

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
研究報告書

早産児ビリルビン脳症の克服のための多角的研究

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）の包括的な診療体制の構築のために、以下のような多角的な研究を施行した。

1) 早産児 BE の実態調査

早産児 BE 症例の大半が超早産児・超低出生体重児で、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。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。

2) 早産児 BE の長期予後および成人例の実態の調査

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。主観的 QOL は一般の脳性麻痺者と比べて早産児 BE 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。

3) 早産児の黄疸に対する検査・治療の実態調査

分光測定と血液ガス分析器による測定は各々半数程度だった。交換輸血開始基準については「中村の基準」を採用している施設が減少した。経皮ビリルビン測定を行う施設は半数程度に増加し、アンバウンドビリルビン測定を採用する施設が増加した。治療基準として「神戸大学の新基準」を用いる施設も増加していた。

4) 早産児 BE の認知度の調査

早産児 BE は、医師に比べて看護師では有意に低く、認知度は十分ではなかった。継続的な医師・看護師への啓発活動が必要と考えられた。

5) 新規黄疸管理法の導入の影響の解明

新規黄疸管理法を用いた黄疸管理調査では、在胎 30 週未満の早産児の 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、ほとんどの症例がアンバウンドビリルビン値のみで治療基準を満たしていた。High モードによる光療法が必要となる場合は、生後 2 週以降も光療法が必要になる割合が高いことを明らかにした。治療対象者は全体としては減少し、特にアンバウンドビリルビン値による適応患者が減ったことが明らかになった。

6) 新生児黄疸の遺伝学的背景の解明

遷延性高ビリルビン血症の症例に Criger-Najjar 症候群および Gilbert 症候群に合致する *UGT1A1* 遺伝子変異を同定した。また、3 つの新規変異アレルを発見した。ヒト化 *UGT1A* マウスを作成し、10%以上のマウスが BE を発症することを確認した。

7) ビリルビン測定法の検証

バナジン酸酸化法では、検体中に存在するビリルビン光立体異性体の一部が直接ビリルビン値として測定されることを確認した。その結果、バナジン酸酸化法では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と推定された。白色 LED 通常光環境下ではビリルビン光構造異性体が増加するため直接ビリルビン値が 1 時間あたり 0.4mg/dL 増加すると推定されたため、検体の遮光の重要性が示された。

8) アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビンに与える影響の検討

薬物動態解析の結果、動脈管開存症に対するアセトアミノフェン投与は最終投与から 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ことが判明した。

9) 超早産児における高アンバウンドビリルビン血症の調査

超早産児の 34%に日齢 28 以降もアンバウンドビリルビン値のみを適応理由として光療法が施行された。一部の症例では、日齢 28 以降にアンバウンドビリルビン値として 0.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上を呈した。超早産児では生後 28 日以降も高アンバウンドビリルビン血症を念頭において黄疸管理が必要であることが示唆された。

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。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

森岡 一朗 日本大学・医学部・教授
荒井 洋 社会医療法人大道会ボバース記念病院・診療部小児神経科・院長
早川 昌弘 名古屋大学・医学部附属病院・病院教授
丸尾 良浩 滋賀医科大学・医学部・教授
日下 隆 香川大学・医学部・教授
國方 徹也 埼玉医科大学・医学部・教授
岩谷 壮太 兵庫県立こども病院・新生児内科・医長

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、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。

本研究の最終目標は、早産児 BE の実態・成人期にわたる長期予後・黄疸管理の実態を明らかにして現行の診療指針を改訂する基盤を作成するとともに、小児・成人を一体的に研究・診療できる体制を構築することである。この目標の達成を目指すためには、まず成人症例を含めた早産児 BE の実態の解明が重要である。この目的を達成するために、「1) 早産児 BE の実態調査」および「2) 早産児 BE の長期予後および成人例の実態の調査」を行った。早産児 BE の発症予防には、新生児期の黄疸の管理を適切に行うことが重要である。現在、NICU における黄疸の管理は施設が各々の方針で行っていることが推測され、その実態は不明である。早産児の黄疸管理の適正化のための足掛かりとして、「3) 早産児の黄疸に対する検査・治療の実態調査」を行い現状の把握を試みた。早産児 BE は未診断例が多く存在すると推定されるが、その大きな原因として早産児 BE が十分に認知されていないことが想定される。研究班では、「4) 早産児 BE の認知

度の調査」を行い、早産児 BE の疾患啓発の基礎資料とすることを目指した。我々が 2020 年に公表した「早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) 診療の手引き」では、アンバウンドビリルビンに着目した新規黄疸管理法を提唱した。現時点では新規黄疸管理法の有用性は確立していない。研究班では「5) 新規黄疸管理法の導入の影響の解明」のために新規黄疸管理法が早産児の黄疸管理に与えた影響を検討した。現時点では早産児 BE の危険因子は明らかになっていない。研究班では以前から早産児 BE の発症には何らかの遺伝学的因子が関与していると推定している。「6) 新生児黄疸の遺伝学的背景の解明」を行い、早産児 BE の危険因子の解明を試みた。また、新規黄疸管理法を適切に適用するには正確なビリルビン測定が必須である。研究班では「7) ビリルビン測定法の検証」を行い、より適切なビリルビン測定法の解明を目指した。早産児 BE はアンバウンドビリルビンの神経毒性が関与しているため、臨床の現場におけるアンバウンドビリルビンの知見の築盛が重要である。研究班では「8) アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビンに与える影響の検討」および「9) 超早産児における高アンバウンドビリルビン血症の調査」を行い、早産児におけるアンバウンドビリルビン値の実態の解明を試みた。

B. 研究方法

1) 早産児 BE の実態調査

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。

2) 早産児 BE の長期予後および成人例の実態の調査

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

成人例の実態調査については、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 BE 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、髄腔内バ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。

主観的 QOL は患者会「えっぼの会」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。

3) 早産児の黄疸に対する検査・治療の実態調査

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。

4) 早産児 BE の認知度の調査

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

5) 新規黄疸管理法の導入の影響の解明

1. 日本大学医学部附属板橋病院における調査

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、出生日より日齢 6 まで TB、UB を連日測定し、日齢 7 以降で頂値を超えた後は 1 週間に 1 回 TB、UB を測定した。

2. 埼玉医科大学病院における調査

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数なく、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。

令和 3 年度の研究では、2016 年と 2020 年の各 3 か月間のデータで検討した。令和 4 年度では 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。

6) 新生児黄疸の遺伝学的背景の解明

重症の新生児黄疸例に対し、UGT1A1 変異の検討を行い、UGT1A1 変異が新生児の高ビリルビン血症に与える影響を検討した。ヒト化 UGT1A マウスは生後より人と同じく新生児高ビリルビン血症をきたし、約 10% が BE（核黄疸）をきたす。高ビリルビン血症はヒトと同じように生後 14 日ほどで消失する。BE 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、BE の発生メカニズムを検討した。また、母

乳や人工乳など、新生児期の高ビリルビン血症に影響を及ぼす要因を加え、BEを予防するための研究モデルの作成を試みた。

7) ビリルビン測定法の検証

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

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

また残余血を用いて以下の2つの検討を行った。

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。

2. ビリ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[Δ 直接ビリルビン値-0.19 \times Δ 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。

8) アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビンに与える影響の検討

18トリソミーの女児の動脈管閉存症(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 μ 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。

9) 超早産児における高アンバウンドビリルビン血症の調査

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。

表1 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

修正週数	22-25週	26-27週	28-29週	30-31週	32-34週	35週以降
TB値の治療基準	8/10/13	10/12/15	12/14/18	14/16/20	16/19/22	18/22/25
UB値の治療基準	0.4/0.6/0.8	0.4/0.6/0.8	0.5/0.7/0.9	0.6/0.8/1.0	0.7/0.9/1.2	0.8/1.0/1.5

TB: 総ビリルビン(mg/dL)

UB: アンバウンドビリルビン(μ g/dL)

TBおよびUBの値はLowモード光療法/Highモード光療法/交換輸血の適応基準値

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。

さらに、遷延光療法群に該当する症例の特徴および危険因子を解析するため、遷延光療法群と非遷延光療法群における新生児期までの背景因子(在胎週数、出生体重、性別、分娩方法、Apgarスコア、Small for gestational age、妊娠高血圧症、出生前ステロイド、前期破水、組織学的絨毛膜羊膜炎、光療法日数、濃厚赤血球輸血、一酸化窒素吸入療法、動脈管閉鎖術、脳室内出血、壊死性腸炎もしくは特発性消化管穿孔)、くわえて新生児期における薬剤使用(抗菌薬、動脈管閉存症治療薬、脂肪製剤、ヒドロコルチゾン、フェノバルビタール)と経腸栄養(100 mL/kg到達日齢、完全母乳栄養)について比較検討した。

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)

本研究については、愛知医科大学病院および分担研究者の所属施設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。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。

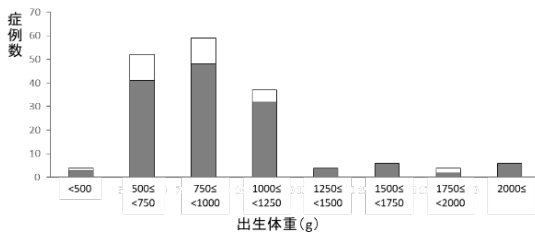
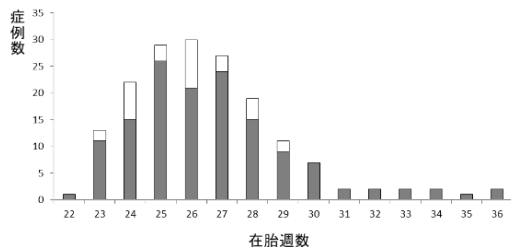
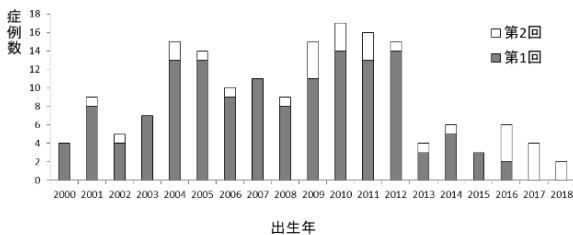
C. 研究結果

1) 早産児 BE の実態調査

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。

	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

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。

	全体	第1回調査	第2回調査	
頸定あり	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	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	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	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

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。

	全体	第1回調査	第2回調査	
聴覚障害あり	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	
文章	59 (35%)	46 (33%)	13 (43%)	NS
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	
慣れない人とも問題なし	26 (15%)	18 (13%)	8 (27%)	NS
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

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。

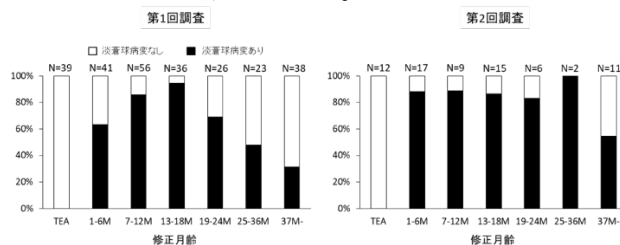
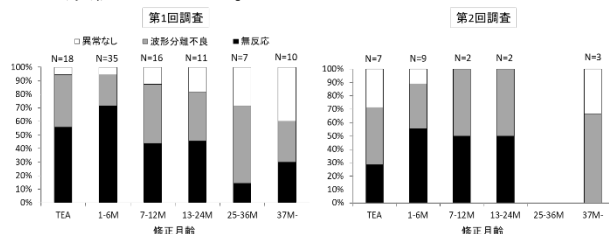


図3にABR所見を示す。ABR異常は第1回調査と同様に、概ね全ての年齢で高率であった。また、異常所見の内訳も第1回調査と第2回調査は類似していた。



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。

	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
晚期循環不全	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

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0.78μg/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。

	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

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。

	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

2) 早産児 BE の長期予後および成人例の実態の調査

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

成人例の実態調査では、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。髄腔内バ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%が髄腔内バクロフェン注入療法を受けていると推計された。

主観的QOLについては、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。

3) 早産児の黄疸に対する検査・治療の実態調査

前回の全国調査では全国330施設に調査票を送付し173施設から回答を得た(回答率52.4%)が、今回の全国調査では全国275施設に調査票を送付し155施設から回答を得た(回答率56.4%)。黄疸の検査について前回の調査と今回の調査で大きく変化はなく、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半数程度、また8割の施設が中央検査室での測定をしていた。半数弱の施設がNICU・GCU入院児及び正常新生児で経皮ビリルビンによる簡易測定を活用しており、NICUで経皮ビリルビン値を測定している施設は増加していた。アンバウンドビリルビンを測定している施設は半数程度で前回の調査からはやや増加した。採用している光療法の開始基準は「村田・井村の基準」と「中村の基準」が減少し、「神戸大学の新基準」が増加した。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」施設が前回と同様に最も多かった。光療法の光源は9割以上の施設がLEDを使用しており、蛍光管を使用している施設が減少した。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。

4) 早産児BEの認知度の調査

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

5) 新規黄疸管理法の導入の影響の解明

1. 日本大学医学部附属板橋病院における調査

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. 埼玉医科大学病院における調査

令和3年度の検討では、UB基準が適応で光療法となる割合は、2016年の66.2%から2020年の26.5%に激減した。令和4年度の検討では、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。

6) 新生児黄疸の遺伝学的背景の解明

13例の新生児期の重症かつ遷延性高ビリルビン血症のUGT1A1解析を行った。13例中4例がCriger-Najjar症候群2型、7例症Gilbert症候群に合致する遺伝子変異を同定した。Criger-Najjar症候群1型に合致する変異は発見されなかった。この解析のなかで、p.P342S、p.[G71R:R403H]、frame shift変異の3つの新規変異アレルを発見した。

ヒトUGT1Aマウスの検討ではBEモデルの作成を確認した。予想された10%以上のマウスがBEを発症するため、生育環境や飼料の検討を行い、安定してBEモデルの作成が行えるようにしていく必要がある。

7) ビリルビン測定法の検証

光照射後はビリルビン光異性体及びDB値は有意に上昇しており、その範囲は照射条件を満たしていることが確認できた。DB変化量(Y軸)とBCI変化量(X軸)は $Y=0.187X-0.006$ ($R^2=0.76$, $p<0.01$)の正の相関があった。

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では、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。

ビリ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では、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。

8) アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビンに与える影響の検討

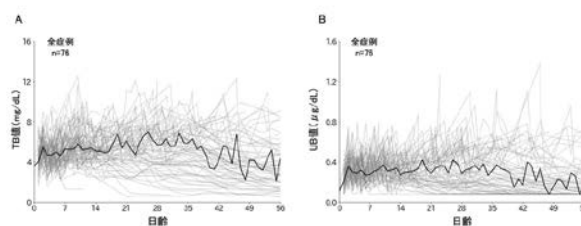
在胎38週、体重1,864gで出生した18トリソミーの女児。両大血管右室起始症、心室中隔欠損症およびPDAを認めた。日齢2にPDAの直径は4mmで、症候化した。両親の同意を得て、侵襲性の低いアセトアミノフェン療法を選択した。アセトアミノフェンは、15mg/kg/回で1日4回、3日間投与した。アセトアミノフェン投与前のUB/TB比は0.41で、日齢3のアセトアミノフェン血中濃度が10μg/mLの時に、UB/TB

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48μg/mLおよび54μg/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20μg/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(2.0μg/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。

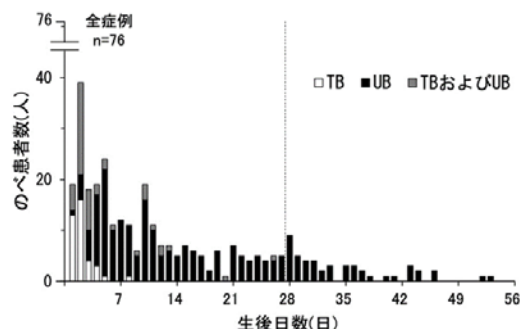
9) 超早産児における高アンバウンドビリルビン血症の調査

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7.0mg/dLを最大値としたのちに日齢56には4.3mg/dLまで低下、UB値は日齢26の0.42μg/dLを最大値としたのちに日齢56には0.14μg/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

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。

表 2 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

適応基準	合計症例数	5 週目	6 週目	7 週目	8 週目
UB 交換輸血基準	1	0	0	1	0
High 基準	8*	7	2	1	1
Low 基準	17†	13	9	3	1
合計	26	20/26 (77)	11/26 (42)	5/26 (19)	2/26 (8)

症例数(%)

TB: 総ビリルビン(mg/dL)

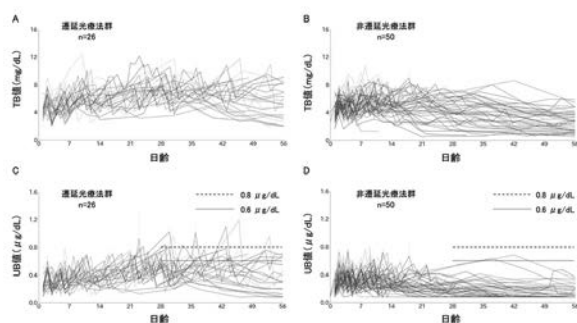
UB: アンバンドビリルビン(μ g/dL)

各週内に複数回の光療法を施行した場合には交換輸血基準、High 基準、Low 基準の順で最高位の基準を記載

*うち 4 例は複数週にわたり Low モードもしくは High モードの光療法を施行

†うち 6 例は複数週にわたり Low モードの光療法を施行

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 μ 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 μ g/dL 以上を呈していた。



遷延光療法群、すなわち高 UB 血症が遷延する症例の特徴および危険因子を明らかにするため、遷延光療法群 (n=26) および非遷延光療法群 (n=50) について、新生児期までの背景因子、新生児期における薬剤使用と経腸栄養の比較検討を行った。全症例の在胎週数は 25.5 週 (22.4-27.8 週)、出生体重は 691 g (414-1,226 g) であった。周産期因子について、2 群間での有意差はみられなかった。新生児期の黄疸関連因子では、遷延光療法群で非遷延光療法群より日齢 0-13 における TB と UB の最大値、日齢 14-27 に

おける TB と UB の最大値が有意に高く、日齢 14-27 の光療法日数が有意に多かった (2 (0-8) vs. 0 (0-3) 日、 $p<0.001$)。なお、経過中の濃厚赤血球輸血量には 2 群間に有意差はみられなかった。新生児期の合併症についても、2 群間に有意差は認められなかった。次いで、潜在危険因子として、2 群間における新生児期における薬剤使用と経腸栄養の比較を行った (表 3)。薬剤使用について、遷延光療法群では非遷延光療法群よりも、日齢 14-27 におけるヒドロコルチゾン使用頻度 (23 vs. 56%, $p=0.007$) が有意に低かった。一方、経腸栄養の 100 mL/kg 到達日齢や完全母乳栄養の頻度には、2 群間での有意差はみられなかった。

表 3 新生児期における薬剤使用と経腸栄養の比較

	全体 n=76	遷延光療法群 n=26	非遷延光療法群 n=50	p 値
抗菌薬				
日齢 0-13	76 (100)	26 (100)	50 (100)	-
日齢 14-27	43 (57)	14 (54)	29 (58)	0.809
動脈管開存症治療薬				
日齢 0-13	58 (76)	21 (81)	37 (74)	0.581
日齢 14-27	10 (13)	3 (12)	7 (14)	1.000
脂肪製剤				
日齢 0-13	66 (87)	24 (92)	42 (84)	0.479
日齢 14-27	24 (32)	6 (23)	18 (36)	0.305
ヒドロコルチゾン				
日齢 0-13	38 (50)	9 (35)	29 (58)	0.089
日齢 14-27	34 (45)	6 (23)	28 (56)	0.007
フェニバルビタール				
日齢 0-13	71 (93)	23 (89)	48 (96)	0.331
日齢 14-27	18 (24)	3 (12)	15 (30)	0.092
経腸栄養確立*				
日齢 7 以内	5 (7)	1 (4)	4 (8)	0.655
日齢 14 以内	48 (63)	19 (73)	29 (58)	0.221
日齢 21 以内	69 (91)	26 (100)	43 (86)	0.088
完全母乳栄養				
日齢 0-13	58 (76)	22 (85)	36 (72)	0.387
日齢 14-27	60 (79)	20 (77)	40 (80)	0.773

症例数(%)

*100 mL/kg/day に到達した日齢

D. 考察

1) 早産児 BE の実態調査

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。

2) 早産児 BE の長期予後および成人例の実態の調査

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

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 BE 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。

3) 早産児の黄疸に対する検査・治療の実態調査

前回と同様に今回の全国調査でも殆どの回答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であり、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。前回と比べて NICU で経皮ビリルビン測定を行う施設は増加していたが、それでも半数程度であった。経皮ビリルビン測定は血清ビリルビン測定に比べて正確性に劣るものの低侵襲であり、ま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、今後も活用

が増加すると思われる。

アンバウンドビリルビン測定を採用している施設は2度の全国調査の間にやや増加したが半数程度である。アンバウンドビリルビン測定の必要性は周知されており、BE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については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、今後さらなる調査が望まれる。

4) 早産児 BE の認知度の調査

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

5) 新規黄疸管理法の導入の影響の解明

1. 日本大学医学部附属板橋病院における調査
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。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。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. 埼玉医科大学病院における調査

早産児、特に在胎28週未満の超早産児のBE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。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。これは大きな進歩である。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BE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BE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BEという困難な問題に直面していかなければならないのが現状であろう。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UB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UB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。

6) 新生児黄疸の遺伝学的背景の解明

新生児期に重症黄疸をきたす例にはUGT1A1の変異が存在することが明らかになった。早産児においては軽度の高ビリルビン血症でもBEの発症リスクとなる可能性があるため、高ビリルビン血症の管理上UGT1A1の遺伝子型を把握することは有用となる可能性が考えられた。ま

た、本研究で発見された *UGT1A1* の新規変異が実際に酵素の活性を低下させ高ビリルビン血症の発症に関わるかどうか発現実験で確認することが今後必要であると考えられた。

BE モデルが作成でき、ヒト化 *UGT1A* マウスにおいて BE の発症を低減させる因子を検討することが可能になった。

7) ビリルビン測定法の検証

DB 値は光照射後に有意に増加した。抱合型ビリルビンは新生児血清中にも含まれるが光照射では変化しない。またビリルビン以外の物質で測定に使用する 450nm の吸光度を示すものがなく、光照射による有意な変化するものはない。よって光照射による DB 値の変化は検体中の BCI 濃度が上昇したことに起因すると判断できる。

光照射前後の DB 変化量と BCI 変化量を線形回帰分析した結果、傾き 0.187 の正の相関があることがわかった。つまり検体中に存在するビリルビン光立体異性体濃度 $\times 0.19\text{mg/dL}$ が直接ビリルビン値として測定されることが示された。

