別添 4

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和3年度　分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症の全国調査結果

研究代表者　奥村　彰久　愛知医科大学医学部小児科　教授

研究要旨

本研究班は、早産児ビリルビン脳症（BE）の実態を明らかにするために、2021 年度に第 2 回全国調査を施行し、その結果を第 1 回全国調査の結果と比較した。一次調査では、質問紙を日本小児神経学会専門医研修認定施設・重症心身障害児施設・新生児医療連絡会参加施設に送付し、早産児 BE の症例数を尋ねた。該当症例ありと回答し二次調査に協力の同意を得た施設に二次調査票を送付し、臨床情報を収集した。一次調査で早産児 BE の症例ありの回答を 18 施設 41 例から得た。これらの施設に二次調査を施行してその回答内容から重複症例を整理し、最終的に 30 例の早産児 BE 症例の臨床情報を得た。出生年は 2001 年から 2018 年と幅広く、在胎週数は中央値 26 週（範囲 23～29 週）、出生体重は中央値 846g（494～1942g）であった。運動障害では、頚定なし 37%、坐位保持不可 73%で重篤な粗大運動障害が高率であった。コミュニケーションは不可能 13%、文章あるいは二語文で会話できる症例が合わせて 50%で、言語によるコミュニケーションの障害は相対的に軽症であった。食事は普通食またはきざみ食が 60%で嚥下機能は保たれているが、全介助が 80%で自力での食事は困難な例が大半であった。誤嚥性肺炎は 33%と稀でなく、過緊張は 90%で認めた。これらの結果は、第 1 回調査と有意差を認めなかった。2 回の全国調査を通して早産児 BE の臨床像は共通しており、超低出生体重児に多く重篤な運動障害が高率である一方、コミュニケーションや嚥下の障害は相対的に軽症であった。

A．研究目的

我々は、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班の研究として 2017 年に早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査を行い、142 例の早産児 BE のデータを集積した。その結果、早産児 BE の大半は超低出生体重児であり、それ以外の特別なリスク因子は同定できなかった。神経症状では重篤な粗大運動障害に比べて、手の機能やコミュニケーションの問題は軽度であった。全国調査を経時的に施行することで、早産児 BE の発生状況や神経症状のより正確な情報を得ることができることが期待される。我々は、2021 年に 2 回目の早産児 BE の全国調査を行い、発生状況や神経症状について考察した。

B．研究方法

研究班では、2021 年 7 月に第 2 回の早産児 BE の全国調査を施行した。早産児 BE の診断基準は、「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」の診断基準を用いた。pBE の全国調査を施行した。

一次調査では、小児神経専門医研修認定施設・重症心身障がい児施設・新生児医療連絡会加盟施設に依頼状を送付し、オンラインで回答を求めた。調査内容は、2017 年以降に新たに早産児 BE と診断された症例数と、二次調査への協力の可否である。

二次調査は、一次調査で新たに早産児 BE と診断した症例があり、かつ二次調査に協力可能であることを表明した施設に、質問紙を送付して情報を収集した。収集した内容は、周産期情報・神経学的所見・頭部 MRI および ABR 所見・光線療法の施行状況・総ビリルビン値などの検査データ・新生児期合併症である。

今年度は周産期情報と神経学的所見について検討を行うとともに、第 1 回全国調査と第 2 回全国調査の結果を比較した。

統計学的検討については、連続変数には Mann-Whitney の U 検定、カテゴリー変数にはカイ 2 乗検定を用いて施行した。P 値が 0.05 未満の場合を、統計学的有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行し、必要に応じて各施設でも倫理委員会の承認を得た後に施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報については匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C．研究結果

一次調査において、早産児 BE 症例ありは 18 施設 41 例であった。これらの施設全てから二次調査への協力を得ることができた。第 1 回の全国調査との症例に重複および第 2 回調査の施設間の症例の重複を調べて整理し、最終的に 30 例の情報を収集することができた。

図 1 および表 1 に、第 1 回および第 2 回の調査における周産期情報を示す。第 2 回の症例の出生年は 2001 年から 2018 年と幅広く、近年に出生した児に早産児 BE を認めただけでなく、これまで未診断であった症例が新たに早産児 BE と診断されたことが示唆された。男女比 21:9 と男児に多く、第 1 回調査と同様であった。は第 2 回調査の症例の在胎週数は中央値 26 週（範囲 23～29 週）、出生体重は中央値 846g（範囲 494～1942g）で、第 1 回調査との間で有意差を認めなかった。

運動障害では、頚定なし 37%、坐位保持不可 73%、床上移動不可 66%、車椅子で日常移動 73%と、粗大運動の障害が重篤な症例が大半を占めていた（表 2）。合目的的な手の使用は 57%の症例で可能であった。過緊張は 90%と高率であった。

言語コミュニケーションでは、聴覚障害ありは 14％で低率であり、文章あるいは二語文で会話できる症例が合わせて 50％であった（表 3）。コミュニケーションが不可能であるのは 13%と低率であった。代替コミュニケーション法がある症例は 7%のみであった。

食事摂取は、普通食またはきざみ食が 60%で嚥下機能は保たれている症例が過半数を占めた（表 4）。一方が、摂取方法は全て介助が 80%で、自力での食事は困難な例が大半であった。食事にかかる時間の情報が得られた症例は限られていたが、ほとんどの症例で 20 分以上を食事に要していた。誤嚥性肺炎は 33%で認めていた。

運動障害・言語コミュニケーション・食事摂取のすべての項目でにおいて、第 1 回調査と第 2 回調査との間で有意差を認めなかった。

D．考察

早産児 BE については我々が 2017 年に診断基準を公表するまでは見逃されている症例が少なくなかったと推測され、その実態は全く不明であった。2017 年の第 1 回全国調査の結果から、早産児 BE には、以下のような特徴があることが判明した。

1）在胎週数 28 週未満、出生体重 1000g 未満の超早産および超低出生体重児が大半を占める。
2）粗大運動の障害は重篤であるが、それに比べて手の運動障害や言語コミュニケーションの問題は相対的に軽症である。

第 2 回全国調査の結果でも、第 1 回の調査結果と極めて類似した結果であり、前回の調査結果の確かさが裏付けられたと考えられる。

第 2 回調査で報告された早産児 BE 症例の出生年は 2001 年から 2018 年までと広く分布していた。このことは、近年診断された症例だけでなく、これまで未診断であった症例がようやく早産児 BE と新たに診断されたことを示唆する。このことは、我々が公表した「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」が疾患啓発に有効であったことが示唆される。早産児 BE は新生児期の総ビリルビン値では診断することができず、神経症状や画像所見などから総合的に診断する必要がある。そのため、早産児 BE の診断に時間を要することは十分に考えられる。したがって、早産児 BE の発症動向を十分に把握するには、出生からある程度の年月が経ってからの調査が必要であると思われる。

2 回の全国調査の結果から、早産児 BE による後障害の特徴が明らかになり、それに対するケアについてもポイントが明らかになってきた。まず、重篤な粗大運動障害と筋緊張亢進がケアの負担になっていることが挙げられる。特に筋緊張亢進は感染などによって極めて重篤になる可能性があることが判明しており、その効果的な対策を明らかにすることは重要な課題である。一方で、手の合目的的な使用や言語コミュニケーションについては比較的保たれており、様々なデバイスの工夫によって患者の持つ能力を発揮できるようにすることが可能になることが示唆される。食事摂取については嚥下の問題が相対的に軽いが、適切な姿勢の保持困難や口の不随意運動によって食事にかかる時間が長く、介護者の負担が大きいことが窺われる。この点については今後の課題であると思われる。

E．結論

第 2 回全国調査の結果から、早産児 BE は超低出生体重児が大半を占め、粗大運動の障害は重篤であるが、それに比べて手の運動障害や言語コミュニケーションの問題は相対的に軽症であることが、さらに確認された。この情報は、早産児 BE

の診療ガイドラインの改訂において重要な根拠になると思われる。

Ｆ．健康危険情報

該当なし

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

1) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. Pediatr Int. 2021; 63(1): 102-103.
2) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. Early Hum Dev. 2021; 154: 105319.
3) Okumura A, Kitai Y, Arai H. Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy. Pediatr Neonatol. 2021; 62(5): 567-568.
4) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate. Epilepsy Behav. 2021; 117: 107883.
5) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. Neonatology. 2021; 118(3): 301-309.
6) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. Pediatr Neurol. 2021; 121: 56-58.
7) Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. Epilepsy Behav. 2021; 122: 108220.
8) Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A. Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 5.
9) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. Pediatr Int. 2021; 63(1): 104-105.
10) Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. Neurology. 2021; 96(16): e2070-e2077.
11) Miyamoto R, Sada J, Ota K, Kaneko K, Kusano H, Azuma Y, Okumura A. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency with no hepatic steatosis: a case report. BMC Pediatr. 2021; 21(1): 237.
12) Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J. Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms. Epilepsy Behav. 2021; 121: 108075.
13) Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M, Takeshita S, Ueda H, Kondo T, Ohashi W, Okumura A, Yamada Y. Acetaminophen elevates unbound bilirubin levels by the glucose oxidase-peroxidase method. Pediatr Int. 2021; 63(9): 1069-1074.
14) Iwayama H, Tanaka T, Aoyama K, Moroto M, Adachi S, Fujisawa Y, Matsuura H, Takano K, Mizuno H, Okumura A. Regional Difference in Myelination in Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Case Reports and Literature Review of Cases in Japan. Front Neurol. 2021 Jul 15;12:657820.
15) Iwayama H, Kakita H, Iwasa M, Adachi S, Takano K, Kikuchi M, Fujisawa Y, Osaka H, Yamada Y, Okumura A, Hirani K, Weiss RE, Refetoff S. Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency. Thyroid. 2021;3 1(9): 1316-1321.
16) Maeda T, Kidokoro H, Tachibana T, Shiraki A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Sato Y, Kato T, Natsume J, Okumura A, Hayakawa M. Trajectory of the incidence of brushes on preterm electroencephalogram and its association with neurodevelopment in extremely low birth weight infants. Brain Dev. 2021; 43(10): 979-987.

2.　学会発表

1) 奥村彰久．早産児ビリルビン脳症の全国調査．第 63 回日本小児神経学会学術集会、福岡、2021.5.27.
2) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG? The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
3) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
4) 奥村彰久．新生児発作の診断と治療．第 54 回日本てんかん学会学術集会、名古屋、2021.9.23-25.
5) 奥村彰久．早産児ビリルビン脳症：全国調査か

ら見えてきたこと．第 19 回日本新生児黄疸管理研究会、東京、2021.10.2

なし

3. その他

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

図1. 早産児BE症例の出生年・在胎週数・出生体重

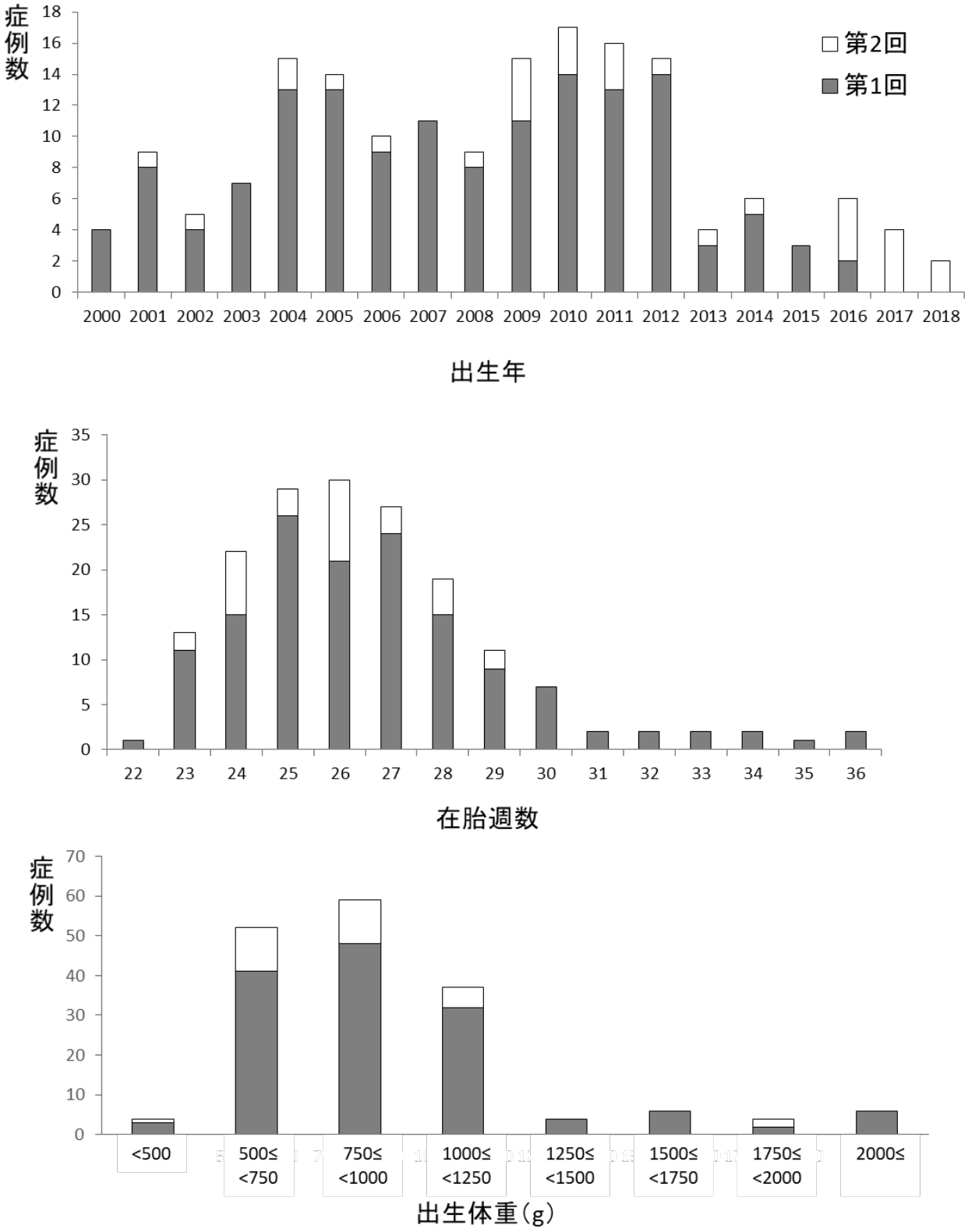

表1. 症例の性・在胎週数・出生体重

	全体	第1回調査	第2回調査	
男女比	114：58	93：49	21：9	NS
在胎週数（週）	26 (22-36)	26 (22-36)	26 (23-29)	NS
出生体重（g）	866 (414-2956)	883 (414-2956)	846 (494-1942)	NS

NS：有意差なし

表2. 運動障害

	全体	第1回調査	第2回調査	
頚定あり	有効回答 172 80 (47%)	有効回答 142 61 (43%)	有効回答 30 19 (63%)	NS
坐位保持 手で支えずに可 手で支えて可 不可	有効回答 172 23 (13%) 15 (9%) 133 (77%)	有効回答 142 17 (12%) 13 (9%) 111 (78%)	有効回答 30 6 (20%) 2 (7%) 22 (73%)	NS
床上移動 独歩 伝い歩き いざり 四つ這い ずり這い・背這い 不可	有効回答 172 8 (5%) 8 (5%) 2 (1%) 17 (10%) 23 (13%) 112 (65%)	有効回答 142 5 (4%) 6 (4%) 2 (1%) 17 (12%) 18 (13%) 92 (65%)	有効回答 30 3 (10%) 2 (7%) 0 0 5 (17%) 20 (66%)	NS
日常移動 手すりなしで階段昇降 独歩 歩行器 車椅子	有効回答 172 1 (1%) 7 (4%) 23 (13%) 140 (81%)	有効回答 141 1 (1%) 4 (3%) 18 (13%) 118 (84%)	有効回答 30 0 3 (10%) 5 (17%) 22 (73%)	NS
合目的な手の使用可	有効回答 171 74 (43%)	有効回答 140 57 (41%)	有効回答 30 17 (57%)	NS
過緊張あり	有効回答 171 159 (93%)	有効回答 140 132 (94%)	有効回答 30 27 (90%)	NS

NS：有意差なし

表3. 言語コミュニケーション

	全体	第1回調査	第2回調査	
聴力障害あり	有効回答168 29 (17%)	有効回答138 25 (18%)	有効回答29 4 (14%)	NS
発話 　文章 　二語文 　単語 　不可	有効回答171 59 (35%) 15 (9%) 21 (12%) 75 (44%)	有効回答 140 46 (33%) 13 (9%) 17 (12%) 64 (46%)	有効回答30 13 (43%) 2 (7%) 4 (13%) 11 (37%)	NS
コミュニケーション 　慣れない人とも問題なし 　慣れない人とは問題あり 　慣れた人とは問題なし 　慣れた人でも問題あり 　コミュニケーション困難	有効回答171 26 (15%) 24 (14%) 20 (12%) 60 (35%) 41 (24%)	有効回答 141 18 (13%) 19 (13%) 16 (11%) 51 (36%) 37 (26%)	有効回答30 8 (27%) 5 (17%) 4 (13%) 9 (30%) 4 (13%)	NS
代替コミュニケーション法あり	有効回答170 11 (6%)	有効回答140 9 (6%)	有効回答29 2 (7%)	NS

NS：有意差なし

表4. 食事摂取

	全体	第1回調査	第2回調査	
食形態	有効回答170	有効回答 139	有効回答 30	
普通食	78 (46%)	65 (47%)	13 (43%)	NS
キザミ食	29 (17%)	24 (17%)	5 (17%)	
ペースト食	25 (15%)	17 (12%)	8 (27%)	
経鼻経管	1 (1%)	10 (7%)	0	
胃瘻	27 (16%)	23 (17%)	4 (13%)	
摂取方法	有効回答170	有効回答 140	有効回答 30	
すべて自己摂取	23 (14%)	19 (14%)	4 (13%)	NS
一部自己摂取	12 (7%)	10 (7%)	2 (7%)	
すべて介助で摂取	135 (79%)	111 (79%)	24 (80%)	
食事にかかる時間	有効回答67	有効回答 51	有効回答 16	
<20 分以下	11 (16%)	10 (20%)	1 (6%)	N/A
20 分< 、≤40 分	32 (48%)	22 (43%)	10 (63%)	
40< 、≤60 分	16 (24%)	15 (29%)	1 (6%)	
60分<	8 (12%)	4 (8%)	4 (25%)	
誤嚥性肺炎	有効回答168	有効回答 138	有効回答 30	
なし	120 (71%)	100 (72%)	20 (67%)	NS
あり	30 (18%)	21 (15%)	9 (30%)	
反復	18 (11%)	17 (12%)	1 (3%)	

NS：有意差なし、N/A：解析せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症の実態・認知度および黄疸管理の実態調査

研究分担者　　森岡一朗　日本大学医学部小児科学系小児科学分野　主任教授

研究要旨

本年度は、①早産児ビリルビン脳症の実態調査、②早産児ビリルビン脳症の認知度調査、③黄疸の検査・治療についての実態調査、④単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査を行った。そのうち、②早産児ビリルビン脳症の認知度調査の結果は、周産期医療に従事する医師・看護師の回答者における早産児ビリルビン脳症の認知度は 89%であり、医師の 96%、看護師の 84%に認知されていた。一方、現在も「発症している」と回答したのは医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低かった。本疾患の認知度は十分とは言いがたく、ひきつづき医師・看護師への啓発活動が必要と考えられた。④単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査の結果では、在胎 30 週未満の早産児で生後 2 週以降に光療法を行った症例は、全例アンバウンドビリルビン値のみで治療基準を満たしていた。High モードによる光療法が必要となる場合は、生後 2 週以降も光療法が必要になる割合が高いことを明らかにした。

共同研究者
長野伸彦　日本大学医学部小児科学系小児科学分野　准教授
今泉隆行　日本大学医学部小児科学系小児科学分野　大学院生

A. 研究目的

新規黄疸管理法の導入による早産児ビリルビン脳症の発症予防効果は検証されていないため、早産児ビリルビン脳症の発症に関する実態調査を行って新規黄疸管理法の効果を確認する。新規発症例を解析して発症の要因を検証する。また、NICU における黄疸管理法および光療法の実態を調査し、アンバウンドビリルビン（UB）測定や光療法の実施状況を把握する。調査結果を解析し、新規黄疸管理法の妥当性およびその実施における問題点を明らかにすることを目的としている。

本年度は、
①早産児ビリルビン脳症の実態調査
②早産児ビリルビン脳症の認知度調査
③黄疸の検査・治療についての実態調査
④単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査
を行った。

B. 研究方法

方法：

①早産児ビリルビン脳症の実態調査

日本小児神経学会の専門医研修認定施設・重症心身障害児施設・新生児医療連絡会加入施設に、一次調査票を送付し、診断基準による早産児のビリルビン脳症の確実例および疑い例を調査した。一次調査で二次調査への協力が得られた施設（共同研究機関）に二次調査票を作成し送付した。

②早産児ビリルビン脳症の認知度調査

2021 年 5 月 8 日に日本新生児成育医学会学術集会の公開教育セミナー（Web セミナー）において、NICU で勤務する医師･看護師を主な対象に早産児ビリルビン脳症に関するリアルタイムアンケートを行った。アンケート結果を解析することで、早産児ビリルビン脳症の認知度を調査した。

③黄疸の検査・治療についての実態調査

調査票を作成し、新生児医療連絡会所属施設にその調査票を送付した。

④単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査

2019 年～2021 年に日本大学医学部附属板橋病院に入院し、全期間新基準で管理された在胎 30 週未満の早産児 58 人を対象とした。光療法の有無、光療法日数、治療基準を満たした時期（生後 1 週未満、1～2 週、2 週以降）と検査項目（総ビリルビン[TB]のみ、アンバウンドビリルビン[UB]のみ、TB と UB 両方）、光療法（Low、High）、交換輸血（ET）の割合について検討した。また Low のみで管理できた L 群と High による治療を要した H 群の 2 群間で、在胎週数、出生体重、光療法日数、生後 2 週以降に光療法が必要となった割合を比較した。検査項目は、出生日より日齢 6 まで TB、UB を連日測定し、日齢 7 以降で頂値を超えた後は 1 週間に 1 回 TB、UB を測定した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針などの研究倫理を遵守し、早産児ビリルビン脳症の実態調査は、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認、早産児ビリルビン脳症の認知度調査は兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認（承認番号：R3-17）、単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査は、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号：RK-211109-4）のもと行われた。

C. 研究結果

①早産児ビリルビン脳症の実態調査

二次調査票の作成協力、回収協力を行った。結果は、代表研究者の奥村彰久教授のもと解析が行われた。

②早産児ビリルビン脳症の認知度調査

合計 242 名がアンケートに参加したが、そのうち回答結果を研究目的に使用することについて承諾が得られた医師 77 名、看護師 134 名の回答について解析した。早産児ビリルビン脳症を「知っている」と回答したのは全体の 89%であり、医師の 96%に対して、看護師では 84%と低かった。また、「現在も発症している」と回答したのは全体の 55%であり、医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低かった（p<0.01）。

③黄疸の検査・治療についての実態調査

調査票の作成協力、回収協力を行った。結果は、分担研究者の早川昌弘病院教授のもと解析が行われた。

④単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査

58 人中 57 人（98%）に光療法が施行され、光療法日数の中央値は 6 日であった。治療基準を満たした時期の割合は、生後 1 週未満が 57 人（100%）、1～2 週 24 人（42%）、2 週以降 13 人（23%）であった。治療基準を満たした検査項目は、生後 2 週未満では TB のみ、UB のみ、TB と UB 両方が混在していたが、生後 2 週以降は 13 人全例が UB のみであった。L 群は 34 人（60%）、H 群は 23 人（40%）で、そのうち ET による治療を要したのは 1 人（1.5%）であった。L 群と H 群で、在胎週数（L 群 27 週、H 群 28 週、p=0.14）や出生体重（L 群 852g、H 群 1072g、p=0.40）の中央値に有意差はなかった。光療法日数（中央値：L 群 4 日、H 群 10 日、p＜0.01）が High 群で有意に長く、生後 2 週以降に治療が必要となった割合も L 群の 34 人中 4 人（12%）に対して、H 群で 23 人中 10 人（43%）と有意に高かった（p=0.01）。

D. 考察

早産児ビリルビン脳症は、医師の 96%、看護師の 84%に認知されていたが、現在も「発症している」と回答したのは医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低く、医師と看護師の間で認知度が異なることが明らかとなった。早産児ビリルビン脳症は、新生児期には神経学的症状が乏しく、乳児期以降に重度の運動発達遅滞を呈することが多い。NICU で勤務する看護師にも、本疾患の遠隔期の実態を周知・認知をすすめることは、早産児

の黄疸管理を向上させるうえで非常に重要と考えられた。

岩谷らは、在胎 32 週未満の早産児で NICU 入院中の全期間にわたって新基準で管理された 58 例を対象とし、生後週数毎 (1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目以降) の光療法の割合を調査し、光療法率 (日数は問わず) がそれぞれ 91%、47%、21%、19%、19%であったと報告している[1)]。我々の検討でも、98%、42%、23%、14%、7%と少し 5 週目以降の割合が少なかったが、ほぼ同等の割合であった。また、生後 3 週目以降も約 20%の早産児において光療法が行われ、その適応理由は全て UB 単独であったと報告している。我々の検討では、生後 2 週以降に光療法を行った症例は、全例 UB 単独で治療基準を満たしていた。急性期に High による光療法が必要となる場合は、生後 2 週以降も光療法が必要になる割合が高いことを明らかにした。

E. 結論

周産期医療に従事する医師・看護師を対象としたリアルタイムアンケートの結果を解析した。全回答者における早産児ビリルビン脳症の認知度は 89%であり、医師の 96%、看護師の 84%に認知されていた。一方、現在も「発症している」と回答したのは医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低かった。回答者のバイアスを考慮すると、本疾患の認知度は十分とは言いがたく、ひきつづき医師・看護師への啓発活動が必要と考えられた。

在胎 30 週未満の早産児で生後 2 週以降に光療法を行った症例は、全例 UB のみで治療基準を満たしていた。High による光療法が必要となる場合は、生後 2 週以降も光療法が必要になる割合が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Iwatani S, Hirayama K, Izumi A, Ikuta T, Nagano N, Yoshimoto S, Morioka I: Time-fixed glucose oxidase-peroxidase method for measurement of serum unbound bilirubin levels. *Clinical Laboratory.* 2022; 68(2): doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210617.

Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I: Magnetic resonance imaging findings in preterm infants with bilirubin encephalopathy beyond three years of corrected age. *Pediatric Neurology.* 2021; 121: 56-58.

Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I: Neonatal jaundice in preterm infants with bilirubin encephalopathy. Neonatology. 2021; 118 (3): 301-309.

Okumura A, Kitai M, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I: Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Early Human Development.* 2021; 154: 105319.

Kishi I, Nagano N, Katayama D, Imaizumi T, Akimoto T, Fuwa K, Aoki R, Hijikata M, Kayama K, Kato R, Okahashi A, Morioka I: Successful treatment of hyperbilirubinemia by monitoring serum unbound bilirubin in an extremely preterm infant with bacterial infection. *Clinical Laboratory.* 2021; 67 (1): 183-186.

Morioka I, Nakamura H: Treatment criteria for infants with hyperbilirubinemia in Japan. *Seminars in Perinatology.* 2021; 45 (1): 151352.

森岡一朗：【新生児の“びじゅある”モニタリング】経皮黄疸計. With NEO　34（1）：64-69, 2021

森岡一朗：【新生児医療における ME 機器-正しい使い方とトラブルシューティング】　光治療器周産期医学　51 (10)：1504-1507, 2021

森岡一朗 :第 22 章新生児疾患　新生児高ビリルビン血症. 今日の治療指針 2021 版（福井次矢, 高木誠, 小室一成総編集）. p.1435-1436, 医学書院, 東京, 2021

岩谷壮太、黒川大輔、森岡一朗：医師と看護師における早産児ビリルビン脳症の認知度の違い. 周産期医学　52 (1)：125-129, 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症の長期予後の研究

研究分担者　荒井　洋　社会医療法人大道会ボバース記念病院　院長

研究要旨
早産児ビリルビン脳症 94 例の長期予後を検討した。77 例が重度の運動障害を持ち、過緊張に対して薬物療法、ボツリヌス治療、髄腔内バクロフェン注入療法等を要していた。全身状態の維持のため適切な時期に整形外科手術、気管切開、胃瘻増設を含む医療介入を検討する必要があると考えられた。

Ａ．研究目的

青年～成人期に達した早産児ビリルビン脳症の患者の QOL の実情、ケアの実態や重篤な合併症などの長期予後については未解明である。既知の患者を対象に調査を行い、これらの実態を把握し、適切な介入方法を検討する。

Ｂ．研究方法

令和 3 年 9 月までにボバース記念病院を受診した早産児ビリルビン脳症によるアテトーゼ型脳性麻痺児・者 94 例を対象とし、長期予後（生命、粗大運動・操作・コミュニケーション・摂食機能）と介入内容（抗痙縮治療、外科手術）とを後方視的に調査した。

（倫理面への配慮）
得られたデータは匿名化し、本人が同定できない形で解析した。

Ｃ．研究結果

死亡例は 6 例（6.4%）、死亡年齢は 1.3～20.2 歳、死因は 5 例が原因不明の突然死、1 例が感染に伴う敗血症であった。評価時 4 歳以上の 87 例のうち、GMFCS は 77 例、MACS は 67 例、CFCS は 40 例、EDACS は 16 例がレベル IV, V の重度の機能障害を呈していた。94 例中 56 例（60%）が単語～文章レベルで言語表出可能であった。過緊張に対して 67 例が経口薬物療法、57 例がボツリヌス療法、21 例が髄腔内バクロフェン注入療法を行われていた。股関節脱臼に対して 23 例、側弯に対して 3 例に整形外科的手術が行われていた。嚥下障害に対して 16 例が胃瘻造設、呼吸障害に対して 8 例が気管切開を受けていた。平均手術年齢は、股関節手術 8.1 歳、脊椎固定術 16.3 歳、髄腔内バクロフェン注入療法 11.7 歳、胃瘻 4.3 歳、気管切開 6.1 歳であった。

Ｄ．考察

正期産のアテトーゼ型脳性麻痺児・者と比較して機能障害が重度であり、過緊張や合併症に対する治療の必要度が高かった一方、コミュニケーション能力は比較的良好であった。

Ｅ．結論

早産児ビリルビン脳症では、大半が日常生活に常時介助を要する重度の運動障害を残す。QOL 向上と介助量軽減のためには、過緊張と合併症に対する外科的治療も含めた積極的な治療介入が必要と考えられる。運動機能に比べて良好なコミュニケーションを生かす特別支援教育の必要性が窺われる。

Ｇ．研究発表

1.　論文発表
なし
2.　学会発表
１）早産脳性麻痺の出生年・在胎期間と病

態との関連.（第 63 回日本小児神経学会学術集会.2021 年 5 月 28 日.WEB 開催.）

2）早産児ビリルビン脳症によるアテトーゼ型脳性麻痺の診断と機能予後.（第 19 回日本新生児黄疸管理研究会. 2021 年 10 月 2 日. WEB 開催.）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

本邦における新生児黄疸の診断・治療の実態調査

研究分担者　早川 昌弘　名古屋大学医学部附属病院　病院教授

研究要旨
早産児の慢性ビリルビン脳症を予防するためは適切な黄疸管理が不可欠である。今回、本邦での現状を把握する目的で全国の周産期施設を対象に黄疸の検査・治療に対する実態調査を行った。全国275施設に調査票を送付し155施設（回答率56.4%）から回答を得た。血清ビリルビン値については124施設が中央検査室で、72施設がビルメータ®、72施設が血液ガス分析装置にて測定していた（複数回答有）。アンバウンドビリルビンを測定しているのは78施設（50.7%）であった。光線療法、交換輸血開始基準については村田・井村の基準、中村の基準、神戸大学の新基準が用いられており、これらの基準の組み合わせや独自の基準を用いている施設もみられた。148施設（95.5%）の施設が青色LEDを使用していた。青色LEDを使用している施設について、116施設がhighモードを使用していた。多方向にする基準については、回答があった施設においては明確な基準はなく、主治医の判断や症例ごとの経過から判断していた。日本では黄疸の管理・治療方針について施設間のばらつきが大きいことが明らかになった。

A．研究目的

新生児における生理的黄疸は臨床的に問題になることはないが、重症黄疸はビリルビン脳症をきたし、不可逆的な中枢神経障害を残すことがある。ビリルビン脳症による中枢神経障害を予防するため、新生児黄疸に対しては治療基準が定められているが、本邦を含む各国で未だビリルビン脳症をきたす症例が認められる。特に早産児は血液脳関門の未熟さを含む複数の因子の脆弱性のためビリルビン脳症のハイリスク群である。本研究では、本邦における黄疸の管理の現状を把握する目的で全国の周産期施設を対象に黄疸の検査・治療に対する実態調査を行った。

B．研究方法

新生児医療連絡会に所属する施設に対して、「黄疸の管理（検査・治療）方法に対する調査票」を送付し調査を行った。

（倫理面への配慮）

倫理的配慮については、本研究は施設の管理や治療方針を調査するもので、ヒトを対象とする研究でないため倫理審査は必要ないと判断された。

C．研究結果

全国 47 都道府県の 275 施設に調査票を送付し、うち 155 施設から回答を得た（回答率 56.4%）。黄疸の検査について、主にベッドサイドで行われるビルメータ®による分光測定と血液ガス分析器による測定は各々72 施設（46.8%）と 72 施設（46.8%）と同等であった。中央検査室での測定をしている施設は 124 施設（80.5%）であった。NICU・GCU 入院児及び正常新生児で経皮ビリルビンによる簡易測定を活用している施設は 70 施設（45.2%）で、前回の調査に比べてその割合が増加していた。アンバウンドビリルビン測定は 78 施設（50.7%）で行われており、前回の調査に比べて測定している施設の割合が増加した。光療法の開始基準については「村田・井村の基準」が 50 施設（32.3%）、「中村の基準」が 28 施設（18.1%）、「神戸大学の新基準」が 52 施設（33.6%）、「そのほか」25 施設（16.1%）であった。光療法における光源量を増やす基準については「明確な基準を定めず主治医

判断や状況に応じて判断する」施設が 37 施設（32.0%）と最も多かった。光療法の光源の種類については 148 施設（95.5%）が LED を使用しており、うち 116 施設（76.8%）が治療開始から High モードを使用していた。交換輸血の基準としては 69 施設（44.5%）が中村の基準を用いており、76 施設（49.0%）が神戸大学の新基準を用いていた。10 施設（6.5%）は上記 2 つの基準を組み合わせたり、症例に応じて交換輸血の適応を決定していたりしていた。近年、アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン上昇のリスクと指摘されているが、40 施設（25.8%）が新生児に対してアセトアミノフェンを使用していた。さらに「早産児ビリルビン脳症（核黄疸） 診療の手引き」は 74 施設（47.7%）で利用されていた。

D．考察

今回の調査では 56.4%の回答率を得た。回答施設のうち 93.5%が総合周産期母子医療センターもしくは地域周産期母子医療センターからの回答であった。そのため今回の調査結果ついては周産期母子医療センター以外の病院や診療所の現状を完全には反映していないことに留意する必要がある。血清ビリルビン値の測定方法については分光測定法と血液ガス分析器での測定は同等であった。血液ガス分析器での測定は全血検体での測定となるため、とくにヘモグロビン濃度が高くなるほど誤差が大きくなることが知られており、結果の取り扱いには注意が必要である。中央検査室での検査の内訳は酵素法（71 施設）、バナジン酸酸化法（34 施設）、ジアゾ法（21 施設）の順であった。同一の検体であっても検査法により測定値が異なるため、施設ごとの検査法の特徴を把握し、適切にビリルビン値を評価して治療方針をたてる必要がある。NICU・GCU での経皮ビリルビン測定を行う施設は半数に満たなかったが 2 年前の調査に比べて増加していた。経皮ビリルビン測定の頻度が低い理由については、早産児などのビリルビン脳症のハイリスク児に対しては正確な血清ビリルビン値の把握が必要であることが考えられた。しかしながら近年では早産児に対する経皮ビリルビン測定の有用性も報告されているため、今後も NICU・GCU 入院患者に経皮ビリルビン測定を施行する施設が増加する可能性がある。今回の調査ではアンバウンドビリルビン測定を行っている施設が半数を超えたが、これは以前より報告されている全国調査のなかでは初めてである。総ビリルビン値が高くなくともアンバウンドビリルビン値が高値となることが知られており、ビリルビン脳症のリスクの高い児に対してアンバウンドビリルビン測定を行うことが望まれる。光療法開始基準については施設ごとに使用している基準があり、本邦で定まった方法はなかったが神戸大学の新基準を採用する施設の割合が増えた。アンバウンドビリルビン測定の重要性を踏まえ、さらに神戸大学の新基準の適応が広がる可能性がある。光療法に用いる光源については多くの施設が LED を採用していた。従来の蛍光管に比べて寿命が長いことや発熱量が少なく最も安全であると考えられており推奨される。光源強度については半数以上の施設が High モードを使用していたが、光療法における副作用の報告もあり必要以上の治療は控えるべきであり、今後は Low モードにおける治療効果の検討が必要である。光療法による効果が不十分であると判断されれば交換輸血が施行されるが合併症や死亡の報告もありその適応は慎重になされるべきである。今回の調査ではその適応は施設ごとに異なり、統一された基準の確立が望まれる。新生児に対するアセトアミノフェンの使用は 25%の施設で行われていたが、黄疸におけるリスクについては今後さらなる調査が望まれる。

E．結論

黄疸の検査・治療に対する実態調査を行った。前回の調査に比べてアンバウンドビリルビン測定の重要性が認識され、神戸大学の新基準による管理の割合が増えていた。しかしながら日本における管理法はいまだばらつきが多いことが明らかになった。「早産児ビリルビン脳症（核黄疸） 診療の手引き」は殆どの施設に認識され、約半数の施設で利用されていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 落合 加奈代, 早川 昌弘.【周産期医学必修知識(第 9 版)】頭蓋内病変の超音波診断. 周産期医学 (0386-9881)51 巻 増刊

Page1030-1034(2021.12)

2. 三浦 良介, 早川 昌弘.【在胎 22～23 週の超早産をめぐる課題と展望】NICU 入院中の合併症と予防戦略　合併症の対応と予防戦略 脳室内出血・脳室周囲白質軟化症. 周産期医学 (0386-9881)51 巻 8 号 Page1136-1139(2021.08)
3. Nakamura N, Ushida T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Moriyama Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Kikkawa F, Kotani T, Neonatal Research Network of J: Mortality and neurological outcomes in extremely and very preterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. Scientific reports. 11:1729,2021,10.1038/s41598-021-81292-7
4. Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I: Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. Neonatology.1-9,2021,10.1159/000513785
5. Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I: Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. Early Hum Dev. 154:105319,2021,10.1016/j.earlhumdev.2021.105319
6. Ushida T, Moriyama Y, Nakatochi M, Kobayashi Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Nakamura N, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T, Neonatal Research Network of J: Antenatal prediction models for short- and medium-term outcomes in preterm infants. Acta Obstet Gynecol Scand.2021,10.1111/aogs.14136
7. Taniguchi A, Hayakawa M, Kataoka E, Fujishiro N, Sato Y: Relationship between Neonatal MRI Findings and Emotional/Behavioral Evaluation in Early Childhood for Extremely Low-Birth-Weight Infants. J Clin Med. 11,2022,10.3390/jcm11030772

2. 学会発表

1. 奥村 彰久, 森岡 一朗, 荒井 洋, 早川 昌弘, 日下 隆, 國方 徹也. 早産児ビリルビン脳症患児の新生児期の検査値. 第 65 回日本新生児成育医学会学術集会. 2021 年 5 月 7 日～9 日（WEB 開催）
2. 杉山 裕一朗, 伊藤 美春, 齊藤 明子, 城所 博之, 佐藤 義朗, 早川 昌弘. 30 週未満出生の早産児 aEEG 成熟遅延は 3 歳運動発達予後と関連する. 第 65 回日本新生児成育医学会学術集会. 2021 年 5 月 7 日～9 日（WEB 開催）
3. 青山 藍子, 城所 博之, 牛田 貴文, 橋本 佑樹, 鈴木 紗記子, 上田 一仁, 谷口 顕信, 棚橋 義浩, 三浦 良介, 伊藤 美春, 齊藤 明子, 村松 友佳子, 小谷 友美, 早川 昌弘, 佐藤 義朗. 早産児の予定日前後での小脳体積と修正 18 ヵ月時における発達指数との関連. 第 57 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2021 年 7 月 11 日～13 日（宮崎市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和3年度　分担研究報告書

*UGT1A1*変異のビリルビン脳症のリスクに与える影響の解析

研究分担者　丸尾　良浩　滋賀医科大学小児科　教授

研究要旨
早産児ビリルビン脳症の危険因子となるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子（*UGT1A1*）の変異の検索とヒト化 UGT1A マウスを用いたビリルビン脳症発生予防について研究した。また日本国内で発症する新生児の重症黄疸例の鑑別診断をおこない、早産児ビリルビン脳症の原因となる遺伝学的素因を明らかにし、遺伝学的側面から早産児ビリルビン脳症を予防するための診療のガイドラインを作成する上での基礎的情報を抽出してゆく。

A．研究目的

１）早産児ビリルビン脳症の要因となる、ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（*UGT1A1*）変異の検索を行う。日本国内で発生する新生児期の重症黄疸例についてその遺伝学的背景を明らかにする。*UGT1A1* の変異は遺伝性非抱合型高ビリルビン血症を発症させる。この中には重症の Criger-Najjar 症候群 1 型、中等症の Criger-Najjar 症候群 2 型、軽症の Gilbert 症候群が含まれる。いずれも新生児期の高ビリルビン血症、ビリルビン脳症のリスクになることがわかっている。なかでも Criger-Najjar 症候群 1 型は生涯にわたり重度の間接型高ビリルビン血症を引き起こす。また早産児でも高ビリルビン血症の危険因子であることがわかっており、新生児期の重症黄疸をきたす児における *UGT1A1* 変異の遺伝学的背景の把握は早産児ビリルビン脳症の予防の観点から必要である。
２）ヒト化 UGT1A マウスを用い、ビリルビン脳症を予防するための方策を検討する。ヒトとサルの一部しか新生児黄疸を起こさないためこれまでモデル動物を用いた新生児のビリルビン脳症の研究はできなかった。カリフォルニア大学サンデイエゴ校 Tukey 教授との共同研究の中でヒト化 UGT1A マウスを滋賀医科大学小児科に提供されている。このマウスを用いビリルビン脳症の発生メカニズムとその予防法を検討する。

B．研究方法

１）重症の新生児黄疸例の*UGT1A1*の変異の検索：日本国内より診断依頼のある新生児期に発症する重症遷延性黄疸についてビリルビン（高ビリルビン血症）の変異の検討をおこなうことにより、*UGT1A1*変異が新生児の高ビリルビン血症に与える影響を明らかにする。
２）ヒト化UGT1Aマウスを用いたてビリルビン脳症の発生と病理学的検討：ヒト化UGT1Aマウスは生後より人と同じく新生児高ビリルビン血症をきたし、約10%がビリルビン脳症（核黄疸）をきたす。高ビリルビン血症はヒトと同じように生後14日ほどで消失する。ビリルビン脳症を起こしたマウスと起こさなかったマウスとの組織学的な検討を行い、ビリルビン脳症の発生メカニズムを検討する。また、母乳や人工乳など、新生児期の高ビリルビン血症に影響を及ぼす要因を加え、ビリルビン脳症を予防するための研究モデルを作成する。

（倫理面への配慮）
本研究については、滋賀医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。個人情報については匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C．研究結果

この研究期間に日本国内より診断依頼のあった、13 例の新生児期の重症かつ遷延性高ビリルビン血症のの *UGT1A1* 解析を行った。13 例中 4 例が Criger-Najjar 症候群 2 型、7 例症 Gilbert 症候群に合致する遺伝子変異を同定した。Criger-Najjar 症候群 1 型に合致する変異は発見されなかった。この解析のなかで、p.P342S、p.[G71R:R403H]、frame shift 変異　の３つの新規

変異アレルを発見した。

ヒト化 UGT1A マウスの検討ではビリルビン脳症モデルの作成を確認した。予想された 10%以上のマウスがビリルビン脳症を発症するため、生育環境や飼料の検討を行い、安定してビリルビン脳症モデルの作成が行えるようにしてゆく必要がある。

D．考察

新生児期に重症黄疸をきたす例には *UGT1A1* の変異が存在することが明らかになった。早産児においては軽度の高ビリルビン血症でもビリルビン脳症の発症リスクとなる可能性があるため、高ビリルビン血症の管理上 *UGT1A1* の遺伝子型を把握することは有用となる可能性が考えられた。また、本研究で発見された *UGT1A1* の新規変異が実際に酵素の活性を低下させ高ビリルビン血症の発症に関わるかどうかを発現実験を用いて確認することが今後必要であると考えられた。

ビリルビン脳症モデルが作成できたのでヒト化 UGT1A マウスにおいてビリルビン脳症の発生を低減させる因子を検討する。

E．結論

新生児期の重症黄疸の原因として *UGT1A1* の変異が重要であることを確認した。ヒト化 UGT1A マウスの研究は続け、早産児のビリルビン脳症予防のための研究を続けてゆく。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Mennillo E, Yang X, Weber AA, Maruo Y, Verreault M, Barbier O, Chen S, Tukey RH. Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model. Drug Metab Dispos. 2022;50(1):33-42
2) Obata S, Ichiyama Y, Matsumoto R, Kakinoki M, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Effect of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity on weight gain. PLoS One. 2021;16(12):e0261095..
3) Hoshino S, Miyatake H, Maruo Y. Using dynamic digital radiography to assess pulmonary circulation imaging in a patient with congenital heart disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Dec 31. doi: 10.1007/s10554-021-02517-4. Online ahead of print..
4) Obata S, Imamura T, Kakinoki M, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Systemic adverse events after screening of retinopathy of prematurity with mydriatic. PLoS One. 2021;16(9):e0256878.
5) Ohta M, Koshida S, Jimbo I, Oda M, Inoue R, Tsukahara T, Terahara M, Yanagi T, Nakahara S, Shibata M, Tsutsui H, Yoshida D, Furukawa O, Maruo Y. Chronological changes of serum exosome in preterm infants: A prospective study. Pediatr Int. 2021 Jul 27;64(1):e14933. doi: 10.1111/ped.14933. Online ahead of print.
6) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. Pediatr Neurol. 2021;121:56-58.
7) Morimune T, Tano A, Tanaka Y, Yukiue H, Yamamoto T, Tooyama I, Maruo Y, Nishimura M, Mori M. Gm14230 controls Tbc1d24 cytoophidia and neuronal cellular juvenescence. PLoS One. 2021 Apr 22;16(4):e0248517.

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和3年度　分担研究報告書

ビリルビン分画測定におけるバナジン酸酸化法の検証

研究代表者　日下　隆　香川大学医学部小児科学講座　教授

研究要旨

日常検査において測定されるビリルビン分画の代表は直接ビリルビン値、間接ビリルビン値である。診療においては直接ビリルビン値が抱合型ビリルビン濃度と一致していることを前提として臨床判断が行われている。しかし、これまでの検討により、新生児においては抱合型ビリルビン濃度と乖離して、直接ビリルビン濃度が高値となっている可能性が示されている。今回は、本邦の検査施設の約半数で使用されているビリルビン分画測定法であるバナジン酸酸化法により測定される直接ビリルビン値に対して、採血直後の血液中に 10−20%の割合で存在するビリルビン光立体異性体がどのように影響するかの詳細を検討した。その結果、検体中に存在するビリルビン光立体異性体濃度×0.19㎎/dL が直接ビリルビン値として測定され、その分抱合型ビリルビン濃度と乖離していることが明らかとなった。

前述の様に血中でビリルビンの 10−20％が光立体異性体として存在するため、総ビリルビン濃度が 20㎎/dL の新生児ではビリルビン光立体異性体が約 2−4㎎/dL 存在し、バナジン酸酸化法における直接ビリルビン値は 0.4−0.8㎎/dL 程度抱合型ビリルビン濃度と乖離して高くなっていると推定される。これは臨床判断に影響を与えうる乖離であり、結果の解釈には上記結果を考慮する必要がある。

A．研究目的

黄疸管理の基準となる血中ビリルビン濃度及びビリルビン分画の測定には、成人と共通した各種測定法が用いられている。しかし、生理的に高非抱合型ビリルビン血症となっている新生児においては、検体中に存在する様々な構造をとるビリルビン異性体により、測定値が本来目的とする対象物質濃度と乖離することが明らかとなっている。黄疸管理の実態調査にあたり、収集されるデータで利用されているビリルビン測定法毎の測定値の特性を明らかにするため、各種測定法におけるビリルビン分画の影響について研究を進める必要がある。

血中には、ビリルビン光立体異性体（BCI）である 4Z,15E-bilirubin (ZE-BR)、4E,15Z-bilirubin（EZ-BR）が、非抱合型ビリルビンの基本構造である 4Z,15Z-bilirubin（ZZ-BR）と合わせた全非抱合型ビリルビン濃度の 10-20%程度、通常の光環境において存在している。

日常検査において測定されるビリルビン分画の代表は直接ビリルビン値（DB 値）である。診療においては DB 値が抱合型ビリルビン濃度と一致していることを前提として臨床判断が行われている。しかし、これまでの検討により、新生児においては抱合型ビリルビン濃度と乖離して、各種測定法による DB 値が高値となっていることが明らかとなっている。その原因の一つになっているのが前述の BCI であることがこれまでに明らかになっている。

今回は、本邦の検査施設の約半数で使用されているビリルビン分画測定法であるバナジン酸酸化法により測定される DB 値に対して、BCI がどのように影響するかの詳細を検討した。それにより、バナジン酸酸化法における DB 値と抱合型ビリルビン濃度との乖離の程度を推定することが可能となるようにするのが本研究の目的である。

B．研究方法

香川大学にて出生した 16 例の新生児の残余血清に青色 LED 光を 1 秒以内で照射し、照射前後でのバナジン酸酸化法による DB 値とビリルビン光異性体濃度の各変化量を比較検討した。

ビリルビン光異性体には BCI とビリルビン光構造異性体(BSI)が存在し、いずれも ZZ-BR に光照射することで生成されるが、今回は BCI の影響について検討するため BSI の変化量が臨床現場で影響を与えない範囲になるように照射条件を事前に算出し設定した(BCI 変化量≧0.2 ㎎/dL、且つ BSI＜0.05 ㎎/dL)。

（倫理面への配慮）
本研究については、香川大学医学部の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針などの研究倫理を遵守した。

C．研究結果
光照射後はビリルビン光異性体及び DB 値は有意に上昇しており、その範囲は照射条件を満たしていることが確認できた。
DB 変化量(Y 軸)と BCI 変化量(X 軸)は Y=0.187X-0.006 (R2=0.76, p<0.01) の正の相関があった。

D．考察
DB 値は光照射後に有意に増加した。抱合型ビリルビンは新生児血清中にも含まれるが光照射では変化しない。またビリルビン以外の物質で測定に使用する 450nm の吸光度を示すものがなく、光照射による有意な変化するものはない。よって光照射による DB 値の変化は検体中の BCI 濃度が上昇したことに起因すると判断できる。
光照射前後の DB 変化量と BCI 変化量を線形回帰分析した結果、傾き 0.187 の正の相関があることがわかった。つまり検体中に存在するビリルビン光立体異性体濃度×0.19mg/dL が直接ビリルビン値として測定されることが示された。
通常の光環境下では血中に 10-20%程度の BCI が存在する。例えば総ビリルビン濃度が 20mg/dL の高非抱合型ビリルビン血症の新生児の場合、DB 値は、BCI により 0.4-0.8mg/dL 程度増加していると考えられる。
DB 値に対する BSI も正の相関がみられたが、BSI 濃度の上昇は UCB に対して 0.1%に留まり、またその分子吸光係数も考慮すると BSI に対する DB 値への影響は 0.01mg/dL よりも小さいと考えられるため臨床現場では影響を与えないと考えられる。

E．結論
本研究によりバナジン酸酸化法による DB 値は BCI 濃度×0.19、抱合型ビリルビン濃度から乖離することが示された。

F．健康危険情報
該当なし

G．研究発表
1.　論文発表

1. Kawamoto S, Koyano K, Ozaki M, Arai T, Iwase T, Okada H, Itoh S, Murao K, Kusaka T. Effects of bilirubin configurational photoisomers on the measurement of direct bilirubin. Ann Clin Biochem. 2021; 58(4): 311-317.
2. Mitsuie T, Nakamura S, Htun Y, Nakao Y, Arioka M, Koyano K, Morimoto A, Wakabayashi T, Kuroda Y, Kusaka T. Cerebral blood volume increment after resuscitation measured by near-infrared time-resolved spectroscopy can estimate degree of hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. Sci Rep. 2021; 11(1): 13096.
3. Morimoto A, Nakamura S, Sugino K, Fuke N, Arioka M, Nakao Y, Mizuo A, Matsubara M, Noguchi Y, Nisihoka K, Yokota T, Kato I, Konishi I, Kondo S, Kunikata J, Iwase T, Kusaka T. Cerebral hemodynamics during neonatal transition according to mode of delivery. Sci Rep. 2021;11: 19380.
4. Wakabayashi Y, Nakamura S, Nakao Y, Yamato S, Hyun Y, Mitsuie T, Morimoto A, Arioka M, Koyano K, Konishi I, Miki T, Ueno M, Kusaka T. Hypothermia cannot ameliorate renal fibrosis after asphyxia in newborn piglet. Pediat Int. 2022; 64(1): e14961.
5. Terada K, Nakamura S, Nakao Y, Fukudome K, Miyagi Y, Onishi T, Kusaka T. Cerebral hemoglobin oxygenation in children with congenital heart disease. Pediatr Int. 2022; 64(1): e14726.
6. Okazaki K, Fukuoka N, Kuboi T, Unemoto J, Kondo M, Kusaka T, Itoh S. Furosemide clearance in very preterm neonates early in life: a pilot study using scavenged samples. Pediatr Int. 2022; 64(1): e14735.

2.　学会発表
1. 日下隆. 早産児におけるビリルビン代謝の評価.（特別講演）第 63 回日本小児神経学会学術集会　共同研究支援委員会主催セミナー 2021.05.
2. 有岡誠. 毛細管で採取した検体の環境光曝露による UB 測定値への影響.（シンポジウム）第 19 回日本新生児黄疸管理研究会 2021.10.
3.　日下隆. 新生児期の酸素とビリルビン代謝の特異性とその障害による病態. 先端光学研究会発表会 2022.01.
4,　岡田仁. ビリルビン光立体異性体の直接ビリルビン測定値（ビリルビンオキシダーゼ法）への影響. 第 124 回日本小児科学会学術集会 2021.04.
5.　小谷野耕佑. 白色 LED 光環境下における血清分離後検体中ビリルビン光構造異性体（BSI）の蓄積. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 2021.04.
6.　岡田仁. 青色光によるビリルビン光化学反応の動物種差. 第 65 回日本新生児生育医学会・学術集会, 2021.05.

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和3年度　分担研究報告書

神戸大学新基準導入前後での黄疸管理状況の比較

研究分担者　國方　徹也　埼玉医科大学病院新生児科　教授

研究要旨
当院では 2018 年以後、新生児黄疸の治療基準として神戸大学新基準を用いている。変更前の 2016 年と変更後の 2020 年で治療適応がどのように変化したのかをカルテを用いて後方視的に検討を行った。治療基準の変更により、アンバウンドビリルビン（以下 UB）の基準が緩和されたのであるが、UB 基準が原因で光療法となる割合は、2016 年の 66.2%から 2020 年の 26.5%と激減した。この新基準の導入により。神経的な後遺症が出ないかどうか、長期的に見ていく必要がある。

A．研究目的

新生児医療の進歩は日進月歩である。近年、日本の新生児医療は世界一と言われている。しかし、その長期的な予後に関してはまだまだ不明な点が多い。以前は脳性麻痺の三大原因として、新生児仮死と未熟性、新生児黄疸が大きなウエイトを占めていた。以後、新生児黄疸に関しては様々な診断・治療の進歩により、特に成熟児の新生児黄疸による脳性麻痺は激減したとされている。

新生児黄疸の急性期管理に関しては、村田の基準[1]、以前の神戸大学の基準（以下旧基準）[2]があったが、まだその治療適応も完全には確立されていない。病院により独自に基準を作成している施設もある。しかし、最近は成熟児ではなく、早産児、特に超早産児の慢性ビリルビン脳症の報告[3]が増えてきている現状があり、根拠のある新生児黄疸の治療基準の確立が望まれているところである。今回、新しく神戸大学の新基準（以下新基準）[4]が公表された。旧基準ではアンバウンドビリルビン(以下 UB)の基準が一定であること、在胎週数や修正週数ではなく、出生体重をもとにした基準であることなど、超早産児では必ずしも適切な基準ではないと考えられていることより、新生児、特に早産児（超早産児）の新しい基準の策定が望まれるようになった。今回、黄疸治療適応基準を新基準に変更することにより、その対象症例がどのように変化してきたかを、カルテを用いて後方視的に検討したので報告する。

B．研究方法

当院では 2017 年までを旧基準（総ビリルビン、以下 TB は村田の基準、UB は神戸大学の旧基準）、2020 年以後を全面的に神戸大学の新基準として管理している。今回、2016 年 1 月から 3 月までに入院した児の旧基準での治療の適応と、2020 年の 4 月から 6 月までに入院した新基準での治療の適応を検討し、光療法の基準となる児の割合を比較した。尚、染色体異常の症例、心疾患を含む大奇形の症例、1 週間以内に他院に転院した症例、早期新生児死亡の症例を除外した（2016 年 2 例、2020 年 3 例）。対象患者は 2016 年が 55 例、2020 年は 51 例であり、男女比はそれぞれ 28 : 27、28 : 23、在胎週数は平均 35.1 週：35.5 週、出生体重は 2285g：2328g、総検査回数は 590 回：608 回であり、いずれも有意差を認めなかった。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針などの研究倫理を遵守した。本研究では採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわず、個人情報については匿名化を行い、データを入力したパソコンは鍵のかかる机に保存した。また、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C．研究結果

光療法実施日数は 2016 年の平均 2.05 日より 2020 年の 1.49 日と短縮していた。検査回数に対する光療法実施の割合も 2016 年の 37.5%から 2020 年の 25.5%と低下していた。

UB のみ高値で光療法になる回数は 2016 年が 147 回(66.2%)、2020 年が 41 回(26.5%)であった。総ビリルビン（以下 TB）のみが基準を満たすものは 2016 年 53 回、2020 年 93 回であり、TB と

UB の両方が基準を満たしたのは 2016 年 22 回、2020 年 20 回であった。

極低出生体重児でみると、2016 年 58.2%、2020 年は 35%であり、光療法実施症例は著明に減少していた。

今回の検討で、明らかなビリルビン脳症を呈する児は現在のところいなかった。長期的に発達的なフォローを行っていく必要がある。

D．考察

正期産児の新生児黄疸に対する治療法はほぼ確立されていると考えられる。早産児、特に在胎２８週未満の超早産児の慢性ビリルビン脳症（核黄疸）が治療の大きなターゲットとなった昨今、そこにもターゲットを当てた神戸大学の新基準が 2017 年に発表された[4)]。新基準となり在胎週数（出生後は修正在胎週数）が基準になったこと、光療法と交換輸血の間に high PT(強化光療法)が治療として入ってきたこと、UB の基準が緩和されたこと、生後 2 週間を超えても治療の基準が作成されたことにより、治療の適応は大幅に変化した。UB の基準で光療法の適応になる症例は明らかに減少していた。TB の基準はわずかに厳しくなっており、結果として割合的には TB の基準で光療法を実施する割合が少し増えていた。しかし、今回の治療基準の改定の一つの目的は早産児の慢性ビリルビン脳症を減らすことである。今回の検討では当院の入院患者に超早産児が少なく、今回の検討からは新基準の妥当性を評価することはできなかった。

新基準の妥当性を評価するには前方視的検討が本来は必要であるが、治療方法がかなり確立している新生児黄疸において、この前方視的検討は倫理的にも困難であり、早産児ビリルビン脳症の 1 例 1 例の報告を蓄積していくという方法をとり、早産児のビリルビン脳症という困難な問題に直面していくしかないのかもしれない。また、新基準で治療することが本当に正しいかどうかは長期的な児の発達や後遺症を見なければわからず、その基準で神経学的な後障害が出ないかどうか、長期的に検討していく必要がある。

UB を測定する機器としてアンバウンドアナライザーは世界でも日本でだけ以前より使用されているが、測定方法が直接に UB を測定しているのではないため、閉塞性黄疸やブロンズベビー症候群などの児に対して正確な値が測定できないという問題がある。これが理由でアンバウンドアナライザーが普及しにくかった一つの問題であろう。直接に、UB を迅速に正確に測定できる機器の開発が望まれる。新しい機器で UB を正確に測定できるようになると、日本での普及が広がり、より広く使用されるようになると精密な新基準に関するデータが広く集まり、より詳細な検討が可能になるかもしれない。

E．結論

神戸大学の新基準の導入により、光療法の適応患者は大幅に減少した。それは UB の基準で光療法を施行する症例数が激減したことによる。また、生後長期間の光療法の基準が作成されたことは称賛に値する。光療法の対象となった児の長期的な神経学的なフォローアップを行うとともに、UB を正確に測定する機器の早急な開発が望まれる。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和3年度　分担研究報告書

医師・看護師における早産児ビリルビン脳症の認知度調査

研究分担者　岩谷　壮太　兵庫県立こども病院新生児内科　医長

研究要旨
我々は、2020 年に「早産児ビリルビン脳症診療の手引き」を作成するなど早産児ビリルビン脳症に関する啓発活動を行ってきた。しかし、周産期医療に従事する医師・看護師において、早産児ビリルビン脳症の認知度がどれだけ向上しているのか、十分な調査がなされていないのが現状であった。2021 年 5 月 8 日に日本新生児成育医学会学術集会の公開教育セミナー(Web セミナー）において、NICU で勤務する医師・看護師を主な対象に早産児ビリルビン脳症に関するリアルタイムアンケートを行った。今回、このアンケート結果を解析することで、早産児ビリルビン脳症の認知度を調査した。結果、合計 242 名がアンケートに参加したが、そのうち回答結果を研究目的に使用することについて承諾が得られた医師 77 名、看護師 134 名の回答について解析した。早産児ビリルビン脳症を「知っている」と回答したのは全体の 89%であり、医師の 96%に対して、看護師では 84%と低かった（p=0.07)。また、「現在も発症している」と回答したのは全体の 55%であり、医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低かった（p<0.01)。結論として、黄疸管理に関心があると思われる回答者のバイアスを考慮すると、早産児ビリルビン脳症の認知度は十分とは言いがたく、ひきつづき医師・看護師への啓発活動が必要と考えられた。

A．研究目的

我々は、2020 年 2 月に「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」を作成し、2020 年 8 月から本疾患の周知・認知をすすめるべく、小児科医全般を対象に Web セミナーとしてビリルビンクラブを企画するなど啓発活動を行なっている。しかし、周産期医療に従事する医師・看護師において、早産児ビリルビン脳症の認知度がどれだけ向上しているのか、十分な調査がなされていないのが現状である。

2021 年 5 月に Web 開催となった第 65 回日本新生児成育医学会学術集会および第 30 回日本新生児看護学会学術集会の公開教育セミナーとして、我々は第 2 回ビリルビンクラブ「看護師・医師のための早産児黄疸管理」を開催した。この Web セミナーでは周産期医療に従事する医師と看護師の両サイドからの実地臨床の視点を重要視し、より現場の声を反映できるよう早産児の黄疸管理に関するリアルタイムアンケートを組み合わせて演題発表を進めた。本研究では、現時点における早産児ビリルビン脳症の認知度を調査すべく、このアンケート結果を解析した。

B．研究方法

2021 年 5 月 8 日に、Web セミナーとして開催された第 2 回ビリルビンクラブ(総視聴者数 513 名）において、視聴者を対象としたリアルタイムアンケートを実施した。先立って、同セミナーの開催、ならびにセミナー中にリアルタイムアンケートを実施することについて、第 65 回日本新生児成育医学会学術集会および第 30 回日本新生児看護学会学術集会のホームページ上で告知し、セミナー案内を全国 355 施設の周産期母子医療センターに配布した。アンケートには、インターネット回線を用いてパソコン・スマートフォン・タブレットから利用できるリアルタイム投票・投稿・アンケートツールである「イマキク（株式会社天問堂)」を使用した。アンケート参加者には、都道府県、施設名、職業、周産期医療の経験年数について、同時に回答結果について学会発表や文献の統計資料に研究目的に使用することについて承諾の有無を回答いただいた。そのうえで、本検討では Web セミナーの冒頭に行った早産児ビリルビン脳症の認知度に関する質問（表 1）への回答について解析を行った。アンケート参加者のうち、職業から医師および看護師を抽出して解析に用いた。

統計学的検討として、2 群間の名義変数の比較はピアソンのカイ 2 乗検定を用いて行い、$p < 0.05$

を有意とした。

（倫理面への配慮）
本研究は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針などの研究倫理を遵守し、兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認のもとに行った（承認番号：R3-17）。本研究ではアンケート結果を解析するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報については匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C．研究結果

第 2 回ビリルビンクラブの視聴者 513 名のうち、合計 242 名がリアルタイムアンケートへ参加した。内訳は、医師が 79 名、看護師が 147 名、臨床検査技師が 1 名、その他が 15 名であった。そのうちアンケート結果を研究目的に使用することについて承諾が得られた医師 77 名（66 施設）および看護師 134 名（89 施設）、合計 211 名の回答について解析した。解析対象者の背景について、地域や周産期医療の年数に著しい偏在はみられなかった。

結果を表 1 に示す。質問 1 の早産児ビリルビン脳症の存在を知っていますか？（回答者 109 名）について、全回答者の 89%が早産児ビリルビン脳症を「知っている」と回答していた。看護師では 84%と医師の 96%よりも認知度が低かったが、統計学的有意差はみられなかった（$p = 0.07$）。一方、質問 2 の早産児ビリルビン脳症は現在も発症しているでしょうか？（回答者 125 名）において、現在も「発症している」と回答したのは全回答者の 55%であり、医師の 83%に対して看護師では 38%と有意に低かった（$p < 0.01$）。質問 3 の早産児ビリルビン脳症の後障害はなんでしょうか？（回答者 125 名）について（複数選択可）、全ての選択肢が起こりうる後障害であるものの、全回答者のうち「脳性麻痺」を選択したのは 73%、同様に「知的障害」は 42%、「難聴」は 40%、「摂食障害」は 21% 、「視覚障害」は 19%であった。特に、「脳性麻痺」、「摂食障害」、「難聴」については医師に比べて看護師の認知度が有意に低かった（それぞれいずれも $p < 0.01$）。
各質問に対する回答者および非回答者において、地域や周産期医療の年数について比較したが、統計学的に有意な違いはみられなかった。

D．考察

早産児ビリルビン脳症の周知・認知をすすめるべく、Web セミナーとして第 2 回ビリルビンクラブを開催した。周産期医療に従事する医師・看護師の現場の声を反映できるよう、リアルタイムアンケートを組み合わせて行った。結果、医師 77 名、看護師 134 名から解析可能な回答が得られたことから、医師・看護師における早産児ビリルビン脳症の認知度を解析した。

早産児ビリルビン脳症は、医師の 96%、看護師の 84%に認知されていたが、現在も「発症している」と回答したのは医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低く、医師と看護師の間で認知度が異なることが明らかとなった。早産児ビリルビン脳症は、新生児期には神経学的症状が乏しく、乳児期以降に重度の運動発達遅滞を呈することが多い。NICU で勤務する看護師にも、本疾患の遠隔期の実態を周知・認知をすすめることは、早産児の黄疸管理を向上させるうえで非常に重要と考えられる。

本研究は、今回の Web セミナーを視聴し、かつリアルタイムアンケートに参加いただいた医師・看護師の回答結果を解析したものである。対象母集団をセミナー告知の行われた日本新生児成育学会および日本新生児看護学会の会員数の合計である約 3,600 人（2021 年度における両学会ホームページより推定）と仮定すると、94 名以上の回答があればアンケート結果の許容誤差は 10%以下となる（信頼レベル 95%、回答比率 50%として計算）。したがって、いずれの質問も 100 名以上の回答を得た今回のアンケート結果は両学会会員の意見を概ね反映していると考えられた。一方、視聴者および非視聴者、さらにアンケート参加者および非参加者の間の潜在的なバイアスが存在する。すなわち、解析対象となった回答は、早産児の黄疸管理に関心をもった医師・看護師からのものに偏っている可能性が高いことから、実際の認知度はさらに低いものと推察される。そうした回答者のバイアスを考慮すると、早産児の黄疸管理に関心があると思われる看護師において、早産児ビリルビン脳症の認知度が 84%であること、現在も発症しているという認識が 38%でしかないことから、看護師における本疾患の認知度は依然低いと言わざるを得ない。さらに、医師においても、早産児ビリルビン脳症の認知度は 96%であるものの、現在も発症しているという認識が 83%というのは決して高いとは言えない。これらの点から、看護師だけでなく、医師に対しても本疾患に関する啓発活動が繰り返し必要と思われる。

周産期医療に関する実態調査を行う場合、各施設を対象にアンケート調査が行われることが多いが、本研究のような疾患認知度を調査する研究としては利用できない。そこで本研究では、実際に周産期医療に従事する医師・看護師を対象に行ったリアルタイムアンケートを用いて解析した。上記のように、回答者のバイアスが存在するもの

の、個人の疾患認知度を調査するうえでは即時回答を必要とするリアルタイムアンケートは簡便かつ有用である。今回の Webs セミナーに終始せず、今後も早産児ビリルビン脳症の認知度の変化や啓発活動の効果判定のためにも、ひきつづきリアルタイムアンケートを使用していくことは有意義と考えている。

Ｅ．結論

周産期医療に従事する医師・看護師を対象としたリアルタイムアンケートの結果を解析した。全回答者における早産児ビリルビン脳症の認知度は 89%であり、医師の 96%、看護師の 84%に認知されていた。一方、現在も「発症している」と回答したのは医師の 83%に対して、看護師では 38%と有意に低かった。医師の 96%に対して、看護師は 84%と認知度が低かった。回答者のバイアスを考慮すると、本疾患の認知度は十分とは言いがたく、ひきつづき医師・看護師への啓発活動が必要と考えられた。

Ｆ．健康危険情報

該当なし

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

1) 岩谷壮太, 黒川大輔, 森岡一朗. 医師と看護師における早産児ビリルビン脳症の認知度の違い. 周産期医学. 2022; 52(1): 125-129.
2) Sota Iwatani, Hirayama Kentaro, Izumi Ayako, Ikuta Toshihiko, Nagano Nobuhiko, Morioka Ichiro. A fixed-time glucose oxidase-peroxidase method for the measurement of serum unbound bilirubin levels. Clin Lab. 2022; 68(2): 437-442.
3) Ikuta Toshihiko, Iwatani Sota, Okutani Takahiro, Yoshimoto Seiji. Gestational age-dependent reference ranges for albumin levels in cord serum. Neonatology. 2022, in press
4) Iwatani Sota, Tamaki Shoko, Hagimoto Shinji, Yoshimoto Seiji. Acetaminophen administration leads to unexpected high unbound bilirubin levels. Pediatr Int. 2022, in press

2.　学会発表

1) 岩谷壮太. UnaG を用いた新たなアンバウンドビリルビン測定法の開発. 第 124 回日本小児科学会学術集会、京都、2021.4.16.
2) 岩谷壮太. 早産児のための新しい黄疸管理基準. 第 65 回日本新生児成育医学会学術集会、札幌（オンライン）、2021.5.8.

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1.　特許取得

なし

2.　実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 早産児ビリルビン脳症の認知度に関するアンケートリストと回答結果

	全体 n = 211	医師 n = 77	看護師 n = 134	p 値
質問 1 早産児ビリルビン脳症の存在を知っていますか？				
回答者	109（52）	45（58）	64（48）	0.14
知っている	97（89）	43（96）	54（84）	0.07
知らない	12（11）	2（4）	10（16）	
質問 2 早産児ビリルビン脳症は現在も発症しているでしょうか？				
回答者	125（59）	48（62）	77（57）	0.49
発症している	69（55）	40（83）	29（38）	< 0.01
過去の疾患であり、もう発症していない	7（6）	0（0）	7（9）	
わからない（質問 1 で知らないと回答）	49（39）	8（17）	41（53）	
質問 3 早産児ビリルビン脳症の後障害はなんでしょうか？（複数選択可）				
回答者	125（59）	47（61）	74（55）	0.41
脳性麻痺	88（73）	42（89）	46（62）	< 0.01
知的障害	51（42）	21（45）	30（41）	0.42
摂食障害	25（21）	17（36）	8（11）	< 0.01
難聴	48（40）	32（68）	16（22）	< 0.01
視覚障害	23（19）	12（26）	11（15）	0.10
わからない	23（19）	4（9）	19（26）	0.04

括弧内は%で表示

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森岡一朗	新生児高ビリルビン血症	福井次矢、高木　誠、小室一成	今日の治療指針 2021 版	医学書院	東京	2021	1435-36

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S.	A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children.	Pediatr Int.	63(1)	102-103	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy.	Early Hum Dev.	154	105319	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H.	Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy.	Pediatr Neonatol.	62(5)	567-568	2021
Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate.	Epilepsy Behav.	117	107883	2021

Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy.	Neonatology.	118(3)	301-309	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age.	Pediatr Neurol.	121	56-58	2021
Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate.	Epilepsy Behav.	122	108220	2021
Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A.	Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex.	Orphanet J Rare Dis.	16(1)	5	2021
Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A.	Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10.	Pediatr Int.	63(1)	104-105	2021
Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H.	Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children.	Neurology.	96(16)	e2070-e2077	2021
Miyamoto R, Sada J, Ota K, Kaneko K, Kusano H, Azuma Y, Okumura A.	Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency with no hepatic steatosis: a case report.	BMC Pediatr.	21(1)	237	2021

Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J.	Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms.	Epilepsy Behav.	121	108075	2021
Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M, Takeshita S, Ueda H, Kondo T, Ohashi W, Okumura A, Yamada Y.	Acetaminophen elevates unbound bilirubin levels by the glucose oxidase-peroxidase method.	Pediatr Int.	63(9)	1069-1074	2021
Iwayama H, Tanaka T, Aoyama K, Moroto M, Adachi S, Fujisawa Y, Matsuura H, Takano K, Mizuno H, Okumura A	Regional Difference in Myelination in Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Case Reports and Literature Review of Cases in Japan.	Front Neurol.	12	657820	2021
Iwayama H, Kakita H, Iwasa M, Adachi S, Takano K, Kikuchi M, Fujisawa Y, Osaka H, Yamada Y, Okumura A, Hirani K, Weiss RE, Refetoff S.	Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency.	Thyroid.	31(9)	1316-1321	2021
Maeda T, Kidokoro H, Tachibana T, Shiraki A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Sato Y, Kato T, Natsume J, Okumura A, Hayakawa M.	Trajectory of the incidence of brushes on preterm electroencephalogram and its association with neurodevelopment in extremely low birth weight infants.	Brain Dev.	43(10)	979-987	2021
Iwatani S, Hirayama K, Izumi A, Ikuta T, Nagano N, Yoshimoto S, Morioka I	Time-fixed glucose oxidase-peroxidase method for measurement of serum unbound bilirubin levels.	Clinical Laboratory	68(2)	doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210617.	2022

Kishi I, Nagano N, Katayama D, Imaizumi T, Akimoto T, Fuwa K, Aoki R, Hijikata M, Kayama K, Kato R, Okahashi A, Morioka I	Successful treatment of hyperbilirubinemia by monitoring serum unbound bilirubin in an extremely preterm infant with bacterial infection	Clinical Laboratory	67 (1)	183-186	2021
Morioka I, Nakamura H	Treatment criteria for infants with hyperbilirubinemia in Japan.	Seminars in Perinatology	45 (1)	151352	2021
森岡一朗	【新生児の“びじゅある”モニタリング】経皮黄疸計	With NEO	34（1）	64-69	2021
森岡一朗	【新生児医療におけるME機器-正しい使い方とトラブルシューティング】光治療器	周産期医学	51 (10)	1504-1507	2021
三浦 良介, 早川 昌弘	【在胎22～23週の超早産をめぐる課題と展望】NICU入院中の合併症と予防戦略　合併症の対応と予防戦略　脳室内出血・脳室周囲白質軟化症	周産期医学	51巻8号	1136-1139	2021
Nakamura N, Ushida T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Moriyama Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Kikkawa F, Kotani T.	Mortality and neurological outcomes in extremely and very preterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy	Scientific reports	11	1729	2021
Ushida T, Moriyama Y, Nakatochi M, Kobayashi Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Nakamura N, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T.	Antenatal prediction models for short- and medium-term outcomes in preterm infants	Acta Obstet Gynecol Scand		10.1111/aogs.14136	2021

Taniguchi A, Hayakawa M, Kataoka E, Fujishiro N, Sato Y.	Relationship between Neonatal MRI Findings and Emotional/Behavioral Evaluation in Early Childhood for Extremely Low-Birth-Weight Infants	J Clin Med	11	10.3390/jcm11030772	2022
Mennillo E, Yang X, Weber AA, Maruo Y, Verreault M, Barbier O, Chen S, Tukey RH.	Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model.	Drug Metab Dispos	50	33-42	2022
Obata S, Ichiyama Y, Matsumoto R, Kakinoki M, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M.	Effect of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity on weight gain.	PLoS One	16	e0261095	2021
Morimune T, Tano A, Tanaka Y, Yukiue H, Yamamoto T, Tooyama I, Maruo Y, Nishimura M, Mori M.	Gm14230 controls Tbc1d24 cytoophidia and neuronal cellular juvenescence.	PLoS One	16	e0248517	2021
Mitsuie T, Nakamura S, Htun Y, Nakao Y, Arioka M, Koyano K, Morimoto A, Wakabayashi T, Kuroda Y, Kusaka T.	Cerebral blood volume increment after resuscitation measured by near-infrared time-resolved spectroscopy can estimate degree of hypoxic-ischemic insult in newborn piglets.	Sci Rep.	11(1)	13096	2021
Kawamoto S, Koyano K, Ozaki M, Arai T, Iwase T, Okada H, Itoh S, Murao K, Kusaka T.	Effects of bilirubin configurational photoisomers on the measurement of direct bilirubin by the vanadate oxidation method.	Clin Biochem.	58(4)	311-317	2021

Morimoto A, Nakamura S, Sugino K, Fuke N, Arioka M, Nakao Y, Mizuo A, Matsubara M, Noguchi Y, Nisihoka K, Yokota T, Kato I, Konishi I, Kondo S, Kunikata J, Iwase T, Kusaka T.	Cerebral hemodynamics during neonatal transition according to mode of delivery.	Sci Rep.	11	19380	2021
Morioka I, Toishi S, Kusaka T, Wada K, Mizuno K.	Medical care of newborns born to mothers with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in Japan.	Pediatr Int.	64(1)	e14855	2022
Wakabayashi Y, Nakamura S, Nakao Y, Yamato S, Hyun Y, Mitsuie T, Morimoto A, Arioka M, Koyano K, Konishi I, Miki T, Ueno M, Kusaka T.	Hypothermia cannot ameliorate renal fibrosis after asphyxia in newborn piglet.	Pediat Int.	64(1)	e14961	2022
Terada K, Nakamura S, Nakao Y, Fukudome K, Miyagi Y, Onishi T, Kusaka T.	Cerebral hemoglobin oxygenation in children with congenital heart disease.	Pediatr Int.	64(1)	e14726	2022
Okazaki K, Fukuoka N, Kuboi T, Unemoto J, Kondo M, Kusaka T, Itoh S.	Furosemide clearance in very preterm neonates early in life: a pilot study using scavenged samples.	Pediatr Int.	64(1)	e14735	2022
Kato I, Horike K, Kawada K, Htun Y, Nishida T, Nakamura S, Koyano K, Konishi Y, Kusaka T.	The trajectory of expressed colostrum volume in the first 48 hours postpartum: An observational study.	Breastfeed Med.	17(1)	52-58	2022

Okazaki K, Fukuoka N, Kuboi T, Unemoto J, Kondo M, Kusaka T, Itoh S.	Furosemide clearance in very preterm neonates early in life: A pilot study using scavenged samples.	Pediatr Int.	64(1)	e14735	2022
Fuke N, Nishisho S, Tanaka A, Shimono R, Kusaka T.	Peritoneovenous shunt as a palliative option in generalized lymphatic anomaly.	Pediatr Int.	63(12)	1532-1354	2021
Noguchi Y, Nishisho S, Okada H, Shimono R, Kusaka T.	An infant with necrotizing pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain USA300.	Pediatr Int.	64(1)	e14658	2022
國方徹也	GBS感染症	周産期医学	51	650-652	2021
岩谷壮太、黒川大輔、森岡一朗	医師と看護師における早産児ビリルビン脳症の認知度の違い	周産期医学	52 (1)	125-129	2022

別紙５

令和　４年　　３月　２９日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　愛知医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　祖父江　元

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　奥村彰久（オクムラアキヒサ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	愛知医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
（平成26年4月14日科発0414第5号）」の別紙に定める様式

令和4年　4月　14日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　日本大学医学部

所属研究機関長　職　名　医学部長

氏　名　木下　浩作

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　森岡　一朗　・　モリオカイチロウ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
（平成26年4月14日科発0414第5号）」の別紙に定める様式（参考）

令和 4 年 4 月 15 日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　社会医療法人大道会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　大道　道大

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）　ボバース記念病院　院長

（氏名・フリガナ）　荒井　洋　・　アライ　ヒロシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑　□	☑	社会医療法人大道会 倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

令和４年４月７日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長

氏 名 小寺 泰弘

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名 早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名 （所属部署・職名） 名古屋大学医学部附属病院・病院教授

（氏名・フリガナ） 早川 昌弘・ハヤカワ マサヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有 無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□ ■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

令和　4年　4月　25　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　上本　伸二

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）医学部・教授

（氏名・フリガナ）丸尾　良浩（マルオ　ヨシヒロ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	滋賀医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

令和４年４月１３日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人香川大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　筧　善行

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　日下　隆（クサカ　タカシ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	香川大学医学部	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

令和　４年　４月　１９日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　埼玉医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　別所　正美

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学病院新生児科・教授

（氏名・フリガナ）　國方　徹也　・　クニカタ　テツヤ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	埼玉医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別紙５

令和　４年　　４月　１９日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　兵庫県立こども病院

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　飯島　一誠

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

３．研究者名　（所属部署・職名）新生児内科　医長

（氏名・フリガナ）岩谷　壮太　（イワタニ　ソウタ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	兵庫県立こども病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

別添１

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂および包括的診療体制の確立

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　奥村　彰久

令和４（２０２２）年　４月

別添２

目　　次

Ⅰ．総括研究報告
早産児ビリルビン脳症の現状と課題の分析　----------　1
奥村彰久

II．分担研究報告
１．早産児ビリルビン脳症の全国調査結果　----------　8
奥村彰久
２．早産児ビリルビン脳症の実態・認知度および黄疸管理の実態調査 -------　16
森岡一朗
３．早産児ビリルビン脳症の長期予後の研究　----------　20
荒井　洋
４．本邦における新生児黄疸の診断・治療の実態調査　----------　22
早川昌弘
５．*UGT1A1*変異のビリルビン脳症のリスクに与える影響の解析　----------　25
丸尾良浩
６．ビリルビン分画測定におけるバナジン酸酸化法の検証　----------　27
日下　隆
７．神戸大学新基準導入前後での黄疸管理状況の比較　----------　30
國方徹也
８．医師・看護師における早産児ビリルビン脳症の認知度調査　---------　32
厚生五郎
（資料）資料名

III．研究成果の刊行に関する一覧表　----------　36

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和3年度　統括研究報告書

早産児ビリルビン脳症の現状と課題の分析

研究代表者　奥村　彰久　愛知医科大学医学部小児科

研究要旨

我々は、早産児ビリルビン脳症（BE）の実態を明らかにするために、2017 年に全国調査を施行し、早産児 BE の現状を明らかにするとともに解決すべき課題について検討した。全国調査では 142 例の情報を収集した。背景因子の検討では、早産児 BE の大半が超早産児・超低出生体重児であったが、それ以外のリスク因子は同定できなかった。運動障害では、粗大運動の障害が重篤であるのに比較して、コミュニケーション能力や食事摂取能力は比較的保たれていることが確認された。また、筋緊張の亢進が大半の症例で認められた。頭部 MRI 所見では、修正 7～18 か月では両側淡蒼球の T2 強調像における異常高信号を高率に認めるが、それ以外の時期では病変の検出率が低いことを確認するとともに、修正 3 歳以降では T2 強調像で両側淡蒼球の後端に限局する異常高信号を認める症例があることを見出した。ABR 所見では、どの年齢でも異常を認める割合が高く、頭部 MRI で異常を検出しにくい年齢でも診断に有用である可能性が示唆された。その一方で、年齢が進むにつれて異常を認める症例の割合が減少するとともに、高度な異常の割合も減少傾向になることが判明した。新生児期の検査データでは、総ビリルビン値の頂値を認めた日齢は平均 19.7 日と遅く、早産児 BE の症例では高ビリルビン血症が長く持続していたことが判明した。光療法の施行期間は相対的に短く、約半数の症例で総ビリルビン値が頂値に達する前に光療法が終了されていた。これらの知見は、早産児 BE の新規発症を減少させる方策と既存の症例の適切なサポートを検討する上で重要な基礎情報となると思われる。。

A．研究目的

ビリルビン脳症（BE）は、ビリルビンの神経毒性に起因する脳障害であり、アンバウンドビリルビン（UB）の神経毒性に起因する。UB による神経障害は選択的で、淡蒼球・視床下核・海馬・動眼神経核・蝸牛神経腹側核・小脳プルキンエ細胞・小脳歯状核などが障害される。早産児では、比較的軽度の高ビリルビン血症でも BE が起きることが知られており、従来の黄疸管理法に則った管理を行っても早産児 BE は発症し得る。その要因として、早産児では中枢神経の未熟性が UB の神経毒性の感受性を高めること、BE のリスクを高める低アルブミン血症・アシドーシス・感染症などの合併症が稀でないことなどが挙げられる。

我々は、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班の研究として 2017 年に早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査を行い、142 例の早産児 BE のデータを集積した。また、「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」を公表し、疾患の啓発と予防法の周知に努めた。本研究班では、AMED 研究班の成果およびその後の研究に基づき、早産児 BE の現状とその課題について検討を継続している。本年度は、2017 年の全国調査の結果を分析し、解決すべき問題を抽出した。

B．研究方法

研究班では、2017 年に早産児 BE の全国調査を施行した。まず、研究班で早産児 BE の診断基準を作成し、その定義を明らかにした。一次調査は、小児神経専門医研修認定施設・重症心身障がい児施設・新生児医療連絡会加盟施設に依頼状を対象とし、診断基準に基づいて早産児 BE と診断された症例数と、二次調査への協力の可否を尋ねた。二次調査は、一次調査で早産児 BE と診断した症例があり、かつ二次調査に協力可能であることを表明した施設に、質問紙を送付して情報を収集した。収集した内容は、背景因子・神経学的所見・頭部 MRI および ABR 所見・光線療法の施行状況・総ビリルビン値などの検査データ・新生児期

合併症である。

二次調査で得られた情報について重複などを精査し、最終的に 142 例の情報を得た。背景因子については単純集計を行うとともに、新生児期の合併症については、新生児臨床研究ネットワークのデータと比較を行った。運動障害については、単純集計を行った。頭部 MRI 所見については、新生児期に撮像された画像では T1 強調画に、それ以降に撮像された画像については T2 強調像において特に淡蒼球病変について検討を行った。MRI 所見ついては、検査施行時期を新生児期・修正 1～6 か月・修正 7～12 か月・修正 13～18 か月・修正 19～24 か月・修正 25～36 か月・修正 37 か月以降に分けて評価した。ABR 所見では、所見を異常なし・波形分離不良・無反応に分けた。ABR 所見については、検査施行時期を新生児期・修正 1～6 か月・修正 7～12 か月・修正 13～24 か月・修正 25～36 か月・修正 37 か月以降に分けて評価した。新生児期の検査データについては、総ビリルビン・ビリルビン/アルブミン比（B/A 比）・UB の経時的変化に着目するとともに、それぞれの頂値とその記録時期について検討した。また、光療法の施行時期と検査値の頂値記録時期との関係についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行し、必要に応じて各施設でも倫理委員会の承認を得た後に施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報については匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C．研究結果

1）背景因子

毎年、10 例前後の早産児 BE の発生を認めた。在胎週数は中央値 26 週で、129 例（91%）が在胎 30 週以下であった。出生体重は中央値 883g で、128 例（90%）が出生体重 1500g 未満の極低出生体重児であった。新生児期の合併症では、慢性肺疾患 65%、症候性動脈管開存症 55%、菌血症 15%、晩期循環不全 9%、壊死性腸炎 5%、溶血性貧血 5%、壊死性腸炎以外の消化管病変 7%であった。これらの合併症の割合は、新生児臨床研究ネットワークのデータと大きな相違がなかった。

2）運動障害

早産児 BE では、粗大運動の障害が重篤であるのに比較して、コミュニケーション能力は比較的保たれていることが知られている。全国調査の結果でも、定頸なしが 55%、坐位保持不能が 79%と重篤な粗大運動障害が高率であった。一方、合目的的な手の使用が可能であるのは 41%、文章で会話が可能なのは 46%であり、相対的に上肢機能やコミュニケーション能力の障害は軽度であった。また、通常の形態の食事を摂取できるのが 47%であり、全面的な介助が必要であっても年齢相応の食事を安全で効率的に摂取できる患児が少なくなかった。

3）頭部 MRI 所見（図 1）

早産児 BE では、MRI の撮像時期が重要である。T2 強調像では、新生児期には異常所見を認めず、乳児期後半に淡蒼球病変が明瞭になり、幼児期には再び病変が不明瞭になる。全国調査の結果では、修正 7～18 か月では両側淡蒼球の T2 強調像における異常高信号を高率に認めるが，この時期以外では病変の検出率が低かった。

一方、研究班で修正 3 歳以降の幼児期の頭部 MRI 所見の検証を行ったところ、T2 強調像で両側淡蒼球の後端に限局する異常高信号を認める症例があることを見出した。この所見が早産児 BE の遠隔期の所見であるかどうかはさらなる検証が必要であるが、早産児 BE が疑われる年長児では注意深く淡蒼球の評価を行うことが重要であると思われた。

4）ABR 所見（図 2）

早産児 BE では，無反応や波形分離不良などの重篤な ABR 異常を認めることが知られている。全国調査では，何らかの ABR 異常を 117 例中 88 例（75%）で認めた。ABR の異常検出率は新生児期で 72%、修正 1～6 か月で 86%、修正 7～12 か月で 78%、修正 13～24 か月で 87%、修正 25～36 か月で 75%、修正 37 か月以降で 56%であり，どの年齢でも高率であった。したがって頭部 MRI で異常を検出しにくい年齢であっても，診断に有用になり得る。一方、研究班で早産児 BE56 例の ABR 波形の再検討を行ったところ、年齢が進むにつれて異常を認める症例の割合が減少するとともに、高度な異常の割合も減少傾向になることが判明した。また、乳児期には高度な ABR 異常を認めても、後に ABR が正常化する症例も存在することが判明した。この現象が、実際に聴覚伝導路が改善しているのか、ABR の限界を示すのか、現時点でははっきりしない。

5）新生児期の検査値と光療法（図 3）

早産児 BE 症例の新生児黄疸の実態については、現在までほとんど報告がない。全国調査では、出生後 8 週までの検査値を検討した。TB 値は、概ね出生後 2～3 週で頂値に達し、その後長期間かけて緩徐に低下するのが一般的であった。TB の頂値の平均は 12.6mg/dL で、頂値が 15 mg/dL を超えたのは 26%であった。一方、TB の頂値が 10 mg/dL 未満の症例は、20%であった。頂値を認めた日齢は平均 19.7 日で、日齢 28 以降に頂値を認めたのは 15 例であった。B/A 比の経時的変化は

TB と同様で、生後 2〜3 週で頂値に達した後に緩徐に低下していた。B/A 比の頂値は平均 3.8 で、欧米における交換輸血の目安である 6.8 を超えた症例は 1 例のみであった。B/A 比の頂値を認めた日齢は平均 18.6 日で、日齢 28 以降に頂値を認めたのは 27%であった。直接ビリルビンは、頂値の平均は 1.8 mg/dL で、2 mg/dL を超えたのは 39%であった。直接ビリルビン値の頂値の日齢は平均 30.5 日であった。UB 値を検討できた症例は 18 例のみであった。UB 値の調子は平均 0.67 μg/dL で、頂値の日齢は平均 14.1 日であった。UB 値は、TB 値および B/A 比とよく相関していた。

早産児 BE の症例における光療法の実態では、光療法の施行日数の平均は 6 日で、83%の症例で 10 日以下であった。光療法の最終施行日齢は中央値 12 日で、54%の症例で生後 14 日未満までに終了していた。出生後週齢ごとの光療法を受けた児の割合は、第 1 週では 95%であったが、第 2 週では 49%、第 3 週では 34%、第 4 週では 23%、第 5〜8 週では 17%であった。TB 値が頂値に達するよりも前に光療法が終了していたのが約半数であった。

新生児期に頭部 MRI を撮像した 25 例の再検証を行ったところ、1 例にのみ T1 強調像で両側淡蒼球に異常高信号を認めた。早産児では BE の受傷時期を知ることは困難であることや、人工換気などの集中管理が必要な時期に頭部 MRI を施行することは容易ではないことなどから、T1 強調像で淡蒼球の高信号を確認できる時期に頭部 MRI を撮像することは容易ではないと思われた。自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングが施行された 20 例のうち 5 例が両側 Pass であったが、このうち 4 例は後の ABR で異常を認めている。このことは、新生児聴覚スクリーニングで両側 Pass であっても、早産児 BE の除外はできないことが示唆された。

D．考察

早産児 BE については、我々が 2017 年に診断基準を公表するまではその把握が困難であり、診断されていなかった症例も稀でないと推定される。全国調査の実施が疾患の啓発を促進した可能性がある。その結果、142 例という多数例の情報を得ることができ、早産児 BE の臨床像を明らかにすることに寄与したと思われる。国際的にみても早産児 BE の多数例の報告は皆無であり、その意義は極めて大きいと思われる。

早産児 BE の背景因子としては、中枢神経系の未熟性が最も重要であると思われる。今回の調査でも、在胎週数 28 週未満、出生体重 1000g 未満の超早産および超低出生体重児が大半を占めていた。一方で、このような超早産・超低出生体重児の全身の未熟性に起因する新生児期の合併症が、高率ではないことは注目に値する。すなわち、早産児 BE のリスクを推定することが困難であり、その予防を遍く行うことが必要なことが示唆される。早産児 BE の新規発症を減少させるには、有効性が高い予防法を広く普及させることが必要である。

早産児 BE の運動障害は、従来から指摘されているように粗大運動の障害が重篤であるのに対して、手の機能や言語コミュニケーションは比較的保たれていることが多い。また、口腔および嚥下機能についても保たれている症例が多く、通常の形態の食事摂取が可能な症例も少なくない。その一方で過緊張はほとんどの症例で認めており、その制御には苦労することが多い。このような結果から、早産児 BE の患者に対するサポートの適切な方法が明らかになると思われる。不随意運動や筋緊張によって妨げられている粗大運動に対する援助が必要な一方、保たれている言語機能や手の機能を生かして日常生活などの場面で自立できることを増やすことも重要であろう。また、過緊張は痛みなどの不快な自覚症状や、感染などを契機にいわゆる持続的筋収縮状態に陥って生命の危険に曝されるなど、重大な問題を引き起こす。現在までその適切な治療法は明らかになっておらず、解決すべき重要な問題の一つである。食事についても嚥下に問題はなくても、長時間の食事の介助が介護者の負担になっていることは想像に難くない。このような問題の解決が望まれる。

早産児 BE の診断の客観的根拠として MRI と ABR が重要である。従来の研究で、頭部 MRI 異常は撮像時期によって異常の検出率が異なることが推定されていた。本研究では多数例の頭部 MRI 所見を検証し、修正 7〜18 か月では両側淡蒼球の異常高信号を高率に認めるが，この時期以外では病変の検出率が低いことが確認された。この情報は、早産児 BE を疑った場合には適切な時期に MRI を撮像することの重要性を裏付けるものである。さらに、本研究では従来 MRI 異常の検出が困難と思われていた 3 歳以上の症例でも、淡蒼球後端の線状異常高信号を高率に認めることを明らかにした。この知見は、適切な時期に MRI を撮像できなかった早産児 BE 症例の把握に有用で、未診断例の発掘に有用である可能性がある。ABR 異常も早産児 BE の診断に有用であることは、従来の報告で示唆されていた。本研究では ABR 異常が年齢に関わらず高率であることが確認された。このことは、MRI の適切な撮像時期を逃した早産児 BE 症例の診断に有用である。一方で、ABR の正常化を認める症例があることが確認され、今後の検討も必要である。

現在まで、早産児 BE 症例の新生児期の臨床情

報はほとんど報告がない。今回の研究で、早産児BE症例では高ビリルビン血症が極めて長期間に亘ってみられることが確認された。TB頂値を認めた日齢は平均19.7日で、日齢28以降に頂値を認める症例も稀でなかった。一方で光療法の施行期間は相対的に短く、半数以上の症例で生後2週間以内に光療法が終了していた。このことは、早産児BE症例では、光療法が相対的に十分ではなかった可能性を示唆する。これまでの黄疸管理法では、早産児においていつまで黄疸管理を行う必要があるかが明記されていなかったため、NICUによって黄疸管理の方法に相違があったことが推測される。また、UB値がビリルビンの神経毒性を直接的に反映すると考えられるが、経時的にUB値を測定し黄疸管理に取り入れているNICUは少数であった。UB測定が広く行われていない理由としては、UBの測定機器の操作がやや煩雑であること、直接ビリルビンが高い症例では誤差が大きく信頼性が十分でないことなどが挙げられる。これらの問題を解決するために、我々は「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」の中で新しい黄疸管理法を公表し、長期間の黄疸管理が必要であること、UB値を黄疸管理に取り入れることを提案した。新しい黄疸管理法を普及させることで早産児BEの新規発症を減らすことができるか否かについては、今後の検証が必要である。

Ｅ．結論

全国調査の結果から、早産児BEは超低出生体重児が大半を占め、粗大運動の障害は重篤であるが、それに比べて手の運動障害や言語コミュニケーションの問題は相対的に軽症であることが判明した。新生児期の検査結果からは、光療法やUB測定などの早産児BEの予防が相対的に不十分であった可能性が示唆された。これらの知見は、早産児BEの新規発症を減少させる方策と既存の症例の適切なサポートを検討する上で重要な基礎情報となると思われる。

Ｆ．健康危険情報

該当なし

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

1) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. Pediatr Int. 2021; 63(1): 102-103.
2) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. Early Hum Dev. 2021; 154: 105319.
3) Okumura A, Kitai Y, Arai H. Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy. Pediatr Neonatol. 2021; 62(5): 567-568.
4) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate. Epilepsy Behav. 2021; 117: 107883.
5) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. Neonatology. 2021; 118(3): 301-309.
6) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. Pediatr Neurol. 2021; 121: 56-58.
7) Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. Epilepsy Behav. 2021; 122: 108220.
8) Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A. Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 5.
9) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. Pediatr Int. 2021; 63(1): 104-105.
10) Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. Neurology. 2021; 96(16): e2070-e2077.
11) Miyamoto R, Sada J, Ota K, Kaneko K, Kusano H, Azuma Y, Okumura A. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency with no hepatic steatosis: a case report. BMC Pediatr. 2021; 21(1): 237.
12) Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J. Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms. Epilepsy Behav. 2021; 121: 108075.
13) Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M, Takeshita S, Ueda H, Kondo T, Ohashi W, Okumura A, Yamada Y. Acetaminophen elevates unbound bilirubin levels by the glucose oxidase-peroxidase

method. Pediatr Int. 2021; 63(9): 1069-1074.
14) Iwayama H, Tanaka T, Aoyama K, Moroto M, Adachi S, Fujisawa Y, Matsuura H, Takano K, Mizuno H, Okumura A. Regional Difference in Myelination in Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Case Reports and Literature Review of Cases in Japan. Front Neurol. 2021 Jul 15;12:657820.
15) Iwayama H, Kakita H, Iwasa M, Adachi S, Takano K, Kikuchi M, Fujisawa Y, Osaka H, Yamada Y, Okumura A, Hirani K, Weiss RE, Refetoff S. Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency. Thyroid. 2021;3 1(9): 1316-1321.
16) Maeda T, Kidokoro H, Tachibana T, Shiraki A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Sato Y, Kato T, Natsume J, Okumura A, Hayakawa M. Trajectory of the incidence of brushes on preterm electroencephalogram and its association with neurodevelopment in extremely low birth weight infants. Brain Dev. 2021; 43(10): 979-987.

2. 学会発表

1) 奥村彰久．早産児ビリルビン脳症の全国調査. 第 63 回日本小児神経学会学術集会、福岡、2021.5.27.
2) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG? The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
3) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
4) 奥村彰久．新生児発作の診断と治療．第 54 回日本てんかん学会学術集会、名古屋、2021.9.23-25.
5) 奥村彰久．早産児ビリルビン脳症：全国調査から見えてきたこと．第 19 回日本新生児黄疸管理研究会、東京、2021.10.2

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

図1. 頭部MRI所見

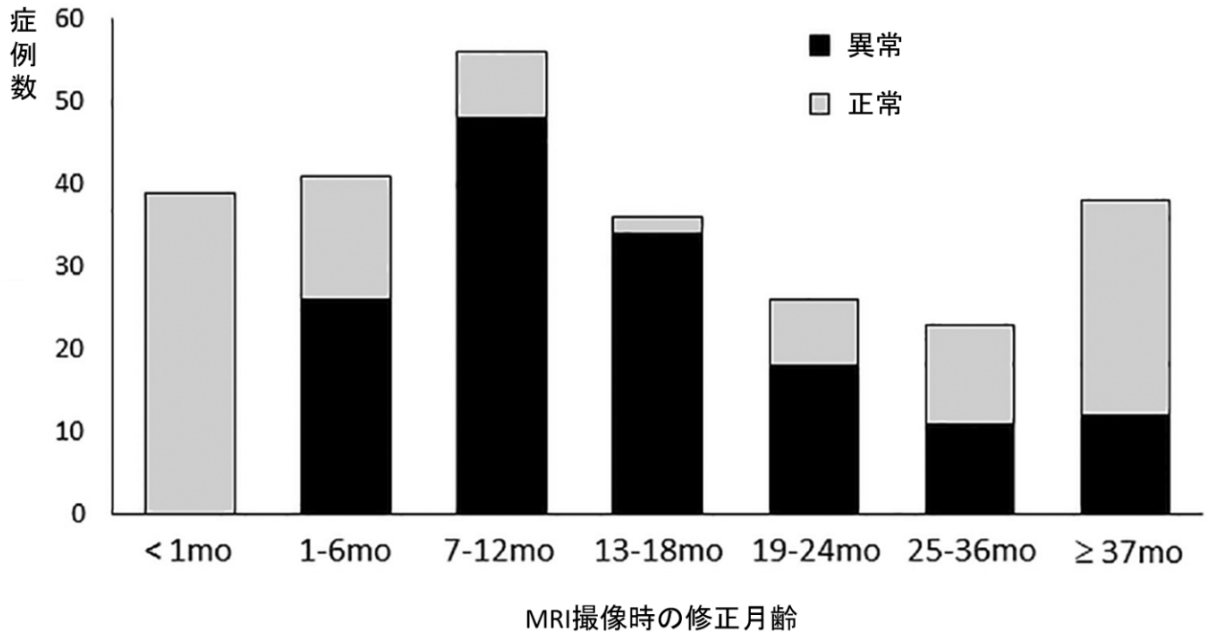

図2. ABR所見

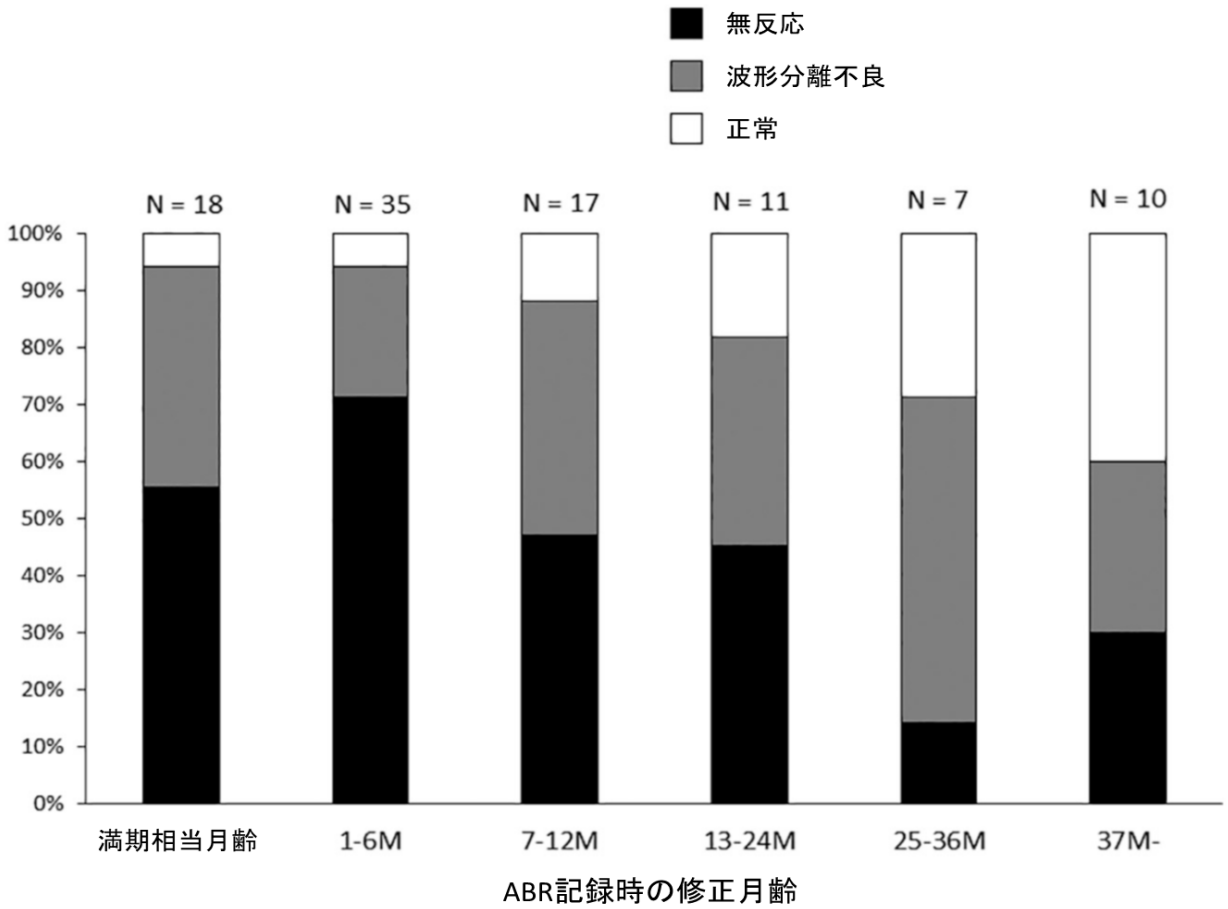
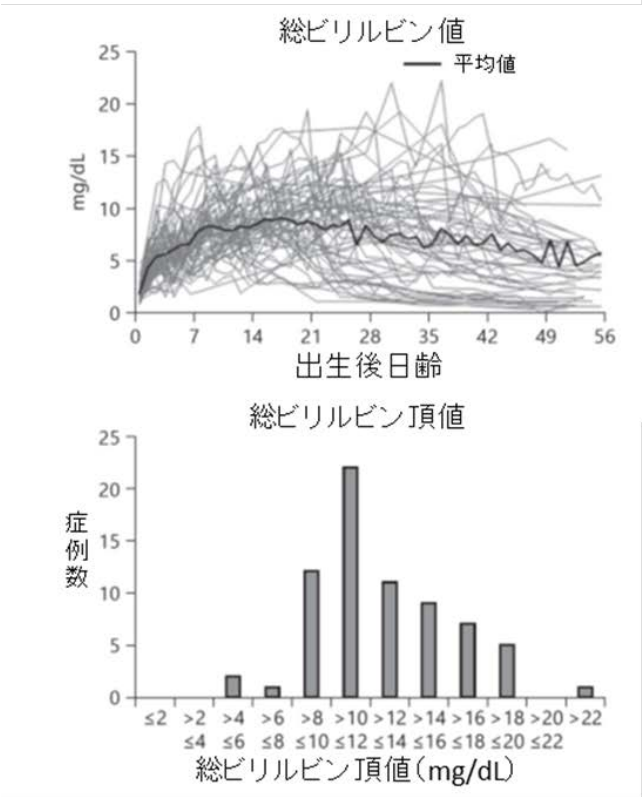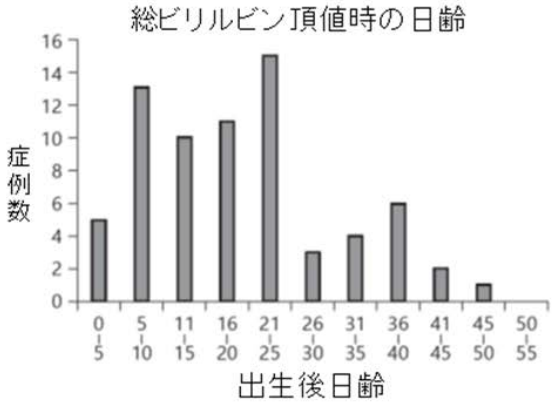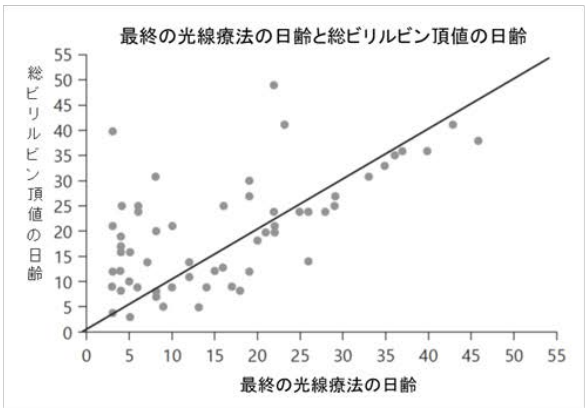
図3. 総ビリルビン値・光療法