	解析中	
5	男	外因	なし		
6	男	内因/不詳	なし		
9	男	内因/不詳	なし		
9	女	内因/不詳	なし		
11	男	内因/不詳	あり		
11	男	内因/不詳	なし		

12	男	内因/不詳	なし		
12	男	内因/不詳	あり	済み	あり
15	男	外因	なし		

---

図 1. 心停止患者に対する救急外来でのフロー

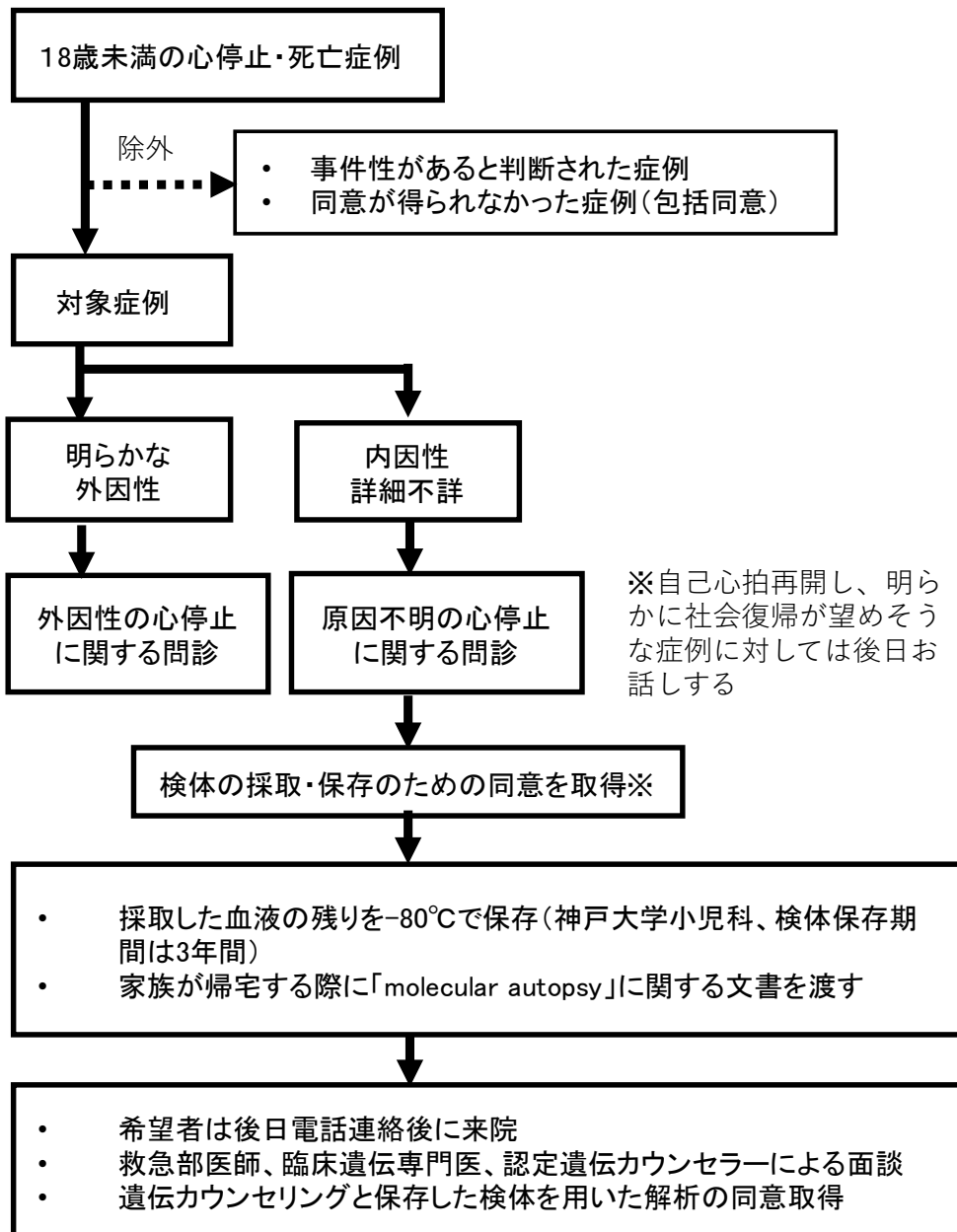


図 2. 本研究の全体像

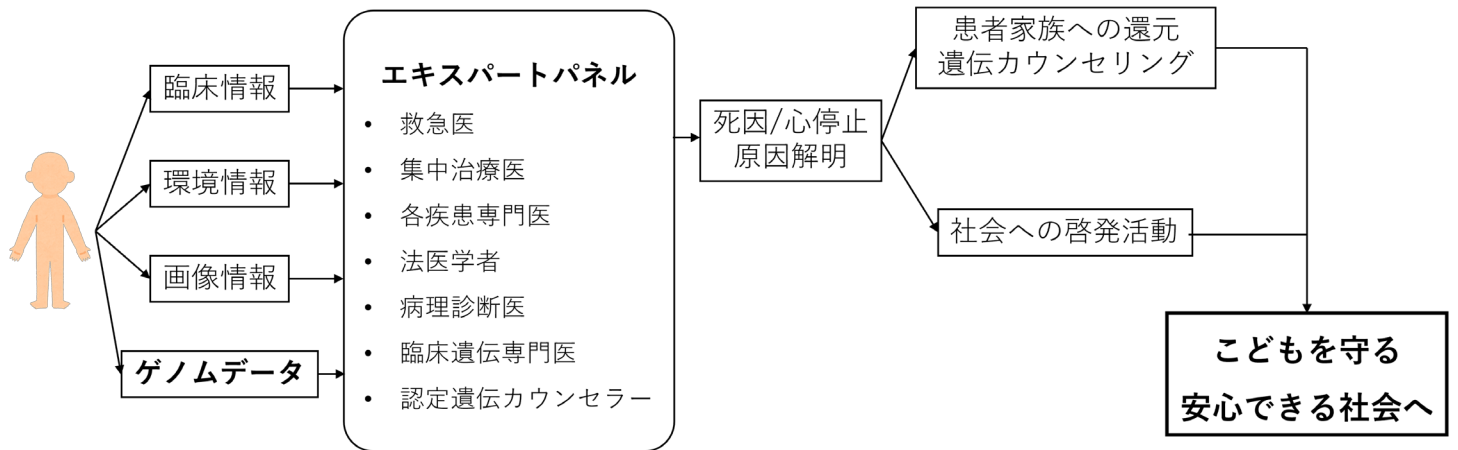


図 3. 患者フロー