通常の光環境下では血中に 10-20% 程度の BCI が存在する。例えば総ビリルビン濃度が 20mg/dL の高非抱合型ビリルビン血症の新生児の場合、DB 値は、BCI により $0.4\text{-}0.8\text{mg/dL}$ 程度増加していると考えられる。DB 値に対する BSI も正の相関がみられたが、BSI 濃度の上昇は UCB に対して 0.1% に留まり、またその分子吸光係数も考慮すると BSI に対する DB 値への影響は 0.01mg/dL よりも小さいと考えられるため臨床現場では影響を与えないと考えられる。

また白色 LED 光環境下では、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。

8) アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビンに与える影響の検討

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²⁾。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³⁾。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。

9) 超早産児における高アンバウンドビリルビン血症の調査

早産児 BE を予防するためには、生後 2 週目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 BE の発症予測因子の解析によるカットオフ値である $0.8\ \mu\text{g/dL}$ (出生体重 $1,500\text{g}$ 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 BE 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 基準を超えてはならず、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 BE の予防のために必要であると考えられた。

本研究では、日齢 28 以降にも光療法を要する症例、すなわち高 UB 血症が遷延する症例の特徴および危険因子についても解析した。結果、周産期因子や新生児期までの合併症には明らかな特徴は見出せなかったが、日齢 14-27 における TB と UB の最大値、および光療法日数が遷延光療法群で有意に高かった。一方、新生児期における薬剤使用については、ビリルビン・アルブミン結合に競合することで知られる抗菌薬、動脈管開存症治療薬、脂肪製剤の使用頻度に差はみられなかったものの、遷延光療法群で日齢 14-27 におけるヒドロコルチゾンの使用頻度が有意

に少なかった。また、統計学的に有意でなかったものの、遷延光療法群ではヒドロコルチゾンと同様に日齢 14-27 におけるフェノバルビタールの使用頻度が低かった。ヒドロコルチゾンを含めたステロイド製剤は早産児における難治性低血圧、慢性肺疾患の進行、副腎不全などの病態において使用される。これまでステロイド製剤のヒト新生児におけるビリルビン低下効果は明らかでないものの、ラットやヒト肝細胞を用いた *In vitro* 実験においては UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) の活性を誘導し、グルクロン酸抱合を促進することが知られている。また、フェノバルビタールは、鎮静や抗けいれんを目的に新生児に使用される薬剤であるが、特に超早産児では鎮静だけでなく頭蓋内出血の予防を目的に使用されることも多い。これまで、フェノバルビタールはラットやヒトにおいてグルクロン酸抱合を促進することが知られており、ヒト早産児におけるビリルビン低下効果についても複数の報告がなされている。本研究における非遷延光療法群では、ヒドロコルチゾンやフェノバルビタールの使用頻度が相対的に高かった結果、グルクロン酸抱合の亢進からビリルビン排泄が促進され、結果として高 TB および UB 血症が遷延しなかった可能性が考えられる。本研究では未解析であるが、日本人における遷延黄疸の原因遺伝子とされる UGT の分子種の 1 つである UGT1A1 の遺伝子多型、さらには酵素活性測定を組み合わせることで、遷延する黄疸の機序解明が進むことが期待される。

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。前者について、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。後者について、薬剤使用頻度だけでなく薬剤総用量、さらには母乳栄養率や経腸栄養確立日数は施設間による相違が大きいと思われる。くわえて今回の症例数では危険因子の解析には十分でない可能性があり、今後は多施設かつ多数例での検証が必要と考えられる。

E. 結論

研究班の多角的な研究の結果、成人に達した症例を含む早産児 BE の実態が明らかになり、新生児期から成人期にわたる課題が徐々に明らか

になってきた。早産児 BE を克服するには、新規黄疸管理法の普及が必要であるが、現状では十分に広く適用されているとは言えないことが明らかになった。研究班の調査で新規黄疸管理法の安全性や利便性が確認されつつあり、その結果を公表することが新規黄疸管理法の普及を促すことが期待される。早産児 BE の危険因子の解明は早産児 BE の効率的な発症予防に有用であると推定される。遺伝学的因子の解明は、今後の早産児 BE の発症予防の有力な手掛かりとなることが期待される。UB 値の測定が新規黄疸管理法の適切な運用に必要であるが、その測定には様々な問題点が存在する。このような問題点を解決することが、新規黄疸管理法の普及に必要である。研究班の研究成果をさらに発展させることで早産児 BE の発症予防に繋げるとともに、既存症例の包括的な診療体制の構築を目指したい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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: e15434, 2023.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, Kusaka T. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Front Pediatr* 10: 1002408, 2023.
- 5) 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* doi: 10.1038/s41390-022-02418-9, 2023 in press
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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* 10:971432, 2022.
- 12) 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.
- 13) 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) doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210617, 2022
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 長野伸彦、森岡一朗. 黄疸の見方. *周産期医学* 52 (10): 1465-1469, 2022.
- 17) 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
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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: 174-179, 2022.
- 22) 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.
- 23) Mennillo E, Yang X, Weber AA, Maruo Y, Verreault M, Barbier O, Chen S, Tukey RH. Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model. *Drug Metab Dispos* 50(1): 33-42, 2022.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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
- 31) 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.
- 32) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. *Pediatr Int* 63(1): 102-103, 2021.
- 33) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Early Hum Dev* 154: 105319, 2021.
- 34) Okumura A, Kitai Y, Arai H. Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Pediatr Neonatol* 62(5): 567-568, 2021.
- 35) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. *Neonatology* 118(3): 301-309, 2021.
- 36) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. *Pediatr Neurol* 121: 56-58, 2021.
- 37) Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. *Neurology* 96(16): e2070-e2077, 2021.
- 38) Miyamoto R, Sada J, Ota K, Kaneko K, Kusano H, Azuma Y, Okumura A. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency with no hepatic steatosis: a case report. *BMC Pediatr* 21(1): 237, 2021.
- 39) Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J. Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms. *Epilepsy Behav* 121: 108075, 2021.
- 40) Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M, Takeshita S, Ueda H, Kondo T, Ohashi W, Okumura A, Yamada Y. Acetaminophen elevates unbound bilirubin levels by the glucose oxidase-peroxidase method. *Pediatr Int* 63(9): 1069-1074, 2021.
- 41) Maeda T, Kidokoro H, Tachibana T, Shiraki A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Sato Y, Kato T, Natsume J, Okumura A, Hayakawa M. Trajectory of the incidence of brushes on preterm electroencephalogram and its association with neurodevelopment in extremely low birth weight infants. *Brain Dev* 43(10): 979-987, 2021.
- 42) Kishi I, Nagano N, Katayama D, Imaizumi T, Akimoto T, Fuwa K, Aoki R, Hijikata M, Kayama K, Kato R, Okahashi A, Morioka I. Successful treatment of hyperbilirubinemia by monitoring serum unbound bilirubin in an extremely preterm infant with bacterial infection. *Clin Lab* 67 (1): 183-186, 2021.
- 43) Morioka I, Nakamura H. Treatment criteria for infants with hyperbilirubinemia in Japan. *Semin Perinatol* 45 (1): 151352, 2021.
- 44) 森岡一朗. 【新生児の“びじゅある”モニタリング】 経皮黄疸計. *With NEO* 34(1): 64-69, 2021.
- 45) 森岡一朗. 【新生児医療におけるME機器-正しい使い方とトラブルシューティング】 光治療器. *周産期医学* 51 (10): 1504-1507, 2021.
- 46) 三浦良介、早川昌弘. NICU 入院中の合併症と予防戦略 合併症の対応と予防戦略 脳室内出血・脳室周囲白質軟化症. *周産期医学* 51 (8): 1136-1139, 2021.
- 47) 落合加奈代、早川昌弘. 頭蓋内病変の超音波診断. *周産期医学* 51 増刊: 1030-1034, 2021.
- 48) Nakamura N, Ushida T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Moriyama Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Kikkawa F, Kotani T. Mortality and neurological outcomes in extremely and very preterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. *Sci Rep* 11: 1729, 2021.
- 49) Ushida T, Moriyama Y, Nakatochi M, Kobayashi Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Nakamura N, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T. Antenatal prediction models for short- and medium-term outcomes in preterm infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 10.1111/aogs.14136, 2021.
- 50) Obata S, Ichiyama Y, Matsumoto R, Kakinoki M, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Effect of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity on weight gain. *PLoS One* 16: e0261095, 2021.
- 51) Morimune T, Tano A, Tanaka Y, Yukiue H, Yamamoto T, Tooyama I, Maruo Y, Nishimura M, Mori M. Gm14230 controls Tbc1d24 cytoophidia and neuronal cellular juvenescence. *PLoS One* 16: e0248517, 2021.
- 52) Mitsuie T, Nakamura S, Htun Y, Nakao Y, Arioka M, Koyano K, Morimoto A, Wakabayashi T, Kuroda Y, Kusaka T. Cerebral blood volume increment after resuscitation measured by near-infrared time-resolved spectroscopy can estimate degree of hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *Sci Rep* 11(1): 13096, 2021.
- 53) Kawamoto S, Koyano K, Ozaki M, Arai T, Iwase T, Okada H, Itoh S, Murao K, Kusaka T. Effects of bilirubin configurational photoisomers on the measurement of direct bilirubin by the vanadate oxidation method. *Clin Biochem* 58(4): 311-317,

- 2021.
- 54) Morimoto A, Nakamura S, Sugino K, Fuke N, Arioka M, Nakao Y, Mizuo A, Matsubara M, Noguchi Y, Nishihoka K, Yokota T, Kato I, Konishi I, Kondo S, Kunikata J, Iwase T, Kusaka T. Cerebral hemodynamics during neonatal transition according to mode of delivery. *Sci Rep* 11: 19380, 2021.
- 55) Fuke N, Nishisho S, Tanaka A, Shimono R, Kusaka T. Peritoneovenous shunt as a palliative option in generalized lymphatic anomaly. *Pediatr Int* 63(12): 1532-1354, 2021.
- 56) 國方徹也. GBS 感染症. *周産期医学* 51: 650-652, 2021.

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.
- 5) 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、郡山、2022.4.15-17.
- 6) 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、横浜、2022.7.10-12.
- 7) 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、横浜、2022.7.10-12.
- 8) 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、横浜、2022.7.10-12.
- 9) 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. 横浜、2022.7.10-12.
- 10) 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、高松、2022.06.11-12.
- 11) 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、東京、2022.10.1.
- 12) 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、郡山、2022.4.15-17.
- 13) 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、東京、2022.10.1.
- 14) 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、横浜、2022.11.24-26.
- 15) 本多正和、堀田奈緒美、櫻井隼人、笥紘子、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、2022.7.10-12.
- 16) 岩谷壮太、黒川大輔、森岡一朗. 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.
- 17) 萩元慎二、岩谷壮太、泉絢子、片岡大、大山正平、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. 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、2022.7.10-12.
- 18) 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66回日本新生児成育医学会学術集会、横浜、2022.11.26.
- 19) 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.
- 20) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG? The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
- 21) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) 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、福岡、2021.5.28.
- 25) 北井征宏. 早産児ビリルビン脳症によるアトピー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. 東京、2021.10.2
- 26) 奥村彰久、森岡一朗、荒井洋、早川昌弘、日下隆、國方徹也. 早産児ビリルビン脳症患者の新生児期の検査値. 第 65 回日本新生児成育医学会学術集会、WEB 開催、2021.5.7-9.
- 27) 杉山裕一朗、伊藤美春、齊藤明子、城所博之、佐藤義朗、早川昌弘. 30 週未満出生の早産児 aEEG 成熟遅延は 3 歳運動発達予後と関連する. 第 65 回日本新生児成育医学会学術集会. WEB 開催、2021.5.7-9.
- 28) 青山藍子、城所博之、牛田貴文、橋本佑樹、鈴木紗記子、上田一仁、谷口顕信、棚橋義浩、三浦良介、伊藤美春、齊藤明子、村松友佳子、小谷友美、早川昌弘、佐藤義朗. 早産児の予定日前後での小脳体積と修正 18 ヶ月時における発達指数との関連. 第 57 回日本周産期・新生児医学会学術集会、宮崎、2021.7.11-13.
- 29) 日下隆. 早産児におけるビリルビン代謝の評価. 第 63 回日本小児神経学会学術集会、福岡、2021.5.27.
- 30) 有岡誠. 毛細管で採取した検体の環境光曝露による UB 測定値への影響. 第 19 回日本新生児黄疸管理研究会、東京、2021.10.2
- 31) 日下隆. 新生児期の酸素とビリルビン代謝の特異性とその障害による病態. 先端光学研究会発表会、2022.01.
- 32) 岡田仁、小谷野耕佑、伊藤進、有岡誠、福家典子、若林誉幸、小西行彦、西庄佐恵、岩瀬孝志、日下隆. ビリルビン光立体異性体の直接ビリルビン測定値（ビリルビンオキシダーゼ法）への影響. 第 124 回日本小児科学会学術集会、京都、2021.4.16-18.
- 33) 小谷野耕佑、有岡誠、中尾泰浩、森本絢、中村信嗣、安田真之、岡田仁、伊藤進、日下隆. 白色 LED 光環境下における血清分離後検体中ビリルビン光構造異性体（BSI）の蓄積. 第 124 回日本小児科学会学術集会、京都、2021.4.16-18.
- 34) 岡田仁、福家典子、若林誉幸、近藤健夫、小谷野耕佑、安田真之、小西行彦、岩瀬孝志、伊藤進、日下隆. 青色光によるビリルビン光化学反応の動物種差. 第 65 回日本新生児生育医学会・学術集会、WEB 開催、2021.5.7-9.
- 35) 岩谷壮太. UnaG を用いた新たなアンバウンドビリルビン測定法の開発. 第 124 回日本小児科学会学術集会、京都、2021.4.16.
- 36) 岩谷壮太. 早産児のための新しい黄疸管理基準. 第 65 回日本新生児成育医学会学術集会、WEB 開催、2021.5.8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし