

全国調査から見た早産児ビリルビン脳症の臨床像

研究代表者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科

研究要旨

我々は、早産児ビリルビン脳症（BE）の実態を明らかにするために、2021年に第2回の全国調査を施行し、その結果を第1回全国調査と比較検討した。第2回全国調査では新たに30例の早産児BE症例の情報を収集した。第1回全国調査と第2回全国調査の結果は類似しており、第1回全国調査の結果が裏付けられた。周産期情報では、早産児BE症例の大半が超早産児・超低出生体重児であったが、それ以外のリスク因子は同定できなかった。神経症状では、粗大運動の障害が重篤であるのに比較して、コミュニケーション能力や食事摂取能力は比較的保たれていることが確認された。また、筋緊張の亢進が大半の症例で認められた。頭部MRI所見では、修正7～18か月では両側淡蒼球のT2強調像における異常高信号を高率に認めるが、年長児ではT2強調像で両側淡蒼球の後端に局限する異常高信号に着目することで病変の検出率が改善することが示唆された。ABR所見では、どの年齢でも異常を認める割合が高く、頭部MRIで異常を検出しにくい年齢でも診断に有用である可能性がある。新生児期の検査データでは、総ビリルビン値の頂値は出生後2～3週にみられることが多く、早産児BEの症例では高ビリルビン血症が長く持続していた。光療法の施行期間は相対的に短く、約半数の症例で総ビリルビン値が頂値に達する前に光療法が終了されていた。これらの知見は、早産児BEの新規発症を減少させる方策と既存の症例の適切なサポートを検討する上で重要な基礎情報となる。

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

の検査データ・新生児期合併症である。頭部MRI 所見については、新生児期に撮像された画像ではT1 強調画に、それ以降に撮像された画像についてはT2 強調画において特に淡蒼球病変について検討を行った。MRI 所見については、検査施行時期を新生児期・修正1～6 か月・修正7～12 か月・修正13～18 か月・修正19～24 か月・修正25～36 か月・修正37 か月以降に分けて評価した。ABR 所見では、所見を異常なし・波形分離不良・無反応に分けた。ABR 所見については、検査施行時期を新生児期・修正1～6 か月・修正7～12 か月・修正13～24 か月・修正25～36 か月・修正37 か月以降に分けて評価した。新生児期の検査データについては、総ビリルビン・ビリルビン/アルブミン比 (B/A 比) に着目するとともに、それぞれの頂値とその記録時期について検討した。また、光療法の施行時期と検査値の頂値記録時期との関係についても検討した。

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

1) 周産期情報

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

2) 神経症状

運動障害では、頸定なし 37%、坐位保持不可 73%、床上移動不可 66%、車椅子で日常移動 73%と、粗大運動の障害が重篤な症例が大半を占めていた (表 2)。合目的な手の使用は 57%の症例で可能であった。過緊張は 90%と高率であった。言語コミュニケーションでは、聴覚障害ありは 14%で低率であり、文章あるいは二語文で会話できる症例が合わせて 50%であった (表 3)。コミュニケーションが不可能であるのは 13%と低率であった。代替コミュニケーション法がある症例は 7%のみであった。食事摂取は、普通食またはきざみ食が 60%で嚥下機能は保たれている症例が過半数を占めた (表 4)。一方が、摂取方法は全て介助が 80%で、自力での食事は困難な例が大半であった。食事にかかる時間の情報が得られた症例は限られていたが、ほとんどの症例で 20 分以上を食事に要していた。誤嚥性肺炎は 33%で認めていた。

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

3) 頭部 MRI および ABR 所見

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

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

4) 新生児期の臨床像

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

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

たのは29%であった。ビリルビン/アルブミン比は2回以上の測定データを得た症例について検討した。ビリルビン/アルブミン比の頂値は4.27であった。アンバウンドビリルビンは2回以上測定されていた症例が少数にとどまった。第2回調査では頂値の中央値は0.78 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。これらの検査値は、第1回調査と第2回調査との間で有意差を認めなかった。

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

D. 考察

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

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

周産期情報では、2回の調査を通じて在胎週数28週未満、出生体重1000g未満の超早産および超低出生体重児が大半を占めていた。一方、新生児期の合併症が高率ではないことは注目に値する。すなわち、新生児期の合併症からは早産児BEのリスクを推定することが困難であり、その予防を遍く行うことが必要なことが示唆される。早産児BEの新規発症を減少させるには、有効性が高い予防法を広く普及させることが必要である。

早産児BEの運動障害は、従来から指摘されているように粗大運動の障害が重篤であるのに対して、手の機能や言語コミュニケーションは比較的保たれていることが多かった。また、口腔および嚥下機能についても保たれている症例が多く、通常の形態の食事摂取が可能な症例も少なくない。その一方で過緊張はほとんどの症例で認めており、その制御には苦勞することが多

い。このような結果から、早産児BEの患者に対するサポートの適切な方法が明らかになると思われる。不随意運動や筋緊張によって妨げられている粗大運動に対する援助が必要な一方、保たれている言語機能や手の機能を生かして日常生活などの場面で自立できることを増やすことも重要であろう。また、過緊張は痛みなどの不快な自覚症状や、感染などを契機にいわゆる持続的筋収縮状態に陥って生命の危険に曝されるなど、重大な問題を引き起こす。現在までその適切な治療法は明らかになっておらず、解決すべき重要な問題の一つである。食事についても嚥下に問題はなくても、長時間の食事の介助が介護者の負担になっていることは想像に難くない。このような問題の解決が望まれる。

早産児BEの診断の客観的根拠としてMRIとABRが重要である。頭部MRI異常は撮像時期によって異常の検出率が異なる。我々の研究では、修正7~18か月では両側淡蒼球の異常高信号を高率に認めるが、この時期以外では病変の検出率が相対的に低いことが確認された。この情報は、早産児BEを疑った場合には適切な時期にMRIを撮像することの重要性を裏付けるものである。一方第2回調査で異常の検出率が高い傾向にあるのは、3歳以上の症例でも淡蒼球後端の線状異常高信号のような微細な所見があることが第1回調査によって判明したことの影響と思われる。ABR異常も早産児BEの診断に有用であり、2回の全国調査を通じてABR異常が年齢に関わらず高率であることが確認された。このことは、MRIの適切な撮像時期を逃した早産児BE症例の診断に有用である。

新生児期の臨床像では、2回の調査の結果から早産児BE症例では高ビリルビン血症が極めて長期間に亘ってみられることが確認された。TB頂値は生後2~3週に認めることが多く、日齢28以降に頂値を認める症例も稀でなかった。一方で光療法の施行期間は相対的に短く、半数以上の症例で生後2週間以内に光療法が終了していた。このことは、早産児BE症例では、光療法が相対的に十分ではなかった可能性を示唆する。我々は「早産児ビリルビン脳症(核黄疸)診療の手引き」の中で新しい黄疸管理法を公表し、長期間の黄疸管理が必要であること、アンバウンドビリルビン値を黄疸管理に取り入れることを提案した。新しい黄疸管理法を普及させることで早産児BEの新規発症を減らすことができるか否かについては、今後の検証が必要である。

E. 結論

2回の全国調査の結果から、早産児BEは超低出生体重児が大半を占め、粗大運動の障害は重篤であるが、それに比べて手の運動障害や言語

コミュニケーションの問題は相対的に軽症であることが判明した。新生児期の検査結果からは、光療法などの早産児 BE の予防が相対的に不十分であった可能性が示唆された。これらの知見は、早産児 BE の新規発症を減少させる方策と既存の症例の適切なサポートを検討する上で重要な基礎情報となると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 早産児BE症例の出生年・在胎週数・出生体重

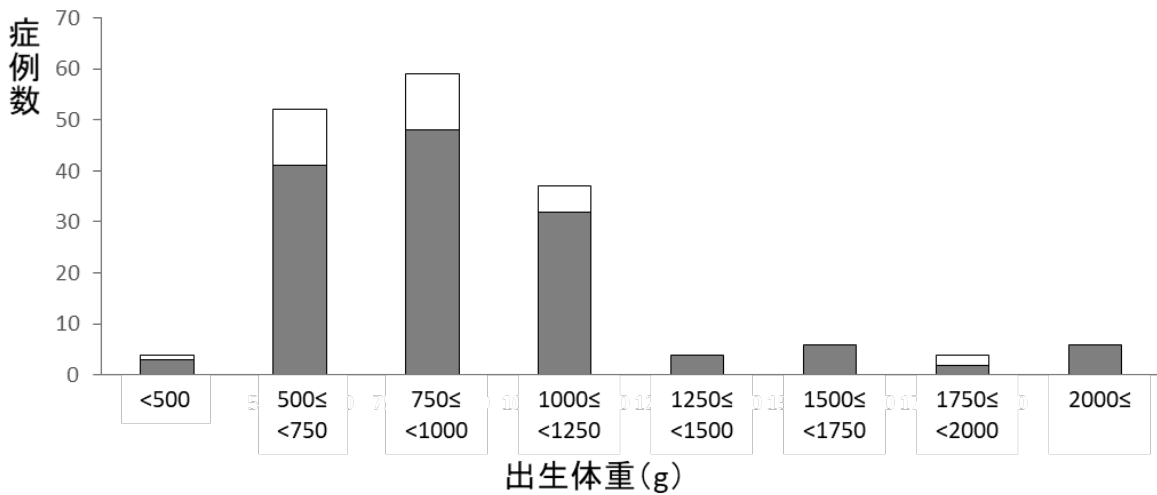
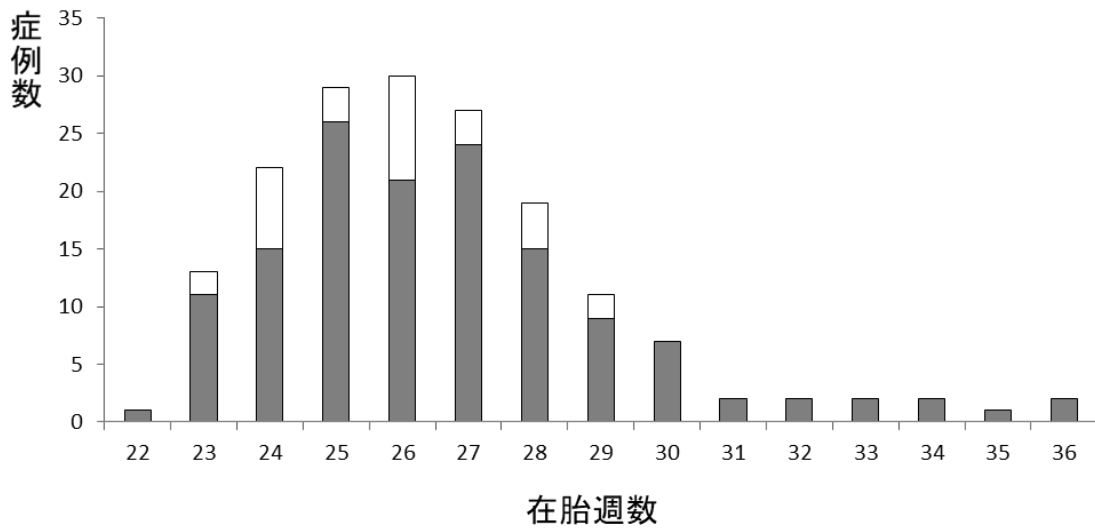
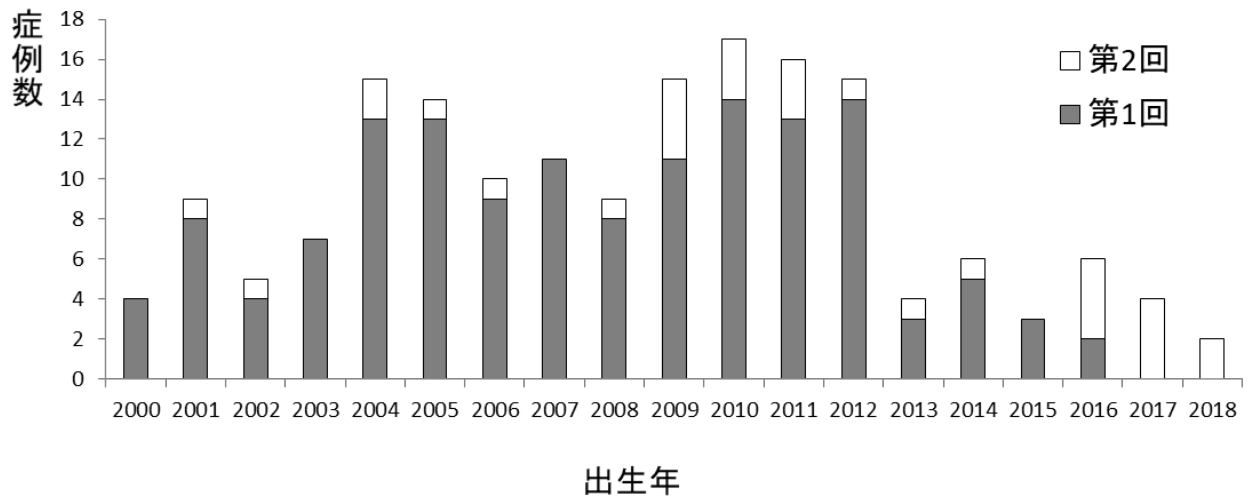


図 2. 頭部 MRI 所見

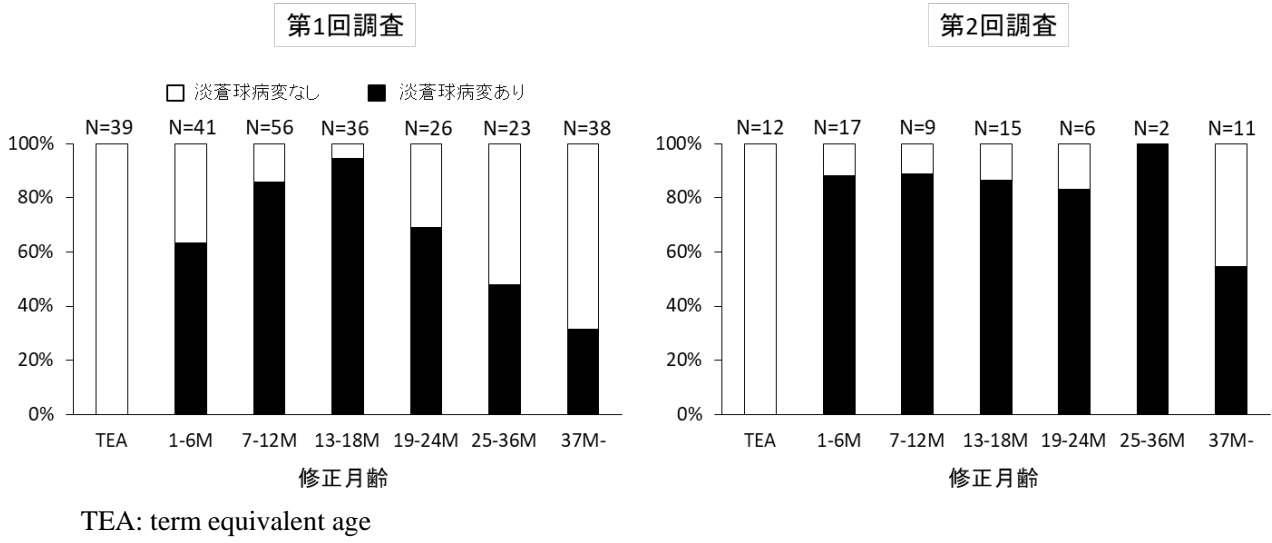


図 3. ABR 所見

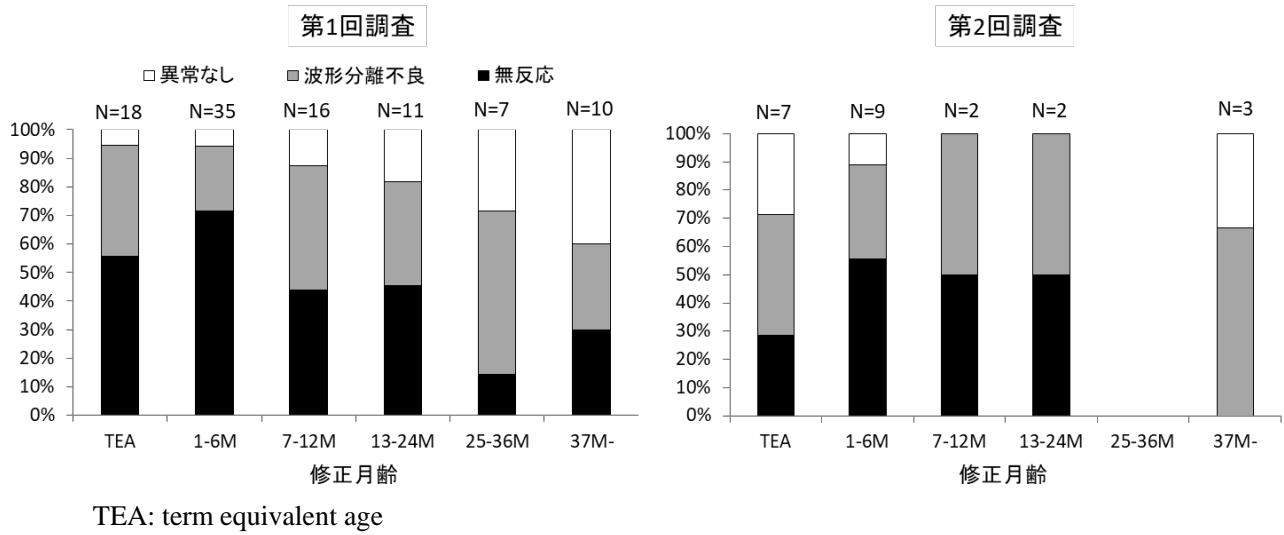


表1. 症例の性・在胎週数・出生体重

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

NS : 有意差なし

表2. 運動障害

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

NS : 有意差なし

表3. 言語コミュニケーション

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

NS : 有意差なし

表 4. 食事摂取

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

NS : 有意差なし、N/A : 解析せず

表 5. 新生児期合併症

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

NS：有意差なし

表6. 検査データ

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

*：中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表 7. 光療法

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

*：中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし