

早産児の黄疸管理の実態調査とアセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン  
測定に与える影響

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 本年度は、①前年度から行っている単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査の症例数を増やし再検討、②アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン（UB）値の測定へ与える影響期間の検討を行った。①単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理調査では、症例数を増やした解析でも、在胎 30 週未満の早産児では、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 UB 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。②アセトアミノフェンが UB 値の測定へ与える影響期間の検討では、動脈管開存症に対しアセトアミノフェン静注療法を施行した症例で薬物動態解析を併せて行った結果、動脈管開存症に対するアセトアミノフェン療法は、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。

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

令和 3 年度は、早産児ビリルビン脳症の認知度を調査した。令和 4 年度は、令和 3 年度から継続して行っている NICU における黄疸管理法および光療法の実態の調査を、症例数を増やしアンバウンドビリルビン（UB）測定や光療法の実態を把握した。また、UB 測定に新たにアセトアミノフェンの影響が報告されているため、アセトアミノフェン使用時の UB 測定の影響の持続時間について、薬物動態解析を行った。このような調査や研究から、新規黄疸管理法の妥当性およびその実施における問題点を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

方法：

①単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理の実態調査

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、誕生日より日齢 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アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響期間の検討  
18 トリソミーの女児の動脈管開存症

(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  $2.0\mu\text{g/mL}$  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。

(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、単独施設における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。アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響に関しては、両親への書面によるインフォームドコンセントのもと行った。

## C. 研究結果

### ①単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理の実態調査

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アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響期間の検討

在胎 38 週、体重 1,864 g 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 4 mm 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、 $15\text{ mg/kg/回}$  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  $10\mu\text{g/mL}$  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  $48\mu\text{g/mL}$  および  $54\mu\text{g/mL}$  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  $20\mu\text{g/mL}$  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 ( $2.0\mu\text{g/mL}$ ) 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。

## D. 考察

### ①単独施設における早産児における新基準を用いた黄疸管理の実態調査

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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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アセトアミノフェンがアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響期間の検討

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。

## E. 結論

症例数を増やした解析でも、在胎30週未満の早産児では、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UB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。

PDAに対するアセトアミノフェン療法は、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。

## 参考文献

- 1) 岩谷壮太, 他, 早産児の黄疸管理～神戸大学の新基準を用いて～, 日本新生児成育医学会雑誌. 32 (2):9-13, 2020
- 2) Sugino M, et al. Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen in vitro. *Ann Clin Biochem.* 52:476-480, 2015
- 3) Cook SF, et al. Population pharmacokinetics of intravenous paracetamol (acetaminophen) in preterm and term neonates: Model development and external evaluation. *Clin Pharmacokinet.* 55:107-119, 2016

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文・著書

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. *Clinical Laboratory.* 2022; 68(2): 437-442.

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.

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

森岡一朗：新生児のビリルビンの産生と代謝・排泄. With NEO 2022 年秋季増刊 40-44, 2022

長野伸彦, 森岡一朗：黄疸の見方. 周産期医学 52 (10) : 1465-1469, 2022

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

森岡一朗：早産児の黄疸管理にアンバウン

ドビリルビン測定は必要か？ 小児科診療 Controversy（金子一成監修, 森岡一朗編集）. p.5-9, 中外医学社, 東京, 2022

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