別添４

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４年度　分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症児の新生児期臨床データの解析

研究代表者　奥村　彰久　愛知医科大学医学部小児科

研究要旨
本研究班は、早産児ビリルビン脳症（BE）の実態を明らかにするために、2021 年度に第 2 回全国調査を施行した。本年度は新生児期の臨床データの解析を行い、その結果を第 1 回全国調査の結果と比較した。一次調査および二次調査にて情報を得た症例について重複症例を整理し、最終的に 30 例の早産児 BE 症例の臨床情報を得た。新生児期合併症では、慢性肺疾患および症候性動脈管開存は高率であったが、その他の合併症は稀で早産児 BE と密接な関連がある合併症はなかった。検査データでは総ビリルビン頂値は中央値 12.3mg/dL で、頂値の記録日は中央値 16.5 日であった。光療法の施行日数は中央値 5 日、最終施行日齢は中央値 10 で、半数の症例で光療法の最終施行日より後に総ビリルビン頂値が記録されていた。第 1 回調査と第 2 回調査での比較では、有意差を認めた項目はなかった。これらのことから、早産児 BE 症例では高ビリルビン血症が長く持続していること、光療法の施行期間は相対的に短いことが示唆された。

A．研究目的

我々は、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班の研究として 2017 年に第 1 回の早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査を行い、142 例の早産児 BE のデータを集積した。また、2021 年に第 2 回の全国調査を施行し、30 例のデータを収集した。昨年度の解析結果では 2 回の調査で早産児 BE 症例の背景情報や神経症状・MRI/ABR 所見には明らかな相違がなく、これまでの知見の信頼性が確認された結果になった。

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

B．研究方法

研究班では、2021 年 7 月に第 2 回の早産児 BE の全国調査を施行した。早産児 BE の診断基準は、「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」の診断基準を用いた。一次調査は、小児神経専門医研修認定施設・重症心身障がい児施設・新生児医療連絡会加盟施設を対象とし、2017 年以降に新たに早産児 BE と診断された症例数と、二次調査への協力の可否を調査した。二次調査は協力可能な施設に、質問紙を送付して情報を収集した。収集した内容は、周産期情報・神経学的所見・頭部 MRI および ABR 所見・光線療法の施行状況・総ビリルビン（TB）値などの検査データ・新生児期合併症である。

今年度は光線療法の施行状況・総ビリルビン値などの検査データ・新生児期合併症について検討を行うとともに、第 1 回全国調査と第 2 回全国調査の結果を比較した。

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

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

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

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

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

D．考察

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

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

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

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

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

E．結論

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

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

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

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

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

T, Kurahashi H, Wakatsuki A, Yamada Y, Okumura A. Effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns. Pediatr Int 2022; 64(1): e14747.
2) Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A. Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection in Children. Jpn J Infect Dis 2022; 75(1): 89-91.
3) Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings. Brain Dev 2022; 44(3): 221-228.
4) Ito Y, Maki Y, Okai Y, Kidokoro H, Bagarinao E, Takeuchi T, Ohno A, Nakata T, Ishihara N, Okumura A, Yamamoto H, Maesawa S, Natsume J. Death review of children receiving medical care at home. Pediatr Res 2022; 91(5): 1286-1289.
5) Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A. Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome. Brain Dev 2022; 44(5): 343-346.
6) Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T.Mild encephalitis with a reversible splenial lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant. Front Pediatr 2022; 10: 971432.
7) Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A. Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection. Epilepsia Open 2022; 7(4):817-821.
8) Okumura A. Bilirubin encephalopathy. In: Matsuda Y, editor. Cerebral Palsy. Perspective and Clinical Relation to Perinatal Complications/Events in Japan. Springer Singapore: Singapore 2022: 277-281.
9) Okumura A. Neonatal onset epilepsy. In: Hahn CD, Wusthoff CJ, editors. Neuromonitoring in Neonatal and Pediatric Critical Care. Cambridge: New York 2022: 126-136.

2.　学会発表

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

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1．特許取得
　なし
2．実用新案登録
　なし
3. その他
　なし

表 1．新生児期合併症

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

NS：有意差なし

表2．検査データ

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

*：中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表3.　光療法

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

*：中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし