別添 3

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

早産児ビリルビン脳症の現状と課題の分析

研究代表者　奥村　彰久　愛知医科大学医学部小児科

研究要旨

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

A．研究目的

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

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

B．研究方法

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

合併症である。

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

1）背景因子

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

2）運動障害

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

3）頭部 MRI 所見（図 1）

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

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

4）ABR 所見（図 2）

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

5）新生児期の検査値と光療法（図 3）

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

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

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

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

D．考察

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

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

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

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

現在まで、早産児 BE 症例の新生児期の臨床情

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

E．結論

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

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1.　論文発表

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

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

2.　学会発表

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

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 頭部MRI所見

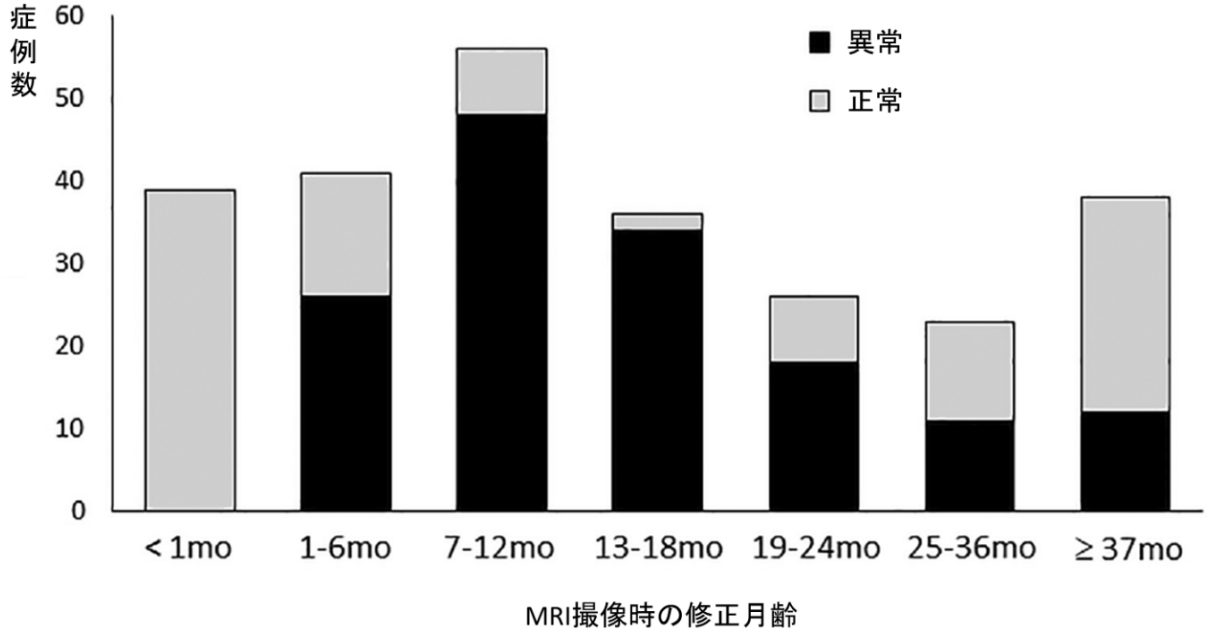

図2. ABR所見

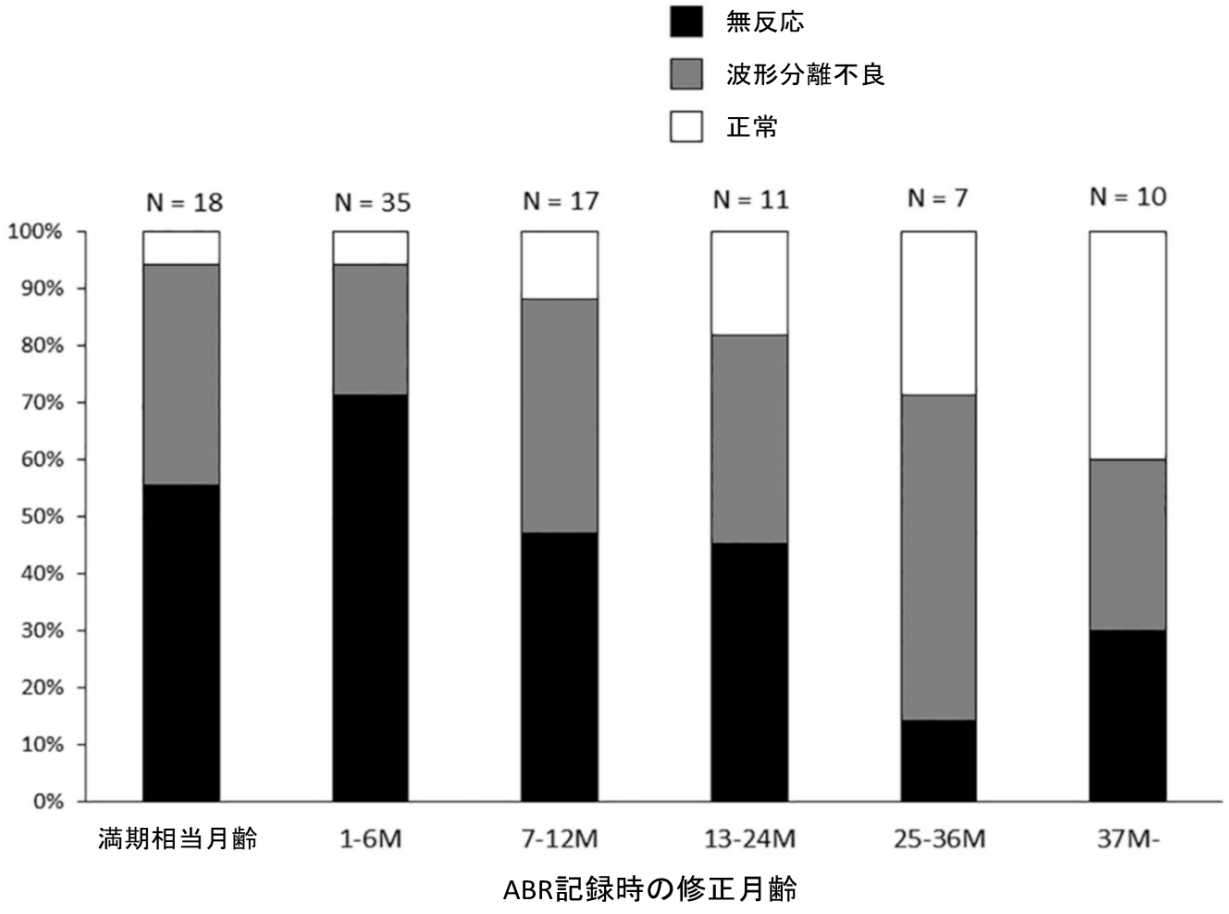
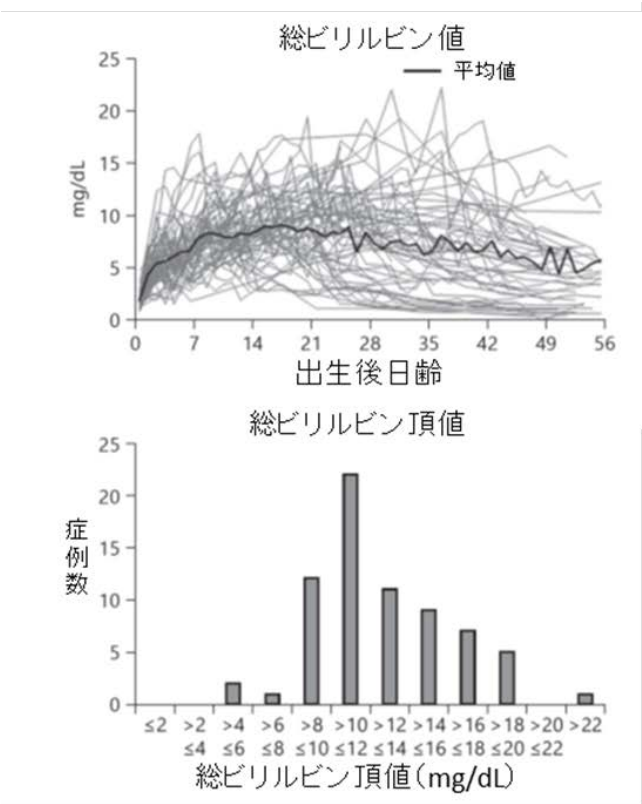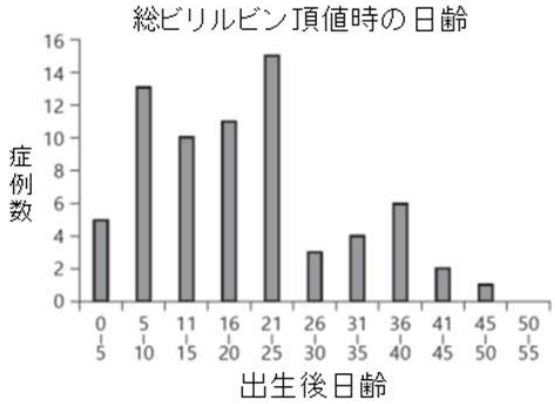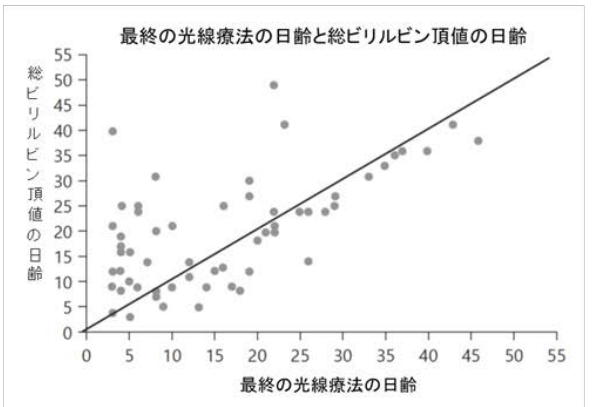
図3. 総ビリルビン値・光療法