

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥村 彰久

令和5（2023）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
全国調査から見た早産児ビリルビン脳症の臨床像	1
奥村彰久	
II. 分担研究報告	
1. 早産児ビリルビン脳症児の新生児期臨床データの解析	10
奥村彰久	
2. 早産児の黄疸管理の実態調査とアセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン測定に与える影響	15
森岡一朗	
3. 成人の早産児ビリルビン脳症の臨床的特徴	19
荒井 洋	
4. 本邦における新生児黄疸の診断、治療などの実態調査	21
早川昌弘	
5. 早産児ビリルビン脳症におけるUGT1A1変異の関与	25
丸尾良浩	
6. 光環境がビリルビン測定に与える影響の検討	27
日下 隆	
7. 新生児黄疸に対する新基準を用いた光療法の実態調査	29
國方徹也	
8. 超早産児において遷延する高アンバウンドビリルビン血症とその特徴	31
岩谷壮太	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37

## 全国調査から見た早産児ビリルビン脳症の臨床像

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、2021年に第2回の全国調査を施行し、その結果を第1回全国調査と比較検討した。第2回全国調査では新たに30例の早産児BE症例の情報を収集した。第1回全国調査と第2回全国調査の結果は類似しており、第1回全国調査の結果が裏付けられた。周産期情報では、早産児BE症例の大半が超早産児・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。神経症状では、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、年長児ではT2強調像で両側淡蒼球の後端に局限する異常高信号に着目することで病変の検出率が改善することが示唆された。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ある。新生児期の検査データでは、総ビリルビン値の頂値は出生後2～3週にみられることが多く、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。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。

## A. 研究目的

早産児ビリルビン脳症（BE）は、超早産児の生存率の向上によって顕在化し、2000年以降徐々に注目を集めるようになった。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いる。既存の黄疸管理法に則った新生児黄疸の管理を行っても、早産児BEは発症し得ることが明らかである。しかし、早産児BEについては世界的にも報告が少なく、その臨床像や発症要因などは十分に解明されていない。

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BEの全国調査を行い、142例の早産児BEのデータを収集した。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

年に第2回の全国調査を施行し、新たに30例の早産児BE症例のデータを収集した。これらの症例について発生状況・神経症状および検査所見・新生児期のデータを集積するとともに、第1回および第2回の症例間での比較を行った。

## 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。

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。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 強調画において特に淡蒼球病変について検討を行った。MRI 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13～18 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) 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。

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。

#### 1) 周産期情報

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。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。

#### 2) 神経症状

運動障害では、頸定なし 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。

#### 3) 頭部 MRI および ABR 所見

図 2 に頭部 MRI 所見を示す。新生児期の頭部 MRI で淡蒼球病変を認めた症例はなく、この点では第 1 回調査と同様の結果であった。一方、第 2 回調査では新生児期以降の頭部 MRI で淡蒼球病変を高率に認めた。第 2 回調査ではすべての頭部 MRI を研究班で再検討したため、第 1 回調査と比較して相対的に病変を高率に把握することができたと推定される。

図 3 に ABR 所見を示す。ABR 異常は第 1 回調査と同様に、概ね全ての年齢で高率であった。また、異常所見の内訳も第 1 回調査と第 2 回調査は類似していた。

#### 4) 新生児期の臨床像

表 5 に、新生児期合併症を示す。第 2 回調査では、慢性肺疾患と症候性動脈管開存は 60%以上と高率であったが、他の合併症の合併率は壊死性腸炎 0%、壊死性腸炎以外の消化管合併症 8%、晚期循環不全 8%、菌血症 17%、急性期離脱後溶血性貧血 0 といずれも低率であった。第 1 回調査と第 2 回調査の比較では、すべての項目に有意差を認めなかった。

表 6 に、新生児期の検査データを示す。TB 値は 3 回以上の測定データを得た症例について検討を行った。第 2 回調査では TB 頂値の中央値は 12.3mg/dL で、頂値が 15mg/dL を超えたのは 25%であった。TB が頂値を記録した日齢は中央値 16.5 日で、頂値の記録日が日齢 28 以降であつ

たのは29%であった。ビリルビン/アルブミン比は2回以上の測定データを得た症例について検討した。ビリルビン/アルブミン比の頂値は4.27であった。アンバウンドビリルビンは2回以上測定されていた症例が少数にとどまった。第2回調査では頂値の中央値は0.78 $\mu$ g/dLであった。これらの検査値は、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。

表7に、光療法の実施状況を示す。第2回調査でデータを得た24例では、光療法の施行日数の中央値は5日で、最終の光療法施行日齢は中央値10であった。光療法の終了後にTBが頂値を記録したのは12例(50%)であった。第1回調査と第2回調査の比較では、有意差を認めた項目はなかった。

#### D. 考察

早産児BEについては、我々が2017年に前項調査を施行するまでその実態は全く不明であった。第1回全国調査では142例という多数例の情報を得ることができ、早産児BEの実態が明らかになるとともに、早産児BEの疾患啓発にも寄与したと推定される。また研究班が2020年に公表した早産児BEの診療の手引きは、さらに周産期医療に関わる医療者に早産児BEの認知を促すことに繋がったと思われる。第2回全国調査では前回調査から比較的早い時期の調査であったにもかかわらず30例の新たな情報を収集することができたのも、先行研究の影響があったと推測される。

全体を通して、第1回調査と第2回調査の結果は極めて類似していた。このことは、第1回調査の結果の妥当性を裏付けるものと考えられる。また、第2回調査は第1回調査の結果をさらに確固たるものにしたと言える。

周産期情報では、2回の調査を通じて在胎週数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、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、新生児期の合併症からは早産児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かった。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、その制御には苦勞することが多

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。頭部MRI異常は撮像時期によって異常の検出率が異なる。我々の研究では、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相対的に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。一方第2回調査で異常の検出率が高い傾向にあるのは、3歳以上の症例でも淡蒼球後端の線状異常高信号のような微細な所見があることが第1回調査によって判明したことの影響と思われる。ABR異常も早産児BEの診断に有用であり、2回の全国調査を通じて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。

新生児期の臨床像では、2回の調査の結果から早産児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頂値は生後2~3週に認めることが多く、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。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、アンバウンドビリルビン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

2回の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) Numoto S, Kakita H, Takeshita S, Ueda H, Kondo T, Kurahashi H, Wakatsuki A, Yamada Y, Okumura A. Effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e14747.
- 2) Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A. Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children. *Jpn J Infect Dis* 2022; 75(1): 89-91.
- 3) Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings. *Brain Dev* 2022; 44(3): 221-228.
- 4) Ito Y, Maki Y, Okai Y, Kidokoro H, Bagarinao E, Takeuchi T, Ohno A, Nakata T, Ishihara N, Okumura A, Yamamoto H, Maesawa S, Natsume J. Death review of children receiving medical care at home. *Pediatr Res* 2022; 91(5): 1286-1289.
- 5) Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A. Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome. *Brain Dev* 2022; 44(5): 343-346.
- 6) Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T. Mild encephalitis with a reversible splenic lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant. *Front Pediatr* 2022; 10: 971432.
- 7) Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A. Human herpesvirus 6

DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection. *Epilepsia Open* 2022; 7(4):817-821.

- 8) Okumura A. Bilirubin encephalopathy. In: Matsuda Y, editor. *Cerebral Palsy. Perspective and Clinical Relation to Perinatal Complications/Events in Japan*. Springer Singapore: Singapore 2022: 277-281.
- 9) Okumura A. Neonatal onset epilepsy. In: Hahn CD, Wusthoff CJ, editors. *Neuromonitoring in Neonatal and Pediatric Critical Care*. Cambridge: New York 2022: 126-136.

### 2. 学会発表

- 1) 奥村彰久、森岡一朗、早川昌弘、日下隆、國方徹也、岩谷壮太. 早産児ビリルビン脳症の臨床像：第2回全国調査結果から. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会、横浜、2022.7.12
- 2) 奥村彰久. 早産児ビリルビン脳症における ABR 所見. 第17回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、富山、2022.7.21
- 3) 奥村彰久. 全国調査から見た早産児ビリルビン脳症症例の黄疸管理. 第20回日本新生児黄疸管理研究会、東京、2022.10.1
- 4) 奥村彰久、森岡一朗、荒井洋、早川昌弘、日下隆、丸尾良浩、國方徹也、岩谷壮太. 第2回早産児ビリルビン脳症の全国調査結果：新生児期の合併症・検査値・光療法について. 第66回日本新生児成育医学会学術集会、横浜、2022.11.26.

## 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. 早産児BE症例の出生年・在胎週数・出生体重

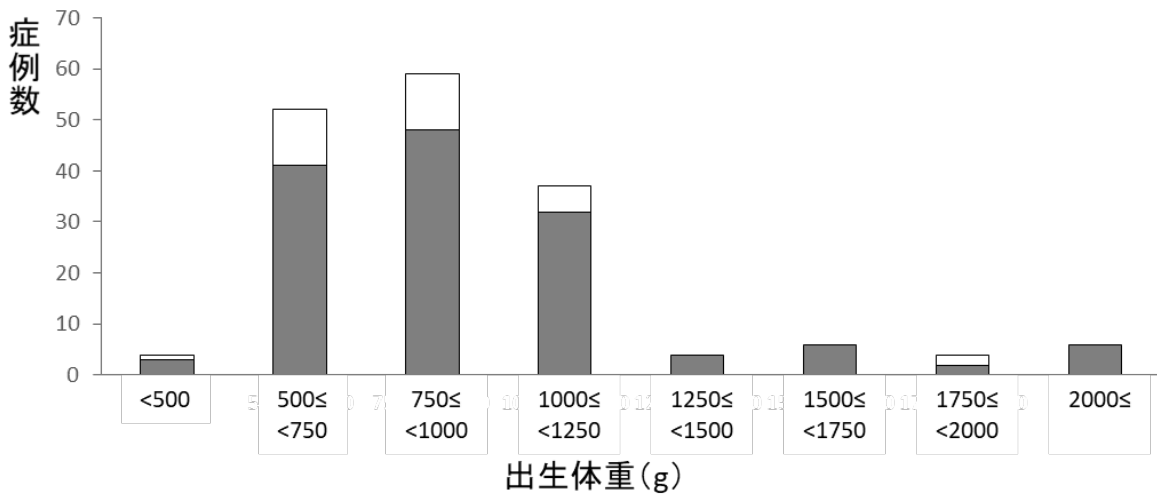
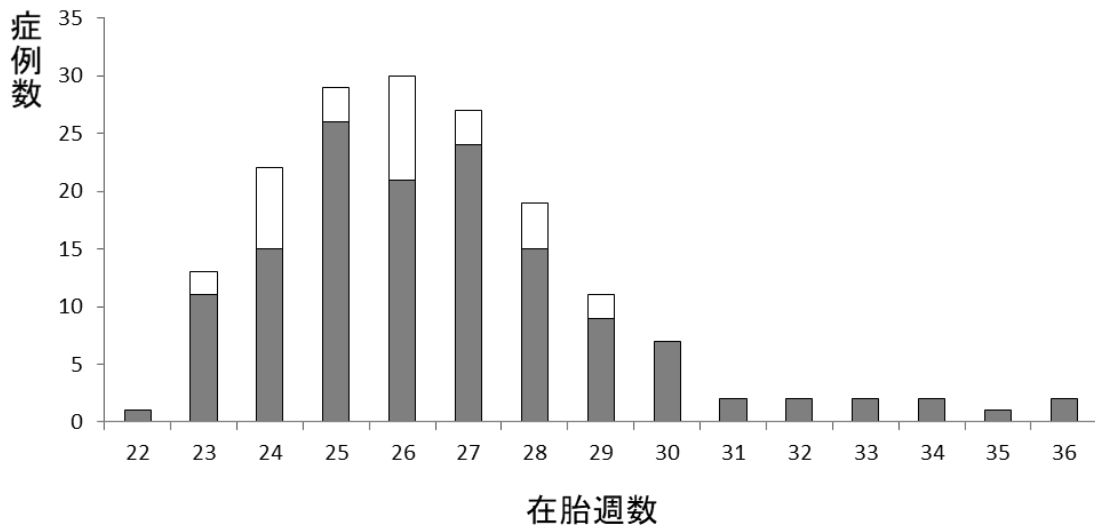
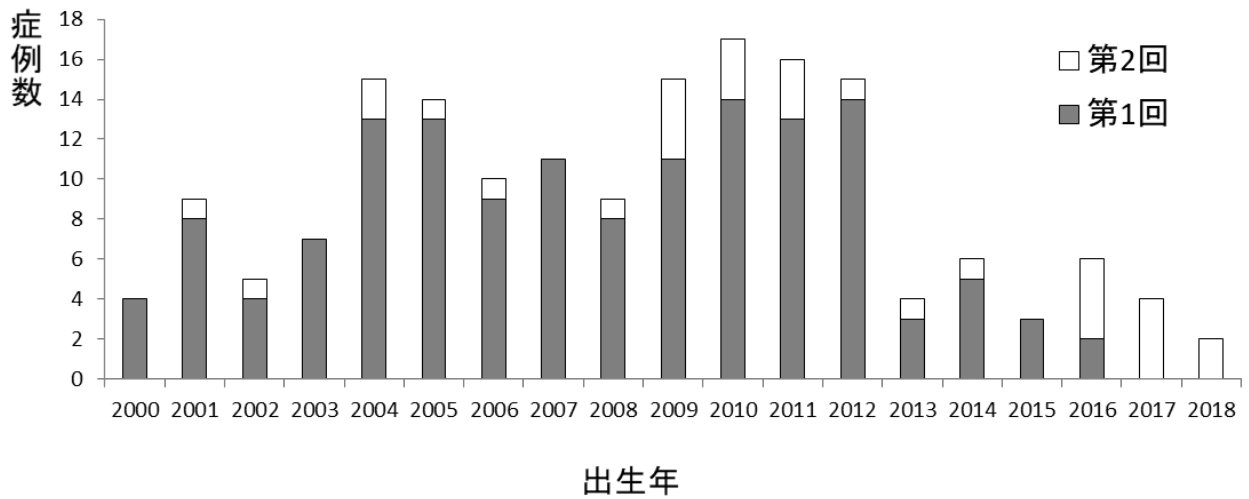


図 2. 頭部 MRI 所見

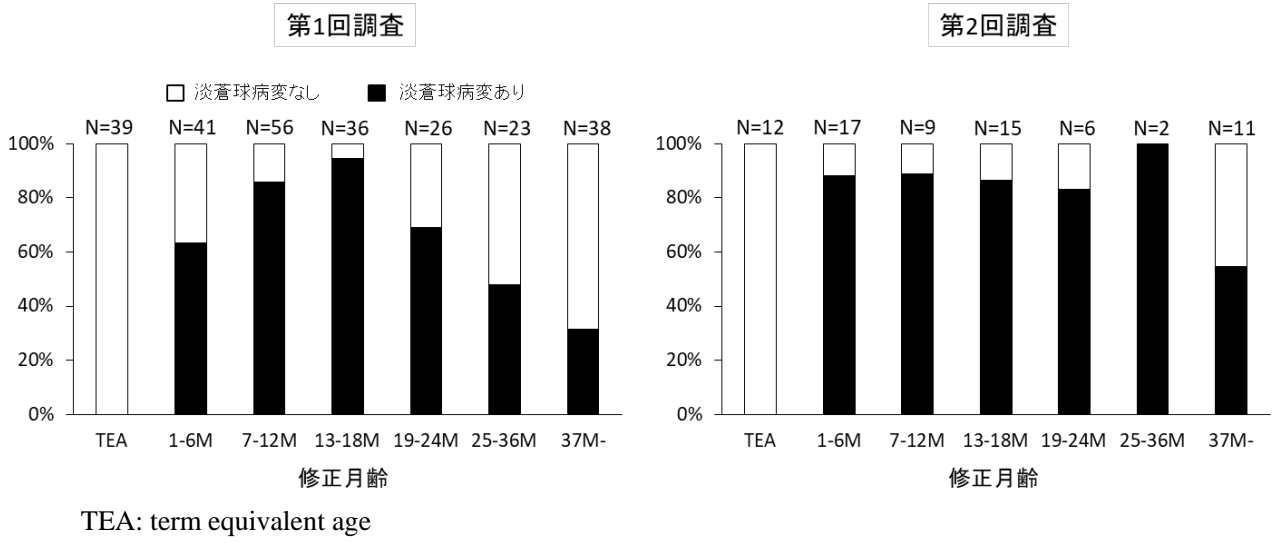


図 3. ABR 所見

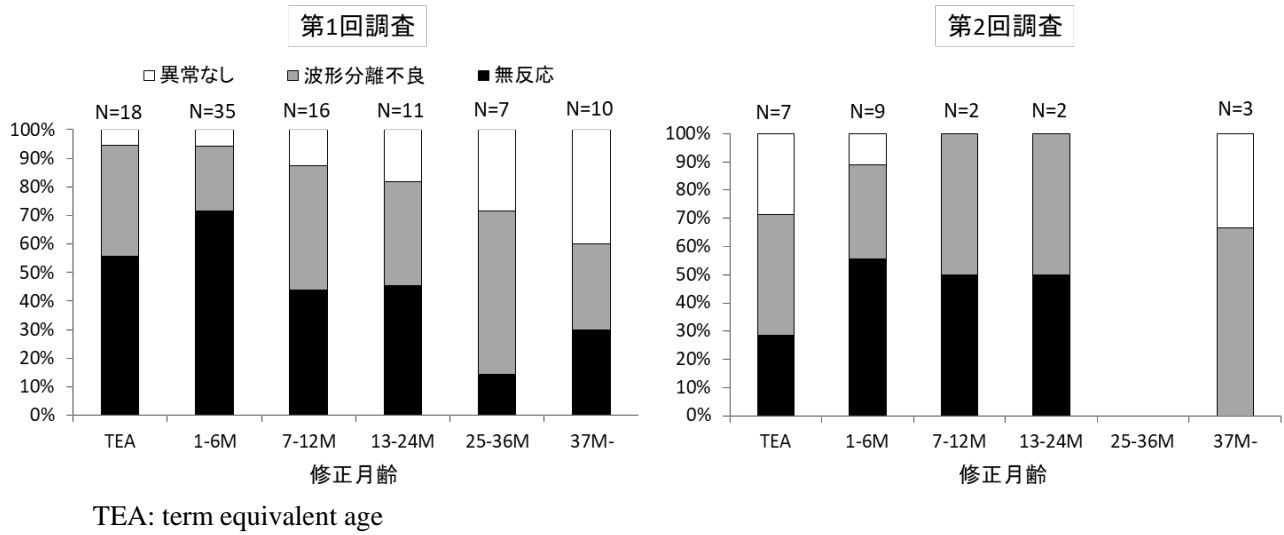




表1. 症例の性・在胎週数・出生体重

	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	
頷定あり	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	有効回答171	有効回答 140	有効回答30	NS
文章	59 (35%)	46 (33%)	13 (43%)	
二語文	15 (9%)	13 (9%)	2 (7%)	
単語	21 (12%)	17 (12%)	4 (13%)	
不可	75 (44%)	64 (46%)	11 (37%)	
コミュニケーション	有効回答171	有効回答 141	有効回答30	NS
慣れない人とも問題なし	26 (15%)	18 (13%)	8 (27%)	
慣れない人とは問題あり	24 (14%)	19 (13%)	5 (17%)	
慣れた人とは問題なし	20 (12%)	16 (11%)	4 (13%)	
慣れた人でも問題あり	60 (35%)	51 (36%)	9 (30%)	
コミュニケーション困難	41 (24%)	37 (26%)	4 (13%)	
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	NS
普通食	78 (46%)	65 (47%)	13 (43%)	
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	
胃瘦	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	NS
すべて自己摂取	23 (14%)	19 (14%)	4 (13%)	
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	N/A
<20分以下	11 (16%)	10 (20%)	1 (6%)	
20分<、≤40分	32 (48%)	22 (43%)	10 (63%)	
40分<、≤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	NS
なし	120 (71%)	100 (72%)	20 (67%)	
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

表 5. 新生児期合併症

	全体	第1回調査	第2回調査	
慢性肺疾患	70/109 (64%)	55/84 (65%)	15/25 (60%)	NS
症候性動脈管開存	62/108 (57%)	46/83 (55%)	16/25 (64%)	NS
壊死性腸炎	4/107 (4%)	4/83 (5%)	0/24	NS
壊死性腸炎以外の消化管合併症	8/107 (7%)	6/83 (7%)	2/24 (8%)	NS
晩期循環不全	11/109 (10%)	9/84 (11%)	2/25 (8%)	NS
菌血症	19/107 (18%)	15/83 (18%)	4/24 (17%)	NS
急性期離脱後溶血性貧血	4/106 (4%)	4/83 (5%)	0/23	NS

NS：有意差なし

表6. 検査データ

	第1回調査	第2回調査	
総ビリルビン	70例	24例	
最終測定日齢*	49.5 (5-55)	45.5 (6-55)	NS
頂値 (mg/dL) *	11.5 (4.3-22.2)	12.3 (8.5-19.2)	NS
頂値 > 15 mg/dL	18例 (26%)	6例 (25%)	NS
頂値の日齢*	19.5 (3-49)	16.5 (3-39)	NS
日齢28以降で頂値	15例 (21%)	7例 (29%)	NS
ビリルビン/アルブミン (mg/g) 比	60例	16例	
最終測定日齢*	44 (2-55)	45 (23-55)	NS
頂値*	4.36 (1.88-8.04)	4.27 (2.69-6.40)	NS
アンバウンドビリルビン	18例	6例	
最終測定日齢*	15 (0-39)	7 (2-22)	NS
頂値 (μg/dL) *	0.59 (0.02-1.26)	0.78 (0.33-1.57)	NS

\*：中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表 7. 光療法

	第1回調査 (61例)	第2回調査 (24例)	
光療法施行日数*	6日 (2-23日)	5日 (2-16日)	NS
最終光療法施行日齢*	10 (2-53)	9.5 (2-43)	NS
光療法終了後に総ビリルビン頂値	30例 (49%)	12例 (50%)	NS

\*：中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

## 早産児ビリルビン脳症児の新生児期臨床データの解析

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

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た。本年度は新生児期の臨床データの解析を行い、その結果を第 1 回全国調査の結果と比較した。一次調査および二次調査にて情報を得た症例について重複症例を整理し、最終的に 30 例の早産児 BE 症例の臨床情報を得た。新生児期合併症では、慢性肺疾患および症候性動脈管開存は高率であったが、その他の合併症は稀で早産児 BE と密接な関連がある合併症はなかった。検査データでは総ビリルビン頂値は中央値 12.3mg/dL で、頂値の記録日は中央値 16.5 日であった。光療法の施行日数は中央値 5 日、最終施行日齢は中央値 10 で、半数の症例で光療法の最終施行日より後に総ビリルビン頂値が記録されていた。第 1 回調査と第 2 回調査での比較では、有意差を認めた項目はなかった。これらのことから、早産児 BE 症例では高ビリルビン血症が長く持続していること、光療法の施行期間は相対的に短いことが示唆された。

### 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 年に第 1 回の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、2021 年に第 2 回の全国調査を施行し、30 例のデータを収集した。昨年度の解析結果では 2 回の調査で早産児 BE 症例の背景情報や神経症状・MRI/ABR 所見には明らかな相違がなく、これまでの知見の信頼性が確認された結果になった。

現在まで、早産児 BE 症例の新生児期合併症や総ビリルビン値などの検査データ、光療法の実施状況については十分な知見の蓄積がない。今年度は 2 回の全国調査で集積した早産児 BE 症例のうち新生児期のデータを取得することができた症例について、これらの臨床情報を集積するとともに、第 1 回および第 2 回の症例間での比較を行った。

### 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。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を対象とし、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を調査した。二次調査は協力可能な施設に、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（TB）値などの検査データ・新生児期合併症である。

今年度は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。

表 1 に、新生児期合併症を示す。第 2 回調査では、慢性肺疾患と症候性動脈管開存は 60% 以上と高率であったが、他の合併症の合併率は壊死性腸炎 0%、壊死性腸炎以外の消化管合併症 8%、晚期循環不全 8%、菌血症 17%、急性期離脱後溶血性貧血 0 といずれも低率であった。第 1 回調査と第 2 回調査の比較では、すべての項目に有意差を認めなかった。

表 2 に、新生児期の検査データを示す。TB 値は 3 回以上の測定データを得た症例について検討を行った。第 2 回調査では TB 頂値の中央値は 12.3mg/dL で、頂値が 15mg/dL を超えたのは 25% であった。TB が頂値を記録した日齢は中央値 16.5 日で、頂値の記録日が日齢 28 以降であったのは 29% であった。ビリルビン/アルブミン比は 2 回以上の測定データを得た症例について検討した。ビリルビン/アルブミン比の頂値は 4.27 であった。アンバウンドビリルビンは 2 回以上測定されていた症例が少数にとどまった。第 2 回調査では頂値の中央値は 0.78 $\mu$ g/dL であった。これらの検査値は、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。

表 3 に、光療法の実施状況を示す。第 2 回調査でデータを得た 24 例では、光療法の施行日数の中央値は 5 日で、最終の光療法施行日齢は中央値 10 であった。光療法の終了後に TB が頂値を記録したのは 12 例 (50%) であった。第 1 回調査と第 2 回調査の比較では、有意差を認めた項目はなかった。

#### D. 考察

早産児 BE 症例における新生児期合併症や新生児黄疸の実態については、国内外を含めてこれまでにほとんど報告がない。我々の 2 回の全国調査の結果は、早産児 BE 症例のリスク因子を解明する上で重要な基礎データとなる。

新生児期の合併症では、早産児に多い慢性肺疾患および症候性動脈管開存は早産児 BE 児でも高率であったが、その他の合併症については低率であった。また、合併症の割合は第 1 回調査と第 2 回調査ではほぼ同様であった。我々の調査結果は、新生児臨床ネットワークのデータと大きな相違はなく、早産児 BE 症例において発生率が高いと思われる合併症を見出すことはできなかった。したがって、現時点では新生児期合併症に基づいて早産児 BE のハイリスク児を同定す

ることは困難であると思われた。

検査値では、TB 値は出生後 2~3 週で頂値に達し、その後緩徐に低下するのが一般的であった。TB の頂値の中央値は 12.3mg/dL で、頂値が 15 mg/dL を超えたのは 29% であった。この結果は、TB が著しい高値を示す症例は少数で、多くの早産児 BE 児において著しい高ビリルビン血症は低率であることが示唆された。一方、TB 頂値を認めた日齢は中央値 16.5 日で、日齢 28 以降に頂値を認めたのは 29% であった。このことは、TB 頂値は高くなくても高ビリルビン血症は長期間持続していたことを示す。早産児 BE 児では長期間高ビリルビン血症が持続していることが、その発症に関与した可能性がある。ビリルビン/アルブミン比は頂値の中央値は 4.27 であり、交換輸血の目安とされる 6.8 を超えた症例はなかった。アンバウンドビリルビン値は測定されている症例が少なく、十分な検討が困難であった。アンバウンドビリルビン値を簡便かつ迅速に測定できる機器の開発が、アンバウンドビリルビンの測定の普及に必要である。

光療法の実施状況では、施行日数の中央値は 5 日で、多くの早産児 BE 児で光療法の施行は短期間にとどまっていたことが示唆された。光療法の最終施行日齢の中央値は 10 であり、高ビリルビン血症の期間に比べると相対的に早く終了していると推定された。実際、50% の症例で光療法の終了後に TB 値が頂値を記録していた。

第 1 回調査と第 2 回調査では、すべての項目において有意差を認めなかった。これらのことから、我々の調査結果の再現性が確認された。

#### E. 結論

2 回の全国調査の結果から、早産児 BE 症例では以下の特徴があることが示唆された。

- 1) 明らかなリスク因子となる新生児期合併症は見出すことができない。
- 2) 早産児 BE 症例では高ビリルビン血症が長期間遷延する。
- 3) 早産児 BE 症例では光療法は高ビリルビン血症の持続に比べて短期間で終了している傾向がある。

これらの結果は、早産児 BE の新規発症を予防するための新生児黄疸の管理法を検討する上で重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

1) Numoto S, Kakita H, Takeshita S, Ueda H, Kondo

- T, Kurahashi H, Wakatsuki A, Yamada Y, Okumura A. Effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e14747.
- 2) Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A. Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children. *Jpn J Infect Dis* 2022; 75(1): 89-91.
- 3) Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings. *Brain Dev* 2022; 44(3): 221-228.
- 4) Ito Y, Maki Y, Okai Y, Kidokoro H, Bagarinao E, Takeuchi T, Ohno A, Nakata T, Ishihara N, Okumura A, Yamamoto H, Maesawa S, Natsume J. Death review of children receiving medical care at home. *Pediatr Res* 2022; 91(5): 1286-1289.
- 5) Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A. Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome. *Brain Dev* 2022; 44(5): 343-346.
- 6) Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T. Mild encephalitis with a reversible splenial lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant. *Front Pediatr* 2022; 10: 971432.
- 7) Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A. Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection. *Epilepsia Open* 2022; 7(4):817-821.
- 8) Okumura A. Bilirubin encephalopathy. In: Matsuda Y, editor. *Cerebral Palsy. Perspective and Clinical Relation to Perinatal Complications/Events in Japan*. Springer Singapore: Singapore 2022: 277-281.
- 9) Okumura A. Neonatal onset epilepsy. In: Hahn CD, Wusthoff CJ, editors. *Neuromonitoring in Neonatal and Pediatric Critical Care*. Cambridge: New York 2022: 126-136.
2. 学会発表
- 1) 奥村彰久、森岡一朗、早川昌弘、日下隆、國方徹也、岩谷壮太. 早産児ビリルビン脳症の臨床像：第2回全国調査結果から. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会、横浜、2022.7.12
- 2) 奥村彰久. 早産児ビリルビン脳症におけるABR所見. 第17回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、富山、2022.7.21
- 3) 奥村彰久. 全国調査から見た早産児ビリルビン脳症症例の黄疸管理. 第20回日本新生児黄疸管理研究会、東京、2022.10.1
- 4) 奥村彰久、森岡一朗、荒井洋、早川昌弘、日下隆、丸尾良浩、國方徹也、岩谷壮太. 第2回早産児ビリルビン脳症の全国調査結果：新生児期の合併症・検査値・光療法について. 第66回日本新生児成育医学会学術集会、横浜、2022.11.26.
- 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. 新生児期合併症

	第1回調査	第2回調査	
慢性肺疾患	55/84 (65%)	15/25 (60%)	NS
症候性動脈管開存	46/83 (55%)	16/25 (64%)	NS
壊死性腸炎	4/83 (5%)	0/24	NS
壊死性腸炎以外の消化管合併症	6/83 (7%)	2/24 (8%)	NS
晩期循環不全	9/84 (11%)	2/25 (8%)	NS
菌血症	15/83 (18%)	4/24 (17%)	NS
急性期離脱後溶血性貧血	4/83 (5%)	0/23	NS

NS : 有意差なし

表2. 検査データ

	第1回調査	第2回調査	
総ビリルビン	70例	24例	
最終測定日齢*	49.5 (5-55)	45.5 (6-55)	NS
頂値 (mg/dL) *	11.5 (4.3-22.2)	12.3 (8.5-19.2)	NS
頂値 > 15 mg/dL	18例 (26%)	6例 (25%)	NS
頂値の日齢*	19.5 (3-49)	16.5 (3-39)	NS
日齢28以降で頂値	15例 (21%)	7例 (29%)	NS
ビリルビン/アルブミン (mg/g) 比	60例	16例	
最終測定日齢*	44 (2-55)	45 (23-55)	NS
頂値*	4.36 (1.88-8.04)	4.27 (2.69-6.40)	NS
アンバウンドビリルビン	18例	6例	
最終測定日齢*	15 (0-39)	7 (2-22)	NS
頂値 (µg/dL) *	0.59 (0.02-1.26)	0.78 (0.33-1.57)	NS

\* : 中央値 (範囲) で表示

NS : 有意差なし

表3. 光療法

	第1回調査 (61例)	第2回調査 (24例)	
光療法施行日数*	6日 (2-23日)	5日 (2-16日)	NS
最終光療法施行日齢*	10 (2-53)	9.5 (2-43)	NS
光療法終了後に総ビリルビン頂値	30例 (49%)	12例 (50%)	NS

\* : 中央値 (範囲) で表示

NS : 有意差なし



早産児の黄疸管理の実態調査とアセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン  
測定に与える影響

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前年度から行っている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症例数を増やし再検討、②アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン（UB）値の測定へ与える影響期間の検討を行った。①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では、症例数を増やした解析でも、在胎 30 週未満の早産児では、98%に光療法が施行された。生後 2 週以降に光療法を行った症例は、ほとんどの症例が UB 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。②アセトアミノフェンが UB 値の測定へ与える影響期間の検討では、動脈管開存症に対しアセトアミノフェン静注療法を施行した症例で薬物動態解析を併せて行った結果、動脈管開存症に対するアセトアミノフェン療法は、最終投与から 48 時間経過するまで UB 値を用いた黄疸管理に影響を与える。

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

令和 3 年度は、早産児ビリルビン脳症の認知度を調査した。令和 4 年度は、令和 3 年度から継続して行っている NICU における黄疸管理法および光療法の実態の調査を、症例数を増やしアンバウンドビリルビン（UB）測定や光療法の実態を把握した。また、UB 測定に新たにアセトアミノフェンの影響が報告されているため、アセトアミノフェン使用時の UB 測定の影響の持続時間について、薬物動態解析を行った。このような調査や研究から、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。

B. 研究方法

方法：

①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の実態調査

2019 年 1 月～2022 年 4 月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 92 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、2～3 週、3～4 週、4 週以降）と検査項目（総ビリルビン[TB]のみ、UB のみ、TB と UB 両方）、光療法（Low モード、High モード）、交換輸血（ET）の割合について検討した。また Low モードのみで管理できた L 群と High モード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。検査は、誕生日より日齢 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。②アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響期間の検討 18 トリソミーの女児の動脈管開存症

(PDA) に対し、アセトアミノフェン療法を施行した。この症例において、アセトアミノフェンの薬物動態解析を併せて行い、UB 測定への影響期間を検討した。UB は、グルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ法で測定した。アセトアミノフェンの血中濃度は、酸素加水分解法を用いて測定した。アセトアミノフェン測定の定量下限は  $2.0\mu\text{g/mL}$  であった。アセトアミノフェン濃度測定のための血液サンプルは、投与後 6 時間、24 時間、48 時間に採取した。アセトアミノフェンの薬物動態パラメータは、非コンパートメント法により算出した。

(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、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。アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響に関しては、両親への書面によるインフォームドコンセントのもと行った。

## C. 研究結果

### ①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の実態調査

92 人中 90 人 (98%) に光療法が施行された。治療基準を満たした時期の割合は、生後 1 週未満が 90 人 (100%)、1~2 週 36 人 (40%)、2~3 週 20 人 (22%)、3~4 週 11 人 (12%)、4 週以降 6 人 (7%) 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 42 人中 41 人 (98%) が UB のみであった。L 群は 56 人 (62%)、H 群は 33 人 (37%)、ET による治療を要したのは 1 人 (1%) であった。L 群と H 群で、在胎週数 (L 群 27 週、H 群 27 週、 $p=0.80$ ) や出

生体重 (L 群 871g、H 群 837g、 $p=0.86$ ) 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 8 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 56 人中 7 人 (13%) に対して、H 群で 34 人中 13 人 (38%) と有意に高かった ( $p=0.01$ )。

### ②アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響期間の検討

在胎 38 週、体重 1,864 g で出生した 18 トリソミーの女児。両大血管右室起始症、心室中隔欠損症および PDA を認めた。日齢 2 に PDA の直径は 4 mm で、症候化した。両親の同意を得て、侵襲性の低いアセトアミノフェン療法を選択した。アセトアミノフェンは、 $15\text{ mg/kg/回}$  で 1 日 4 回、3 日間投与した。アセトアミノフェン投与前の UB/TB 比は 0.41 で、日齢 3 のアセトアミノフェン血中濃度が  $10\mu\text{g/mL}$  の時に、UB/TB 比は 1.21 に増加した。日齢 4 と 5 のアセトアミノフェン血中濃度は  $48\mu\text{g/mL}$  および  $54\mu\text{g/mL}$  で、UB/TB 比は 8.77 および 8.06 と顕著に増加した。アセトアミノフェンの最終投与は、日齢 5 に施行した。日齢 6 のアセトアミノフェン血中濃度は  $20\mu\text{g/mL}$  で、UB/TB 比も 1.37 と依然高値であった。日齢 7 にアセトアミノフェン血中濃度は測定感度 ( $2.0\mu\text{g/mL}$ ) 未満となり、UB/TB 比は 0.63 と正常化した。経過中、直接ビリルビンおよびアルブミン値は正常であった。薬物動態解析から、アセトアミノフェンの消失半減期は 12 時間で、最終投与から 48 時間後に体内からほとんど消失した。

## D. 考察

### ①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の実態調査

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<sup>1)</sup>。我々の検討でも、100%、40%、22%、12%、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、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<sup>1)</sup>。我々の検討では、生後2週以降に光療法を行った症例は、ほぼ全例UB単独で治療基準を満たしていた。急性期に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。

## ②アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響期間の検討

アセトアミノフェンは、グルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ法で測定したUBの反応を促進させることにより高くなる<sup>2)</sup>。本症例でも、アセトアミノフェンの投与によりUB値が著しく上昇した。新生児におけるアセトアミノフェン静注の薬物動態モデルがこれまでに報告されている<sup>3)</sup>。この報告では、体重が血中アセトアミノフェン濃度の独立した決定因子であり、投与によって容易に予測可能であることが示されている。早産児のような体重の小さい新生児で同様の薬物動態を示すかどうかは今後解析する必要があるが、アセトアミノフェンを1kgあたり同じ用量で投与すれば、同様の薬物動態が観察されると推測される。PDAに対するアセトアミノフェン大量投与時には、UB値の測定に影響を及ぼすため、最終投与から48時間後まで黄疸をUBで管理できないことが示された。

## E. 結論

症例数を増やした解析でも、在胎30週未満の早産児では、98%に光療法が施行された。生後2週以降に光療法を行った症例は、ほとんどの症例がUB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。

PDAに対するアセトアミノフェン療法は、最終投与から48時間経過するまでUB値を用いた黄疸管理に影響を与える。

## 参考文献

- 1) 岩谷壮太, 他, 早産児の黄疸管理～神戸大学の新基準を用いて～, 日本新生児成育医学会雑誌. 32 (2):9-13, 2020
- 2) Sugino M, et al. Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen in vitro. *Ann Clin Biochem.* 52:476-480, 2015
- 3) Cook SF, et al. Population pharmacokinetics of intravenous paracetamol (acetaminophen) in preterm and term neonates: Model development and external evaluation. *Clin Pharmacokinet.* 55:107-119, 2016

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文・著書

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): 437-442.

Nagano N, Katayama D, Imaizumi T, Hijikata M, Okahashi A, Tsuji Y, Morioka I: Fluctuations in unbound bilirubin levels during acetaminophen therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatrics International* 2023; 65: e15434.

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

森岡一朗：新生児のビリルビンの産生と代謝・排泄. With NEO 2022 年秋季増刊 40-44, 2022

長野伸彦, 森岡一朗：黄疸の見方. 周産期医学 52 (10) : 1465-1469, 2022

長野伸彦, 森岡一朗：ビリルビン値がボーダーすれすれの赤ちゃん（黄疸）. ペリネイタルケア 41 (10) : 47-52, 2022

森岡一朗：早産児の黄疸管理にアンバウン

ドビリルビン測定は必要か？ 小児科診療 Controversy（金子一成監修, 森岡一朗編集）. p.5-9, 中外医学社, 東京, 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

成人の早産児ビリルビン脳症の臨床的特徴

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

出生から18年以上経過した早産児ビリルビン脳症48人の生命予後、合併症発現率およびその時期を調査した。小児期～青年期の死亡率は14.5%、股関節亜脱臼の発症率は58.5%、脊柱側弯症の発症率は34.7%と推計された。立ち上げた患者会「えっぽの会」を通じ、18歳以上の15人に対してCPQOL-teen自己回答版を用いて主観的QOLを調査した。一般の脳性麻痺者と比べて早産児ビリルビン脳症患者は参加、コミュニケーション、健康、機能に対する満足度が有意に低かった。

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

1. 死亡、合併症発現および治療導入時期  
令和4年12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・者のうち、出生から18年以上経過した48人（男25人、女23人）を対象とし、死亡時期、合併症（股関節亜脱臼、脊柱側弯症）の発現時期および胃瘻、気管切開、ボツリヌス治療、髄腔内パクロフェン注入療法の導入時期を後方視的に調査し、Kaplan-Meyer法を用いて18歳時点での発現あるいは導入率を算出した。

2. 主観的QOL

患者会「えっぽの会」を立ち上げ、CPQOL-teen自己回答版を用いた主観的QOLの調査を依頼した。検査の意味を理解し諒解が得られた方に対面で質問用紙を渡し、得られた回答の各領域の合計点数の平均値を同年代の一般の脳性麻痺者20例（男10人、女10人）とt検定を用いて比較した。

（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

1. 死亡、合併症発現および治療導入時期  
対象の調査時年齢は18歳～23歳で、死亡例を除いて18歳以上まで経過観察し得たのは38例であった。GMFCS levelはIが2人、IVが11人、Vが35人であった。

死亡は1歳～9歳に5人、18歳に1人で、20歳時の生存率は85.5%と推計された。

Migration percentage 33%以上の麻痺性股関節亜脱臼は26人に見られ、3歳～13歳の間に発症し、20歳時の合併率は58.5%と推計された。Cobb角30度以上の脊柱側弯は13人に見られ、うち11人が9歳～13歳の間に発症し、20歳時の合併率は34.7%と推計された。

気管切開は4、7、12、18歳で1人ずつ、合計4人に施行されていた。胃瘻造設術は1歳～18歳の間に9人に施行されていた。ボツリヌス毒素療法は20人に行われ、そのうち18人が4歳～9歳の間に開始されていた。20歳時には44.3%にボツリヌス毒素療法の経験があると推計された。髄腔内パクロフェン注入療法を導入された13人中12人が8歳～15歳の間に開始されていた。20歳時には30.4%が髄腔内パクロフェン注入療法を受けていると推計された。

## 2. 主観的 QOL

18 歳～23 歳の 15 人（男 7 人、女 8 人）から回答が得られた。

「全体的幸福感と参加」領域の平均得点は 103±17、「コミュニケーションと健康」領域の平均得点は 86±13、「機能についての認識」領域の平均得点は 19±12 であり、いずれも一般の脳性麻痺者の平均よりも有意に低かった ( $p<0.01$ )。一方、「学校生活における満足度」「社会的な生活における満足度」の平均得点は一般の脳性麻痺者と変わらなかった。

個別の項目で一般の脳性麻痺者と平均が 2 点以上低かったのは、一人の時間を過ごすことや助けを借りずに日常生活動作を行うことにおける満足度であった。

## D. 考察

一般の脳性麻痺者の生存率や平均余命が未だ明らかでないため、早産児ビリルビン脳症が死亡率に与える影響については検討できなかった。

股関節亜脱臼の頻度は満期産児の基底核視床病変によるアテトーゼ型脳性麻痺児・者よりも高いことが示された。脊柱側弯の発症には第二次性徴における身長増加が関係していると考えられた。

気管切開、胃瘻造設術は高度のそり返りや咽頭口腔ジスキネジアによる呼吸・嚥下障害に対して行われており、小児期・青年期全体を通じて施行されていた。同様に、過緊張に対するボツリヌス毒素療法も小児期・青年期を通じて導入のタイミングがあると考えられた。ジストニアに混在する痙縮に対して 30%で髄腔内バクロフェン注入療法がなされていたが、主に青年期に導入されており、第二次性徴に伴う筋力増加への対応と考えられた。

主観的 QOL については、「全体的幸福感

と参加」「コミュニケーションと健康」「機能についての認識」の 3 領域で一般の脳性麻痺者よりも低いことが示され、より重度の運動障害による自立度の低さが QOL の低下につながっていると考えられた。

## E. 結論

早産児ビリルビン脳症の小児期の死亡率は 14.5%と推計された。約 60%が小児期に股関節亜脱臼を発症し、1/3 が青年期に脊柱側弯症を発症する。小児期からの適切な抗痙縮治療の導入による予防が欠かせない。QOL の改善のためには、機能を高めるリハビリテーションに加えて、各種抗痙縮治療の適切な導入による緊張の軽減、福祉機器や IT 器機を用いた ADL や操作の自立度向上が重要と考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Okuno K, Kitai Y, Shibata T, Arai H. Risk factors for hip dislocation in dyskinetic cerebral palsy. J Orthop Surg (Hong Kong) 2021; 29(1): 2309499021100119

### 2. 学会発表

- 1) 北井征宏、平井聡里、奥山直美、廣恒実加、西本静香、平野翔堂、荒井洋. 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) 北井征宏. 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

本邦における新生児黄疸の診断、治療などの実態調査

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

2020年に「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」が作成された。この前後で黄疸管理がどのように変化したかを明らかにするため調査を行った。全国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%）ずつ、中央検査室での測定をしている施設は124施設（80.5%）であり前回の調査と大きな変化はなかった。アンバウンドビリルビン測定を採用している施設は前回の調査と比較すると56施設（50.0%）から59施設（53.0%）に増加した。採用している光療法の開始基準は「村田・井村の基準」が43施設（39.4%）から36施設（33.0%）、「中村の基準」が19施設（17.4%）から16施設（14.7%）へ各々減少し、「神戸大学の新基準」が25施設（22.9%）から36施設（33.1%）に増加した。「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。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、未だ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ていた。

A. 研究目的

新生児における生理的黄疸は通常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。ビリルビン脳症を防ぐための管理治療がなされているものの、未だ本邦を含めた各国からビリルビン脳症が報告されている。

本邦における黄疸管理の現状を把握する目的で、2019年から2020年にかけて全国の周産期施設を対象に黄疸管理についての実態調査を行った。その後、2020年に「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」が作成された。この前後で黄疸管理がどのように変化したか2021年から2022年にかけて全国の周産期施設を対象に黄疸管理についての実態調査を行った。

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%）。これは前回の全国調査の回答率とほぼ同等であった。調査結果の比較については前回と今回の調査の両方ともに回答を得られた最大113施設のみを対象に行った。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%）ずつ、中央検査室での測定をしている施設は124施設（80.5%）であり前回の調査と大きな変化はなかった。NICUで経皮ビリルビ

ン値を測定している施設は前回の調査と比べて41施設(36.3%)から47施設(41.6%)に増加していた。アンバウンドビリルビン測定を採用している施設は前回の調査と比較すると56施設(50.0%)から59施設(53.0%)に増加した。採用している光療法の開始基準は「村田・井村の基準」が43施設(39.4%)から36施設(33.0%)、「中村の基準」が19施設(17.4%)から16施設(14.7%)へ各々減少し、「神戸大学の新基準」が25施設(22.9%)から36施設(33.1%)に増加した。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%)と前回と同様に最も多かった。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、蛍光管を使用している施設が17施設から3施設へと大きく減少した。治療開始時の光源の強度は約75%の施設が治療開始からHighモードを使用しており前回の調査と今回の調査ではほぼ同等であった。交換輸血開始基準については前回の調査と比べると「中村の基準」を採用している施設が減少し「神戸大学の新基準」を用いる施設が増加した。近年、アセトアミノフェン使用によるアンバウンドビリルビン測定値への影響が指摘されているが、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

今回の調査の回答施設のうち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ため、前回の調査と同様に今回の調査結果についてはこれら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前回の調査と同様に、中央検査室での測定のほかに半数の施設が血液ガス分析装置、ビルメータ®による分光測定を行っていた。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で経皮ビリル

ビン測定を行う施設は増加していたが、これはNICUにおいてより低侵襲である検査が求められている結果と考えられた。それでもNICUでの経皮ビリルビン測定の頻度が全体の半数に満たない理由については、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。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の割合が増加したがそれでも半数に留まっている。総ビリルビン値が高くなるとアンバウンドビリルビン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、交換輸血開始基準についてはともに「神戸大学の新基準」を採用する施設の割合が増えたが、今後も「神戸大学の新基準」の評価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。新生児に対するアセトアミノフェンの使用は約26.0%の施設で行われていたが、アンバウンドビリルビン測定の際の取り扱いに関する注意を含めて、黄疸管理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、未だ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. 本部 和也, 早川 昌弘【出生後の変化を図解で理解 新生児の適応生理】黄疸. with NEO (2434-4540) 35 巻 5 号 Page699-704 (2022.10)
2. 宮沢 篤生, 荒堀 仁美, 大西 聡, 東海林 宏道, 松本 敦, 和田 友香, 高橋 尚人, 高柳 俊光, 戸石 悟司, 長屋 建, 長谷川 久弥, 早川 昌弘, 飛弾 麻里子, 福原 里恵, 山田 恭聖, 河井 昌彦, 日下 隆, 和田 和子, 森岡 一朗, 水野 克己, 日本小児科学会新生児委員会. 2015 年に出生した超低出生体重児の死亡率および合併症罹患率. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543) 126 巻 8 号 Page1215-1222 (2022.08)
3. Ushida T, Nakamura N, Nakatochi M, Kobayashi Y, Sato Y, Iitani Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T, Neonatal Research Network of J: Impact of hypertensive disorders of pregnancy on respiratory outcomes in extremely and very preterm infants: A population-based study in Japan. Pregnancy hypertension. 29:54-60,2022
4. Ushida T, Kotani T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Imai K, Iitani Y, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Neonatal Research Network of J: Intrauterine exposure to hypertensive disorders of pregnancy and postnatal growth in extremely and very preterm infants. Pregnancy hypertension. 28:174-9,2022
5. 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
6. Singla M, Chalak L, Kumar K, Hayakawa M, Mehta S, Neoh SH, Kitsommart R, Yuan Y, Zhang H, Shah PS, Smyth J, Wandita S, Yeo KT, Lim G, Oei JL: "Mild" Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia:

2. 学会発表

1. 川口 将宏, 城所 博之, 白木 杏奈, 山本 啓之, 中田 智彦, 夏目 淳, 高橋 義行, 伊藤 倫太郎, 野田 晴香, 前田 剛志, 上田 一仁, 伊藤 美春, 佐藤 義朗, 早川 昌弘. 深層学習を用いた新生児頭部エコー画像による脳室周囲白質軟化症の発症予測. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 2022 年 4 月 15 日~17 日 (郡山市)
2. 奥村 彰久, 森岡 一朗, 早川 昌弘, 日下 隆, 國方 徹也, 岩谷 壮太. 早産児ビリルビン脳症の臨床像 第 2 回全国調査結果. 第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
3. 前田 剛志, 白木 杏奈, 上田 一仁, 谷口 顕信, 田中 龍一, 伊藤 美春, 齊藤 明子, 村松 友佳子, 佐藤 義朗, 城所 博之, 早川 昌弘. 超早産児と後期早産児の修正 36 週の脳波における Brush の出現頻度の比較検討. 第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
4. 白木 杏奈, 川口 将宏, 鈴木 健史, 山本 啓之, 佐藤 義朗, 早川 昌弘, 城所 博之. 周期性呼吸が早産児脳内の酸素化ヘモグロビン変動に与える影響. 第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
5. 川口 将宏, 白木 杏奈, 野田 晴香, 前田 剛志, 鈴木 健史, 上田 一仁, 山本 啓之, 伊藤 美春, 佐藤 義朗, 早川 昌弘, 城所 博之. 深層学習を用いた新生児頭部エコー画像による脳室周囲白質軟化症の発症予測. 第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
6. 奥村 彰久, 森岡 一朗, 荒井 洋, 早川 昌弘, 日下 隆, 國方 徹也, 岩谷 壮太. 第 2 回早産児ビリルビン脳症の全国調査結果 新生児期の合併症・検査値・光療法について. 第 66 回日本新生児成育医学会学術集

会. 2022年11月22日～24日(横浜市)

7. 谷口 顕信, 片岡 英里奈, 藤城 尚純, 前田 剛志, 立花 貴史, 林 誠司, 竹本 康二, 家田 訓子, 加藤 英子, 山本 ひかる, 加藤 有一, 大城 誠, 佐藤 義朗, 早川 昌弘. 超低出生体重児を対象とした新生児期 MRI 所見と幼児期の情緒・行動に関する評価と

の関連. 第66回日本新生児成育医学会学術集会. 2022年11月22日～24日(横浜市)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## 早産児ビリルビン脳症における *UGT1A1* の関与

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検索をおこない、早産児ビリルビン脳症の原因となる分子遺伝学的背景について検討を行った。得られた結果を元に分子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いく。

### 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。東アジアを含む日本人には *UGT1A1* の遺伝子多型 *UGT1A1*\*6 (p.G71R) が存在しそれが新生児期の高ビリルビン血症の増悪用遺伝あることを研究分担者は過去に明らかにしたが、早産児ビリルビン脳症の発生との関係は解明されていない。*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 症候群を引き起こすが、Gilbert 症候群に多くみられる *UGT1A1*\*6 以外の遺伝子多型や変異が新生児期の高ビリルビン血症を増悪させている可能性もあり、新生児期の高ビリルビン血症の分子遺伝学的背景を解明することは、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。*UGT1A1* の変異が高ビリルビン血症に及ぼす影響を検討する。新生児高ビリルビン血症はヒトとサルの一部でしかみられない現象で、これまでの新生児高ビリルビン血症の研究はモデル動物がないため、十分な検討ができていなかった。分担研究者はカリフォルニア大学サンディエゴ校

(UCSD) の Tukey 教授との共同研究でヒト化 *UGT1A* マウスの解析や作成を行ってきた。ヒト化 *UGT1A* マウスを用いて早産児ビリルビン脳症のモデルを作成し、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、新生児高ビリルビン血症、新生児遷延性黄疸（母乳性黄疸）の *UGT1A1* の遺伝子の変化の検討を行う。新たに発見された遺伝子変異においては培養細胞を用いた発現実験系で COS7 細胞に変異をもつ *UGT1A1* の cDNA を構築した発現ベクターを強制発現させ酵素活性への影響を検討する。

2) ヒト化 *UGT1A* マウスを用いてビリルビン脳症の発生と病理学的検討：ヒト化 *UGT1A* マウスは生後よりヒトと同じく新生児高ビリルビン血症をきたす。生後 14 日目に血清ビリルビン値がピークとなりその後高ビリルビン血症は消失する。この経過で約 10% のマウスがビリルビン脳症（核黄疸）をきたす。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、母乳は高ビリルビン血症を遷延させることが知られており、人工乳や母乳などの栄養についても検討し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。本研究では臨床情報を収集する際に個人情報について匿名化を行い、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) 解析の依頼のあった高ビリルビン血症症例 9 例 *UGT1A1* の遺伝子変異の検索にて *UGT1A1* に変異アレルを同定した。多くの症例で *UGT1A1*\*6 が検出され本遺伝子多型が高ビリルビン血症の増悪に関わることを確認できた。また、過去に

発見された遺伝子変異で発現実験を用いた酵素活性の変化を検討されていない *UGT1A1* の遺伝子変異について、*UGT1A* の遺伝子多型が代謝に及ぼす影響を明らかにした。<sup>1)</sup>

2) ヒト化 *UGT1A* マウスを用いた研究では、研究分担者が UUCSD で作成した肝臓選択的に *UGT1A1* を発現させたマウスを作成した。このモデルマウスがヒト肝臓の薬物代謝のモデルとしての有用性を検証するために、薬物代謝における影響を確認した。

#### 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るが、今後これらの新規変異が *UGT1A1* の活性を低下させ、病態に本当に関わることを発現実験などを用いての確認を今後行っていく。

ヒト化 *UGT1A* マウスはヒトのモデルとして有用であり、新生児高ビリルビン血症の研究だけでなく薬物代謝の研究においても有用であった。

#### E. 結論

新生児期の重症黄疸の原因として *UGT1A1* の遺伝子多型および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、新生児ビリルビン脳症予防のための基礎的情報を得てゆくことは大切である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tagawa K, Maruo Y, Mimura Y, Ikushiro S. Effects of common genetic variants of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase subfamilies on irinotecan glucuronidation. *Toxicol Mech Methods*. 2023;33(3):197-205.

2) 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.

3) Sato A, Kojima F, Hayashi T, Arichi S, Maruo Y, Ishibashi H, Eto K. The KCNQ channel inhibitor XE991 suppresses nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in rat intracardiac ganglion neurons. *Pharmacol Rep*. 2022; 74(4): 745-751.

4) Matsukawa Y, Sakamoto K, Ikeda Y, Taga T, Kosaki K, Maruo Y. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in *SLC7A7*. *Int J Hematol*. 2022; 116(4): 635-638.

5) Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Tsuji S, Murakami T, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Changes in fetal growth restriction and retinopathy of prematurity during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2022; 17(3): e0265147.

6) Hibino E, Ichiyama Y, Tsukamura A, Senju Y, Morimune T, Ohji M, Maruo Y, Nishimura M, Mori M. Bex1 is essential for ciliogenesis and harbours biomolecular condensate-forming capacity. *BMC Biol*. 2022; 20(1): 42.

7) 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*. 2022; 64(1): e14933.

8) Ohta M, Koshida S, Jimbo I, Oda M, Inoue R, Tsukahara T, Terahara M, Nakamura Y, Maruo Y. Highest concentration of breast-milk-derived exosomes in colostrum. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e15346.

##### 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

なし

## 光環境がビリルビン測定に与える影響の検討

研究代表者 日下 隆 香川大学医学部小児科学講座

### 研究要旨

令和3年度の研究において、我々は日常検査において測定されるビリルビン分画の代表である直接ビリルビン値について、バナジン酸酸化法による測定では、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の影響の詳細を明らかにした。これにより、採血直後の検体を厳密に遮光管理しバナジン酸酸化法により測定した直接ビリルビン値から、ビリルビン光異性体の影響を除くことができるようになった。しかし、ビリルビン光異性体には、採血時点で血中に一定量存在するビリルビン光立体異性体の他に、採血後に光環境下において検体中に蓄積するビリルビン光構造異性体が存在する。このビリルビン光構造異性体が、通常光環境下においてどの程度検体中に蓄積し、測定される直接ビリルビン値に影響するかは未解明であった。本年度はこの詳細を検討した。

その結果、TB10mg/dL程度の検体においては、白色LED通常光環境下において、ビリルビン光構造異性体が1時間に1.3mg/dL増加することが明らかとなった。また、バナジン酸酸化法において、ビリルビン光構造異性体濃度 $\times 0.34$ が直接ビリルビンとして測定されることが明らかとなった。白色LED通常光環境下において、TBが約10mg/dL新生児血清ではバナジン酸酸化法による直接ビリルビン値が1時間で0.4mg/dL増加すると算出され、採血後に検体の遮光を行う事の重要性が示された。

### A. 研究目的

日本において約半数の検査施設において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る直接ビリルビン値は、抱合型ビリルビン値に近似するとして臨床的に解釈されている。しかし、直接ビリルビン値はビリルビン光異性体の影響により真の抱合型ビリルビン値と乖離して高値となっていることが明らかとなってきた。昨年度報告した様に、我々は、ビリルビン光異性体の内、ビリルビン光立体異性体の影響を明らかにした。これにより、総ビリルビン濃度が20mg/dLの新生児では、ビリルビン光立体異性体の影響により、バナジン酸酸化法における直接ビリルビン値は0.4-0.8mg/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ことを示すことができた。しかしながら、ビリルビン光異性体の内、しかりビリルビン光構造異性体の影響についてはまだ明らかとすることができていなかった。

ビリルビン光構造異性体は生体内では速やかに排泄され、ごく少量しか血中に存在しないが、採血後の検体中においては、光照射により生成蓄積する。近年、環境光として、LED照明が利用されることが多くなっているが、白色LEDのスペクトルは、蛍光灯と比較しビリルビ

ンの吸光帯である450-500nmに高いピークを有しており、白色LEDを環境光源として用いる施設では、採血後にその環境下に検体が置かれることで、ビリルビンの光異性化反応が生じやすくなっていると推定される。本年度我々は白色LED光環境下におけるビリルビン光構造異性体の検体中における生成蓄積反応を計測すると共に、バナジン酸酸化法による直接ビリルビン値へのビリルビン光構造異性体の影響を定量的に検討した。

### B. 研究方法

香川大学医学部附属病院で出生した新生児の残余血を用いて以下の2つの検討を行った。

[検討1. 白色LEDライト照射によるビリルビン光構造異性体生成速度の測定] 5例の新生児血清に当院検査部採血保管机上と同じ放射照度となるよう配置した白色LEDライトで規定時間照射した。照射時間(分)とビリルビン光構造異性体変化量を用いて線形直線回帰分析を行い、その回帰係数を求めた。

[検討2. ビルルビン光構造異性体が直接ビリルビン値へ与える影響の定量的検討] 15例の新生児血清を各々2つの試験管に分注し緑色LEDライトで、10と30秒間光照射を行い、総ビリル

ビン値、直接ビリルビン値、ビリルビン光立体異性体濃度、ビリルビン光構造異性体濃度を測定し、それぞれの変化量を求めた。直接ビリルビン値からビリルビン光立体異性体の影響を除いた値[△直接ビリルビン値-0.19×△ビリルビン光立体異性体濃度(mg/dL)]をYとし、Xをビリルビン光構造異性体濃度の変化量として線形直線回帰分析を行い、回帰係数を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究については、香川大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集する際に個人情報について匿名化を行い、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

[検討 1.]

回帰係数は0.022 (0.018-0.026)であった。白色LED光源による通常光環境下において、総ビリルビン値10mg/dL程度の検体では、1分あたり0.022mg/dL、1時間あたり1.3mg/dLのビリルビン光構造異性体が検体中に蓄積することが明らかとなった。

[検討 2.]

回帰係数は0.34であった。バナジン酸酸化法において、ビリルビン光構造異性体濃度×0.34が直接ビリルビンとして測定されることが明らかとなった。

## D. 考察

白色LED光環境下において、総ビリルビン値10mg/dL程度の新生児血清では、1時間でビリルビン光構造異性体が1.3mg/dL増加し、その影響よりバナジン酸酸化法による直接ビリルビン値が0.4mg/dL増加することが分かった。

## E. 結論

バナジン酸酸化法による直接ビリルビン値を抱合型ビリルビン濃度として利用するためには、検体を遮光する事が特に重要であることが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Arioka M, Koyano K, Nakao Y, Ozaki M, Nakamura S, Kiuchi H, Okada H, Itoh S, Murao K, Kusaka T. Quantitative effects of bilirubin structural photoisomers on the measurement of direct bilirubin via the vanadate oxidation method Ann Clin Biochem. 2023 Feb 11;45632231154748.

### 2. 学会発表

1) 日下隆. 新生児期の酵素とビリルビン代謝の特異性. 第33回日本小児科医会総会フォーラム in 高松, 2022.06, 高松.

2) 岡田 仁. UBアナライザーによる総ビリルビン(TB)値と中央検査室のTB値. 第20回日本新生児黄疸研究会, 2022.10, 東京.

3) 小谷野耕佑, 有岡誠, 尾崎美世, 中村信嗣, 安田真之, 岡田仁, 伊藤進, 日下隆. バナジン酸酸化法による直接ビリルビン測定値へのビリルビン光構造異性体の影響. 第125回日本小児科学会学術集会, 2022.04, 福島.

4) 有岡誠, 川口幸穂, 井上公太, 中尾泰浩, 森本絢, 森田啓督, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 安田真之, 岡田仁, 伊藤進, 日下隆. バナジン酸酸化法を用いた直接ビリルビン測定におけるビリルビン光構造異性体の影響. 第20回日本新生児黄疸管理研究会, 2022.10, 東京.

5) 有岡誠, 川口幸穂, 井上公太, 中尾泰浩, 森田啓督, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 安田真之, 岡田仁, 伊藤進, 日下隆. 微量採血管で採取し遠心分離した血清検体において、白色LEDライト環境下で生成されたビリルビン光異性体がアンバウンドビリルビン値に与える影響. 第66回日本新生児成育医学会・学術集会, 2022.11, 横浜.

## 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

## 新生児黄疸に対する新基準を用いた光療法の実態調査

研究分担者 國方 徹也 埼玉医科大学病院新生児科

### 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（盛岡の基準）を用いている。変更前の2016年とLowPTを1方向として暫定的に用いている2017年と完全変更後の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。治療対象者は、総ビリルビン（TB）による適応が増加し、アンバウンドビリルビン（UB）が顕著に減少していた。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、この新基準の導入により、もっと早期の新生児の光療法適応者がどう変化していくかを長期的に見ていき、後遺症の発生をモニタリングしていく必要がある

### A. 研究目的

近年、日本の新生児医療は世界一と言われていいる。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ェイトを占めていた。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、治療の対象は未熟性にシフトしてきた感がある。しかし、最近超早産児のビリルビン脳症が世界的に問題になってきている。

新生児黄疸の急性期管理に関しては、村田の基準<sup>1)</sup>、以前の神戸大学の基準（以下旧基準）<sup>2)</sup>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、最近では成熟児ではなく、早産児、特に超早産児の慢性ビリルビン脳症の報告<sup>3)</sup>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）<sup>4)</sup>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、生後1週間を超えての基準がないこと、光治療器の進歩に基準が追い付いていない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は基準に出生体重ではなく、修正在胎週数を

持ってきたこと、時間とともに基準が変わっていくこと、出生1週間後を超えても光療法の基準が作成されたこと、光療法と交換輸血の間に強化光療法の基準を作成したこと、が変更された。この変更により、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

当院では旧基準を2016年まで使用しており、2017年より新基準を採用したものの、Low, High切り替え可能な光治療器が十分なく、LowPTを1方向として暫定的に用いている期間が3年あり、2020年より目標数の切り替え可能な光治療器が確保できたのを機に新基準への完全移行が可能となった。そこで2016年、2017年、2020年の各6か月間の入院の患者データを抽出して入院時からフォロー終了までのビリルビンデータ（TB、UB、光治療実施状況）を抽出し、後方視的に比較検討した。

（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た。本研究では採血などの患者に侵襲を与える行為は行わず、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

旧基準群は107例、平均在胎週数35週2日、平均出生体重2249gであった。暫定新基準

群はそれぞれ 103 例、35 週 3 日、2112g、新基準群はそれぞれ 102 例、36 週 0 日、2281g であった。総検査回数は旧基準群 1206 回。暫定新基準群 1149 回、新基準群 1155 回であった。光療法実施回数は旧基準群の 1 例あたり 4.17 回から暫定新基準群 1.88 回、新基準群の 2.58 回に減少していた。

UB のみ高値で光療法になる回数は旧基準群が 24% であったのに対して、暫定新基準群 4.4%、新基準群は 2.9% と明らかに減少していた。逆に TB で治療開始は 8.2% から暫定新基準群 10.6%、新基準群 13.2% と増加していた。

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かなかった。長期的に発達のフォローを行っていく必要がある。

#### D. 考察

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<sup>4)</sup>。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 1 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、治療方法がほぼ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取り、早産児のビリルビン脳症という困難な問題に直面する他は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変化した。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。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。

#### 参考文献

- 1) 井村総一、他：光線療法の適応基準と副作用の防止：日本臨床 43：1741-1748, 1985
- 2) 中村肇、他：、未熟児新生児の管理、神戸大学編、1991
- 3) Okumura A, et al: Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 123:e1052-1058. 2009
- 4) 森岡一朗、他：早産児慢性ビリルビン脳症：日本新生児成育学会雑誌、29. 19 - 22、2017

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

学会発表

1. 本多正和、堀田奈緒美、櫻井隼人、寛紘子、國方徹也. 新生児黄疸に対する新基準を用いた光療法の実態調査. 第 58 回日本周産期・新生児医学会、横浜、2022 年 7 月

#### 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



## 超早産児において遷延する高アンバウンドビリルビン血症とその特徴

研究分担者 岩谷 壮太 兵庫県立こども病院

### 研究要旨

超早産児の救命率向上に伴い、早産児ビリルビン脳症の存在が顕在化している。遷延する黄疸がその発症に関連すると考えられるが、新生児期を超えて遷延する黄疸をどのように管理すべきなのかは十分にわかっていない。今回、2017-2020年度に当院で出生し、神戸大学の新基準で管理した超早産児を対象に、生後8週間における総ビリルビンおよびアンバウンドビリルビン (UB) 値の推移、さらに光療法の頻度とその適応理由を調査した。対象となった76例のうち26例 (34%) において、日齢28以降もUBのみを適応理由として光療法が施行され、うち7例は日齢28以降にUB値として $0.8 \mu\text{g/dL}$  (ビリルビン脳症の発症予測カットオフ値) 以上を呈していた。ビリルビン脳症のハイリスクである超早産児では、生後28日以降の高UB血症を念頭においた黄疸管理を行うべきである。

### A. 研究目的

超早産児の救命率向上とともに、乳幼児期にアテトーゼ型脳性麻痺と診断される症例の報告が増加している。2009年にOkumuraらは、こうした症例のなかに核磁気共鳴画像検査や聴性脳幹反応検査の異常所見をもとに早産児ビリルビン脳症と臨床診断される症例が存在することを報告した。2015年にMoriokaらは、早産児ビリルビン脳症と臨床診断した18例のNICU入院中の総ビリルビン (TB) およびアンバウンドビリルビン (UB) を振り返り、1. TB値が頂値を示した日齢の中央値が28であること、2. 著しい高TB血症 ( $15 \text{ mg/dL}$  以上) を伴わない症例が8例 (44%) を占めること、3. 高UB血症 ( $0.8 \mu\text{g/dL}$  以上、出生体重 $1,500 \text{ g}$  未満出生児におけるビリルビン脳症の発症予測カットオフ値) を呈した症例が16例 (89%) を占めること、などの特徴を見出した。これらの特徴は、2017年に行われた全国調査でも確認され、生後2週目以降も遷延する黄疸、特に神経毒性の主要因とされる高UB血症<sup>7)</sup>が早産児ビリルビン脳症の発症に関連することが強く推察される。

2016年に我々は、生後1週間未満だけでなく生後2週目以降のTBおよびUB基準を明確にした神戸大学の新基準を提案し、当院を含めた全国の周産期医療施設で使用されている状況にある。現在、神戸大学の新基準の有用性は検証途中であるが、特に新生児期を超えて (日齢28以

降まで) 遷延する黄疸をどのように管理すべきかについては十分なエビデンスが存在しない。本研究では、早産児ビリルビン脳症のハイリスクと考えられる超早産児を対象に、生後8週間におけるTBおよびUB値の推移、光療法の頻度とその適応理由を調査した。

### B. 研究方法

2017年4月から2021年3月までに当院で出生した超早産児について、診療録を用いて後方視的検討を行った。調査期間中、対象症例の黄疸管理は神戸大学の新基準を用いて行った。特に日齢7以降については、経皮ビリルビン (TcB) 測定によるモニタリングを導入して血液検査の目安に用いているが、TcB測定により高UB血症を同定することは困難であることから、TcB値に関わらず少なくとも週1回の血液検査による評価 (TBおよびUB) を行った。当施設における日齢7から修正36週までの黄疸管理方法について、表1にまとめて示す。

まず、生後8週間におけるTBおよびUB値の推移を調べるとともに、光療法の頻度とその適応理由 (TB、UB、TBおよびUB) について調査した。血液検査に際して、検体は採取後に速やかに施設内中央検査部に運搬され、臨床検査技師により30分以内に各種測定が実施された。TBおよびUBはUBアナライザー (アローズ、大阪)、直接ビリルビン (DB) はネスコート (アル

フレッサ、大阪)を用いて測定した。なお、UB測定の際には必ずDB測定を行い、DBとして2.0 mg/dL以上を呈した場合のUB値は正確性が担保できないために除外した。次いで、日齢28以降にも光療法を要した症例を遷延光療法群、それ以外を非遷延光療法群と定義し、生後8週間の各ビリルビン値の推移を比較した。

統計量は中央値(範囲)で表記した。名義変数の2群比較にはFisherの正確検定、連続変数の比較にはMann-Whitney U検定を用いて行い、いずれも $p < 0.05$ 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:R3-77)。本研究は診療録を用いた後方視的な解析であり、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

研究期間に当院で出生した83例のうち、生後4週以内に死亡した7例を除いた76例について調査した。なお、研究期間中に急性期離脱後溶血性疾患を呈した症例は存在しなかった。

全症例における各ビリルビン値の推移を図1に示す。TB値は日齢26の7.0 mg/dLを最大値としたのちに日齢56には4.3 mg/dLまで低下、UB値は日齢26の0.42  $\mu$ g/dLを最大値としたのちに日齢56には0.14  $\mu$ g/dLまで低下を示した。

各日齢における光療法頻度とその適応理由を図2に示す。日齢28未満ではTB、UB、TBおよびUBのいずれの適応理由でも光療法が施行されていたが、日齢28以降ではUBのみの適応理由で光療法が施行されていた。

このデータをもとに、日齢28以降まで光療法を要した症例を遷延光療法群と定義したところ、対象76例のうち26例(34%)が該当した。これら遷延光療法群は、前述のとおりUBのみを適応理由として、日齢28から日齢56までに2

(1-12)日間の光療法が施行されていた。この遷延光療法群26例における生後5週目から8週目の光療法適応基準を表2にまとめるが、5週目に20例(70%)、6週目に11例(42%)、7週目に5例(19%)、8週目に2例(8%)が光療法を施行されていた。複数週にわたり治療された重複症例を調整すると、26例のうち9例がHigh基準、そのうち1例が交換輸血基準を超えていた。これら9例は、いずれもHighモード光療法とアルブミン療法で治療がなされていた。一方、遷延

光療法群のうち2例において、日齢57以降にもUBのみの適応理由により、1および2日間の光療法が施行されていたが、アルブミン療法は行われていなかった。

遷延光療法群および非遷延光療法群における生後8週間の各ビリルビン値の推移を比較した(図3)。日齢28以降にUB値として0.6および0.8  $\mu$ g/dL以上を呈していた症例は、遷延光療法群26例のうちそれぞれ22例(85%)および7例(27%)であったのに対して、非遷延光療法群50例のうちではそれぞれ2例(4%)および0例(0%)であった。一方、遷延光療法群のうち2例において、日齢57以降もUB値として0.8  $\mu$ g/dL以上を呈していた。

### D. 考察

早産児ビリルビン脳症を予防するためには、生後2週日以降もビリルビン値をモニタリングすることが望ましいと考えられるが、新生児期を超えて遷延する黄疸をどのように管理すべきかについてはエビデンスに乏しかった。本研究では、神戸大学の新基準で管理した超早産児76例を対象に、生後8週間におけるTBおよびUB値の推移とともに光療法の頻度とその適応理由を調査した。結果、1. TBおよびUBの最大値が

いずれも日齢26にみられること、2. 26例(34%)が日齢28から日齢56においてもUBのみを適応理由として2日間(中央値)の光療法が施行されていること、が明らかとなった。各種ビリルビン値の最大値は日齢26にみられたものの、日齢が進むほど測定間隔が開くことを考慮すると、実際の頂値はそれ以降にある可能性があり、新生児期を超えた黄疸管理の重要性が示唆された。また、日齢28以降も光療法を要した26例におけるUB値の推移をみると、7例においてNakamuraらのビリルビン脳症の発症予測因子の解析によるカットオフ値である0.8  $\mu$ g/dL(出生体重1,500 g未満)以上を呈していた。いずれも新基準に従って光療法やアルブミン療法を行うことにより交換輸血は回避されていたが、早産児ビリルビン脳症の発症に注意すべき症例と考えられた。これら26例は相対的にTB値が高いものの新基準のTB基準を超えてはおらず、TB基準のみで構成される村田・井村の基準では発見することが困難、もしくは遅延する可能性がある。現時点で神戸大学の新基準の有用性は検証途中であるが、少なくとも超早産児では日齢28以降も高頻度で黄疸が遷延すること、特に危機的な高UB血症に進行する症例が存在すること、を繰り返し啓発していくことが早産児ビリルビン脳症の予防のために必要であると考えられた。

本研究の限界として、神戸大学の新基準を使用している施設での研究であること、単一施設での調査であり症例数が少ないことが挙げられる。神戸大学の新基準では UB 値に基づいた光療法などの治療介入がなされるため、TB 基準のみを採用している施設とはビリルビン値の推移が異なる可能性がある。ただし、神戸大学の新基準を採用する当施設において、日齢 28 以降は UB のみを適応理由に光療法が施行されていたことから、TB 基準のみを採用している施設ではより重篤な高 UB 血症が発生している可能性があることを強調しておきたい。

## E. 結論

神戸大学の新基準で管理した超早産児を対象に、生後 8 週間における TB および UB 値の推移、光療法の頻度とその適応理由を調査した。対象となった 76 例のうち 26 例 (34%) において、日齢 28 以降も UB のみを適応理由として光療法が施行されていた。このうち 7 例は日齢 28 以降に UB 値として  $0.8 \mu\text{g/dL}$  以上を呈しており、早産児ビリルビン脳症のリスクが高いと考えられた。早産児ビリルビン脳症の予防のためには、生後 28 日以降の高 UB 血症を念頭においた黄疸管理を行うべきである。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 萩元慎二, 岩谷壮太, 平山健太郎, 泉絢子, 大山正平, 芳本誠司. 超早産児において遷延する高アンバウンドビリルビン血症とその特徴. 日本周産期新生児医学会雑誌. 2022; 58(3): 464-471.

2) Hirayama Kentaro, Iwatani Sota, Nakamura Hajime, Hagimoto Shinji, Kataoka Dai, Izumi Ayako, Sachiko Matsui, Yoshimoto Seiji. Sustained lower bilirubin-binding affinity of albumin in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2022, in press

### 2. 学会発表

1) 岩谷壮太. リアルタイムアンケートを用いた早産児ビリルビン脳症の認知度調査. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 郡山. 2022.4.14.

2) 萩元慎二. 遷延黄疸を呈する超早産児の特徴. 第 58 回日本周産期新生児医学会学術集会. 横浜. 2022.7.12.

3) 岩谷壮太. アセトアミノフェン投与後に予期せぬ高 UB 血症を呈した早産児例. 第 66 回日本新生児成育医学会学術集会. 2022.11.26

## 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

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
Okumura A.	Bilirubin encephalopathy.	Matsuda Y	Cerebral Palsy. Perspective and Clinical Relation to Perinatal Complications/ Events in Japan	Springer Singapore	Singapore	2022	277-281
Okumura A.	Neonatal onset epilepsy	Hahn CD, Wusthoff CJ,	Neuromonitoring in Neonatal and Pediatric Critical Care	Cambridge:	New York	2022	126-136
森岡一朗	早産児の黄疸管理にアンバウンドビリルビン測定は必要か？	金子一成, 森岡一朗	小児科診療 Controversy	中外医学社	東京	2022	5-9

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
Numoto S, Kakita H, Takeshita S, Ueda H, Kondo T, Kurahashi H, Wakatsuki A, Yamada Y, Okumura A.	Effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns.	Pediatr Int	64(1)	e14747	2022

Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A.	Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection in Children.	Jpn J Infect Dis	75(1)	89-91	2022
Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J	Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings.	Brain Dev	44(3)	221-228	2022
Ito Y, Maki Y, Okai Y, Kidokoro H, Bagarinao E, Takeuchi T, Ohno A, Nakata T, Ishihara N, Okumura A, Yamamoto H, Maesawa S, Natsume J.	Death review of children receiving medical care at home.	Pediatr Res	91(5)	1286-1289	2022
Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A.	Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome.	Brain Dev	44(5)	343-346	2022
Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T.	Mild encephalitis with a reversible splenial lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant.	Front Pediatr	10	971432	2022

Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A.	Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection.	Epilepsia Open	7(4)	817-821	2022
Nagano N, Katayama D, Imaizumi T, Hijikata M, Okahashi A, Tsuji Y, Morioka I, Morioka I	Fluctuations in unbound bilirubin levels during acetaminophen therapy for patent ductus arteriosus	Pediatr Int	65	e15434	2023
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.	Clin Lab	68(2)	437-442	2022
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
森岡一朗	新生児のビリルビンの 産生と代謝・排泄	With NEO	秋季増刊	40-44	2022
長野伸彦,森岡一 朗	黄疸の見方	周産期医学	52 (10)	1465-1469	2022
長野伸彦,森岡一 朗	ビリルビン値がボーダ ーすれすれの赤ちゃん (黄疸)	ペリネイタル ケア	41 (10)	47-52	2022
本部和也、早川昌 弘.	新生児の適応生理 黄 疸	with NEO	35 (5)	699-704	2022

宮沢篤生、荒堀仁美、大西聡、東海林宏道、松本敦、和田友香、高橋尚人、高柳俊光、戸石悟司、長屋建、長谷川久弥、早川昌弘、飛弾麻里子、福原里恵、山田恭聖、河井昌彦、日下隆、和田和子、森岡一朗、水野克己。	2015年に出生した超低出生体重児の死亡率および合併症罹患率	日本小児科学会雑誌	126 (8)	1215-1222	2022
Ushida T, Nakamura N, Nakatochi M, Kobayashi Y, Sato Y, Iitani Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T.	Impact of hypertensive disorders of pregnancy on respiratory outcomes in extremely and very preterm infants: A population-based study in Japan.	Pregnancy hypertension.	29	54-60	2022
Ushida T, Kotani T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Imai K, Iitani Y, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H.	Intrauterine exposure to hypertensive disorders of pregnancy and postnatal growth in extremely and very preterm infants	Pregnancy hypertension	28	174-9	2022
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(3)	772	2022
Tagawa K, Maruo Y, Mimura Y, Ikushiro S.	Effects of common genetic variants of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase subfamilies on irinotecan glucuronidation.	Toxicol Mech Methods	33(3)	197-205	2023

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(1)	33-42	2022
Sato A, Kojima F, Hayashi T, Arichi S, Maruo Y, Ishibashi H, Eto K.	The KCNQ channel inhibitor XE991 suppresses nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in rat intracardiac ganglion neurons.	Pharmacol Rep	74(4)	745-751	2022
Matsukawa Y, Sakamoto K, Ikeda Y, Taga T, Kosaki K, Maruo Y.	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in SLC7A7.	Int J Hematol	116(4)	635-638	2022
Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Tsuji S, Murakami T, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M.	Changes in fetal growth restriction and retinopathy of prematurity during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional study.	PLoS One.	17(3)	e0265147	2022
Hibino E, Ichiyama Y, Tsukamura A, Senju Y, Morimune T, Ohji M, Maruo Y, Nishimura M, Mori M.	Bex1 is essential for ciliogenesis and harbours biomolecular condensate-forming capacity.	BMC Biol.	20(1)	42	2022
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	64(1)	e14933	2022



Ohta M, Koshida S, Jimbo I, Oda M, Inoue R, Tsukahara T, Terahara M, Nakamura Y, Maruo Y.	Highest concentration of breast-milk-derived exosomes in colostrum.	Pediatr Int	64(1)	e15346	2022
Suzuki H, Yasuda S, Yinmon Htun, Nant San San Aye, Hnin Oo, Thet Paing Oo, Zaw Lin Htut, Koyano K, Nakamura S, Kusaka T.	Transcutaneous bilirubin-based screening reduces the need for blood exchange transfusion in Myanmar newborns; A single-center, retrospective study.	Front Pediatr	10	947066	2022
Arioka M, Koyano K, Nakao Y, Ozaki M, Nakamura S, Kiuchi H, Okada H, Itoh S, Murao K, Kusaka T.	Quantitative effects of bilirubin structural photoisomers on the measurement of direct bilirubin via the vanadate oxidation method.	Ann Clin Biochem	Feb 11	45632231154748	2023
Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, Kusaka T.	Fetal and neonatal bilirubin metabolism.	Front Pediatr	10	1002408	2023
萩元慎二、岩谷壮太、平山健太郎、泉絢子、大山正平、芳本誠司	超早産児において遷延する高アンバウンドビリルビン血症とその特徴	日本周産期・新生児医学会雑誌	58 (3)	464-471	2022
Hirayama K, Iwatani S, Nakamura H, Hagimoto S, Izumi A, Kataoka D, Matsui S, Yoshimoto S	Sustained lower bilirubin-binding affinity of albumin in extremely preterm infants	Pediatr Res	in press	doi: 10.1038/s41390-022-02418-9	2023

令和5年3月2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4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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

#### 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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4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) 医学部小児科学系小児科学分野・教授  
(氏名・フリガナ) 森岡 一郎 (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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本大学医学附属板橋病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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4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) ボバース記念病院診療部小児神経科 ・ 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		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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	社会医療法人大道会 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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4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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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4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		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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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4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) 香川大学医学部・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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	香川大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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4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) 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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。



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4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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫県立こども病院 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。