

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 5 年度 分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症における性差

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

我々が施行した 2 回の早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査では、男女比が約 2 : 1 であり性差が明瞭であった。本研究では、早産児 BE における性差について全国調査のデータを用いて検討した。全国調査から得た臨床情報のうち、患者背景・新生児合併症・総ビリルビン値（ピーク値とその日齢）・ビリルビン/アルブミン比（ピーク値とその日齢）・光療法（合計施行日数と最終施行日齢）・神経症状（粗大運動・移動機能・手の機能・言語/コミュニケーション）について、性によって比較した。新生児期の患者背景・新生児合併症・総ビリルビン値・ビリルビン/アルブミン比・光療法には、性による有意差を認めなかった。神経症状では、有意語なしが男児は 52%、女児は 28%で、男児で有意に高率であった。その他の神経症状には有意差を認めなかった。男児であることが早産児 BE のリスク因子であることが示唆されたが、その機序の解明にはさらなる研究が必要である。

A. 研究目的

我々は、2017 年および 2021 年に早産児ビリルビン脳症（BE）の全国調査を施行し、172 例の臨床情報を収集した。2 回の調査結果の解析結果では、早産児 BE 症例の背景情報や神経症状・MRI/ABR 所見には 2 回の調査の間で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。

解析の過程の中で、早産児 BE 症例には性差があることが示唆された。2017 年の調査では男女比が 93 : 49、2021 年の調査では男女比が 21 : 9 で、2 回の調査を通じて概ね男女比が 2 : 1 であった。このことは、男児であることが早産児 BE のリスク因子である可能性を示唆する。

今年度は 2 回の全国調査でえた臨床情報を性によって比較し、性による早産児 BE のリスクについて検討した。

B. 研究方法

研究班が 2017 年および 2021 年に施行した 2 回の早産児 BE の全国調査で収集した症例の臨床情報を用いて、性による相違を比較した。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。全国調査で収集した臨床情報は、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。

今回は、周産期情報・新生児合併症・生後 8 週間の総ビリルビン（TB）値およびビリルビン/アルブミン比（B/A 比）・光療法の施行状況・神経学的後障害について比較した。

統計学的検討については、連続変数には Mann-Whitney の U 検定、カテゴリー変数の 2 群間の比較には Fisher の直接確率検定、多群間の比較にはカイ 2 乗検定を用いた。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

周産期情報では、男児の在胎週数は中央値 26 週（範囲 23-36 週）、出生体重は中央値 872g（範囲 494-2956g）、女児の在胎週数は中央値 26 週（範囲 22-33 週）、出生体重は中央値 866g（範囲 414-1941g）であった。いずれも男女間で有意差を認めなかった。

表 1 に、新生児期合併症を示す。慢性肺疾患と症候性動脈管開存は男女とも 60%以上と高率で

あったが、壊死性腸炎、壊死性腸炎以外の消化管合併症、晩期循環不全、急性期離脱後溶血性貧血は低率であった。菌血症は男児 14%、女児 26%であった。男女間の比較では、すべての項目に有意差を認めなかった。

表 2 に、TB 値および B/A 比を示す。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。TB 頂値は、男児の中央値 12.0mg/dL (範囲 4.3-22.2mg/dL)、女児の中央値 11.7mg/dL (範囲 5.6-19.3mg/dL)、TB 頂値の日齢は、男児の中央値 17 (範囲 3-40)、女児の中央値 20 (範囲 4-49) であった。B/A 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。B/A 比頂値は、男児の中央値 3.76 (範囲 0.37-8.04)、女児の中央値 4.11 (範囲 1.13-6.65mg/dL)、TB 頂値の日齢は、男児の中央値 14 (範囲 0-44)、女児の中央値 21.5 (範囲 1-53) であった。ビリルビン/アルブミン比の頂値は 4.27 であった。すべての項目で、男児間に有意差を認めなかった。

表 3 に、光療法の実施状況を示す。男児の光療法施行日数は中央値 5 (範囲 2-23) で、最終施行日齢は中央値 8.5 (範囲 2-58) であった。女児の光療法施行日数は中央値 6.5 (範囲 2-19) で、最終施行日齢は中央値 12 (範囲 3-43) であった。いずれも男女間で有意差を認めなかった。

表 4 に神経学的後障害を示す。男女とも頸定を認めたのは半数未満であった。座位保持できないのは男児 82%、女児 68% であった。床上移動できないのは男児 70%、女児 58% で、日常の移動で車いすを利用しているのは男児 85%、女児 75% であった。粗大運動の障害はやや男児で重症の傾向があったが、統計学的有意差を認めなかった。合理的な手の使用が可能なのは男児 43%、女児 45% であった。発話ができないのは男児 52%、女児 29% で、男児に有意に高率であった。コミュニケーションが困難であったのは、男児 29%、女児 14% であったが、有意差を認めなかった。

D. 考察

BE における性差については、以前からいくつかの報告がある。Rennie らは、BE と診断された症例 20 例の男女比は 16 : 4 であったと報告している。この報告では在胎 25 週の超早産児 2 例を含むが、それ以外の症例は在胎週数が 34 週以上である。2 例以外では BE の原因となりうるグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症・血液型不適合などの基礎疾患を認めており、我々が検討した症例とは背景が大きく異なっている。また、新生児黄疸についても性差に関する報告が散見される。Zoubir らの TB 値が交換輸血の基準以上に達した 35 週以上の新生児では、男女比が 66.7% : 33.3% で我々の症例と類似している。それ以外の

報告でも高ビリルビン血症は男児のほうが女児よりも高率である点では一致しているが、その差はあまり顕著でないものが多い。これらの結果から、新生児の高ビリルビン血症には性差があり、男児のリスクが高いことが推測される。

男児に早産児 BE が多い機序としては以下の 2 つの仮説が考えられる。まず、同程度の高ビリルビン血症の場合に、男児のほうが中枢神経系が脆弱である可能性である。早産児 BE 症例において、男児の高ビリルビン血症が女児に比べて軽症であれば、この仮説を支持する傍証になる。しかし、今回の結果では早産児 BE 症例の高ビリルビン血症の程度には性差は見られていない。2 つめの仮説は、男児のほうが女児に比べて高ビリルビン血症がより重症になりやすい可能性である。しかし、今回の結果では高ビリルビン血症の程度や光療法の施行状況に性差は見られず、この仮説を支持する所見は得られなかった。この 2 つの仮説のどちらがより妥当であるかを確認するには、早産児 BE を発症しなかった症例を含めた研究が必要であると思われる。

E. 結論

2 回の全国調査の結果から、早産児 BE 症例には性差があることが判明した。このことは、男児が早産児 BE のリスク因子であることを示唆する。この結果は、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) Yanase A, Ito T, Kimura S, Kumagai T, Okumura A. Long-term efficacy of nusinersen and its evaluation in adolescent and adult patients with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Brain Dev.* 2023; 45(2): 110-116.
- 2) Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A. A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev.* 2023; 45(4): 197-204.
- 3) Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1085082.
- 4) Sada J, Hirai J, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A.

Bacteremia Caused by *Kalamella piersonii* Found in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy. *Infect Drug Resist.* 2023; 16: 2647-2651.

- 5) Kawahara K, Ota K, Numoto S, Nakamura N, Miyamoto R, Honma H, Morishita Y, Kawanami K, Matsushita N, Kato S, Kaneko K, Okumura A, Iwayama H. Radial nerve palsy caused by a rapidly growing intramuscular hematoma in an infant with biliary atresia: a case report. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 247.
- 6) Honbe K, Hayakawa M, Morioka I, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S, Okumura A. Current status of neonatal jaundice management in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15617.
- 7) Numaguchi A, Ishii A, Natsume J, Saitoh S, Aoki Y, Yoshikawa T, Isobe I, Okumura A, Seno H, Takahashi Y. Medical records as screening tools for child death review in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15692.
- 8) Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2024; 46(1): 2–9.

2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. 早産児ビリルビン脳症の全国調査結果：新生児期の臨床像. 第 59 回日本周産期・新

生児医学会学術集会、名古屋、2023.7.9

- 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における性差：全国調査結果から. 第 59 回日本周産期・新生児医学会学術集会、名古屋、2023.7.10.
- 3) 奥村彰久、中村奈見、山田恭聖. 超低出生体重児における黄疸管理と発達予後. 第 21 回日本新生児黄疸管理研究会、高松、2023.10.7.
- 4) 奥村彰久、森岡一朗、早川昌弘、日下隆、國方徹也、岩谷壮太、丸尾良浩、荒井洋、佐藤義朗. 早産児ビリルビン脳症のリスク因子の症例対照研究. 第 67 回日本新生児成育医学会学術集会、横浜、2023.11.2.

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

	男	女	
慢性肺疾患	47/74 (64%)	23/35 (66%)	NS
動脈管開存	45/74 (61%)	17/34 (50%)	NS
壊死性腸炎	2/73 (3%)	2/34 (6%)	NS
NEC以外の消化管合併症	6/75 (8%)	3/35 (9%)	NS
晩期循環不全	7/75 (9%)	4/36 (11%)	NS
菌血症	10/72 (14%)	9/35 (26%)	NS
急性期離脱後溶血性貧血	4/75 (5%)	0/34	NS

NEC：壊死性腸炎、NS：有意差なし

表2. 総ビリルビン値およびビリルビン/アルブミン比

	男	女	
総ビリルビン	64例	30例	
測定回数	20.5 (3-51)	28 (6-49)	NS
最終測定日齢	47 (5-55)	50.5 (6-55)	NS
頂値 (mg/dL)	12.0 (4.3-22.2)	11.7 (5.6-19.3)	NS
頂値の日齢	17 (3-40)	20 (4-49)	NS
ビリルビン/アルブミン (mg/g) 比	61例	24例	
測定回数	6 (1-33)	5.5 (1-42)	NS
最終測定日齢	36 (0-55)	44 (1-54)	NS
頂値 (mg/g)	3.76 (0.37-8.04)	4.11 (1.13-6.65)	NS
頂値の日齢	14 (0-44)	21.5 (1-53)	NS

中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表 3. 光療法

	男	女	
症例数	63	32	
光療法施行日数	5 (2-23)	6.5 (2-19)	NS
最終光療法施行日齢	8.5 (2-58)	12 (3-43)	NS

中央値（範囲）で表示

NS：有意差なし

表4. 神経学的後障害

	男	女	
頸定あり	54/111 (49%)	26/56 (46%)	NS
坐位保持 手で支えずに可 手で支えて可 不可	N = 114 13 (11%) 7 (6%) 94 (82%)	N = 57 10 (18%) 8 (14%) 39 (68%)	NS
床上移動 独歩 伝い歩き いざり 四つ這い ずり這い・背這い 不可	N = 113 5 (4%) 4 (4%) 1 (1%) 9 (8%) 15 (13%) 79 (70%)	N = 57 3 (5%) 4 (7%) 1 (2%) 8 (14%) 8 (14%) 33 (58%)	NS
日常移動 手すりなしで階段昇降 独歩 歩行器 車椅子	N = 114 0 5 (4%) 12 (11%) 97 (85%)	N = 57 1 (2%) 2 (4%) 11 (19%) 43 (75%)	NS
合目的な手の使用可	49/114 (43%)	25/56 (45%)	NS
発話 文章 二語文 単語 不可	N = 113 34 (30%) 7 (6%) 13 (12%) 59 (52%)	N = 57 25 (44%) 8 (14%) 8 (14%) 16 (28%)	P=0.019
コミュニケーション 慣れない人とも問題なし 慣れない人とは問題あり 慣れた人とは問題なし 慣れた人でも問題あり コミュニケーション困難	N = 114 15 (13%) 14 (12%) 11 (10%) 41 (36%) 33 (29%)	N = 57 11 (19%) 10 (18%) 9 (16%) 19 (33%) 8 (14%)	NS