



早産児の黄疸管理 : 新しい管理方法と治療基準の考案(総説)

森岡, 一朗
岩谷, 壮太
香田, 翼
中村, 肇

(Citation)

日本周産期・新生児医学会雑誌, 53(1):1-9

(Issue Date)

2017-05

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

© 2017 日本周産期・新生児医学会

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90005854>



日本周産期・新生児医学会雑誌

第 53 卷 第 1 号 2017 (平成29) 年 5 月

別刷

周産期新生児誌
J Jpn Soc Perin Neon Med

一般社団法人 日本周産期・新生児医学会
Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine

早産児の黄疸管理～新しい管理方法と治療基準の考案

神戸大学大学院医学研究科小児科学分野

森岡 一朗 岩谷 壮太 香田 翼 中村 肇

Key words

アンバウンドビリルビン
経皮ビリルビン
慢性ビリルビン脳症
早産児
総ビリルビン

要旨 早産児の慢性ビリルビン脳症は、近年アテトーゼ型脳性麻痺、Auditory neuropathy 型聴覚障害、頭部核磁気共鳴画像での淡蒼球異常信号等をもとに臨床診断が可能となってきた。2013年に施行した全国調査では2011年出生の在胎30週未満の早産児約1,000人に少なくとも2人に慢性ビリルビン脳症が発生していると推測され、早産児の新生児集中治療室に入院中の黄疸管理の見直しが喫緊の課題となっている。早産児の慢性ビリルビン脳症症例の新生児黄疸の特徴は、1) 生後2週以後に血清総ビリルビン頂値を示す例が多い、2) 著しい高総ビリルビン血症を呈さない例が存在する。血清総ビリルビンが高値を呈さない症例であっても血清アンバウンドビリルビンが高値を呈する例が存在する。それゆえ、早産児は出生直後だけでなく新生児集中治療室に入院の間、経皮ビリルビンによる黄疸スクリーニング、血清総ビリルビンに加えアンバウンドビリルビン測定による黄疸管理を提供していく必要があると考える。

はじめに

新生児期のビリルビン毒性による後障害で、永続的に神経学的症状を残存した病態を核黄疸 (kernicterus) または慢性ビリルビン脳症 (Chronic bilirubin encephalopathy) という。20世紀は、ビリルビンによる脳障害は新生児仮死後の低酸素虚血性脳症とともに正期産児の脳性麻痺の主要原因であった。そのため、1970～1980年代の黄疸管理の目的は正期産児の慢性ビリルビン脳症の発症抑制にあった。この30年の間に、経皮黄疸計が開発され黄疸スクリーニングとして使用されるようになり¹⁾、血中ビリルビン値に基づく治療適応基準が提唱され^{2) 3)}、光線療法や交換輸血による治療法が確立した。全国の周産期施設への光線療法機器が普及し、全国どこでも黄疸の治療が受けられるようになった。また、RhD陰性妊婦への抗RhDグロブリンの投与による溶血性黄疸の予防も一般化した⁴⁾。その結果、2000～2013年の我が国の慢性ビリルビン脳症症例の報告では、在胎35週以上での慢性ビリルビン脳症は5人であり、今や我が国の正期産児の慢性ビリルビン脳症は稀有な疾患となった⁵⁾。正期産児の新生児黄疸管理の確立と普及は大きな成果を挙げ、我が国の周産期新生児医療の中で成

功した分野と言えよう。

21世紀に入り、超早産児の救命率の向上と同時に、救命し得た超早産児の中に多くの神経発達障害をもつ児がいることが明らかとなってきた。その障害要因として、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症などは明白な画像所見を呈するために、その因果関係が比較的立証しやすく研究が進んできた。しかし、旧来から超早産児の脳障害の原因として、高ビリルビン血症の関与について指摘はされてはきたが、その客観的な実証が困難であり、研究が進まなかった。

核黄疸は剖検診断から臨床診断へ

転機が訪れた。核黄疸は剖検で脳の深部核が黄色く染まることに由来する病理診断名であった。近年、乳児期にアテトーゼ型脳性麻痺の早産児症例の精査の結果から、核磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging : MRI) T2強調像で淡蒼球の異常信号や聴性脳幹反応 (Auditory brainstem response : ABR) の異常所見をもとに、臨床診断が可能となり、病理診断名であった核黄疸が臨床診断としても用いられるようになってきた⁶⁾。病理診断名の核黄疸と区別するために、臨床診断された病態を慢性ビリルビン脳症とすることを提案

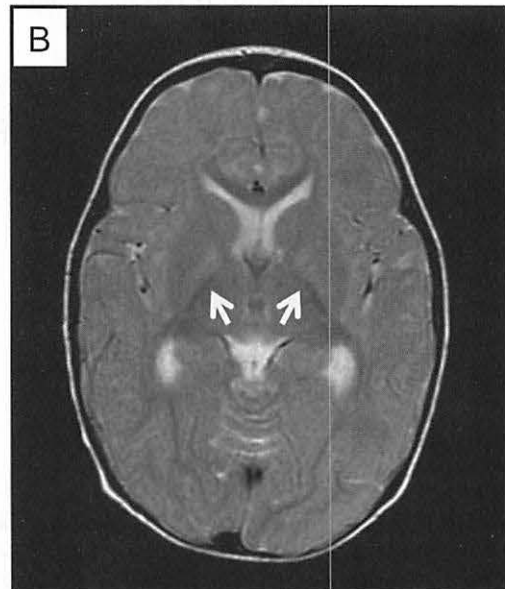
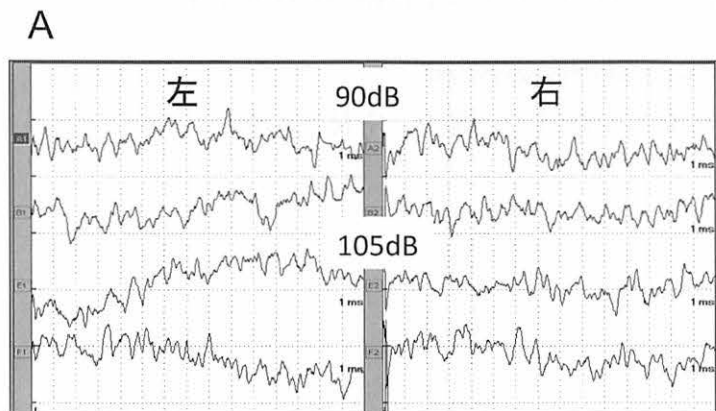
図1 早産児の核黄疸症例(自験例)

A: 聴性脳幹反応検査(生後5カ月・修正44週)

両側無反応である。

B: 頭部MRI検査(1歳4カ月・修正12カ月)

T2強調像で両側淡蒼球の高信号を認める(↑)。



したい。我が国では2000年以降、早産児に慢性ビリルビン脳症が発症している症例報告が増加しており⁵⁾、我が国の周産期新生児医療の新たな問題として浮上してきた。そのため、新生児集中治療室(Neonatal intensive care unit: NICU)に入院中の早産児の黄疸管理の見直しが大きな課題となってきたのである。

早産児の慢性ビリルビン脳症

症例

早産児の慢性ビリルビン脳症の自験例を提示する⁷⁾。在胎23週2日、出生体重498gの女児。出生後は、超早産児として定型的な急性期管理が行われた。NICU退院時(生後5カ月時)のABRは両側無反応であったが、音に対する反応はあった(図1A)。アテトーゼ症状はないものの運動発達遅延とAuditory neuropathy型の聴覚障害があったため、生後16カ月時(修正12カ月時)に慢性ビリルビン脳症を疑い、頭部MRI検査を施行した。T2強調像で両側淡蒼球の高信号を確認し(図1B)、慢性ビリルビン脳症と診断した。

新生児期の血清ビリルビン値の推移を振り返ると、日齢20に肺炎を発症し、その時が頂値で、血清総ビリルビン(Total bilirubin: TB)値は12.6mg/dLで交換輸血適応基準を満たしていなかった。しかし、血清アンバウンドビリルビン(Unbound bilirubin: UB)値は1.66μg/dLと高値を呈していた。直ちに集中的光線療法とアルブミン療法で治療が行われ、翌日には血清TB値は5.7mg/dL、血清UB値は0.35μg/dLまで低下していた(出生体重1,000g未満の交換輸血適応基準値(当時): TB 15mg/dL, UB 0.8μg/dL³⁾) (図2)。

発生頻度

このような早産児の慢性ビリルビン脳症の我が国の発生頻度を明らかにする目的で、我々は2013年10月に在胎30週未満の早産児を対象とした全国調査を行った⁸⁾。その結果、報告された2011年出生の在胎30週未満の早産児2,720人中、5人が慢性ビリルビン脳症と診断されており、発生率は0.18% (在胎30週未満の早産児約1,000人に2人の頻度)ということが明らかになった⁸⁾。2011年の我が国の在胎30週未満の早産児は4,623人であったため、年間に8.5人(8~9人)が発生していると推測された。慢性ビリルビン脳症を臨床的に診断できることは現在、新生児科医のみならず、小児神経科医でも十分認識されておらず、脳性麻痺やABR異常を呈した早産児の中に診断がついていない症例がもっと多く存在している可能性がある。

特徴と臨床分類

早産児の慢性ビリルビン脳症は、1) NICU入院中、著しい高TB血症を伴わず(血清TB値は交換輸血適応基準値には到達しない)、神経学的異常症状を必ずしも呈さないことが多い、2) 頭部MRI検査T2強調像での淡蒼球異常所見は、乳児期のみに出現する。新生児期や修正1歳以降は認められない、3) ABR検査は顕著な異常を示しているが、明らかな難聴はない(Auditory neuropathy型聴覚障害: ABR検査は90dBで両側無反応~高度異常を呈する。しかし、耳音響放射(otoacoustic emission: OAE)検査は正常となり、音への反応を示す聴性行動反応、言語理解や発語が可能となる)の特徴がある⁶⁾。

Shapiroは、慢性ビリルビン脳症を、Auditory neuropathy型聴覚障害±難聴・聾、ジストニアやア

図2 早産児の核黄疸の臨床経過(自験例)

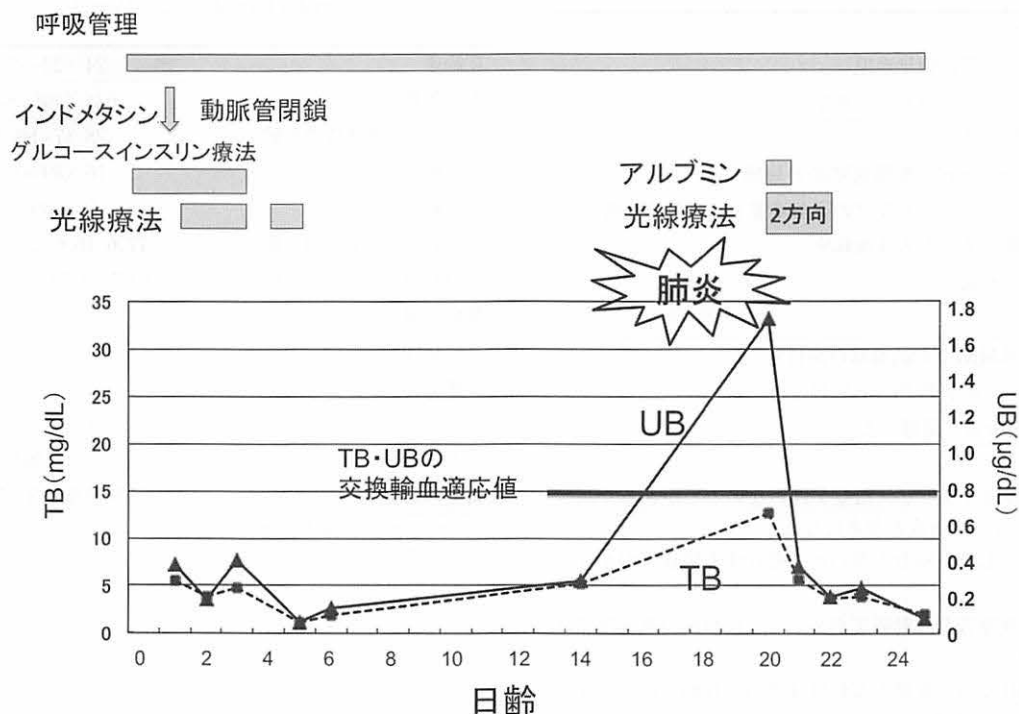


表1 慢性ビリルビン脳症の分類

* Auditory neuropathy型聴覚障害：聴性脳幹反応検査は両側90dBで無反応～高度異常を呈する。しかし、耳音響放射(OAE)検査が正常となり、音への反応を示す聴性行動反応、言語理解や発語が可能となる。
(Shapiro SM: Semin Fetal Neonatal Med 2010, 一部改変)⁸⁾

	特徴
古典型	古典的四徴
	a) Auditory neuropathy型聴覚障害* ± 難聴・聾
	b) ジストニア、アテトーゼなどの運動障害
	c) 動眼神経麻痺による上方注視麻痺
	d) 歯のエナメル形成不全
	cとdは合併しない場合がある。
聴覚障害優位型	主として Auditory neuropathy型聴覚障害*が出現し、運動障害は最小限となる。
運動障害優位型	主としてジストニアやアテトーゼの運動障害が出現し、聴覚障害は最小限となる。
微細型、または、ビリルビンによる神経学的機能障害	古典的な核黄疸の症状を欠く微細な神経発達障害でビリルビンの神経毒性により起こったと考えられるもの。

テトーゼなどの運動障害・運動発達遅延、動眼神経麻痺による上方注視麻痺、歯のエナメル形成不全の特徴的な症状を有する古典型慢性ビリルビン脳症のほか、聴覚障害優位型慢性ビリルビン脳症、運動障害優位型慢性ビリルビン脳症、微細型慢性ビリルビン脳症、またはビリルビンによる神経学的機能障害の4つに分類している(表1)⁹⁾。2000年以降に我が国から学会や論文で報告された在胎30週未満の早産児の慢性ビリルビン脳症33人⁵⁾をこの臨床分類にあてはめると、古典的慢性ビリルビン脳症が23人(70%)、聴覚障害優位型慢性ビリルビン脳症が3人(9%)、運動障害優位型慢性ビ

リルビン脳症が7人(21%)であった¹⁰⁾。すなわち、我が国の早産児の慢性ビリルビン脳症の診断は、アテトーゼ型脳性麻痺等の運動障害を中心に診断されていることがわかる。

診断基準

現在のところ、この早産児の慢性ビリルビン脳症を診断するための明確な基準はない。そのため、我々は、ジストニアやアテトーゼなどの運動障害・運動発達遅延、Auditory neuropathy型聴覚障害、乳児期の頭部MRI検査淡着球異常信号などを基に総合的に判断し臨床診断している(表2)¹¹⁾。今後、早産児の慢性ビリル

表2 早産児の慢性ビリルビン脳症の診断(案)

新生児期の病歴
1) 早産での出生, 特に超早産児
2) NICU入院中の高ビリルビン血症
乳幼児期の診察所見
3) Auditory neuropathy型聴覚障害±難聴
4) ジストニア, アテトーゼなどの運動障害・運動発達遅延
5) 動眼神経麻痺による上方注視麻痺
6) 歯のエナメル形成不全
検査所見
7) 乳児期の頭部MRIでの淡蒼球の高信号
8) 高度聴性脳幹反応異常(90dBで異常反応)
上記の臨床所見を基に診断する.
注)
・2) は著しい高総ビリルビン血症を伴わないことがある. 高アンバウンドビリルビン血症が参考になる.
・5) と6) は合併しない場合も多いが, 存在する場合手がかりとなる.
・3) と4) の聴覚障害と運動障害が必ずしも同程度の重症度ではない場合がある.
・7) の頭部MRIでの淡蒼球の高信号は適切な月齢で行われないと検出されない場合がある.
(Morioka I. et al.: NeoReviews 2016) ¹¹⁾

表3 慢性ビリルビン脳症症例のNICU入院中の臨床背景 (Morioka I. et al.: Brain Dev 2015) ¹²⁾

在胎週	24 (23-28) 週
出生体重	634 (498-845) g
血清TBが頂値時の日齢	28 (7-86) 日
日齢14日以降	16 (89%)
日齢28日以降	9 (50%)
その時点での血清TB値	17.6 (5.6-25.1) mg/dL
その時点での血清UB値	1.67 (0.56-4.32) µg/dL
黄疸の原因	
特発性	11 (61%)
感染症	4 (22%)
溶血	1 (6%)
そのほか	2 (11%)
黄疸の治療	無治療が3 (17%)

データは中央値(範囲)または人数(パーセント)で示す.

表4 慢性ビリルビン脳症症例のNICU入院中の血清TB, UB値

TB: 総ビリルビン, UB: アンバウンドビリルビン

血清TB頂値はNICU入院中のTBの最高値で, 血清UB値はそのとき同時測定されたUB値を示す.

高低の基準には, 交換輸血基準である血清TB 15mg/dL, UB 0.8µg/dLを用いた³⁾.

(Morioka I. et al.: Brain Dev 2015) ¹²⁾

		血清TB頂値		
		高	低	計
血清UB値	高	9	7	16 (89%)
	低	1	1	2 (11%)
	計	10 (56%)	8 (44%)	18 (100%)

ビン脳症の診断基準を作成し, 統一した診断ができるようガイドラインを作成する必要がある.

慢性ビリルビン脳症症例からみた新生児期の黄疸の特徴

慢性ビリルビン脳症症例はNICU入院中, 必ずしも著しい高TB血症を伴わないという特徴から⁶⁾, 我々は血液脳関門を容易に通過し, 脳細胞へ毒性を発揮するため, 古くからビリルビン脳症の発症の予測マーカーとなるアルブミンと結合していないビリルビンのUBに着目した. NICU入院中に血清TBとUBの測定が行われ, 慢性ビリルビン脳症を発症した早産児18症例を後方視的に解析し, 以下の新生児黄疸の特徴を見出した(表3, 4) ¹²⁾.

1. 生後2週以後に血清TBが頂値を示す例が多い

NICU入院中に血清TBが頂値を示した日齢の中央値

は28であった. 生後14日を過ぎて血清TBが入院中で頂値を示した症例は, 16人(89%), 生後28日以降でも9人(50%)と高率であった.

2. 黄疸の原因は特発性が多い

溶血や感染症に伴う黄疸の増強も存在したが, 明らかな原因を伴わない特発性の症例が11人(61%)を占めた.

3. 治療が行われていない症例の存在

血清ビリルビン(TBとUB)を測定しているにもかかわらず, 3人(17%)は治療が行われていなかった.

4. 著しい高TB血症を伴わない症例が約半数を占める

血清TBの頂値が交換輸血基準である15mg/dL以下³⁾であった児は, 8人(44%)と約半数であった.

5. 著しい高TB血症を伴わない症例の中に高UB血症

表5 超早産児の黄疸の評価

対象は全国の総合および地域周産期母子医療センター。
TB：総ビリルビン、UB：アンバウンドビリルビン
(森岡ら：日新生児成育会誌, 2015)¹³⁾

	施設数 (割合)
	n = 129
血清TB値のみ	57 (44%)
血清TB値とUB値	48 (37%)
血清TB値とアルブミン値	20 (16%)
その他	4 (3%)

が含まれている

その一方、血清UB値が交換輸血基準である0.8μg/dL以上³⁾であった児は、16人(89%)を占めた。著しい高TB血症を伴わなかった症例8人中血清UB値が交換輸血適応基準値を超えていた症例が7人含まれていた。

以上より、早産児においては今まで我が国の新生児医療が提供してきた生後1～2週間までの黄疸管理や治療だけでは不十分であり、早産児はNICU入院中長期間におよぶ黄疸管理、そして必要な際は光線療法や交換輸血の治療を行う必要があることを示すものであった。さらに、著しい高TB血症を伴わない慢性ビリルビン脳症の症例が比較的多く発生している現状では、血清TB値のみでの評価では慢性ビリルビン脳症の発生予防のためのマーカーとして十分ではないと考えられる。UB測定で慢性ビリルビン脳症の発生を完全に抑制できるとは必ずしも言えないものの、血清TBに血清UB測定を組み合わせることで、その発症予測に寄与できる可能性がある。そのため、早産児こそ血清UB測定を用いた黄疸管理を提供していく必要があると考えられる。

我が国の早産児の黄疸管理の現状

我が国の早産児の黄疸管理の現状はどうであろうか？ 2013年10月に全国の総合・地域周産期医療センター129施設に超早産児の黄疸管理の調査を行った。以下の現状が明らかになった(表5, 6)¹³⁾。

1. 血清TB値のみで評価している施設が約半数を占める

44%の施設は血清TB値のみ、37%の施設が血清TBとUB値、16%の施設が血清TB値とアルブミン値で行われていた。

2. 生後2週以降の血清ビリルビン等の測定は主治医の判断で不定期に行われている施設が多い

53%の施設で特に基準はなく、血清ビリルビン測定は主治医の判断で不定期に行われていた。定期的にビリルビン測定が施行されている施設は16%にとどまった。

表6 生後2週以降の血清ビリルビン等測定のための基準

対象は全国の総合および地域周産期母子医療センター。
(森岡ら：日新生児成育会誌, 2015)¹³⁾

	施設数 (割合)
	n = 129
特になし、主治医の判断	68 (53%)
定期的に検査	20 (16%)
経皮的ビリルビン測定器でスクリーニング	4 (3%)
目視で皮膚黄染をスクリーニング	4 (3%)
その他	33 (26%)

この調査の結果から、我が国では早産児に対して生後2週以降は主治医の判断で不定期に血液検査を行い、血清TB値を測定する黄疸管理が主流であった。しかしながら、特発性黄疸による慢性ビリルビン脳症の発症例が多いことに加えて、早産児では目視による黄疸の有無や急性ビリルビン脳症の神経学的症状で黄疸の重症度を判定することは困難であるため⁵⁾、早産児は生後2週以降もビリルビン測定等の定期的なモニターが必要と考えられる。

これからの早産児の黄疸管理

早産児の慢性ビリルビン脳症の発生を抑制するためには、経皮黄疸計によるスクリーニングの早産児へ導入と血清TBだけでは評価が困難であり血清UB値の活用が必要であろう。

経皮黄疸計によるスクリーニングの早産児へ導入

前述のように早産児はNICU入院中、長期間におよぶ黄疸管理を行う必要があるが、早産児は目視や神経学的な臨床症状で黄疸の重症度を判定することは困難である。加えて、体重が小さく循環血液量も少ないため頻回の採血による貧血の発症は避けたい。それゆえ、できるだけ非侵襲的で客観的な指標でスクリーニングすることが望まれる。そこで、我々は、非侵襲的で毎日測定が可能な経皮黄疸計を早産児の黄疸管理に応用できる可能性を考えた。正期産児では今や日常診療で用いられているが、正期産児と比較して早産児では、経皮ビリルビン(TcB)値と血中TB値が一致しない、どこの部位で測定するのがよいかが明らかでないという問題があった。我々はJM-105経皮黄疸計(コニカミノルタ、東京)のTcB値とTB値がたとえ一致しなくてもTcB測定が治療の要否決定のためのスクリーニングとして使用できるか、早産児の5箇所の部位(額部、胸部、下腹部、背部、腰部)でどこが正確性に優れているかを多施設共同前方視的臨床研究で検証した¹⁴⁾。その結果、早産児のTcBの正確性は各部位により異なった(図3)¹⁴⁾。黄疸の治療適用となるTB 10mg/dL以上を検出するためには、胸部あるいは背部測定でTcBを8以上になることを用いることでスクリーニングと

図3 胸部・背部測定の際皮ビリルビン値と血清総ビリルビン値の相関関係とBland-Altman分析

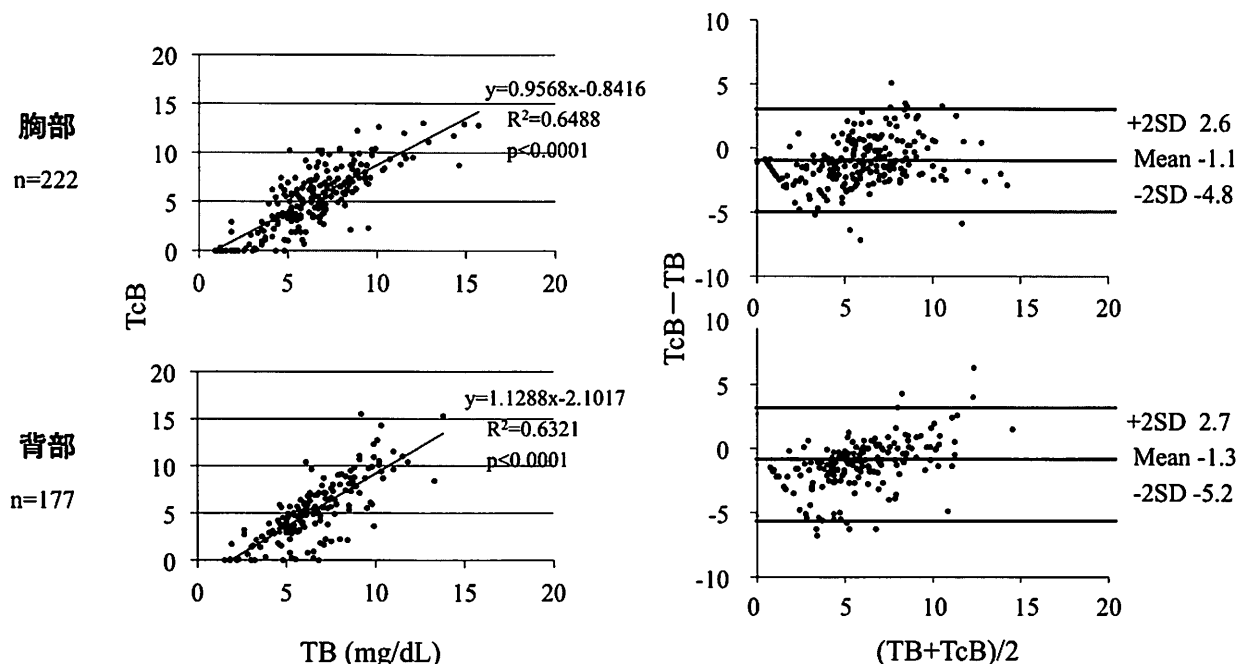
R²: 決定係数, SD: 標準偏差, TSB: 血清総ビリルビン, TcB: 経皮ビリルビン(Kurokawa D. et al.: J Pediatr 2016)¹⁴⁾

表7 血清ビリルビン10mg/dL以上を検出するための経皮ビリルビン値のカットオフ値

(Kurokawa D. et al.: J Pediatr 2016)¹⁴⁾

	額部 n = 277	胸部 n = 222	背部 n = 177	下腹部 n = 174	腰部 n = 157
カットオフ値	8	8	8	8	8
感度	84.2%	100%	100%	63.6%	84.6%
特異度	88.0%	85.5%	85.4%	86.5%	93.1%

して使用できることを明らかにした(表7)¹⁴⁾。

血清UB値の活用

アルブミンと結合していないビリルビンであるUBは血液脳関門を容易に通過し、脳細胞へ毒性を発揮するため、古くからビリルビン脳症の発症の予測マーカーとなりうるということが知られている³⁾。その測定法のひとつにペルオキシダーゼ(POD)法があり、最初にTB値を測定し、PODによりビリルビンが無色に分解される速度からUB値を算出する^{15) 16)}。この方法は1974年にJacobsenらが初めて報告したが¹⁵⁾、測定が不安定で再現性が乏しかった。そこで、1977年に中村らがグルコースオキシダーゼ(GOD)を加え改良したGOD-POD法を開発し¹⁶⁾、現在のUBアナライザー(アローズ、大阪)として我が国の日常診療で使用可能となった¹⁷⁾。

一般に、血清TB濃度とUB濃度は正の相関があるため、高TB血症であれば、高UB血症となる。しかし、下記の病態では、血清TB値よりも血清UB値が相対的

に高値となることが知られている^{18) 19)}。

- 在胎期間の短い早産児: アルブミンのビリルビンに対する結合力が弱い
- 低Alb血症: ビリルビンが結合するアルブミンが少ない
- 一部の抗生物質、脂肪製剤、インドメサシンなどの使用: ビリルビン・アルブミン結合に競合する物質の存在
- 感染症の存在
- 外科手術後

これらの病態が存在するとき、血清TBのみで黄疸管理をしていると、高UB血症、すなわち、ビリルビン脳症の発症の危険状態を見逃してしまうことがある。それゆえ、これらの病態を有する早産児こそ血清TBだけでなく、UBによる黄疸管理が必要と考えている。

表8 早産児の黄疸管理方法(案)
TB: 総ビリルビン, TcB: 経皮ビリルビン,
UB: アンバウンドビリルビン
(Morioka I, et al.: NoeReviews 2016)¹¹⁾

日齢	管理方法
0～6まで	可能な限り連日の血清TB・UB測定
7～13まで	2-3日毎の血清TB・UB測定
14～退院まで	連日のTcB測定 TcB 8以上であれば血清TB・UB測定 少なくとも週1回の血清TB・UB測定

早産児の黄疸管理方法と治療基準の提案

早産児の黄疸管理方法(案)

以上のような現状を鑑み、我々は早産児の黄疸管理方法を考案した¹¹⁾。生後1週間以内は、呼吸循環動態も不安定な時期で頻回の血液検査が行われる時期であるため、連日の血清TB・UB測定を行う。生後1～2週は、2～3日毎の血清TB・UB測定、生後2週～退院まで連日のTcBスクリーニングを行う。TcBが8以上になれば血清TB・UB測定、TcBが8未満でも少なくとも週1回の血清TB・UBの確認を行う(表8)¹¹⁾。

新光線療法・交換輸血治療基準(案)

現行の光線療法・交換輸血治療基準は、出生体重1,500g未満、特に1,000g未満の出生児の生存数が少ない1980年代に作成されたもので^{2) 3)}、生後1週以降の基準がなかった。黄疸管理法もエビデンスに基づき現在の臨床現場に則した改訂がなされるべき時期にきている。早産児のための新しい光線療法・交換輸血TB・UB基準(神戸大学2016案)を表9に示す。従来基準との改訂点は、1. 出生体重別ではなく在胎週数、受胎後週数を考慮した基準とした、2. 発光ダイオード(Light-emitting diode: LED)光線機器が開発され普及した²⁰⁾。その結果、従来の蛍光管より光エネルギー量より大きな光照射が行えるようになり(蛍光管: 約10～15μW/cm²/nm, LED光線機器Highモード(強化光線療法): 約30μW/cm²/nm)、交換輸血の回避が可能となった²¹⁾。その一方、超早産児では積極的光線療法で死亡率が上昇したとの報告もあり²²⁾、必要最小限の光照射に止める必要がある。そこで、光線治療と交換輸血基準値を再考し、光線療法→交換輸血から光線療法→強化光線療法→アルブミン療法・交換輸血とする3段階基準とした。現在、この基準を用いた早産児において慢性ビリルビン脳症の発症や児の発達予後に影響を与えないかどうか多施設共同研究で検証している(早産児における新生児黄疸治療の適応基準確立のための多施設共同研究: UMIN000021057, 日本学術振興会基盤研究(C) 26461633)。

おわりに

現在、我が国で早産児の慢性ビリルビン脳症が発生している現状を鑑みると、現在提供されている黄疸管理では早産児の慢性ビリルビン脳症の発生を予防するのに限界があることを示している。慢性ビリルビン脳症は適切な黄疸管理と治療がなされるとその発生を減少させることができる可能性があるため、早産児の黄疸管理と治療指針の確立が急務である。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I: Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics* 1980; 65: 195-202
- 2) 井村総一: 光線療法の適応基準と副作用の防止. *日本臨床* 1985; 43: 1741-1748
- 3) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al.: Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birth weight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 54: 642-647
- 4) CQ008-2 Rh (D) 陰性妊婦の取り扱いとは? 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン—産科編2014. 東京: 日本産科婦人科学会事務局. 2014: 38-41
- 5) 中村 肇, 森岡一朗, 米谷昌彦, ほか: 早産児の黄疸管理の現状と課題. *日未熟児新生児会誌* 2014; 26: 57-66
- 6) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al.: Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-1058
- 7) 森岡一朗: 臨床的核黄疸の予防-早産児の黄疸管理の再評価. *小児内科* 2015; 47: 379-382
- 8) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al.: Current incidence of clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *Pediatr Int* 2015; 57: 494-497
- 9) Shapiro SM: Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 157-163
- 10) 森岡一朗, 香田 翼: ビリルビン脳症とアンバウンドビリルビン. *周産期医学* 2014; 44: 829-831
- 11) Morioka I, Nakamura H, Iwatani S, et al.: Clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *NeoReviews* 2016; 17: e124-e130
- 12) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al.: Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit. *Brain Dev* 2015; 37: 753-757
- 13) 森岡一朗, 中村 肇, 香田 翼, ほか: 我が国の超早産児に対する黄疸管理と治療の現状. *日新生児成育会誌* 2015; 27: 95-100
- 14) Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, et al.: Screening for hyperbilirubinemia in Japanese very low birthweight infants using transcutaneous

表9 光線療法・交換輸血の新基準(案)

値はLowモード光線療法/Highモード光線療法/交換輸血の適応基準値 (Low PT/High PT/ET)。

GA：在胎週，hr：時間，PCA：修正週，TB：総ビリルビン，UB：アンバウンドビリルビン，w：週

基準の運用方法

- 1) 血清TB値，UB値の基準値は，出生時週数と修正週数で表に従って判定する。
- 2) 溶血性疾患の場合には本基準から除外し，症例の重症度に合わせてグロブリン投与なども含めて治療を行う。
- 3) Lowモード光線療法は，Low PT基準値を超えた時点で開始し，24時間継続する。24時間後の血清TB値，UB値のいずれかが基準値を超えていれば継続し，いずれも基準値未満であれば中止する。中止後24時間で必ず血清TB値，UB値の測定を行い，再上昇がないかを確認する。
- 4) 血清TB値，UB値のいずれかがHigh PT基準値を超えたとき，Highモード光線療法を開始し，高ビリルビン血症の原因追求を行う（アルブミンと直接ビリルビンの測定は必須）。Highモード光線療法開始後4-8時間で血清TB値，UB値の再検査を行う。
- 5) TB値が5mg/dL以上で，直接ビリルビン値がその10%を超えているときには，直接ビリルビンが原因で見かけ上のUB高値を示すことから慎重に評価する。
- 6) 血清TB値，UB値のいずれかがET基準値を超えているとき：
 - a) Highモード光線療法を開始し，高ビリルビン血症の原因追求を行う（アルブミンと直接ビリルビンの測定は必須）。
 - b) 血清UB値がET基準値を超えているときはアルブミン投与を行う。1g/kg/2時間。
 - c) 4時間後に，血清TB値，UB値の再検査を行う。
 - 血清TB値，UB値のいずれかがET基準以上であれば交換輸血を実施。ただしHighモード光線療法開始後からの低下率を計算し，12時間でET基準を下回る予測であればETを差し控えもよいが，基準値を下回るまで適宜再評価。
 - 血清TB値，UB値共にET基準値未満に下がっていればHighモード光線療法を続行。
 - 血清TB値，UB値がET基準値未満でも上昇傾向にあれば更に4-8時間で採血をして評価する。
 - 血清TB値，UB値がET基準値未満で，同じ，もしくは下がり傾向であれば，24時間後に再検査する。
- 7) 光線療法は身体表面まで30cmの距離で行い，Lowモード光線療法ではアトムフォトセラピーアナライザⅡ（アトムメディカル，東京）で10～15μW/cm²/nm，Highモード光線療法では30μW/cm²/nmであることを確認する。
- 8) 光線療法中に，急性ビリルビン脳症の症状を認める場合は交換輸血を考慮する。

GA or PCA	TB値の基準 mg/dL						UB値の基準 μg/dL
	< 24hr	< 48hr	< 72hr	< 96hr	< 120hr	120hr-	
22-25w	5/6/8	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	8/10/13	0.4/0.6/0.8
26-27w	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	10/12/15	0.4/0.6/0.8
28-29w	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	12/14/18	0.5/0.7/0.9
30-31w	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	13/16/20	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32-34w	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	15/19/22	16/19/22	0.7/0.9/1.2
35w-	10/11/12	12/16/18	14/18/20	16/20/22	17/22/25	18/22/25	0.8/1.0/1.5

修正週数に従って，治療基準値が変わることに注意

- 15) Jacobsen J, Wennberg RP : Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns. Clin Chem 1974 ; 20 : 783-789
- 16) Nakamura H, Lee Y : Microdetermination of unbound bilirubin in icteric newborn sera : an enzymatic method employing peroxidase and glucose oxidase. Clin Chim Acta 1977 ; 79 : 411-417
- 17) Shimabuku R, Nakamura H : Total and unbound bilirubin determination using an automated peroxidase micromethod. Kobe J Med Sci 1982 ; 28 : 91-104
- 18) Morioka I, Iwatani S, Koda T, et al. : Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Fetal Neonatal Med 2015 ; 20 : 31-36
- 19) Miwa A, Morioka I, Hisamatsu C, et al. : Hypoalbuminemia following abdominal surgery leads to high serum unbound bilirubin concentrations in newborns soon after birth. Neonatology 2011 ; 99 : 202-207
- 20) Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al. : Light-emitting diodes : a novel light source for phototherapy. Pediatr Res 1998 ; 44 : 804-809
- 21) Yokota T, Morioka I, Koda T, et al. : Novel treatment strategy for Japanese newborns with high serum unbound bilirubin. Pediatr Int 2013 ; 55 : 54-59
- 22) Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. : Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1885-1896

Re-examining the management of hyperbilirubinemia for preterm infants

Ichiro Morioka, Sota Iwatani, Tsubasa Koda, Hajime Nakamura

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

Chronic bilirubin encephalopathy can be diagnosed clinically in preterm infants on the basis of motor (kinetic) disorders with choreoathetosis, auditory neuropathy-type hearing impairment and abnormal pallidal signals on head magnetic resonance imaging in infancy. In 2011, it was estimated that chronic bilirubin encephalopathy occurred at least 2 per 1,000 preterm infants < 30 weeks gestation. Therefore, there is an urgent need to revise our jaundice management approach in preterm infants.

Two major characteristics of preterm infants who develop chronic bilirubin encephalopathy were a peak total serum bilirubin (TB) level at 2 weeks of age or later and no markedly high total bilirubinemia in some cases. Even in the patients without high TB levels, some have high levels of unbound bilirubin (UB). Consequently, we propose that in preterm infants, continuous monitoring of bilirubin using transcutaneous bilirubinometry and serum UB levels may be necessary during their stay in neonatal intensive care unit.
