

新生児黄疸に対する新基準を用いた光療法の実態調査

研究分担者 國方 徹也 埼玉医科大学病院新生児科

研究要旨

当院では2018年以後、新生児黄疸の治療基準として神戸大学新基準（盛岡の基準）を用いている。変更前の2016年とLowPTを1方向として暫定的に用いている2017年と完全変更後の2020年で治療適応がどのように変化したのかをカルテを用いて後方視的に検討を行った。治療対象者は、総ビリルビン（TB）による適応が増加し、アンバウンドビリルビン（UB）が顕著に減少していた。治療基準の変更により、アンバウンドビリルビン（以下UB）の基準が緩和されたのであるが、この新基準の導入により、もっと早期の新生児の光療法適応者がどう変化していくかを長期的に見ていき、後遺症の発生をモニタリングしていく必要がある

A. 研究目的

近年、日本の新生児医療は世界一と言われている。しかし、その長期的な予後に関してはまだまだ不明な点が多い。以前は脳性麻痺の三大原因として、新生児仮死と未熟性、新生児黄疸が大きなウェイトを占めていた。以後、新生児黄疸に関しては様々な診断・治療の進歩により、特に成熟児の新生児黄疸による脳性麻痺は激減したとされ、治療の対象は未熟性にシフトしてきた感がある。しかし、最近超早産児のビリルビン脳症が世界的に問題になってきている。

新生児黄疸の急性期管理に関しては、村田の基準¹⁾、以前の神戸大学の基準（以下旧基準）²⁾があったが、まだその治療適応も完全には確立されていない。病院により独自に基準を作成している施設もある。しかし、最近では成熟児ではなく、早産児、特に超早産児の慢性ビリルビン脳症の報告³⁾が増えてきている現状があり、根拠のある新生児黄疸の治療基準の確立が望まれているところである。今回、新しく神戸大学の新基準（以下新基準）⁴⁾が公表された。旧基準ではアンバウンドビリルビン（以下UB）の基準が一定であること、在胎週数や修正週数ではなく、出生体重をもとにした基準であること、生後1週間を超えての基準がないこと、光治療器の進歩に基準が追いついていないなど超早産児では必ずしも適切な基準ではないと考えられていることより、新生児、特に早産児（超早産児）の新しい基準の策定が望まれるようになった。今回、黄疸治療適応基準を新基準は基準に出生体重ではなく、修正在胎週数を

持ってきたこと、時間とともに基準が変わっていくこと、出生1週間後を超えても光療法の基準が作成されたこと、光療法と交換輸血の間に強化光療法の基準を作成したこと、が変更された。この変更により、その対象症例がどのように変化してきたかを、カルテを用いて後方視的に検討したので報告する。

B. 研究方法

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。そこで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。

（倫理面への配慮）

本研究は、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た。本研究では採血などの患者に侵襲を与える行為は行わず、個人情報については匿名化を行い、データを入力したパソコンは鍵のかかる机に保存した。また、第三者による個人の特特定ができないように配慮した。

C. 研究結果

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。

今回の検討で、明らかなビリルビン脳症を呈する児は現在のところいかなかった。長期的に発達のフォローを行っていく必要がある。

D. 考察

早産児、特に在胎 28 週未満の超早産児の慢性ビリルビン脳症（核黄疸）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⁴⁾。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。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の慢性ビリルビン脳症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、早産児ビリルビン脳症の 1 例 1 例の報告を蓄積していくという方法を取り、早産児のビリルビン脳症という困難な問題に直面する他はないのかもしれない。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アンバウンドアナ

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。これが理由でアンバウンド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。

E. 結論

神戸大学の新基準の導入により、光療法の適応患者は変化した。それは UB の基準で光療法を施行する症例数が激減したことによる。光療法の対象となった児の長期的な神経学的なフォローアップを行うとともに、UB を正確に測定する機器の早急な開発が望まれる。

参考文献

- 1) 井村総一、他：光線療法の適応基準と副作用の防止：日本臨床 43：1741-1748, 1985
- 2) 中村肇、他：、未熟児新生児の管理、神戸大学編、1991
- 3) Okumura A, et al: Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 123:e1052-1058. 2009
- 4) 森岡一朗、他：早産児慢性ビリルビン脳症：日本新生児成育学会雑誌、29. 19 - 22、2017

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

学会発表

1. 本多正和、堀田奈緒美、櫻井隼人、寛紘子、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 年 7 月

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