

本邦における新生児黄疸の診断、治療などの実態調査

研究分担者 早川 昌弘 名古屋大学医学部附属病院病院教授

研究要旨

2020年に「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」が作成された。この前後で黄疸管理がどのように変化したかを明らかにするため調査を行った。全国275施設に調査票を送付し、うち155施設から回答を得た（回答率56.4%）。黄疸の検査について、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72施設（46.8%）ずつ、中央検査室での測定をしている施設は124施設（80.5%）であり前回の調査と大きな変化はなかった。アンバウンドビリルビン測定を採用している施設は前回の調査と比較すると56施設（50.0%）から59施設（53.0%）に増加した。採用している光療法の開始基準は「村田・井村の基準」が43施設（39.4%）から36施設（33.0%）、「中村の基準」が19施設（17.4%）から16施設（14.7%）へ各々減少し、「神戸大学の新基準」が25施設（22.9%）から36施設（33.1%）に増加した。「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。前回の調査に比べてアンバウンドビリルビン測定の重要性が認識され、神戸大学の新基準による管理の割合が増えていた。しかしながら、未だ日本における管理法はいまだばらつきが多いことが明らかになった。「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」は殆どの施設に認識されていた。

A. 研究目的

新生児における生理的黄疸は通常臨床的に問題になることはないが、重症黄疸はビリルビン脳症をきたし、不可逆的な中枢神経障害を残すことがある。ビリルビン脳症を防ぐための管理治療がなされているものの、未だ本邦を含めた各国からビリルビン脳症が報告されている。

本邦における黄疸管理の現状を把握する目的で、2019年から2020年にかけて全国の周産期施設を対象に黄疸管理についての実態調査を行った。その後、2020年に「早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き」が作成された。この前後で黄疸管理がどのように変化したか2021年から2022年にかけて全国の周産期施設を対象に黄疸管理についての実態調査を行った。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

倫理的配慮については、本研究は施設の管理や治療方針を調査するもので、ヒトを対象とする研究でないため倫理審査は必要ないと判断された。

C. 研究結果

全国47都道府県の275施設に調査票を送付し、うち155施設から回答を得た（回答率56.4%）。これは前回の全国調査の回答率とほぼ同等であった。調査結果の比較については前回と今回の調査の両方ともに回答を得られた最大113施設のみを対象に行った。黄疸の検査について、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72施設（46.8%）ずつ、中央検査室での測定をしている施設は124施設（80.5%）であり前回の調査と大きな変化はなかった。NICUで経皮ビリルビ

ン値を測定している施設は前回の調査と比べて41施設(36.3%)から47施設(41.6%)に増加していた。アンバウンドビリルビン測定を採用している施設は前回の調査と比較すると56施設(50.0%)から59施設(53.0%)に増加した。採用している光療法の開始基準は「村田・井村の基準」が43施設(39.4%)から36施設(33.0%)、「中村の基準」が19施設(17.4%)から16施設(14.7%)へ各々減少し、「神戸大学の新基準」が25施設(22.9%)から36施設(33.1%)に増加した。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37施設(32.0%)と前回と同様に最も多かった。光療法の光源の種類については148施設(95.5%)がLEDを使用しており、蛍光管を使用している施設が17施設から3施設へと大きく減少した。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。

D. 考察

今回の調査の回答施設のうち93.5%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の回答であったため、前回の調査と同様に今回の調査結果については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。NICUで経皮ビリル

ビン測定を行う施設は増加していたが、これはNICUにおいてより低侵襲である検査が求められている結果と考えられた。それでもNICUでの経皮ビリルビン測定の頻度が全体の半数に満たない理由については、早産児などのビリルビン脳症のハイリスク児に対しては正確な血清ビリルビン値の把握が必要であることが考えられた。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NICU・GCU入院患者に経皮ビリルビン測定を施行する施設が増加する可能性がある。今回の調査ではアンバウンドビリルビン測定を行っている施設の割合が増加したがそれでも半数に留まっている。総ビリルビン値が高くなるとアンバウンドビリルビンが高値となることが知られており、ビリルビン脳症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は約26.0%の施設で行われていたが、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、黄疸管理におけるリスクについては今後さらなる調査が望まれる。

E. 結論

黄疸の検査・治療に対する実態調査を行った。前回の調査に比べてアンバウンドビリルビン測定の重要性が認識され、神戸大学の新基準による管理の割合が増えていた。しかしながら、未だ日本における管理法はいまだばらつきが多いことが明らかになった。「早産児ビリルビン脳症(核黄疸)診療の手引き」は殆どの施設に認識され、約半数の施設で利用されていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 本部 和也, 早川 昌弘【出生後の変化を図解で理解 新生児の適応生理】黄疸. with NEO (2434-4540) 35 巻 5 号 Page699-704 (2022.10)
2. 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, 日本小児科学会新生児委員会. 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 (0001-6543) 126 巻 8 号 Page1215-1222 (2022.08)
3. Ushida T, Nakamura N, Nakatochi M, Kobayashi Y, Sato Y, Iitani Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Kotani T, Neonatal Research Network of J: 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
4. Ushida T, Kotani T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Imai K, Iitani Y, Nakano-Kobayashi T, Hayakawa M, Kajiyama H, Neonatal Research Network of J: Intrauterine exposure to hypertensive disorders of pregnancy and postnatal growth in extremely and very preterm infants. Pregnancy hypertension. 28:174-9,2022
5. 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. 11,2022
6. Singla M, Chalak L, Kumar K, Hayakawa M, Mehta S, Neoh SH, Kitsommart R, Yuan Y, Zhang H, Shah PS, Smyth J, Wandita S, Yeo KT, Lim G, Oei JL: "Mild" Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia:

2. 学会発表

1. 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. 2022 年 4 月 15 日~17 日 (郡山市)
2. 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. 第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
3. 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. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
4. 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. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
5. 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. 2022 年 7 月 10 日~12 日 (横浜市)
6. 奥村 彰久, 森岡 一朗, 荒井 洋, 早川 昌弘, 日下 隆, 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. 2022年11月22日～24日(横浜市)

7. 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. 2022年11月22日～24日(横浜市)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし