

超早産児において遷延する高アンバウンドビリルビン血症とその特徴

研究分担者 岩谷 壮太 兵庫県立こども病院

研究要旨

超早産児の救命率向上に伴い、早産児ビリルビン脳症の存在が顕在化している。遷延する黄疸がその発症に関連すると考えられるが、新生児期を超えて遷延する黄疸をどのように管理すべきなのかは十分にわかっていない。今回、2017-2020年度に当院で出生し、神戸大学の新基準で管理した超早産児を対象に、生後8週間における総ビリルビンおよびアンバウンドビリルビン (UB) 値の推移、さらに光療法の頻度とその適応理由を調査した。対象となった76例のうち26例 (34%) において、日齢28以降もUBのみを適応理由として光療法が施行され、うち7例は日齢28以降にUB値として $0.8 \mu\text{g/dL}$ (ビリルビン脳症の発症予測カットオフ値) 以上を呈していた。ビリルビン脳症のハイリスクである超早産児では、生後28日以降の高UB血症を念頭においた黄疸管理を行うべきである。

A. 研究目的

超早産児の救命率向上とともに、乳幼児期にアテトーゼ型脳性麻痺と診断される症例の報告が増加している。2009年にOkumuraらは、こうした症例のなかに核磁気共鳴画像検査や聴性脳幹反応検査の異常所見をもとに早産児ビリルビン脳症と臨床診断される症例が存在することを報告した。2015年にMoriokaらは、早産児ビリルビン脳症と臨床診断した18例のNICU入院中の総ビリルビン (TB) およびアンバウンドビリルビン (UB) を振り返り、1. TB値が頂値を示した日齢の中央値が28であること、2. 著しい高TB血症 (15 mg/dL 以上) を伴わない症例が8例 (44%) を占めること、3. 高UB血症 ($0.8 \mu\text{g/dL}$ 以上、出生体重 $1,500 \text{ g}$ 未満出生児におけるビリルビン脳症の発症予測カットオフ値) を呈した症例が16例 (89%) を占めること、などの特徴を見出した。これらの特徴は、2017年に行われた全国調査でも確認され、生後2週目以降も遷延する黄疸、特に神経毒性の主要因とされる高UB血症⁷⁾が早産児ビリルビン脳症の発症に関連することが強く推察される。

2016年に我々は、生後1週間未満だけでなく生後2週目以降のTBおよびUB基準を明確にした神戸大学の新基準を提案し、当院を含めた全国の周産期医療施設で使用されている状況にある。現在、神戸大学の新基準の有用性は検証途中であるが、特に新生児期を超えて (日齢28以

降まで) 遷延する黄疸をどのように管理すべきかについては十分なエビデンスが存在しない。本研究では、早産児ビリルビン脳症のハイリスクと考えられる超早産児を対象に、生後8週間におけるTBおよびUB値の推移、光療法の頻度とその適応理由を調査した。

B. 研究方法

2017年4月から2021年3月までに当院で出生した超早産児について、診療録を用いて後方視的検討を行った。調査期間中、対象症例の黄疸管理は神戸大学の新基準を用いて行った。特に日齢7以降については、経皮ビリルビン (TcB) 測定によるモニタリングを導入して血液検査の目安に用いているが、TcB測定により高UB血症を同定することは困難であることから、TcB値に関わらず少なくとも週1回の血液検査による評価 (TBおよびUB) を行った。当施設における日齢7から修正36週までの黄疸管理方法について、表1にまとめて示す。

まず、生後8週間におけるTBおよびUB値の推移を調べるとともに、光療法の頻度とその適応理由 (TB、UB、TBおよびUB) について調査した。血液検査に際して、検体は採取後に速やかに施設内中央検査部に運搬され、臨床検査技師により30分以内に各種測定が実施された。TBおよびUBはUBアナライザー (アローズ、大阪)、直接ビリルビン (DB) はネスコート (アル

フレッサ、大阪)を用いて測定した。なお、UB測定の際には必ずDB測定を行い、DBとして2.0 mg/dL以上を呈した場合のUB値は正確性が担保できないために除外した。次いで、日齢28以降にも光療法を要した症例を遷延光療法群、それ以外を非遷延光療法群と定義し、生後8週間の各ビリルビン値の推移を比較した。

統計量は中央値(範囲)で表記した。名義変数の2群比較にはFisherの正確検定、連続変数の比較にはMann-Whitney U検定を用いて行い、いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

(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、兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認のもとに行った(承認番号:R3-77)。本研究は診療録を用いた後方視的な解析であり、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

研究期間に当院で出生した83例のうち、生後4週以内に死亡した7例を除いた76例について調査した。なお、研究期間中に急性期離脱後溶血性疾患を呈した症例は存在しなかった。

全症例における各ビリルビン値の推移を図1に示す。TB値は日齢26の7.0 mg/dLを最大値としたのちに日齢56には4.3 mg/dLまで低下、UB値は日齢26の0.42 μ g/dLを最大値としたのちに日齢56には0.14 μ g/dLまで低下を示した。

各日齢における光療法頻度とその適応理由を図2に示す。日齢28未満ではTB、UB、TBおよびUBのいずれの適応理由でも光療法が施行されていたが、日齢28以降ではUBのみの適応理由で光療法が施行されていた。

このデータをもとに、日齢28以降まで光療法を要した症例を遷延光療法群と定義したところ、対象76例のうち26例(34%)が該当した。これら遷延光療法群は、前述のとおりUBのみを適応理由として、日齢28から日齢56までに2

(1-12)日間の光療法が施行されていた。この遷延光療法群26例における生後5週目から8週目の光療法適応基準を表2にまとめるが、5週目に20例(70%)、6週目に11例(42%)、7週目に5例(19%)、8週目に2例(8%)が光療法を施行されていた。複数週にわたり治療された重複症例を調整すると、26例のうち9例がHigh基準、そのうち1例が交換輸血基準を超えていた。これら9例は、いずれもHighモード光療法とアルブミン療法で治療がなされていた。一方、遷延

光療法群のうち2例において、日齢57以降にもUBのみの適応理由により、1および2日間の光療法が施行されていたが、アルブミン療法は行われていなかった。

遷延光療法群および非遷延光療法群における生後8週間の各ビリルビン値の推移を比較した(図3)。日齢28以降にUB値として0.6および0.8 μ g/dL以上を呈していた症例は、遷延光療法群26例のうちそれぞれ22例(85%)および7例(27%)であったのに対して、非遷延光療法群50例のうちではそれぞれ2例(4%)および0例(0%)であった。一方、遷延光療法群のうち2例において、日齢57以降もUB値として0.8 μ g/dL以上を呈していた。

D. 考察

早産児ビリルビン脳症を予防するためには、生後2週日以降もビリルビン値をモニタリングすることが望ましいと考えられるが、新生児期を超えて遷延する黄疸をどのように管理すべきかについてはエビデンスに乏しかった。本研究では、神戸大学の新基準で管理した超早産児76例を対象に、生後8週間におけるTBおよびUB値の推移とともに光療法の頻度とその適応理由を調査した。結果、1. TBおよびUBの最大値がいずれも日齢26にみられること、2. 26例

(34%)が日齢28から日齢56においてもUBのみを適応理由として2日間(中央値)の光療法が施行されていること、が明らかとなった。各種ビリルビン値の最大値は日齢26にみられたものの、日齢が進むほど測定間隔が開くことを考慮すると、実際の頂値はそれ以降にある可能性があり、新生児期を超えた黄疸管理の重要性が示唆された。また、日齢28以降も光療法を要した26例におけるUB値の推移をみると、7例においてNakamuraらのビリルビン脳症の発症予測因子の解析によるカットオフ値である0.8 μ g/dL(出生体重1,500 g未満)以上を呈していた。いずれも新基準に従って光療法やアルブミン療法を行うことにより交換輸血は回避されていたが、早産児ビリルビン脳症の発症に注意すべき症例と考えられた。これら26例は相対的にTB値が高いものの新基準のTB基準を超えてはおらず、TB基準のみで構成される村田・井村の基準では発見することが困難、もしくは遅延する可能性がある。現時点で神戸大学の新基準の有用性は検証途中であるが、少なくとも超早産児では日齢28以降も高頻度で黄疸が遷延すること、特に危機的な高UB血症に進行する症例が存在すること、を繰り返し啓発していくことが早産児ビリルビン脳症の予防のために必要であると考えられた。

本研究の限界として、神戸大学の新基準を使用している施設での研究であること、単一施設での調査であり症例数が少ないことが挙げられる。神戸大学の新基準では UB 値に基づいた光療法などの治療介入がなされるため、TB 基準のみを採用している施設とはビリルビン値の推移が異なる可能性がある。ただし、神戸大学の新基準を採用する当施設において、日齢 28 以降は UB のみを適応理由に光療法が施行されていたことから、TB 基準のみを採用している施設ではより重篤な高 UB 血症が発生している可能性があることを強調しておきたい。

E. 結論

神戸大学の新基準で管理した超早産児を対象に、生後 8 週間における TB および UB 値の推移、光療法の頻度とその適応理由を調査した。対象となった 76 例のうち 26 例 (34%) において、日齢 28 以降も UB のみを適応理由として光療法が施行されていた。このうち 7 例は日齢 28 以降に UB 値として $0.8 \mu\text{g/dL}$ 以上を呈しており、早産児ビリルビン脳症のリスクが高いと考えられた。早産児ビリルビン脳症の予防のためには、生後 28 日以降の高 UB 血症を念頭においた黄疸管理を行うべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 萩元慎二, 岩谷壮太, 平山健太郎, 泉絢子, 大山正平, 芳本誠司. 超早産児において遷延する高アンバウンドビリルビン血症とその特徴. 日本周産期新生児医学会雑誌. 2022; 58(3): 464-471.

2) Hirayama Kentaro, Iwatani Sota, Nakamura Hajime, Hagimoto Shinji, Kataoka Dai, Izumi Ayako, Sachiko Matsui, Yoshimoto Seiji. Sustained lower bilirubin-binding affinity of albumin in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2022, in press

2. 学会発表

1) 岩谷壮太. リアルタイムアンケートを用いた早産児ビリルビン脳症の認知度調査. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 郡山. 2022.4.14.

2) 萩元慎二. 遷延黄疸を呈する超早産児の特徴. 第 58 回日本周産期新生児医学会学術集会. 横浜. 2022.7.12.

3) 岩谷壮太. アセトアミノフェン投与後に予期せぬ高 UB 血症を呈した早産児例. 第 66 回日本新生児成育医学会学術集会. 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