

## 症例報告

## 動脈管開存の関与が推定された軽度RSウイルス感染症を伴う乳児突然死の二剖検例

稲垣 健志<sup>1</sup>, 大野 博<sup>1</sup>, 近江 俊徳<sup>1,2</sup>, 坂本 敦司<sup>1</sup><sup>1</sup>自治医科大学医学部解剖学講座法医学部門, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1<sup>2</sup>日本獣医生命科学大学獣医学部獣医保健看護学科獣医保健看護学基礎部門, 〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1

## 要 約

乳児の突然死に動脈管開存 (PDA) の関与が推定された二剖検例を報告する。事例1は発育正常で16日齢の男児。死亡5日前に発熱で近医を受診している。その後、解熱して回復し元気であったが、夜啼きの数時間後に反応しない状態で発見された。事例2は生後7週の女児。吸引分娩以外に特記事項はない。母親が通常通り授乳した約5時間後に反応しない状態で発見された。

両例共に剖検で認められたPDAは生前に診断されていない。肺浮遊試験及び病理組織所見より直接死因を気管支肺炎と判断したが肺病変は比較的軽度と考えられ、RSV簡易検査も弱陽性で、併存PDAによる循環動態への負荷が劇的な転帰に関与したと推定した。

PDAは比較的頻度が高く、同奇形があっても正常に発育する児は少なくないと考えられるが、RSウイルス感染症の合併により急死の要因となる可能性が推定され、乳幼児突然死の剖検では同症の存在に注意を払う必要があると考えられた。

(キーワード: 乳幼児突然死, 死因究明, 動脈管開存, RSウイルス感染症, 剖検)

## 緒 言

動脈管開存 (PDA; patent ductus arteriosus) は稀な心血管奇形ではないが、無症候性の場合には発見が難しいとされる。健診等で心雑音を指摘されていない無症候性のPDA (silent PDA) であっても感染症や呼吸障害により症候化し重症化することがあり、silent PDAにRSウイルス感染症を始めとした呼吸器感染症の合併等により更にストレス負荷がかかることによって、乳幼児突然死に結びつく可能性も考えられる。

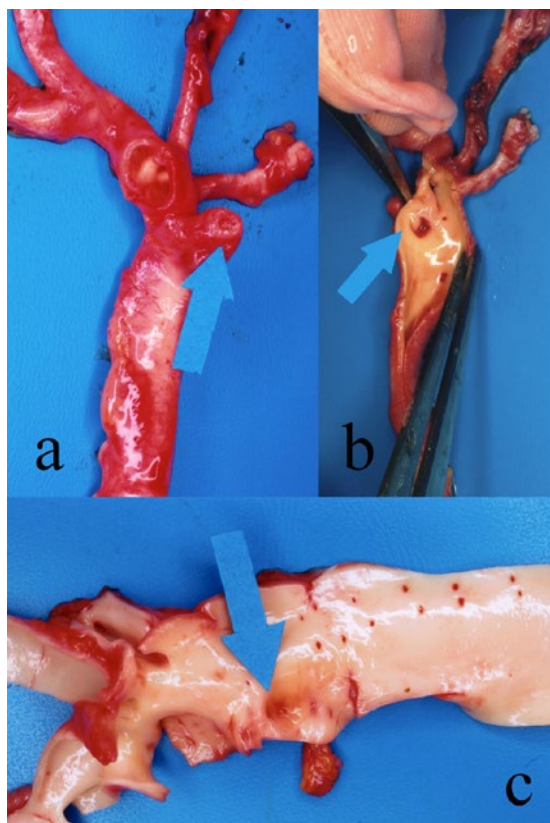
今回我々は、乳児の突然死の剖検例において健診等では生前に指摘されていなかったPDAが急死の過程に関与したと推定された二例 (行政解剖及び司法解剖) を経験したので報告する。

## 症 例

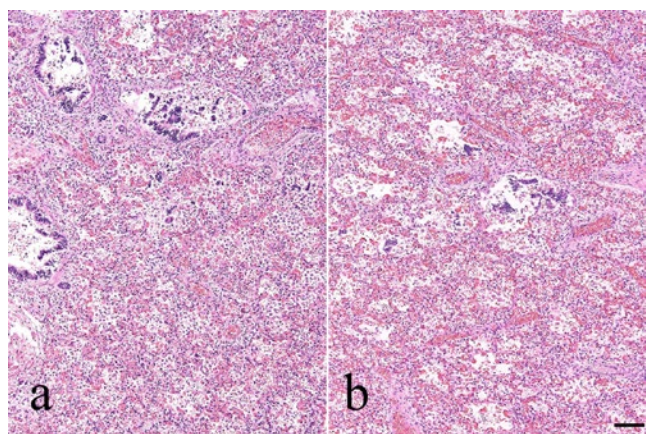
**事例1** : 16日齢の男児。在胎39週0日, 単胎, 頭位, 正常経膈分娩で出生した。生下時は体重3,030g, 身長48.5cm, 頭囲31.5cm, 胸囲32.5cmであった。母親 (20歳代後半) には妊娠38週6日に浮腫 (++) 及び尿蛋白 (+) を認めたが、妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症) を示唆するような高血圧や、尿糖は見られなかった。

本屍は死亡5日前に38.3℃の発熱で近医を受診しているが、インフルエンザウイルス抗原迅速検査は陰性で、その後は解熱している。体調は回復して元気であったが、夜啼きの数時間後に右側臥位で反応しない状態で発見された。高次医療機関に救急搬送されたが心肺蘇生術に反応せず、死亡が確認された。なお血液検査や画像検査の施行の有無は不明である。

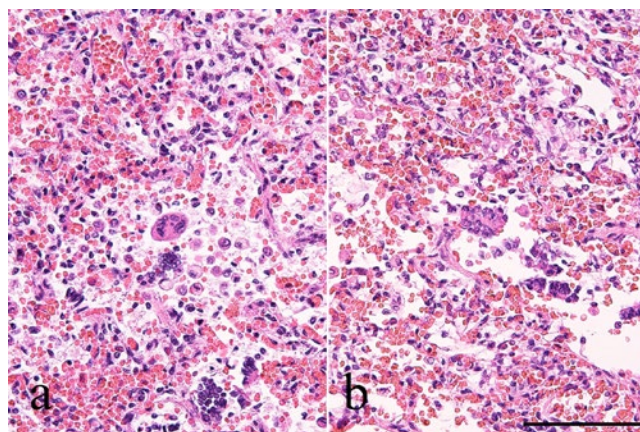
剖検所見: 栄養状態中等度。体重3kg, 身長53cm, 頭囲33cm, 前後径11cm, 左右径9cm, 大斜径14cm, 肩幅15cm, 胸囲33cm, 腹囲31cm, 寛幅8.5cm, 下肢長20cmを算する。死斑は暗紫赤色調を呈して前面右側に軽度, 背側には中等度に発現し, 指圧により褪色しない。死体硬直は下肢に軽度に残存している。外陰部は正常男児の形態を呈し, 肛門部に鎖肛を認めず, その他の外表上にも奇形は認めない。外傷や, 鼻口部及び頸部の圧迫を示唆するような所見は認めない。頭蓋骨に骨折は認めず, 縫合は未融合で, 大泉門・小泉門は開存するが骨膜で覆われている。脳452g, 脳血管奇形, 出血, 腫脹やくモ膜の膿性混濁は認めない。胸腺26g, 溢血点は認めない。心臓24g, 胸大動脈 (左鎖骨下動脈分岐後) と肺動脈幹 (左右肺動脈分岐部) との間に直径4~5mmの動脈管開存を認める (Figs. 1a,



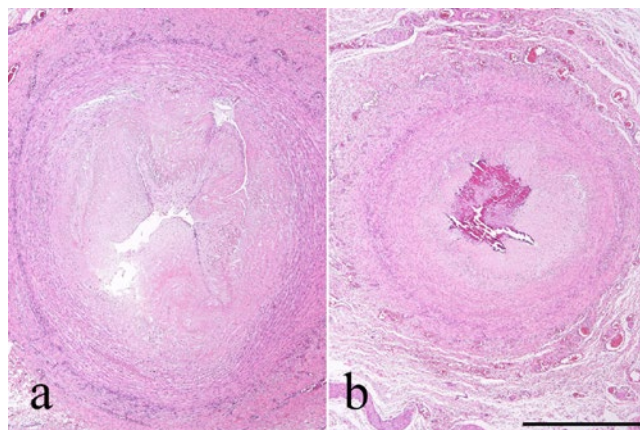
**Fig. 1** Gross findings of patent ductus arteriosus (*arrow*). (a) Case 1, Overview of aortic arch and thoracic aorta after cutting heart and ascending aorta. There was ductus arteriosus after the branch of left subclavian artery. The size in diameter was (b) 4 to 5 mm in Case 1, and (c) 4 x 3 mm in Case 2, which orifice of ductus arteriosus.



**Fig. 2** Histopathological findings of lung with hematoxylin-eosin staining. Congested alveolar septa, edematous stroma, and shedding of bronchial mucosal epithelium were showed. (a) Case 1, and (b) Case 2. *Bar* 100  $\mu$ m



**Fig. 3** Histopathological findings of alveolus with hematoxylin-eosin staining. Inflammatory cell infiltration of lymphocytes mainly, aggregation of macrophages, hemorrhage, fibrin deposition, and syncytial cell with multiple nuclei were showed. (a) Case 1, and (b) Case 2. *Bar* 100  $\mu$ m



**Fig. 4** Histopathological findings of ductus arteriosus with hematoxylin-eosin staining. The ductus arteriosus tended to close by medial and intimal thickening, but was not completely closed. (a) Case 1, and (b) Case 2. *Bar* 1 mm

1b)。卵円孔の部分開口を認めるが、心室中隔欠損 (VSD ; ventricular septal defect) や冠動脈分岐異常等の奇形は認めない。左右肺動脈の狭窄や、大血管の転位・還流異常は認めない。左肺30g, 右肺42g, 両側共に浮遊試験で全体的に沈降し、断面は暗赤色調から褐色調で肝臓様を呈する。肝臓166g, 膵臓5.4g, 左腎12g, 右腎10g, 左副腎2.3g, 右副腎2.1g, 甲状腺1.6g, いずれにも異常は認めない。腸管の奇形は認めない。

病理組織所見：脳髄膜炎や心筋炎は認めない。肺胞中隔の充血、浮腫状間質、気管支粘膜上皮の壊死・脱落を認める (Fig. 2a)。肺胞内にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤、マクロファージの集簇、出血、フィブリン析出、多核を有する特徴的な合胞体細胞を認める (Fig. 3a)。動脈管は中膜 (平滑筋層) と内膜が肥厚し収縮傾向を示すが完全には閉鎖していない (Fig. 4a)。

ウイルス抗原迅速検査 (胸水): RSV (+/-) [BD RSV エグザマン™], ウイルス抗体検査 (血清): 風疹IgG (EIA) 22.5 (陽性), 風疹IgM (EIA) 0.8未満 (陰性) [LSIメディエンス]

**事例2**: 生後7週の女児。在胎38週0日, 単胎, 頭位, 経膈であるが吸引分娩で出生した。生下時は体重2,684g, 身長47.4cm, 頭囲32.0cm, 胸囲31.0cmであった。母親 (20歳代後半) には妊娠経過中に断続的に軽度の尿蛋白を認めしたが, 妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症) を示唆するような高血圧や浮腫, 尿糖は見られなかった。

本屍は1か月健診では異常は指摘されていない。死亡当日の夜中に愚図り, 母親が通常通り授乳した約5時間後に反応しない状態で発見された。高次医療機関に救急搬送されたが心肺蘇生術に反応せず, 死亡が確認された。死後の全身CTでは死因となり得る明らかな所見は認めなかったと伝聞しているが, 血液検査の施行の有無は不明である。

剖検所見: 栄養状態良好。体重4.6kg, 身長57cm, 頭囲36.5cm, 前後径12cm, 左右径11cm, 大斜径13.8cm, 頸囲25cmを算する。死斑は暗紫赤色調から赤紫色調を呈して背部を中心に中等度に発現し, 指圧により褪色しない。死体硬直は全身の諸関節に軽度に残存している。外陰部は正常女児の形態を呈し, 肛門部に鎖肛を認めず, その他の外表上にも奇形は認めない。外傷や, 鼻口部及び頸部の圧迫を示唆するような所見は認めない。頭蓋骨に骨折は認めず, 縫合は未融合で, 3×3cmの大泉門と0.5×0.5cmの小泉門がそれぞれ開存しているが, いずれにも膨隆は認めない。脳530g, 脳血管奇形, 出血, 腫脹やクモ膜の膿性混濁は認めない。胸腺26g, 溢血点は認めない。心臓26g, 動脈管開存を認め, 剖面での開口の大きさは4×3mmである (Fig. 1c)。卵円孔は閉鎖しており, VSDや冠動脈分岐異常等の奇形は認めない。左右肺動脈の狭窄や, 大血管の転位・還流異常は認めない。左肺52g, 右肺60g, 浮遊試験で左肺上葉は全体としては浮遊するが舌区は沈降傾向を示し, 右肺は上葉・中葉・下葉いずれも沈降する。剖面は, 左肺は赤褐色調, 右肺は褐色調で肝臓様を呈する。肝臓180g, 脾臓8g, 脾臓18g, 左腎16g, 右腎16g, 左副腎2g, 右副腎2g, 甲状腺2g, いずれにも異常は認めない。腸管の奇形は認めない。

病理組織所見: 脳髄膜炎や心筋炎は認めない。肺胞中隔の充血, 浮腫状間質, 気管支粘膜上皮の壊死・脱落を認める (Fig. 2b)。肺胞内にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤, マクロファージの集簇, 出血, フィブリン析出を認め, 脱落した気管支粘膜上皮は部分的に多核の合体様を呈する (Fig. 3b)。動脈管は中膜 (平滑筋層) と内膜が肥厚し収縮傾向を示すが完全には閉鎖していない (Fig. 4b)。

ウイルス抗原迅速検査 (胸水): RSV (+/-) [BD RSV エグザマン™], ウイルス抗体検査 (血清): 風疹IgG (EIA) 4.4 (陽性), 風疹IgM (EIA) 0.8未満 (陰性) [LSIメディエンス]

## 考 察

事例1・2共に剖検時に生前に診断されていないPDAを認めた。PDAは妊娠初期の母体の風疹ウイルス感染によ

りしばしば引き起こされるが, 今回報告した二例には小頭症, 白内障や脾奇形の合併は認めず, 血清ウイルス抗体検査からも先天性風疹症候群は否定的であった。

本邦での全国調査<sup>1,2)</sup>によると, 先天性心疾患の中でPDAが占める割合は2.8~12.6%と比較的高く, PDA単独発症の頻度は出生2,500~5,000人に1人 (0.02~0.04%) で, 発症原因が不明のことも少なくない。

細いPDAでは一般に無症状で心不全を起こすことはなく, 心臓超音波検査によってのみ発見される心雑音を伴わないsilent PDAとして知られており, 有病率は2~6月齢で4.5%<sup>3)</sup>, 1~15歳で0.5%<sup>4)</sup>と報告されている。このsilent PDAを含めると, PDA単独発症の頻度は出生500人に1人 (0.2%) にまで上昇するとの推定もある<sup>5)</sup>。自験二例も生前には心雑音を指摘されておらず, silent PDAであったと思われた。なお無症候性のPDAでも左-右短絡の長時間の持続により心筋障害 (左室肥大) を示し, 心不全を来すことがあるとされ<sup>6,7)</sup>, 例えsilent PDAであっても心血管系の循環動態に持続的なストレスをかけているものと考えられる。一方, 最近ではPDAを有しながら臨床症状が乏しく80~90歳程度の高齢となる事例が報告されており<sup>8,9)</sup>, 特に乳幼児期においてsilent PDAを有しながらも通常通りの発育を示す症例も少なくないと推定される。

乳幼児突然死の約6%でRSウイルス感染を認めた等, 乳幼児突然死症候群とRSウイルスとの関連性について以前から多数の報告があり<sup>10)</sup>, 乳児期早期ではRSウイルスによる細気管支炎が重症化しやすく, 呼吸不全を合併しやすいと言われている<sup>11)</sup>。一方, RSウイルス感染症で38℃以上の発熱を伴う症例は約30%と比較的少なく, 発熱の持続も大部分が24時間以内と短いとされており<sup>11)</sup>, 自験二例も病型的にはほぼ一致している。事例1は3月上旬, 事例2は11月下旬といずれもRSウイルス感染症の流行時期での発症であり, 両事例共に胸水を検体としたRSウイルス抗原迅速検査が弱陽性を示した。なお本来は鼻咽頭検体を用いて検査を行うが, 心肺蘇生術等で鼻腔・口腔・気管吸引や気管挿管・人工換気によって, また剖検までに死後時間経過したため検体として適正な分泌物が得られない場合, RSウイルス抗原を含むと考えられる胸水を用いて検査を行っている。

RSウイルス感染による細気管支炎の病理組織所見の特徴は, 細気管支を主座とした炎症, 浮腫や粘液分泌の増加を伴う細気管支上皮の壊死・脱落と, それによる細気管支の閉塞とされている<sup>12)</sup>。本二例でも細気管支領域を中心としたリンパ球主体の軽度から中等度の巣状の炎症細胞浸潤やマクロファージの集簇, 肺胞中隔の充血, 浮腫状間質, 気管支粘膜上皮の壊死・脱落, 多核を有する特徴的な合体細胞の出現を認め, RSウイルス感染による細気管支炎として矛盾しないものと考え, 肺浮遊試験の結果及び病理組織所見より直接死因を気管支肺炎と判断した。しかしながら, 過去のRSウイルス感染症による突然死例<sup>13,14)</sup>の組織像を見ると, 細気管支上皮の壊死・脱落や粘液の過剰分泌及び好中球を混じた密な炎症細胞浸潤により, 細気管支の内腔が閉塞する程の強い変化を認めたと報告されている。一方, 本二例では細気管支の完全閉塞に至るような高度の

病変やびまん性肺胞傷害の像は認めておらず、肺病変の程度は比較的軽度と判断し、併存PDAによる慢性的な循環器系への負荷が相当程度に急死の過程に関与していると推定した。

RSウイルス感染症の重症化の要因として先天性心疾患はよく知られており、中でも肺高血圧を伴う症例は重篤化の危険性が高いとされ<sup>12,13,15)</sup>、RSウイルス感染によって急激に重篤化した高肺血流型先天性心疾患としてVSD及び心房中隔欠損(ASD; atrial septal defect)との合併事例が報告されている<sup>13)</sup>。RSウイルス感染合併時の重症化のメカニズムとして、肺血管周囲の炎症を契機とした血管透過性亢進による肺間質の浮腫、粘膜上皮の壊死・脱落及び粘膜下浮腫や過剰分泌物による細気管支の閉塞、血管内皮細胞機能障害による血管作動性物質を介した肺高血圧、また肺高血圧による肺浮腫や肺コンプライアンス低下などから換気不全・低酸素を容易に起こし、急激に重症化に至ると報告されており<sup>13,16,17)</sup>、肺うっ血を伴う先天性心疾患におけるRSウイルス感染の合併は、呼吸障害のみならず心行動態にも影響を及ぼし致命的になると言える。

本二例では組織学的に細気管支の閉塞は見られなかったものの、細気管支領域を中心とした炎症、気管支粘膜上皮の壊死・脱落、肺胞中隔の充血や浮腫状間質を認め、また肺断面は肝臓様を呈して硬化しており、コンプライアンスの低下が考えられる。よってsilent PDAの場合にもRSウイルス感染の合併により、VSD及びASDとの既報告<sup>13)</sup>と同様に、左右短絡量の増加や肺うっ血・肺高血圧の増悪、換気不全・低酸素から劇的な経過を経て突然死に至る可能性が考えられた。

本稿の執筆時点(2016年12月)での医中誌Web及びPubMedの文献検索では、RSウイルス感染症とPDAの合併での突然死例は過去に報告されておらず、本報が最初の報告となる。また、突然死の剖検例ではRSウイルス感染症とVSDやASD等の先天性心疾患との合併も報告されていない。

本部門での乳幼児突然死の法医解剖例で見ると、2011～2015年の5年間で17例(乳児13例、幼児4例)のうち、本事例を含む計3例(17.6%、2例は乳児、1例は新生児)でPDAを認めた。心血管奇形としてVSDやASDの頻度の方が一般的には高いとされるが、我々の過去5年間の経験では一例も認めていない。健診等で心血管奇形を指摘された場合は慎重な経過観察を受けるため、VSDやASDに対しては適切な医療の介入により、法医解剖に付されるような突然死が防がれているものと推測する。

先天性心疾患の病理解剖では4.3%にPDAを認めるとされている<sup>18)</sup>が、乳幼児突然死の死因究明という側面から見ると法医解剖での頻度としては大きく変わる可能性が推定され、この点の全国的な調査が待たれる。また、通常通りの経過にあるsilent PDAであってもRSウイルス感染の合併で劇的に急変・急死し得る可能性を考え、本二例では剖検時に初めてsilent PDAが発見されたことも考え合わせて、特に乳幼児・小児の突然死例の死因究明を目的とした法医解剖においては、PDAの存在を考慮しながら注意深く解剖を進めていく必要があると考えられた。

## 利益相反の開示

著者全員は本論文の研究内容について、報告すべき利益相反を有しません。

## 謝 辞

今回の報告にあたりご協力いただいた本部門の小山田隆、大岡汐里、島田佑季、美島千紘の各氏に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 中沢誠, 瀬口正史, 高尾篤良. わが国における新生児心疾患の発生状況. *日本小児科学会雑誌* 1986; **90**: 2578-2587.
- 2) 松岡瑠美子, 森克彦, 安藤正彦. 先天性心血管疾患の疫学調査 1990年4月～1999年7月, 2,654家系の報告. *日本小児循環器学会雑誌* 2003; **19**: 606-621.
- 3) Connuck D, Sun JP, Super DM, et al. Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 244-247.
- 4) Houston AB, Gnanapragasam JP, Lim MK, et al. Doppler ultrasound and the silent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1991; **65**: 97-99.
- 5) Lloyd TR, Beekman RH 3rd. Clinically silent patent ductus arteriosus. *Am Heart J* 1994; **127**: 1664-1665.
- 6) Campbell M. Natural history of persistent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1968; **30**: 4-13.
- 7) Marquis RM, Miller HC, McCormack RJ, et al. Persistence of ductus arteriosus with left to right shunt in the older patient. *Br Heart J* 1982; **48**: 469-484.
- 8) Kaku T, Ezaki H, Maeda S, et al. A case of patent ductus arteriosus in an 80 years old woman. *Jpn Heart J* 1990; **31**: 127-133.
- 9) Satoh T, Nishida N. Patent Ductus Arteriosus with Infective Endocarditis at Age 92. *Intern Med* 2008; **47**: 263-268.
- 10) 河島尚志. RSV等ウイルス感染に伴う乳幼児の急性死亡. *日本SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌* 2011; **11**: 18-23.
- 11) 村木敬行, 篠田邦大, 矢野充, 他. 生後2ヵ月未満児におけるRSウイルス感染症の臨床検討. *小児科臨床* 2000; **53**: 92-96.
- 12) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1917-1928.
- 13) 津田哲哉, 沢田陽子, 池田和男, 他. 肺高血圧を合併した左右短絡型先天性心疾患のRespiratory Syncytial virus感染. *日本小児科学会雑誌* 1982; **86**: 2076-82.
- 14) 江村巖, 薄田浩幸. 就寝中に突然死したRespiratory Syncytial virus感染症の1例. *診断病理* 2005; **22**: 242-244.
- 15) MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; **307**: 397-400.
- 16) 末廣房子, 金子武彦, 忍田純哉, 他. 乳幼児RSウイルス

細気管支炎の人工呼吸管理. *ICUとCCU* 1997; **21**: 1047-1052.

- 17) 堤裕幸. 小児ウイルス性呼吸器感染症における粘膜免疫,特にrespiratory syncytial virus (RSウイルス) 感染症について. *日本化学療法学会雑誌* 2001; **49**: 213-217.
- 18) 大川真一郎, 千田宏司, 沢辺元司. 老年期における先天性心疾患. *日本小児循環器学会雑誌* 2009; **25**: 775-793.

# Sudden infant death with mild respiratory syncytial virus infection in which involvement of patent ductus arteriosus was suspected: two autopsy case reports

Takeshi INAGAKI<sup>1</sup>, Hiroshi OHNO<sup>1</sup>, Toshinori OMI<sup>1,2</sup>, Atsushi SAKAMOTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Forensic Medicine, Department of Anatomy, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, JAPAN

<sup>2</sup>Department of Basic Science, School of Veterinary Nursing and Technology, Faculty of Veterinary Science, Nippon Veterinary and Life Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino, Tokyo 180-8602, JAPAN

## Abstract

We encountered two autopsy cases of sudden infant death in which involvement of patent ductus arteriosus (PDA) was suspected. Case 1 involved a 16-day-old boy with normal birth and development, who caught a cold and completely recovered. Five days after catching the cold, a few hours after a night cry, he was found apneic and unresponsive. Case 2 involved a 7-week-old girl who was born by vacuum extraction without any growth history of note. She was also found unresponsive, several hours after taking milk as usual. In both cases, PDAs were recognized on autopsy, but had been asymptomatic and clinically undiagnosed (silent PDA). Because the lungs showed a tendency to sink in a hydrostatic lung test and inflammatory changes such as lymphocytic infiltration mainly into the bronchioles was evident on histopathological examination, we diagnosed bronchial pneumonia as the direct cause of death. However, changes in the lungs were considered too mild to fully account for the speed and prime cause of death, and reactions to respiratory syncytial virus (RSV) tests were faint. We therefore concluded that persistent cardiac load or some kind of circulatory stress from the comorbid PDA was eventually involved in the process of sudden death in these cases. PDA is a rather common cardiovascular malformation, and many infants with PDA may develop normally. Since detection of PDA has been difficult, especially in asymptomatic case, and even silent PDA can lead to sudden infant death with complications such as RSV infection, we emphasize the importance of paying attention to the probability of undiagnosed PDA in forensic autopsy for cases of sudden infant death.

(Key words : sudden infant death : determining cause of death : patent ductus arteriosus : respiratory syncytial virus infection : autopsy)