

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リスク因子に着目した診療指針の改訂と
包括的診療体制の確立

令和 5 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥村 彰久

令和 6（2024）年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
早産児ビリルビン脳症のリスク因子の解析	1
奥村彰久	
II. 分担研究報告	
1. 早産児ビリルビン脳症における性差	7
奥村彰久	
2. 在胎30週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子と森岡の黄疸治療基準を用いた在胎30週未満の早産児の予後	12
森岡一朗	
3. 患者会を通じて抽出した成人の早産児ビリルビン脳症患者のニード	15
荒井 洋	
4. 早産児ビリルビン脳症の遺伝学的リスク因子に関する研究	17
丸尾良浩	
5. NICUにおける経皮黄疸計の使用に関する研究	19
佐藤義朗	
6. ビリルビンオキシダーゼ法による直接ビリルビン値に対するビリルビン光異性体の影響に関する研究	22
日下 隆	
7. アンバウンドビリルビン異常高値症例の後方視的検討	24
國方徹也	
8. 早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較	26
岩谷壮太	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29

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5年度 総合研究報告書

早産児ビリルビン脳症のリスク因子の解析

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

本研究の目的は、早産児ビリルビン脳症のリスク因子を明らかにすることである。本研究では、1対2のマッチドペア分析を行った。早産児ビリルビン脳症の症例は過去の全国調査から収集し、対照児は明らかな神経発達遅滞のない早産児から出生年・妊娠期間・出生体重を一致させて選択した。背景情報・新生児合併症・生後8週間以内の検査データおよび光療法の実施状況を、早産児ビリルビン脳症児と対照児の間で比較した。早産児ビリルビン脳症児20人と対照児40人を分析した。慢性肺疾患・壊死性腸炎以外の消化管合併症・菌血症は、対照児よりも早産児ビリルビン脳症に高率であった。総ビリルビンのピーク値およびビリルビン/アルブミン比は、対照児よりも早産児ビリルビン脳症児で高く、アルブミンのトラフ値は低かった。これらの検査値の差は、生後3～4週目頃に顕著であった。光療法の最終日例は、対照児よりも早産児ビリルビン脳症児で有意に遅かった。重回帰分析により、慢性肺疾患・菌血症・および総ビリルビンのピーク値が早産児ビリルビン脳症と独立して関連していることが示された。本研究の結果は、早産児の黄疸治療の改善に寄与すると考えられる。

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、現在まで早産児BEのリスク因子に関する研究はほとんどない。

早産児BEは、新生児黄疸の適切な治療により予防可能であると推定される。早産児BEの新規発症を防ぐためには、リスク因子を特定することが重要である。我々の以前の研究では、早産児BE症例のほとんどは血清総ビリルビン

（TB）値およびビリルビン/アルブミン（B/A）比の顕著な上昇を認めなかったが、これらの値のピークは生後3～4週目に観察されることが多く、時には生後4週以上まで遅れることもあった。この結果は、遷延する高ビリルビン血症は、その重症度が高なくても早産児BEの発症と関連する可能性を示唆する。しかし、以前の研究ではリスク因子の同定には至っていない。

本研究の目的は、早産児BE症例と神経学的後遺症がない早産児とで様々な因子を比較することにより、早産児BEの危険因子を明らかにする

ことである。

B. 研究方法

本研究では、1対2のマッチドペア分析を行った。対象は、過去の全国調査で収集された早産児BE症例のうち、2012年以降に出生した症例である。早産児BE症例を管理した病院に対し、早産児BE児1例に対し対照児2例を選択し、その臨床情報を提供するように依頼した。対照児は、出生年、妊娠年齢、出生体重が早産児BE症例と一致し、修正月齢18か月以降の評価で発達に遅れない乳児とした。本研究は愛知医科大学病院倫理委員会の承認を得て施行した。

早産児BE児と対照児の背景情報・新生児合併症・生後8週間の検査データおよび光療法の実施状況を収集した。新生児合併症には、慢性肺疾患、症候性動脈管開存症、壊死性腸炎、菌血症、溶血性貧血、遅発性循環虚脱、壊死性腸炎以外の消化管合併症が含まれた。検査データは、血清TB値とアルブミン値を収集した。ビリルビン/アルブミン（B/A）比は、血清TB値（mg/dL）を血清アルブミン値（g/dL）で割って算出した。光療法の総期間は、光療法を実施した日の合計とした。

統計学的解析は、TB値とB/A比については生後8週以内のピーク値と生後8週までの各週の

ピーク値を群間で比較した。アルブミン値については、生後 8 週以内のトラフ値と生後 8 週までの各週の値を群間で比較した。光線療法については、全期間、光療法最終日、生後 4 週までの各週における光療法の有無、生後 5 週以降の光線療法の有無を比較した。数値変数の比較にはマン・ホイットニーの U 検定、カテゴリー変数の比較にはフィッシャーの正確検定をそれぞれ用いた。また、早産児 BE に関連する因子を特定するために重回帰分析を行った。

(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

早産児 BE 児 20 名と対照児 40 名の臨床情報を得た。表 1 に背景情報と新生児合併症を示す。対照群に比べ早産児 BE 児では男児が高率であったが、有意差は認められなかった。新生児合併症については、慢性肺疾患・壊死性腸炎以外の消化管合併症・菌血症が、対照群よりも早産児 BE 児に有意に高率であった。

表 2～4 に検査データを示す。TB 値に関しては、早産児 BE 児では、対照児よりもピーク値が高く、ピーク値の日齢が遅かった (表 2)。週ごとの TB ピーク値は、生後 3 週目から 6 週目で早産児 BE 児において有意に高値であった。アルブミンのトラフ値は、対照児よりも早産児 BE 児で低かったが、トラフ値の日齢は 2 群間で有意差はなかった (表 3)。週ごとのアルブミンのトラフ値は、生後 2～3 週目および 5～6 週目で早産児 BE 児において有意に低値であった。B/A 比のピーク値は、対照児よりも早産児 BE 児で有意に高かったが、B/A 比ピーク値の日齢は 2 群間で有意差はなかった (表 4)。週ごとの B/A 比のピーク値は、生後 2～3 週目で早産児 BE 児において有意に高値であった。

表 5 に光療法の実施状況を示す。光療法の総期間は、対照児よりも早産児 BE 児の方が長かったが、その差は統計学的有意差には達しなかった。光療法の最終日齢は、対照児よりも早産児 BE 児の方が有意に遅かった。各週における光療法の実施の有無は、生後 4 週までは群間で差がなかった。生後 5 週目以降の光療法の実施は、対照児よりも早産児 BE 児で比較的多かった。

表 6 に重回帰分析の結果を示す。単変量解析で P 値が 0.05 未満の変数を選択した。多重共線

性を避けるため、B/A 比は重回帰分析から除外した。最終的に、慢性肺疾患、菌血症、およびピーク TB 値が早産児 BE と独立して関連していた。

D. 考察

本研究では、早産児 BE のリスク因子を同定医するためにマッチドペア分析を行った。早産児 BE 児では、慢性肺疾患、壊死性腸炎以外の消化管合併症、および菌血症が対照児よりも頻度が高かった。早産児 BE 児では、TB ピーク値および B/A ピーク比が対照群より有意に高く、アルブミンのトラフ値が対照群より低かった。重回帰分析により、慢性肺疾患、菌血症、およびピーク TB 値が早産児 BE と独立して関連していることが明らかになった。

本研究においてピーク TB 値が早産児 BE と関連していたことは不自然ではない。日本では、新生児黄疸に対するいくつかの治療基準が確立されており、早産児 BE 児も治療基準から逸脱は認められていない。早産児 BE 児では光療法の最終日が対照群よりも遅かったことは、早産児 BE 児により強力な治療が行われたことを示唆する。したがって、早産児 BE 児のピーク TB 値が高かったのは、治療が不十分であったためではないと考えられる。TB 値がピークに達する年齢が、早産児 BE 児では対照児よりも遅かったことは注目に値する。日本の古典的な新生児黄疸の治療基準では、生後 1 週間以降の治療について詳しく言及されていない。これに対し、森岡は早産児の黄疸に対する新しい治療基準を提案し、生後 1 週以降の治療を明記した。新しい治療基準によっては、早産児 BE の発生が減少することが期待されるが、それを検証するには数年を要する。また、早産児 BE 児にみられる高ビリルビン血症の長期化の生物学的要因についても明らかにする必要がある。

本研究では、慢性肺疾患と菌血症が早産児 BE と独立して関連していることが示された。これらの結果は、ビリルビン-アルブミン結合に対するこれらの合併症の影響によって説明される。新生児仮死・代謝性アシドーシス・低酸素症・敗血症・低体温症などは、ビリルビン-アルブミン結合の親和性に悪影響を及ぼすと考えられている。したがって、慢性肺疾患と菌血症が早産児 BE の危険因子となるという本研究の結果はこれらの仮説と合致する。この結果は、早産児の黄疸治療の改善に応用できる可能性がある。慢性肺疾患および菌血症を含む臨床的リスク因子を有する早産児では、黄疸に対するより強力な治療が考慮するべきであろう。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、症例数が十分でないため、確固とした結果が得ら

れなかった。早産児 BE の発生はまれであり、多数の症例を集めることは困難である。次に、本研究は後方視的研究であるため、データの欠損がまれでなかった。このため、解析が十分でない項目もあった。また、本研究ではアンバウンドビリルビンのデータを得ることができなかった。現在、アンバウンドビリルビンをルーチンで測定している NICU は限られている。この問題を克服するためには、より洗練されたアンバウンドビリルビンの測定法を開発すべきである。

E. 結論

マッチドペア解析研究により、慢性肺疾患、菌血症、ピーク TB 値が早産児 BE のリスク因子となることが示された。この結果は、早産児の黄疸治療を修正するのに有用であろう。新生児黄疸に対する適切な治療により、早産児 BE の発生が減少することが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanase A, Ito T, Kimura S, Kumagai T, Okumura A. Long-term efficacy of nusinersen and its evaluation in adolescent and adult patients with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Brain Dev.* 2023; 45(2): 110-116.
- 2) Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A. A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev.* 2023; 45(4): 197-204.
- 3) Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1085082.
- 4) Sada J, Hirai J, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A. Bacteremia Caused by *Kalamella piersonii* Found in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy. *Infect Drug Resist.* 2023; 16: 2647-2651.
- 5) Kawahara K, Ota K, Numoto S, Nakamura N, Miyamoto R, Honma H, Morishita Y, Kawanami K, Matsushita N, Kato S, Kaneko K, Okumura A, Iwayama H. Radial nerve palsy caused by a rapidly

growing intramuscular hematoma in an infant with biliary atresia: a case report. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 247.

- 6) Honbe K, Hayakawa M, Morioka I, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S, Okumura A. Current status of neonatal jaundice management in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15617.
- 7) Numaguchi A, Ishii A, Natsume J, Saitoh S, Aoki Y, Yoshikawa T, Isobe I, Okumura A, Seno H, Takahashi Y. Medical records as screening tools for child death review in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15692.
- 8) Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2024; 46(1): 2-9.

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結果：新生児期の臨床像. 第 59 回日本周産期・新生児医学会学術集会、名古屋、2023.7.9
- 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における性差：全国調査結果から. 第 59 回日本周産期・新生児医学会学術集会、名古屋、2023.7.10.
- 3) 奥村彰久、中村奈見、山田恭聖. 超低出生体重児における黄疸管理と発達予後. 第 21 回日本新生児黄疸管理研究会、高松、2023.10.7.
- 4) 奥村彰久、森岡一朗、早川昌弘、日下隆、國方徹也、岩谷壮太、丸尾良浩、荒井洋、佐藤義朗. 早産児ビリルビン脳症のリスク因子の症例対照研究. 第 67 回日本新生児成育医学会学術集会、横浜、2023.11.2.

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

表1. 背景情報・新生児合併症

	早産児BE	対照	P値
男女比	13:7	21:19	0.416
在胎週数（週）	26 (22-32)	26.5 (22-32)	0.562
出生体重（g）	972 (494-1942)	875.5 (476-1769)	0.869
慢性肺疾患	17/20	13/40	0.000251
症候性動脈管開存症	14/20	22/40	0.402
壊死性腸炎（NEC）	0/20	1/40	> 0.99
NEC以外の消化管疾患	4/20	1/40	0.0383
晩期循環不全	2/20	5/40	> 0.99
菌血症	7/20	2/40	0.00444
溶血性貧血	0/20	0/40	> 0.99

表2. 総ビリルビン値

	早産児BE		対照		P値
測定回数	N = 20	34.5 (4-49)	N = 39	23 (11-48)	0.0372
ピーク値	N = 20	12.5 (8.2-17.7)	N = 39	9.2 (5.6-14.6)	0.0000929
ピーク値日齢	N = 20	17 (5-41)	N = 39	10 (2-50)	0.0431
ピーク値（日齢0-6）	N = 20	7.75 (1.6-11.6)	N = 39	7.30 (5.6-14.6)	0.981
ピーク値（日齢7-13）	N = 19	10.0 (7.9-12.2)	N = 39	8.8 (3.0-13.5)	0.0208
ピーク値（日齢14-20）	N = 18	11.7 (3.4-17.7)	N = 37	7.6 (1.8-11.7)	0.00197
ピーク値（日齢21-27）	N = 18	10.75 (2.9-14.9)	N = 34	6.35 (0.3-14.2)	0.0154
ピーク値（日齢28-34）	N = 17	8.0 (2.8-15.2)	N = 32	5.8 (0.7-12.9)	0.0448
ピーク値（日齢35-41）	N = 14	7.385 (1.1-16.2)	N = 23	5.2 (0.7-13.1)	0.443
ピーク値（日齢42-48）	N = 13	4.1 (0.7-16.2)	N = 28	5.05 (0.3-13.0)	0.878
ピーク値（日齢49-55）	N = 11	2.18 (0.64-13.7)	N = 22	2.65 (0.40-14.3)	0.954

表3. アルブミン値

	早産児BE		対照		P値
測定回数	N = 16	8.5 (2-37)	N = 34	5 (2-23)	0.132
トラフ値	N = 16	2.135 (1.2-3.0)	N = 34	2.43 (1.6-3.1)	0.0342
トラフ値日齢	N = 16	2 (0-44)	N = 34	1 (0-49)	0.856
トラフ値 (日齢0-6)	N = 16	2.20 (1.9-3.0)	N = 33	2.42 (1.6-3.2)	0.114
トラフ値 (日齢7-13)	N = 12	2.33 (1.2-3.0)	N = 18	2.78 (1.9-3.2)	0.0285
トラフ値 (日齢14-20)	N = 11	2.3 (1.6-3.0)	N = 16	3.1 (2.1-3.8)	0.00144
トラフ値 (日齢21-27)	N = 10	2.245 (2.0-3.3)	N = 15	3.0 (2.5-3.76)	0.0897
トラフ値 (日齢28-34)	N = 11	2.68 (1.3-3.6)	N = 22	3.175 (2.4-3.8)	0.0217
トラフ値 (日齢35-41)	N = 8	2.635 (1.6-3.0)	N = 12	3.275 (2.3-3.6)	0.0247
トラフ値 (日齢42-48)	N = 9	2.7 (2.0-3.3)	N = 16	3.0 (2.6-3.52)	0.0534
トラフ値 (日齢49-55)	N = 4	2.5 (2.1-3.0)	N = 17	3.0 (2.3-3.3)	0.0656

表 4. ビリルビン/アルブミン比

	早産児BE		対照		P値
測定回数	N = 15	9 (2-31)	N = 33	4 (2-23)	0.13
ピーク値	N = 15	3.91 (1.43-5.92)	N = 33	3.04 (1.03-4.82)	0.0189
ピーク値日齢	N = 15	9 (1-38)	N = 33	12 (1-49)	0.578
ピーク値 (日齢0-6)	N = 15	2.1 (0.72-4.50)	N = 32	1.875 (0.48-4.82)	0.53
ピーク値 (日齢7-13)	N = 11	4.04 (2.72-5.33)	N = 18	3.21 (0.77-4.01)	0.00532
ピーク値 (日齢14-20)	N = 10	3.80 (1.43-5.92)	N = 16	2.56 (1.64-4.43)	0.0251
ピーク値 (日齢21-27)	N = 9	2.59 (0.88-5.89)	N = 13	1.90 (0.42-3.17)	0.133
ピーク値 (日齢28-34)	N = 11	1.91 (0.82-4.04)	N = 20	2.03 (0.21-4.25)	0.726
ピーク値 (日齢35-41)	N = 7	2.36 (0.81-3.96)	N = 10	2.03 (0.21-2.72)	0.601
ピーク値 (日齢42-48)	N = 9	1.36 (0.24-3.54)	N = 11	2.13 (0.12-2.70)	0.71
ピーク値 (日齢49-55)	N = 3	0.87 (0.81-2.40)	N = 14	0.855 (0.11-3.89)	0.676

表 5. 光療法

	早産児BE	対照	P値
PT施行日数	6 (2-23)	4 (0-21)	0.0766
最終PT施行日齢	14 (2-58)	7 (0-42)	0.0205
PTあり (日齢0-6)	18/18	37/40	0.545
PTあり (日齢7-13)	8/18	19/40	>0.99
PTあり (日齢14-20)	7/18	9/40	0.219
PTあり (日齢21-27)	4/18	7/40	0.724
PTあり (日齢28以降)	4/18	2/40	0.0679

表6. 重回帰分析

	係数	標準誤差	t	P値	下限 95%	上限 95%
(切片)	-0.775	0.359	-2.16	0.0361	-1.498	-0.0524
CLD	0.330	0.094	3.53	0.000968	0.142	0.519
NEC以外消化管合併症	0.310	0.170	1.82	0.0748	-0.032	0.652
菌血症	0.356	0.148	2.41	0.0202	0.0580	0.653
TBピーク値	0.090	0.015	6.10	< 0.0001	0.0603	0.120
ALBトラフ値	-0.058	0.131	-0.44	0.664	-0.323	0.208

自由度調整済み決定係数 : 0.590224

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 5 年度 分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症における性差

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

我々が施行した 2 回の早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査では、男女比が約 2 : 1 であり性差が明瞭であった。本研究では、早産児 BE における性差について全国調査のデータを用いて検討した。全国調査から得た臨床情報のうち、患者背景・新生児合併症・総ビリルビン値（ピーク値とその日齢）・ビリルビン/アルブミン比（ピーク値とその日齢）・光療法（合計施行日数と最終施行日齢）・神経症状（粗大運動・移動機能・手の機能・言語/コミュニケーション）について、性によって比較した。新生児期の患者背景・新生児合併症・総ビリルビン値・ビリルビン/アルブミン比・光療法には、性による有意差を認めなかった。神経症状では、有意語なしが男児は 52%、女児は 28%で、男児で有意に高率であった。その他の神経症状には有意差を認めなかった。男児であることが早産児 BE のリスク因子であることが示唆されたが、その機序の解明にはさらなる研究が必要である。

A. 研究目的

我々は、2017 年および 2021 年に早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査を施行し、172 例の臨床情報を収集した。2 回の調査結果の解析結果では、早産児 BE 症例の背景情報や神経症状・MRI/ABR 所見には 2 回の調査の間で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。

解析の過程の中で、早産児 BE 症例には性差があることが示唆された。2017 年の調査では男女比が 93 : 49、2021 年の調査では男女比が 21 : 9 で、2 回の調査を通じて概ね男女比が 2 : 1 であった。このことは、男児であることが早産児 BE のリスク因子である可能性を示唆する。

今年度は 2 回の全国調査でえた臨床情報を性によって比較し、性による早産児 BE のリスクについて検討した。

B. 研究方法

研究班が 2017 年および 2021 年に施行した 2 回の早産児 BE の全国調査で収集した症例の臨床情報を用いて、性による相違を比較した。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。全国調査で収集した臨床情報は、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。

今回は、周産期情報・新生児合併症・生後 8 週間の総ビリルビン（TB）値およびビリルビン/アルブミン比（B/A 比）・光療法の施行状況・神経学的後障害について比較した。

統計学的検討については、連続変数には Mann-Whitney の U 検定、カテゴリー変数の 2 群間の比較には Fisher の直接確率検定、多群間の比較にはカイ 2 乗検定を用いた。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

周産期情報では、男児の在胎週数は中央値 26 週（範囲 23-36 週）、出生体重は中央値 872g（範囲 494-2956g）、女児の在胎週数は中央値 26 週（範囲 22-33 週）、出生体重は中央値 866g（範囲 414-1941g）であった。いずれも男女間で有意差を認めなかった。

表 1 に、新生児期合併症を示す。慢性肺疾患と症候性動脈管開存は男女とも 60%以上と高率で

あったが、壊死性腸炎、壊死性腸炎以外の消化管合併症、晩期循環不全、急性期離脱後溶血性貧血は低率であった。菌血症は男児 14%、女児 26%であった。男女間の比較では、すべての項目に有意差を認めなかった。

表 2 に、TB 値および B/A 比を示す。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。TB 頂値は、男児の中央値 12.0mg/dL (範囲 4.3-22.2mg/dL)、女児の中央値 11.7mg/dL (範囲 5.6-19.3mg/dL)、TB 頂値の日齢は、男児の中央値 17 (範囲 3-40)、女児の中央値 20 (範囲 4-49) であった。B/A 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。B/A 比頂値は、男児の中央値 3.76 (範囲 0.37-8.04)、女児の中央値 4.11 (範囲 1.13-6.65mg/dL)、TB 頂値の日齢は、男児の中央値 14 (範囲 0-44)、女児の中央値 21.5 (範囲 1-53) であった。ビリルビン/アルブミン比の頂値は 4.27 であった。すべての項目で、男児間に有意差を認めなかった。

表 3 に、光療法の実施状況を示す。男児の光療法施行日数は中央値 5 (範囲 2-23) で、最終施行日齢は中央値 8.5 (範囲 2-58) であった。女児の光療法施行日数は中央値 6.5 (範囲 2-19) で、最終施行日齢は中央値 12 (範囲 3-43) であった。いずれも男女間で有意差を認めなかった。

表 4 に神経学的後障害を示す。男女とも頸定を認めたのは半数未満であった。座位保持できないのは男児 82%、女児 68% であった。床上移動できないのは男児 70%、女児 58% で、日常の移動で車いすを利用しているのは男児 85%、女児 75% であった。粗大運動の障害はやや男児で重症の傾向があったが、統計学的有意差を認めなかった。合理的な手の使用が可能なのは男児 43%、女児 45% であった。発話ができないのは男児 52%、女児 29% で、男児に有意に高率であった。コミュニケーションが困難であったのは、男児 29%、女児 14% であったが、有意差を認めなかった。

D. 考察

BE における性差については、以前からいくつかの報告がある。Rennie らは、BE と診断された症例 20 例の男女比は 16 : 4 であったと報告している。この報告では在胎 25 週の超早産児 2 例を含むが、それ以外の症例は在胎週数が 34 週以上である。2 例以外では BE の原因となりうるグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症・血液型不適合などの基礎疾患を認めており、我々が検討した症例とは背景が大きく異なっている。また、新生児黄疸についても性差に関する報告が散見される。Zoubir らの TB 値が交換輸血の基準以上に達した 在胎 35 週以上の新生児では、男女比が 66.7% : 33.3% で我々の症例と類似している。それ以外の

報告でも高ビリルビン血症は男児のほうが女児よりも高率である点では一致しているが、その差はあまり顕著でないものが多い。これらの結果から、新生児の高ビリルビン血症には性差があり、男児のリスクが高いことが推測される。

男児に早産児 BE が多い機序としては以下の 2 つの仮説が考えられる。まず、同程度の高ビリルビン血症の場合に、男児のほうが中枢神経系が脆弱である可能性である。早産児 BE 症例において、男児の高ビリルビン血症が女児に比べて軽症であれば、この仮説を支持する傍証になる。しかし、今回の結果では早産児 BE 症例の高ビリルビン血症の程度には性差は見られていない。2 つめの仮説は、男児のほうが女児に比べて高ビリルビン血症がより重症になりやすい可能性である。しかし、今回の結果では高ビリルビン血症の程度や光療法の施行状況に性差は見られず、この仮説を支持する所見は得られなかった。この 2 つの仮説のどちらがより妥当であるかを確認するには、早産児 BE を発症しなかった症例を含めた研究が必要であると思われる。

E. 結論

2 回の全国調査の結果から、早産児 BE 症例には性差があることが判明した。このことは、男児が早産児 BE のリスク因子であることを示唆する。この結果は、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) Yanase A, Ito T, Kimura S, Kumagai T, Okumura A. Long-term efficacy of nusinersen and its evaluation in adolescent and adult patients with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Brain Dev.* 2023; 45(2): 110-116.
- 2) Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A. A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev.* 2023; 45(4): 197-204.
- 3) Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1085082.
- 4) Sada J, Hirai J, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A.

Bacteremia Caused by *Kalamella piersonii* Found in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy. *Infect Drug Resist.* 2023; 16: 2647-2651.

- 5) Kawahara K, Ota K, Numoto S, Nakamura N, Miyamoto R, Honma H, Morishita Y, Kawanami K, Matsushita N, Kato S, Kaneko K, Okumura A, Iwayama H. Radial nerve palsy caused by a rapidly growing intramuscular hematoma in an infant with biliary atresia: a case report. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 247.
- 6) Honbe K, Hayakawa M, Morioka I, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S, Okumura A. Current status of neonatal jaundice management in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15617.
- 7) Numaguchi A, Ishii A, Natsume J, Saitoh S, Aoki Y, Yoshikawa T, Isobe I, Okumura A, Seno H, Takahashi Y. Medical records as screening tools for child death review in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15692.
- 8) Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2024; 46(1): 2–9.

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結果：新生児期の臨床像. 第 59 回日本周産期・新

生児医学会学術集会、名古屋、2023.7.9

- 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における性差：全国調査結果から. 第 59 回日本周産期・新生児医学会学術集会、名古屋、2023.7.10.
- 3) 奥村彰久、中村奈見、山田恭聖. 超低出生体重児における黄疸管理と発達予後. 第 21 回日本新生児黄疸管理研究会、高松、2023.10.7.
- 4) 奥村彰久、森岡一朗、早川昌弘、日下隆、國方徹也、岩谷壮太、丸尾良浩、荒井洋、佐藤義朗. 早産児ビリルビン脳症のリスク因子の症例対照研究. 第 67 回日本新生児成育医学会学術集会、横浜、2023.11.2.

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

表 1. 新生児期合併症

	男	女	
慢性肺疾患	47/74 (64%)	23/35 (66%)	NS
動脈管開存	45/74 (61%)	17/34 (50%)	NS
壊死性腸炎	2/73 (3%)	2/34 (6%)	NS
NEC以外の消化管合併症	6/75 (8%)	3/35 (9%)	NS
晩期循環不全	7/75 (9%)	4/36 (11%)	NS
菌血症	10/72 (14%)	9/35 (26%)	NS
急性期離脱後溶血性貧血	4/75 (5%)	0/34	NS

NEC：壊死性腸炎、NS：有意差なし

表2. 総ビリルビン値およびビリルビン/アルブミン比

	男	女	
総ビリルビン	64例	30例	
測定回数	20.5 (3-51)	28 (6-49)	NS
最終測定日齢	47 (5-55)	50.5 (6-55)	NS
頂値 (mg/dL)	12.0 (4.3-22.2)	11.7 (5.6-19.3)	NS
頂値の日齢	17 (3-40)	20 (4-49)	NS
ビリルビン/アルブミン (mg/g) 比	61例	24例	
測定回数	6 (1-33)	5.5 (1-42)	NS
最終測定日齢	36 (0-55)	44 (1-54)	NS
頂値 (mg/g)	3.76 (0.37-8.04)	4.11 (1.13-6.65)	NS
頂値の日齢	14 (0-44)	21.5 (1-53)	NS

中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表 3. 光療法

	男	女	
症例数	63	32	
光療法施行日数	5 (2-23)	6.5 (2-19)	NS
最終光療法施行日齢	8.5 (2-58)	12 (3-43)	NS

中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表4. 神経学的後障害

	男	女	
頸定あり	54/111 (49%)	26/56 (46%)	NS
坐位保持 手で支えずに可 手で支えて可 不可	N = 114 13 (11%) 7 (6%) 94 (82%)	N = 57 10 (18%) 8 (14%) 39 (68%)	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	N = 113 5 (4%) 4 (4%) 1 (1%) 9 (8%) 15 (13%) 79 (70%)	N = 57 3 (5%) 4 (7%) 1 (2%) 8 (14%) 8 (14%) 33 (58%)	NS
日常移動 手すりなしで階段昇降 独歩 歩行器 車椅子	N = 114 0 5 (4%) 12 (11%) 97 (85%)	N = 57 1 (2%) 2 (4%) 11 (19%) 43 (75%)	NS
合目的な手の使用可	49/114 (43%)	25/56 (45%)	NS
発話 文章 二語文 単語 不可	N = 113 34 (30%) 7 (6%) 13 (12%) 59 (52%)	N = 57 25 (44%) 8 (14%) 8 (14%) 16 (28%)	P=0.019
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	N = 114 15 (13%) 14 (12%) 11 (10%) 41 (36%) 33 (29%)	N = 57 11 (19%) 10 (18%) 9 (16%) 19 (33%) 8 (14%)	NS

在胎30週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子と森岡の黄疸治療基準を用いた在胎30週未満の早産児の予後

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

UGT1A1 遺伝子多型の有無を含めて、在胎 30 週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子を明らかにすること、森岡の黄疸治療基準で管理を行った在胎 30 週未満の早産児の予後を明らかにすることを目的とした。結果、**High** モードの光療法が行われた症例と *UGT1A1*6* バリエントを有する症例が、遷延性黄疸と関連することが明らかとなった。森岡の黄疸治療基準で管理を行い、生存退院した児の予後を評価した結果、ビリルビン脳症を発症した児はいなかった。在胎 30 週未満の早産児では、**High** モードの光線療法を必要とする児、*UGT1A1*6* バリエントを有する児が遷延性黄疸を発症するリスクが高い。また、森岡の黄疸治療基準を用いることで、早産児ビリルビン脳症の発症を予防し得る可能性がある。

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

研究 1：*UDP* グルクロノシルトランスフェラーゼファミリー *1A1* (*UGT1A1*) 遺伝子多型により母乳栄養は遷延性黄疸の原因となる。*UGT1A1* 遺伝子多型が早産児の遷延性黄疸発症予測因子となれば、ビリルビン脳症の発症を抑制できる可能性がある。*UGT1A1* 遺伝子多型の有無を含めて、早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子を明らかにすることを目的とした。

研究 2：早産児ビリルビン脳症の発症症例の特徴として、総ビリルビンが頂値を示した時期が急性期ではなく生後 2 週目以降であること、高アンバウンドビリルビン (UB) 血症がその発症に関連していることが挙げられている。我々は、R3~4 年度の本研究班で、森岡の黄疸治療基準を用いた在胎 30 週未満の早産児の実態調査を行い、生後 2 週以降に光療法を行った症例は UB のみで治療基準を満たすこと、**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。を報告した。森岡の黄疸治療基準で管理を行った在胎 30 週未満の早産児の予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究 1：2019 年から 2022 年に在胎 30 週未満で

出生し、NICU 退院時まで追跡し得た基礎疾患のない早産児を対象とした。遷延性黄疸は、生後 14 日を超えて治療を必要とした高ビリルビン血症と定義した。遷延性黄疸の有無で 2 群に分け、*UGT1A1* 遺伝子のヘテロまたはホモ接合バリエント (*UGT1A1*6* および **28*) を含む種々の臨床因子との関連を単変量解析および多変量解析によって分析した。*UGT1A1*6* および **28* バリエントは、インベダー法で測定した。

研究 2：2019 年から 2022 年に当院 NICU で出生した在胎 30 週未満の早産児のうち、NICU 入院中の全期間にわたって森岡の黄疸治療基準で管理を行い、生存退院した児を対象とした。フォローアップ外来におけるアトローゼ型脳性麻痺の頻度、NICU 退院時の自動聴性脳幹反応の結果、暦年齢 1 歳時の頭部 MRI の T2 強調画像における両側淡蒼球の異常の有無を調査した。

(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

研究 1 : 対象 69 人のうち、15 人が遷延性黄疸を発症した(22%)。15 人のうち、9 人(60%)と 2 人(13%) がそれぞれ *UGT1A1*6* と *UGT1A1*28* バリエントを有していた。出生体重、High モードの光療法の使用、*UGT1A1*6* バリエントの存在の 3 つの臨床因子が、単変量解析によって抽出された($p<0.05$)。多変量解析にて、High モードの光療法の使用(対数値 1.75、 $p=0.02$)と *UGT1A1*6* バリエントの存在(対数値 2.50、 $p<0.01$) が、遷延性黄疸の独立した臨床予測因子であった。

研究 2 : 対象となった在胎 30 週未満の児 102 人のうち、現在までアテトーゼ型脳性麻痺を呈した症例はなかった。そのうち 62 人が歴年齢 1 歳時に頭部 MRI を行ったが、T2 強調画像における両側淡蒼球の異常高信号は認められなかった。自動聴性脳幹反応は、NICU 退院前に 102 人中 100 人が両側 PASS で 2 人が Refer であった (2%)。

自動聴性脳幹反応が Refer であったのは、在胎 22 週 0 日、278 g で出生した女児で、精密聴性脳幹反応検査の結果が右耳 40dB、左耳 40dB であったため現在補聴器を装着している。もう 1 人は、在胎 22 週 2 日、562 g で出生した女児で、現在聴力改善傾向のため、無治療経過観察中である。

D. 考察

早産児ビリルビン脳症の発症症例の特徴として、総ビリルビンが頂値を示した時期が急性期ではなく生後 2 週目以降の慢性期であることが明らかになっている (Morioka, et al. *Brain Dev.* 2015)。そのため、早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子を明らかにすることにより、ビリルビン脳症の発症を予測し、未然に治療を行うことによりビリルビン脳症の発症を防ぐことができる可能性がある。つまり、遷延性黄疸の治療が重要である。本研究 1 の結果は、High モードの光療法が行われた症例と *UGT1A1*6* バリエントを有する症例が、遷延性黄疸と関連することが明らかとなった。現在の一般診療においては、High モードの光療法が行われた症例は、その後の遷延性黄疸の発症を視野においた管理が重要である。また、*UGT1A1*6* バリエントは、東アジアに固有の遺伝子多型で、その遺伝子頻度は 0.16 と高い (Maruo Y, et al. *Pediatr* 1999)。そのため、日本人は、体質的に遷延性黄疸を起こしやすいということになる。遷延性黄疸の予測マーカーとして、出生直後に *UGT1A1* バリエントが測定できれば、ビリルビン脳症のリスクの高い児として、黄疸管理に活かせる可能性がある。

森岡の黄疸治療基準で管理を行い、生存退院した児の予後を評価した。その結果、アテトーゼ型

脳性麻痺を呈した症例はなく、暦年齢 1 歳時に頭部 MRI を行ったが、両側淡蒼球の異常高信号を呈した児はいなかった。また、NICU 退院時の自動聴性脳幹反応の結果は、2 人が正常を確認できなかった。しかし、疫学的に自動聴性脳幹反応は 100 人に 1 人は Refer が生じる。我々の検討対象は聴覚異常のリスクの高い早産児であり、2%は想定範囲内と考えられる。さらに、Refer であった 2 人は在胎 22 週の超早産児であったため、非常に未熟性の高い背景が関与していると考えられ、ビリルビン脳症によるものではないと評価している。森岡の黄疸治療基準を用い、慢性期の黄疸を適切に管理することで、早産児ビリルビン脳症の発症を予防し得る可能性がある。

E. 結論

研究 1 : 在胎 30 週未満の早産児では、High モードの光線療法を必要とする児、*UGT1A1*6* バリエントを有する児が遷延性黄疸を発症するリスクが高い。

研究 2 : 森岡の黄疸治療基準を用いることで、早産児ビリルビン脳症の発症を予防し得る可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honbe K, Hayakawa M, Morioka I, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S, Okumura A. Current status of neonatal jaundice management in Japan. *Pediatrics International* 2023; 65: e15617.

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.

Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain and Development* 2024; 46(1): 2-9.

森岡一朗: 症例: 1 歳 4 か月 女児, 主訴: 運動発達遅延. *小児内科* 55 (1): 5-6, 2023

森岡一朗: 1 か月健診での黄疸管理のすすめ~安心して母乳栄養による子育てを行うために~. *With*

NEO 36(4): 116-118, 2023

森岡一朗:【目的・基準値・進め方がわかる 新生児の検査 A to Z】血清ビリルビン. **With NEO** 2023 年秋季増刊 230-238, 2023

森岡一朗:【数値から見た周産期医療(新生児編)】新生児黄疸の治療基準. **周産期医学** 53 (9): 1365-1369, 2023

2. 学会発表

Imaizumi T, Nagano N, Katayama D, Hara K, Akimoto T, Seimiya A, Aoki R, Hijikata M, Okahashi A, Morioka I. Prolonged hyperbilirubinemia in Japanese preterm infants is associated with the *UGT1A1*6* variant. **Pediatric Academic Societies Meeting 2023**, Washington D.C., USA, 2023. 4. 27-5. 1

Akimoto T, Nagano N, Katayama D, Hara K, Imaizumi T, Seimiya A, Hijikata M, Okahashi A, Morioka I. Incidence and clinical predictors of hyper-direct bilirubinemia in preterm infants. **22nd Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) Congress**, Tokyo, Japan, 2023. 10. 7-9

森岡一朗: シンポジウム「早産児の黄疸管理の展望～早産児ビリルビン脳症の撲滅をめざして～」: 早産児ビリルビン脳症を予防する黄疸管理、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

今泉隆行, 長野伸彦, 片山大地, 原 康一郎, 秋本卓哉, 青木亮二, 土方みどり, 清宮綾子, 岡橋 彩, 森岡一朗: 在胎 30 週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

長野伸彦, 片山大地, 原 康一郎, 今泉隆行, 秋本卓哉, 清宮綾子, 青木亮二, 土方みどり, 岡橋 彩, 森岡一朗: 動脈管開存症に対するアセトアミノフェン療法がアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

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における性差: 全国調査結果から、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

今泉隆行、長野伸彦、呉 英俊、佐藤優希、原 康一郎、秋本卓哉、土方みどり、青木亮二、岡橋 彩、森岡一朗: 森岡の黄疸治療基準を用いた在胎 30 週未満の早産児の予後、**第 67 回日本新生児成育医学会総会・学術集会**, 横浜 2023. 11. 2-4

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

患者会を通じて抽出した成人の早産児ビリルビン脳症患者のニード

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当事者の会「えっぽの会」を4回開催し、参加者24人から当事者が求めるニードについて聴取した。最も多く挙げられたのは友人を作る、経験を語り合う機会を持つ、日常生活動作の方法を知ることであり、当事者にとっては医療的ニードよりもむしろ社会的ニードが高いことが示された。治療法の開発だけでなく支援体制の充実が望まれる。

A. 研究目的

包括的診療体制の確立には早産児ビリルビン脳症患者本人のニードを捉え、それを満たすための方策を優先的に考える必要がある。我々は日本の青年期脳性麻痺者の主観的 QOL は身体機能と負の相関があることを見出した。重度の身体障害を有する早産児ビリルビン脳症患者のニードを把握するために患者会参加者の要望を解析した。

B. 研究方法

令和4年6月から令和5年8月にオンラインで開催された4回の患者会において、支援に期待することおよび自らが抱える課題とニードについて6つの選択肢から選んでもらい、さらに自由回答で得られた内容をテキストマイニングによって解析した。
(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

延べ38人の参加者中24人(63%)から回答が得られた。回答者は幼児2人、小学1～3年5人、4～6年13人、中学生3人、社会人1人であった。全員がGMFCS level IV～Vであり、重度の身体障害を有していたが、発話または代替手段を用いて文章レベルの意思表示が可能であった。

身体的ケアに関する要望を挙げたのは13

人(54%)に留まり、友達作り(19人)、経験を共有する機会(18人)、日常生活動作の改善(18人)に及ばなかった。

また、進路や支援体制(15人)、ICTの活用方法(14人)に関する要望も身体的ケアに関する要望より多かった。

自由回答をテキストマイニングで解析した結果においては、疾患・生活に関する情報共有のニードが63%と最も高く、ついで友人作りのニード(50%)が高かった。

D. 考察

早産児ビリルビン脳症の患者は、重度の身体障害があっても知能・コミュニケーション能力は比較的良好であることが前回までの研究結果で判明している。医療者側がICFにおける身体機能・構造領域に焦点を当てがちであるのに対し、患者本人のニードは幼少期から活動・参加に重点が置かれていることが判明した。

E. 結論

早産児ビリルビン脳症患者のQOL向上のためには、医療的な課題の解決だけでなく、コミュニケーションの場を含めた支援体制の充実および社会全体への啓発活動が必須である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato M, Arai H, Komatsu K, et al. The Lower the Physical Function, the Higher the Quality of Life in Japanese Adolescents with Cerebral Palsy. Phys Occup Ther Pediatr. 2023;43(6):713-724.
2. 学会発表
 - 1) 不随意運動の臨床と病態アップデート：脳性麻痺の不随意運動. (第 65 回 日本小児神経学会学術集会.2023 年 5 月 26 日. 岡山.)
 - 2) Comprehensive intervention to child-ren and adolescents with cerebral palsy based on the pathology. (The 27th Annual &Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2023 年 5 月 27 日. 台北.)

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の遺伝学的リスク因子に関する研究

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する。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する。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。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 *U*

GT1A1 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言実験系で 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、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) この一年の研究期間に解析の依頼のあった高ビリルビン血症症例 5 例の *UGT1A1* 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、遺伝子変異
UGT1A1 の遺伝子多型が代謝に及ぼす影響を明らかにした。また、*UGT1A1* を含む UDP-グルクロン酸転移酵素 (*UGT1As*) の遺伝子変異・多型がビリルビンだけでなくさまざまな薬物代謝に及ぼす影響を培養細胞を用いた発現実験で明らかにした。*UGT1As* の遺伝子変異・多型が抗 HIV 治療薬の **dolutegravir** の抱合活性を下げることを明らかにした。現在結果について投稿準備中である。

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もちいて、ヒトの肝臓での薬物代謝のモデルとしてこのマウスを持ち、肝臓での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用いての確認を今後行ってゆく。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。さらに *UGT1A1* の多型が早産低出生体重児のビリルビンの推移に及ぼす影響を明らかにすることが次の課題である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanioka A, Matsukawa Y, Sakamoto K, Matsuda Y, Moritani S, Maruo Y. Challenges in the management of Turner syndrome with Y chromosome material: a case report of prophylactic gonadectomy revealing dysgerminoma. *Int Cancer Conf J*. 2024;13(2):108-110.
- 2) Oshima M, Matsukawa Y, Ikeda Y, Sakamoto K, Taga T, Maruo Y. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorated Asymptomatic Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease in a Patient With XIAP Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2024;46(2):e191-e194.
- 3) Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Nishida A, Narusawa H, Ohtsu Y, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y,

Fukami M, Ogata T, Kagami M. (Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(6):590-600.

- 4) Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Association between treatment for retinopathy of prematurity and blood monocyte counts. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67(4):382-386.
- 5) Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a risk factor in treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(4):951-957.
- 6) 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. 学会発表

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

NICUにおける経皮黄疸計の使用に関する研究

研究分担者 佐藤義朗 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門
研究協力者 徐 悦 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門

研究要旨

本研究は、NICUにおける経皮黄疸計の使用実態を明らかにすることを目的として行っている。新生児医療連絡会を通じてアンケート調査を行い、現在のところ全国のNICUの約60%、154施設から回答を得た。現段階の回答で解析したところ、全体として、早産児の黄疸管理で約49.7%の施設が経皮黄疸計を使用していた。後期早産児では使用率が高かったものの、超早産児では低かった。測定方法や基準には施設間で相違が見られた。導入していない施設の多くは、経皮黄疸計だけでは不十分であるとの理由を挙げた。

A. 研究目的

近年の早産児の呼吸循環管理の進歩と確立により脳室内出血や脳室周囲白質軟化症が減少し、今まで重視されていなかったビリルビンによる脳障害が注目されている(1)。早産児のビリルビン脳症の予防において、慢性期のビリルビン値を確認することは重要であり、非侵襲的な経皮黄疸計がスクリーニングとして使用できる可能性が示されている(2)。しかしながら、本邦における早産児への経皮黄疸計の使用の実態は明らかではない。本研究は、経皮黄疸計の使用に関する本邦の現状を把握することを目的とする。

B. 研究方法

2024年3月より新生児医療連絡会を通じて全国のNICUに下記のアンケート調査を行っている。調査内容は以下の通りである。

・早産児の黄疸管理において、経皮黄疸計を使用しているか。

以下使用している施設への質問

- ① 使用機器
- ② 測定場所
- ③ 発光回数
- ④ 測定値は、平均値あるいは中央値か。
- ⑤ NICU専用かの部署と兼用か。
- ⑥ 所有何台
- ⑦ 感染対策としての消毒の有無
- ⑧ 消毒方法
- ⑨ MRSAなど耐性菌を保菌している場合、別機器使用か。
- ⑩ それぞれの週数に対しての使用

A 超早産児 B：早産児（28～34週未満） C：後期早産児（34～36週未満）

- ① 経皮黄疸計を使用する場合の使用時期
- ② 黄疸管理基準として「在胎週数」を考慮した新基準（森岡の基準）の使用有無

以下使用していない施設への質問

- ① 経皮黄疸計の導入の予定。
- ② 経皮黄疸計を使わない理由

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報の扱いがないため、倫理審査は行っていない。

C. 研究結果

現段階で、約60%、154施設から回答があった。現段階で集まった回答で解析した主な結果を下記に示す。

早産児の黄疸管理で経皮黄疸計を使用している施設は全体の49.7%であった。

そのうち、後期早産児（在胎34週～36週）では96.1%の施設が経皮黄疸計を使用していたのに対し、超早産児（在胎28週未満）では41.9%の使用にとどまっていた。また、後期早産児では66.2%の施設が急性期から使用しているのに対し、超早産児では12.9%と使用している施設が少なかった。早産児（在胎28週～34週未満）での使用は73.7%であり、急性期からの使用は43.9%と超早産児と後期早産児の中間の結果だった。

また、測定部位に関しては、前胸部が 93.4%と一番多く、続いて前額部 65.8%と続いた(複数回答可)。

光線治療の基準は、新基準(森岡の基準)を 56%の施設が使用し、残りの 44%の施設は従来の基準を使用していた。

経皮黄疸計を導入していない理由としては、血液検査との乖離が大きいことや頻回に採血する機会があるためといったものが多かった。また非抱合ビリルビンの評価できないことも多数の施設から回答があった。

D. 考察

中間解析の段階の結果ではあるが、早産児の黄疸管理で経皮黄疸計を使用している施設は全体の 49.7%、特に超早産児(在胎 8 週未満)では 41.9%の使用にとどまっていた。導入していない施設からの回答の通り、早産児の黄疸管理において、経皮黄疸計の測定のみで不十分な点が多数あるのは事実であるが、一方で、Kurokawa らは、早産児の慢性期に光線治療の適用となる総ビリルビン値 10 mg/dL 以上を検出するためには、経皮黄疸計値(TcB) 8 以上がスクリーニングとして使用できる可能性を示している(2)。

測定部位に関しては、前胸部が 93.4%と一番多く、続いて前額部 65.8%であった。複数回答可の質問であったため、前胸部と前額部を組み合わせ測定している施設が一定数あると考えられた。上記 Kurokawa らは、早産児の額部、胸部、下腹部、背部、腰部の 5 か所で正確性を評価し、胸部あるいは背部測定が優れていたと報告している(2)。

現状では、早産児に対して経皮黄疸計を使用しスクリーニングをしている施設は限定的であり、また、その方法も統一されていないが、胸部あるいは背部での測定で TcB 8 をカットオフとした統一した方法で行えば、非侵襲的なスクリーニングとして有用な方法になり得ると考えられた。

E. 結論

本邦において、早産児の黄疸管理において経皮黄疸計を使用している施設は半数程度であり、また、使用時期、測定方法、使用基準は様々であった。

1. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1052-8.
2. Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, Iwatani S, Morisawa T, Katayama Y, Sakai H, Ioroi T, Iijima K, Morioka I. Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry. *The Journal of pediatrics*. 2016;168:77-81.e1.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushida T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Fuma K, Iitani Y, Imai K, Sato Y, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T. Neonatal Research Network of J. Antenatal corticosteroids and outcomes of small for gestational age infants born at 24-31 gestational weeks: a population-based propensity score matching analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(5):1463-71.
2. Ueda K, Sato Y, Shimizu S, Suzuki T, Onoda A, Miura R, Go S, Mimatsu H, Kitase Y, Yamashita Y, Irie K, Tsuji M, Mishima K, Mizuno M, Takahashi Y, Dezawa M, Hayakawa M. Systemic administration of clinical-grade multilineage-differentiating stress-enduring cells ameliorates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Sci Rep*. 2023;13(1):14958.
3. Tsuji M, Tanaka N, Koike H, Sato Y, Shimoyama Y, Itoh A. Various Organ Damages in Rats with Fetal Growth Restriction and Their Slight Attenuation by Bifidobacterium breve Supplementation. *Life (Basel)*. 2023;13(10).
4. Tsuji M, Mukai T, Sato Y, Azuma Y, Yamamoto S, Cayetanot F, Bodineau L, Onoda A, Nagamura-Inoue T, Coq JO. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cell therapy to prevent the development of neurodevelopmental disorders related to low birth weight. *Sci Rep*. 2023;13(1):3841.
5. Taniguchi A, Nishida K, Suzuki T, Kataoka E, Fujishiro N, Kato E, Yamamoto H, Takemoto K, Ito M, Hayashi S, Sugiyama Y, Maeda T, Takahashi Y, Sato Y. Total Hydrocortisone Dosage in the Neonatal Period May Be Related to Low Developmental Quotient in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Cohort Study. *Neonatology*. 2023:1-8.
6. Nosaka R, Ushida T, Kidokoro H, Kawaguchi M, Shiraki A, Iitani Y, Imai K, Nakamura N, Sato Y, Hayakawa M, Natsume J, Kajiyama H, Kotani T. Intrauterine exposure to chorioamnionitis and neuroanatomical alterations at term-equivalent age in preterm infants. *Arch Gynecol Obstet*. 2023.
7. Nakamura N, Ushida T, Onoda A, Ueda K, Miura R, Suzuki T, Katsuki S, Mizutani H, Yoshida K, Tano S, Iitani Y, Imai K, Hayakawa M, Kajiyama H, Sato Y, Kotani T. Altered offspring neurodevelopment in an L-NAME-induced

preeclampsia rat model. Front Pediatr.
2023;11:1168173.

8. Mimatsu H, Onoda A, Kazama T, Nishijima K, Shimoyama Y, Go S, Ueda K, Takahashi Y, Matsumoto T, Hayakawa M, Sato Y. Dedifferentiated fat cells administration ameliorates abnormal expressions of fatty acids metabolism-related protein expressions and intestinal tissue damage in experimental necrotizing enterocolitis. Sci Rep. 2023;13(1):8266.
9. F Fuma K, Kotani T, Ushida T, Imai K, Iitani Y, Nakamura N, Miki R, Katsuki S, Kinoshita F, Sato Y, Hayakawa M, Kajiyama H. Antenatal corticosteroids-to-delivery interval associates cord blood S100B levels. J Obstet Gynaecol Res. 2023;49(4):1129-36.

2. 学会発表

1. Yoshiaki Sato. Stem cells therapy for perinatal brain injuries. The 22nd Congress of the Federation of Asian and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) 2023.10.7-9 Tokyo
2. Yoshiaki Sato. Stem Cells Therapy for Perinatal Brain Injury in Subacute and Chronic Phases. 5th Korea-Japan-Taiwan Joint Congress on Neonatology 2023.10.28 Seoul, Korea
3. 佐藤義朗. 脳性麻痺に対する幹細胞療法. 第67回日本新生児成育医学会・学術集会 2023.11.2～4 横浜
4. 佐藤義朗、清水忍、上田一仁、三浦良介、安藤昌彦、平川晃弘、津田兼之介、岩田欧介、村松友佳子、城所博之. 低体温療法を実施した新生児低酸素性虚血脳症に対する CL2020 の安全性及び忍容性を検討する用量漸増臨床試験. 第23回日本再生医療学会総会 2024.10.21～23 新潟
5. Yoshiaki Sato. Advances in Stem Cell Therapy for Perinatal Brain Injuries. Toward A Better Tomorrow for the Neonates 2024, 2024.1.28 台中、台湾

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

ビリルビンオキシダーゼ法による直接ビリルビン値に対するビリルビン光異性体の影響に関する研究

研究分担者 日下 隆 香川大学医学部小児科学講座

研究要旨

令和4年度までの研究において、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において、ビリルビン光立体異性体、ビリルビン光構造異性体の影響をそれぞれ定量的に明らかにした。これによりバナジン酸酸化法による直接ビリルビン値から、ビリルビン光異性体の影響を除いてより抱合型ビリルビン濃度に近い値を算出する根拠を得ることができている。日本では直接ビリルビン測定法として約半数の施設でバナジン酸酸化法が利用されているが、それ以外の施設の多くではビリルビンオキシダーゼ法が採用されている。令和5年度はビリルビンオキシダーゼ法による直接ビリルビン値に対するビリルビン光立体異性体の影響を定量的に測定した。その結果ビリルビン光立体異性体の約10%が直接ビリルビン値として測定されることが明らかとなった。

A. 研究目的

日常診療ではビリルビン分画測定として、総ビリルビン値、直接ビリルビン値の測定が頻用されている。日本における直接ビリルビン測定法は約半数の施設でバナジン酸酸化法が、残りの施設ではビリルビンオキシダーゼ法が利用されている。測定された直接ビリルビン値は抱合型ビリルビン濃度の代用として臨床判断に利用されているが、抱合型ビリルビン以外のビリルビン異性体の影響により、実際には直接ビリルビン値は抱合型ビリルビン濃度よりも高くなっていることが指摘されてきた。誤った臨床判断を回避するために、定量的に影響を検討することが求められる。我々はこれまでにバナジン酸酸化法において、ビリルビン光異性体の直接ビリルビン値への影響を検討し、その影響を定量的に解明した。本年度は未解明であるビリルビンオキシダーゼ法による直接ビリルビン値へのビリルビン光異性体の影響を解明することを目指した。

B. 研究方法

高非抱合ビリルビン血症を呈する14例の新生児血清を対象とした。血清に青色LED光を照射し、照射前後での直接ビリルビン値、ビリルビン光立体異性体濃度の変化量から回帰分析を行った。直接ビリルビンはビリルビンオキシダーゼ法〔ネスコート®VL D-BIL アルフレッサファーマ〕を用い中央検査室の臨床化学自動分析装置〔TBA-FX8 キヤノンメディカルシステムズ〕を用いて測定し、ビリルビン光異性体は高速液体クロマトグラフィー

一法で測定した。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては香川大学医学部倫理委員会の審査を受け承認を受けている。（審査番号：2022-089） 検体の採取に際しては代諾者に所定の説明を行った上で書面による同意承諾を受けて実施している。

C. 研究結果

直接ビリルビンとビリルビン光立体異性体濃度はそれぞれ照射前0.45mg/dL、0.76mg/dL、照射後0.53mg/dL、1.32mg/dL（中央値）だった。回帰直線は $y=0.1047x+0.0098$ 、（ビリルビン光立体異性体変化量(x)、直接ビリルビン変化量(y)、 $R=0.78$ 、 $p=0.001$ ）だった。これによりビリルビン光立体異性体濃度の10%程度がビリルビンオキシダーゼ法において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

血中総ビリルビン濃度が20mg/dLである新生児では、通常光条件下においてビリルビン光立体異性体が10-20%（2-4mg/dL）程度存在するため、直接ビリルビン値として0.2-0.4mg/dL程度測定される。

E. 結論

ビリルビンオキシダーゼ法においても、バナジ

ン酸酸化法と同様直接ビリルビン値を臨床判断に使用する上でビリルビン光立体異性体の影響を考慮すべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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; 60(3): 177- 183.

2. 学会発表

小谷野耕佑, 板東里佳, 西岡克文, 中尾泰浩, 有岡誠, 森田啓督, 中村信嗣, 安田真之, 日下隆. 香川大学医学部附属病院における正期産新生児高ビリルビン血症管理. 第21回日本新生児黄疸管理研究会, 2023. 10, 高松.

井上公太, 中村信嗣, 川口幸穂, 有岡誠, 中尾泰浩, 森本絢, 森田啓督, 小谷野耕佑, 安田真之, 岩瀬孝志, 日下隆. 出生後早期に経皮黄疸計と血清ビリルビン値の乖離を認めた先天性副腎過形成症の一例. 第126回日本小児科学会学術集会, 2023. 04, 東京.

森田啓督, 有岡誠, 小谷野耕佑, 尾崎美世, 安田真之, 岡田仁, 伊藤進, 日下隆. ビリルビンオキシダーゼ法による直接ビリルビン測定値へのビリルビン光立体異性体の影響. 第21回日本新生児黄疸管理研究会, 2023. 10, 高松.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

アンバウンドビリルビン異常高値症例の後方視的検討

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

2年間に当院 NICU に入院した 553 名のうち、UB $1\mu\text{g/dL}$ 以上を示した患者は 14 名であり、そのうち 8 例が正期産児であった。21 トリソミーが 3 例あり、また ABO 不適合性溶血性黄疸の可能性のある症例（母児で ABO 不適合を認める）は 6 例（43%）を占めた。入院中に腹部外科手術を要した症例が 5 例（36%）あった。また、UB の異常高値を示す症例のうち半数の症例で TB は光療法の治療基準を満たしておらず、UB の測定ができない施設では見逃してしまう可能性がある。正確な機器の開発とその速やかな普及が望まれる。

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、最近では成熟児ではなく、早産児、特に超早産児の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。

当院 NICU 入院時のうち、UB 異常高値（UB $1\mu\text{g/dL}$ 以上）を示した症例を抽出し、その対応、交絡因子、予後を後方視的に検討する。そして当院での高ビリルビン血症（特に高 UB 血症）に対する対応を再検討する。

B. 研究方法

2014 年 2 月より 2016 年 1 月までの 2 年間に当科に入院し、UB 値が $1\mu\text{g/dL}$ 以上（中村の基準では交換輸血が必要なレベル）と異常高値を示した 14 症例を対象とした。光療法の適応基準については、TB は村田の基準¹⁾、UB は中村の

基準²⁾を使用した。

（倫理面の配慮）

後方視的な検査結果の解析であり、特に倫理面での配慮は必要としないと考えた。

C. 研究結果

対象期間に入院した患者は 553 名であった。そのうち UB $1\mu\text{g/dL}$ 以上を示した患者は 14 名（2.5%）であった。患者は在胎 26 週から 39 週（正期産が 8 例）、体重 551g から 3290g であった。うち男児が 11 名と多かった。また院外出生が 7 例と半数を占めた。

明らかにブロンズベビー症候群を呈した症例は 2 例あった。14 例のうち、ブロンズベビー症候群を呈した 1 例のみで交換輸血を施行した。

21 トリソミーが 3 例あり、また ABO 不適合性溶血性黄疸の可能性のある症例（母児で ABO 不適合を認める）は 6 例（43%）を占めた。入院中に腹部外科手術を要した症例が 5 例（36%）あった。8 例に対してアルブミンが投与されていた。ブロンズベビー症候群を除く 12 例は強力な光療法で速やかに UB は低下し、光療法施行日数は 2 日から 9 日であった。

ブロンズベビー症候群を除く 12 例中、半数の症例は TB の光療法の基準を満たしていなかった。

D. 考察

実際に UB 異常高値を示した症例に対して交換輸血を施行した症例は 14 例中 1 例のみであった。全例生存し、ABR、MRI で核黄疸を示唆する所見はなく、最低 3 歳までの神経学的な発達の予後は良好であった。またブロンズベビー症

候群を含めて、遷延する UB 異常高値の際には、閉塞性黄疸などの鑑別・治療が優先されるべきかもしれない。

E. 結論

2 年間で UB $1\mu\text{g/dL}$ 以上の異常高値を示した症例は 14 例あった。そのうち交換輸血を施行したのは 1 例のみであり、必ずしも交換輸血を施行せずに速やかな強力な光療法で改善する可能性がある。母児間の ABO 不適合、外科手術症例は UB $1\mu\text{g/dL}$ 以上を示すことが多く、より注意が必要である。

UB の異常高値を示す症例のうち半数の症例で TB は光療法の治療基準を満たしておらず、UB の測定ができない施設では見逃してしまう可能性がある。ただし、閉塞性黄疸やブロンズベビー症候群を呈した場合には UB が実態以上に高く測定されることがあり、正確な UB が測定できるような機器の速やかな開発が望まれる。

本研究では UB $1\mu\text{g/dL}$ 以上の異常高値を示した 14 症例のうち正期産児が 8 例と過半数を占めており、必ずしも早産児の実態を示していないことが、本研究の限界である。

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第 52 回周産期・新生児医学会で口頭発表

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

早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較

研究分担者 岩谷 壮太 兵庫県立こども病院 医長
研究協力者 松井 紗智子 兵庫県立こども病院 医長

研究要旨

早産児ビリルビン脳症の発症を抑制するため、我々は2016年に黄疸管理基準を改訂した（新基準）。しかし、現在まで新基準の有用性に関するエビデンスは乏しい。今回、2014年から2015年、2017年から2018年に当センターで出生した在胎32週未満の児を旧基準群、新基準群の対象として検討した。光療法日数の中央値（範囲）は新基準群（78例）で3（0-21）日であり、旧基準群（128例）の8（0-36）日より有意に短かった（ $p<0.01$ ）。旧基準、新基準群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）の頂値（それぞれmg/dLおよび $\mu\text{g/dL}$ ）、UB 0.8以上（ビリルビン脳症の予測カットオフ値）の症例頻度については有意な差がなかった。結論として、新基準は高ビリルビンおよびUB血症の増加をきたすことなく、早産児に対する光療法日数を減少させる。さらなる安全性の検証のために、聴性脳幹反応、頭部MRI、発達検査結果を含めた追加調査を予定している。

A. 研究目的

早産児ビリルビン脳症の発症を抑制するため、我々は2016年に黄疸管理基準を改訂した（新基準）。出生体重別ではなく在胎週数と修正週数に基づくこと、強化光療法を含めた3段階基準としたことが特徴であるが、中村の基準（旧基準）に比べて治療基準値が上昇することから、高ビリルビン血症の増加が懸念された。現在まで新基準の有用性に関するエビデンスは乏しい。

当センターでは2016年から新基準を用いた黄疸管理を導入した。本研究の目的は、黄疸管理基準の変更前後における光療法日数およびビリルビン値の推移を比較検討することである。

B. 研究方法

2014年から2015年、2017年から2018年に当センターで出生した在胎32週未満の児をそれぞれ旧基準群、新基準群として検討対象とした。先天異常例、死亡退院例、転院例は除外した。周産期因子、新生児合併症、光療法日数、TB（mg/dL）およびUB値（ $\mu\text{g/dL}$ ）の頂値、UB 0.8以上（ビリルビン脳症の予測カットオフ値）の症例頻度について両群間で比較した。

統計量は中央値（範囲）で表記した。名義変数の2群比較にはカイ二乗検定、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：R5-50）。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

旧基準群128例、新基準群78例における在胎週数は28.2（22.1-31.9）、28.5（23.3-31.7）週、出生体重は981（350-1,992）、1,093（504-1,890）gであった。周産期因子、新生児合併症の頻度に両群間で有意差はなかった（表1）。

光療法日数は新基準群で3（0-21）日であり、旧基準群の8（0-36）日より有意に短かった（ $p<0.01$ ）。旧基準、新基準群におけるTBおよびUBの頂値は9.9（4.6-16.7）vs 10.1（5.6-15.9）および0.59（0.29-2.12）vs 0.63（0.13-1.38）、UB 0.8以上の症例頻度は21.9%（28例）および15.4%（12例）であり、いずれも有意差はなかった（表2）。

D. 考察

黄疸管理基準の変更前後における光療法日数およびビリルビン値の推移を比較検討したところ、光療法日数は減少したものの、ビリルビン値の頂値、高UB血症の頻度に変化はなかった。

特に超低出生体重児においては、積極的光療法が死亡率上昇に関与するとされており、新基準は光療法の適性使用を目的の1つとしている。その意味で、新基準への変更によりビリルビン値の頂値や高 UB 血症の頻度に変化なく、早産児に対する光療法日数が減少したことは理想的な結果といえる。

一方、本研究では、光療法日数やビリルビン値の推移に関して生後期間別にみた検討ができておらず、光療法日数の減少が特に得られた時期やその要因といった詳細な解析はできていない。また、高 UB 血症の頻度は不変であったものの、早産児ビリルビン脳症の発症に関連するとされる聴性脳幹反応や頭部 MRI 所見、さらには長期予後としての1歳半や3歳時点での発達検査結果が調査できておらず、安全性を示すデータとしては不十分である。今後、上記に着目した追加検討が必要と考えている。

E. 結論

新基準は高ビリルビンおよび UB 血症の増加をきたすことなく、早産児に対する光療法日数を減少させる。安全性のさらなる検証のため、聴性脳幹反応、頭部 MRI、発達検査結果について追加調査を予定している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazuya Honbe, Masahiro Hayakawa, Ichiro Morioka, Hiroshi Arai, Yoshihiro Maruo, Takashi Kusaka, Tetsuya Kunikata, Sota Iwatani, Akihisa Okumura. Current status of neonatal jaundice management in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15617.
- 2) Akihisa Okumura, Ichiro Morioka, Hiroshi Arai, Masahiro Hayakawa, Yoshihiro Maruo, Takashi Kusaka, Tetsuya Kunikata, Sota Iwatani. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2023; 46(1): 2-9.
- 3) Hiroki Goto, Sota Iwatani, Toshihiko Ikuta, Seiji Yoshimoto. Hypoalbuminemia in gastroschisis newborns. *Congenit Anomal.* 2023; 63(6): 214-216.
- 4) Hiroki Goto, Sota Iwatani, Toshihiko Ikuta, Kurita Nakayama, Masaaki Ueda, Tadashi Hatakeyama, Seiji Yoshimoto. Successful management of biliary atresia in an 834 g preterm infant. *Pediatr Int.* 2023;

65(1): e15665.

- 5) Toshihiko Ikuta, Sota Iwatani, Seiji Yoshimoto. Determination and verification of reference intervals of serum immunoglobulin G. *Ann Clin Biochem.* 2023, in press
- 6) Sota Iwatani, Takao Kobayashi, Makiko Yoshida, Seiji Yoshimoto. Early changes in serum interleukin-6 levels in extremely premature newborns. *Cytokine.* 2024, in press

2. 学会発表

- 1) 岩谷壮太, 萩元慎二, 玉置祥子, 芳本誠司. 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126回日本小児科学会学術集会. 2023.4.14-16
- 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における性差: 全国調査結果から. 第59回日本周産期新生児医学会学術集会. 2023.7.9-11
- 3) 萩元慎二, 岩谷壮太, 生田寿彦, 武岡恵美子, 松井紗智子, 玉置祥子, 三村仁美, 芳本誠司. 高アンバウンドビリルビン血症が遷延する超早産児の予測因子. 第21回日本黄疸管理研究会. 2023.10.7
- 4) 松井紗智子, 岩谷壮太, 生田寿彦, 武岡恵美子, 玉置祥子, 三村仁美, 芳本誠司. 早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較. 第21回日本黄疸管理研究会. 2023.10.7
- 5) 奥村彰久, 森岡一朗, 早川昌弘, 日下隆, 國方徹也, 岩谷壮太, 荒井洋, 丸尾良浩, 佐藤義朗. 早産児ビリルビン脳症のリスク因子の症例対照研究. 第67回日本新生児成育医学会学術集会. 2023.11.2-4
- 6) 松井紗智子, 岩谷壮太, 生田寿彦, 武岡恵美子, 玉置祥子, 三村仁美, 芳本誠司. 早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較. 第67回日本新生児成育医学会学術集会. 2023.11.2-4

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 黄疸管理基準変更前後における患者背景の比較

	旧基準群 N=128	新基準群 N=78	P 値
在胎週数(週)	28.2 (22.1 – 31.9)	28.5 (23.3 – 31.7)	0.42
出生体重 (g)	981 (350 – 1,992)	1,093 (504 – 1,890)	0.22
妊娠期間に比して低体重	26 (20.3)	13 (16.7)	0.52
男児(人)	77 (60.2)	52 (66.7)	0.35
多胎(人)	46 (35.9)	22 (28.2)	0.25
帝王切開(人)	89 (69.5)	60 (76.9)	0.25
Apgar スコア 5 分値 5 点未満	18 (14.1)	13 (16.7)	0.61
脳室内出血 1-4 度(人)	16 (12.5)	11 (14.1)	0.74
脳室内出血 3-4 度(人)	4 (3.1)	0 (0.0)	0.11
壊死性腸炎*(人)	2 (1.6)	1 (1.3)	0.87
遅発型敗血症(人)	2 (1.6)	0 (0.0)	0.27

中央値(範囲)もしくは 症例数(%)

*外科的治療を要した症例

表2 黄疸管理基準変更前後における光療法日数およびビリルビン値の比較

	旧基準群 N=128	新基準群 N=78	P 値
光療法日数(日)	8 (0-36)	3 (0-21)	<0.01
交換輸血施行(人)	2 (1.6)	0 (0.0)	0.27
TB・UB 測定(回)	17 (7-43)	16(4-38)	0.54
TB 頂値 (mg/dL)	9.9 (4.6-16.7)	10.1(5.6-15.9)	0.97
UB 頂値 (μ g/dL)	0.59 (0.29-2.12)	0.63 (0.23-1.38)	0.29
UB 0.8 以上(人)	28 (21.9)	12 (15.4)	0.25
UB 1.0 以上(人)	12 (9.4)	4 (5.1)	0.27

中央値(範囲)もしくは 症例数(%)

TB, 総ビリルビン; UB, アンバウンドビリルビン.

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
荒井洋	脳性麻痺	「小児内科」「小児外科」編集委員会	エキスパートが教える小児の薬物治療	東京医学社	東京	2023	527-30
荒井洋	脳性麻痺	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2024	1526
荒井洋	脳性麻痺	日本小児神経学会	小児痙縮・ジストニア診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2024	10-14

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, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S.	Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan.	Brain Dev	46(1)	2-9	2024
Honbe K, Hayakawa M, Morioka I, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S, Okumura A.	Current status of neonatal jaundice management in Japan.	Pediatr Int	65(1)	e15617	2023
Yanase A, Ito T, Kimura S, Kumagai T, Okumura A.	Long-term efficacy of nusinersen and its evaluation in adolescent and adult patients with spinal muscular atrophy types 1 and 2.	Brain Dev	45(2)	110-116	2023

Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A.	A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan.	Brain Dev	45(4)	197-204	2023
Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M.	Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2.	Front Neurosci	17	1085082	2023
Sada J, Hirai J, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A.	Bacteremia Caused by <i>Kalamiella piersonii</i> Found in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy.	Infect Drug Resist	16	2647-2651	2023
Kawahara K, Ota K, Numoto S, Nakamura N, Miyamoto R, Honma H, Morishita Y, Kawanami K, Matsushita N, Kato S, Kaneko K, Okumura A, Iwayama H.	Radial nerve palsy caused by a rapidly growing intramuscular hematoma in an infant with biliary atresia: a case report.	BMC Pediatr	23(1)	247	2023
Numaguchi A, Ishii A, Natsume J, Saitoh S, Aoki Y, Yoshikawa T, Isobe I, Okumura A, Seno H, Takahashi Y.	Medical records as screening tools for child death review in Japan.	Pediatr Int	65(1)	e15692	2023

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.	Pediatr Int	65(1)	e15434	2023
森岡一朗	症例：1歳4か月 女児, 主訴：運動発達遅延.	小児内科	55(1)	5-6	2023
森岡一朗	1か月健診での黄疸管理のすすめ～安心して母乳栄養による子育てを行うために～	With NEO	36(3)	116-118	2023
森岡一朗	【目的・基準値・進め方がわかる 新生児の検査 A to Z】 血清ビリルビン.	With NEO	2023年秋季増刊	230-238	2023
森岡一朗	【数値から見た周産期医療（新生児編）】 新生児黄疸の治療基準	周産期医学	53(9)	1365-1369	2023
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	197-205	2023
Kato M, Arai H, Komatsu K, Tateyama K, Nishikawa T.	The Lower the Physical Function, the Higher the Quality of Life in Japanese Adolescents with Cerebral Palsy.	Physical & occupational therapy in pediatrics	43(6)	713-24	2023
Ushida T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Fuma K, Iitani Y, Imai K, Sato Y, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T	Antenatal corticosteroids and outcomes of small for gestational age infants born at 24-31 gestational weeks: a population-based propensity score matching analysis.	Arch Gynecol Obstet.	308(5)	1463-71	2023

Ueda K, Sato Y, Shimizu S, Suzuki T, Onoda A, Miura R, Go S, Mimatsu H, Kitase Y, Yamashita Y, Irie K, Tsuji M, Mishima K, Mizuno M, Takahashi Y, Dezawa M, Hayakawa M.	Systemic administration of clinical-grade multilineage-differentiating stress-enduring cells ameliorates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats.	Sci Rep.	13(1)	14958	2023
Tsuji M, Tanaka N, Koike H, Sato Y, Shimoyama Y, Itoh A	Various Organ Damages in Rats with Fetal Growth Restriction and Their Slight Attenuation by Bifidobacterium breve Supplementation.	Life (Basel)	13(10)		2023
Tsuji M, Mukai T, Sato Y, Azuma Y, Yamamoto S, Cayetanot F, Bodineau L, Onoda A, Nagamura-Inoue T, Coq JO.	Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cell therapy to prevent the development of neurodevelopmental disorders related to low birth weight.	Sci Rep.	13(1)	3841	2023
Taniguchi A, Nishida K, Suzuki T, Kataoka E, Fujishiro N, Kato E, Yamamoto H, Takemoto K, Ito M, Hayashi S, Sugiyama Y, Maeda T, Takahashi Y, Sato Y.	Total Hydrocortisone Dosage in the Neonatal Period May Be Related to Low Developmental Quotient in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Cohort Study.	Neonatology	Dec 1	1-8	2023
Nakamura N, Ushida T, Onoda A, Ueda K, Miura R, Suzuki T, Katsuki S, Mizutani H, Yoshida K, Tano S, Iitani Y, Imai K, Hayakawa M, Kajiyama H, Sato Y, Kotani T.	Altered offspring neurodevelopment in an L-NAME-induced preeclampsia rat model.	Front Pediatr.	11	1168173	2023

Mimatsu H, Onoda A, Kazama T, Nishijima K, Shimoyama Y, Go S, Ueda K, Takahashi Y, Matsumoto T, Hayakawa M, Sato Y.	Dedifferentiated fat cells administration ameliorates abnormal expressions of fatty acids metabolism-related protein expressions and intestinal tissue damage in experimental necrotizing enterocolitis.	Sci Rep.	13(1)	8266	2023
Fuma K, Kotani T, Ushida T, Imai K, Iitani Y, Nakamura N, Miki R, Katsuki S, Kinoshita F, Sato Y, Hayakawa M, Kajiyama H.	Antenatal corticosteroids-to-delivery interval associates cord blood S100B levels.	J Obstet Gynaecol Res.	49(4)	1129-36	2023
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	60(3)	177- 183	2023
Goto H, Iwatani S, Ikuta T, Yoshimoto S.	Hypoalbuminemia in newborns with gastroschisis	Congenit Anom	63(6)	214-216	2023
Goto H, Iwatani S, Ikuta T, Nakayama K, Ueda M, Hatakeyama T, Yoshimoto S.	Successful management of biliary atresia in an 834 g preterm infant	Pediatr Int	65(1)	e15665	2023
Ikuta T, Iwatani S, Yoshimoto S.	Determination and verification of reference intervals of serum immunoglobulin G	Ann Clin Biochem		45632231225326	2023
Iwatani S, Kobayashi T, Yoshida M, Yoshimoto S.	Early changes in serum interleukin-6 levels in extremely premature newborns	Cytokine	176	156528	2024

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5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学

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5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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	☐
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。

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5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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		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)	☒	☐	☒	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。

令和6年4月4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5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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。

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5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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・病院准教授
- (氏名・フリガナ) 佐藤義朗・サトウヨシアキ

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。

令和 6 年 4 月 4 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 上田 夏生

次の職員の令和5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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	☐
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。

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 竹内 勤

次の職員の令和5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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)	☐	☒	☐		☐
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。

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5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リスク因子に着目した診療指針の改訂と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 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。