

## 在胎30週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子と森岡の黄疸治療基準を用いた在胎30週未満の早産児の予後

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

*UGT1A1* 遺伝子多型の有無を含めて、在胎 30 週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子を明らかにすること、森岡の黄疸治療基準で管理を行った在胎 30 週未満の早産児の予後を明らかにすることを目的とした。結果、**High** モードの光療法が行われた症例と *UGT1A1\*6* バリエントを有する症例が、遷延性黄疸と関連することが明らかとなった。森岡の黄疸治療基準で管理を行い、生存退院した児の予後を評価した結果、ビリルビン脳症を発症した児はいなかった。在胎 30 週未満の早産児では、**High** モードの光線療法を必要とする児、*UGT1A1\*6* バリエントを有する児が遷延性黄疸を発症するリスクが高い。また、森岡の黄疸治療基準を用いることで、早産児ビリルビン脳症の発症を予防し得る可能性がある。

### 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

**研究 1：***UDP* グルクロノシルトランスフェラーゼファミリー *1A1* (*UGT1A1*) 遺伝子多型により母乳栄養は遷延性黄疸の原因となる。*UGT1A1* 遺伝子多型が早産児の遷延性黄疸発症予測因子となれば、ビリルビン脳症の発症を抑制できる可能性がある。*UGT1A1* 遺伝子多型の有無を含めて、早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子を明らかにすることを目的とした。

**研究 2：**早産児ビリルビン脳症の発症症例の特徴として、総ビリルビンが頂値を示した時期が急性期ではなく生後 2 週目以降であること、高アンバウンドビリルビン (UB) 血症がその発症に関連していることが挙げられている。我々は、R3~4 年度の本研究班で、森岡の黄疸治療基準を用いた在胎 30 週未満の早産児の実態調査を行い、生後 2 週以降に光療法を行った症例は UB のみで治療基準を満たすこと、**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。を報告した。森岡の黄疸治療基準で管理を行った在胎 30 週未満の早産児の予後を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

**研究 1：**2019 年から 2022 年に在胎 30 週未満で

出生し、NICU 退院時まで追跡し得た基礎疾患のない早産児を対象とした。遷延性黄疸は、生後 14 日を超えて治療を必要とした高ビリルビン血症と定義した。遷延性黄疸の有無で 2 群に分け、*UGT1A1* 遺伝子のヘテロまたはホモ接合バリエント (*UGT1A1\*6* および *\*28*) を含む種々の臨床因子との関連を単変量解析および多変量解析によって分析した。*UGT1A1\*6* および *\*28* バリエントは、インベダー法で測定した。

**研究 2：**2019 年から 2022 年に当院 NICU で出生した在胎 30 週未満の早産児のうち、NICU 入院中の全期間にわたって森岡の黄疸治療基準で管理を行い、生存退院した児を対象とした。フォローアップ外来におけるアトローゼ型脳性麻痺の頻度、NICU 退院時の自動聴性脳幹反応の結果、暦年齢 1 歳時の頭部 MRI の T2 強調画像における両側淡蒼球の異常の有無を調査した。

(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、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。

## C. 研究結果

**研究 1 :** 対象 69 人のうち、15 人が遷延性黄疸を発症した(22%)。15 人のうち、9 人(60%)と 2 人(13%) がそれぞれ *UGT1A1\*6* と *UGT1A1\*28* バリエントを有していた。出生体重、High モードの光療法の使用、*UGT1A1\*6* バリエントの存在の 3 つの臨床因子が、単変量解析によって抽出された( $p<0.05$ )。多変量解析にて、High モードの光療法の使用(対数値 1.75、 $p=0.02$ )と *UGT1A1\*6* バリエントの存在(対数値 2.50、 $p<0.01$ ) が、遷延性黄疸の独立した臨床予測因子であった。

**研究 2 :** 対象となった在胎 30 週未満の児 102 人のうち、現在までアテトーゼ型脳性麻痺を呈した症例はなかった。そのうち 62 人が歴年齢 1 歳時に頭部 MRI を行ったが、T2 強調画像における両側淡蒼球の異常高信号は認められなかった。自動聴性脳幹反応は、NICU 退院前に 102 人中 100 人が両側 PASS で 2 人が Refer であった (2%)。

自動聴性脳幹反応が Refer であったのは、在胎 22 週 0 日、278 g で出生した女児で、精密聴性脳幹反応検査の結果が右耳 40dB、左耳 40dB であったため現在補聴器を装着している。もう 1 人は、在胎 22 週 2 日、562 g で出生した女児で、現在聴力改善傾向のため、無治療経過観察中である。

## D. 考察

早産児ビリルビン脳症の発症症例の特徴として、総ビリルビンが頂値を示した時期が急性期ではなく生後 2 週目以降の慢性期であることが明らかになっている (Morioka, et al. *Brain Dev.* 2015)。そのため、早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子を明らかにすることにより、ビリルビン脳症の発症を予測し、未然に治療を行うことによりビリルビン脳症の発症を防ぐことができる可能性がある。つまり、遷延性黄疸の治療が重要である。本研究 1 の結果は、High モードの光療法が行われた症例と *UGT1A1\*6* バリエントを有する症例が、遷延性黄疸と関連することが明らかとなった。現在の一般診療においては、High モードの光療法が行われた症例は、その後の遷延性黄疸の発症を視野においた管理が重要である。また、*UGT1A1\*6* バリエントは、東アジアに固有の遺伝子多型で、その遺伝子頻度は 0.16 と高い (Maruo Y, et al. *Pediatr* 1999)。そのため、日本人は、体質的に遷延性黄疸を起こしやすいということになる。遷延性黄疸の予測マーカーとして、出生直後に *UGT1A1* バリエントが測定できれば、ビリルビン脳症のリスクの高い児として、黄疸管理に活かせる可能性がある。

森岡の黄疸治療基準で管理を行い、生存退院した児の予後を評価した。その結果、アテトーゼ型

脳性麻痺を呈した症例はなく、暦年齢 1 歳時に頭部 MRI を行ったが、両側淡蒼球の異常高信号を呈した児はいなかった。また、NICU 退院時の自動聴性脳幹反応の結果は、2 人が正常を確認できなかった。しかし、疫学的に自動聴性脳幹反応は 100 人に 1 人は Refer が生じる。我々の検討対象は聴覚異常のリスクの高い早産児であり、2%は想定範囲内と考えられる。さらに、Refer であった 2 人は在胎 22 週の超早産児であったため、非常に未熟性の高い背景が関与していると考えられ、ビリルビン脳症によるものではないと評価している。森岡の黄疸治療基準を用い、慢性期の黄疸を適切に管理することで、早産児ビリルビン脳症の発症を予防し得る可能性がある。

## E. 結論

**研究 1 :** 在胎 30 週未満の早産児では、High モードの光線療法を必要とする児、*UGT1A1\*6* バリエントを有する児が遷延性黄疸を発症するリスクが高い。

**研究 2 :** 森岡の黄疸治療基準を用いることで、早産児ビリルビン脳症の発症を予防し得る可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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. *Pediatrics International* 2023; 65: e15617.

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.

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 and Development* 2024; 46(1): 2-9.

森岡一朗: 症例: 1 歳 4 か月 女児, 主訴: 運動発達遅延. *小児内科* 55 (1): 5-6, 2023

森岡一朗: 1 か月健診での黄疸管理のすすめ~安心して母乳栄養による子育てを行うために~. *With*

NEO 36(4): 116-118, 2023

森岡一朗:【目的・基準値・進め方がわかる 新生児の検査 A to Z】血清ビリルビン. **With NEO** 2023 年秋季増刊 230-238, 2023

森岡一朗:【数値から見た周産期医療(新生児編)】新生児黄疸の治療基準. **周産期医学** 53 (9): 1365-1369, 2023

## 2. 学会発表

Imaizumi T, Nagano N, Katayama D, Hara K, Akimoto T, Seimiya A, Aoki R, Hijikata M, Okahashi A, Morioka I. Prolonged hyperbilirubinemia in Japanese preterm infants is associated with the *UGT1A1\*6* variant. **Pediatric Academic Societies Meeting 2023**, Washington D.C., USA, 2023. 4. 27-5. 1

Akimoto T, Nagano N, Katayama D, Hara K, Imaizumi T, Seimiya A, Hijikata M, Okahashi A, Morioka I. Incidence and clinical predictors of hyper-direct bilirubinemia in preterm infants. **22nd Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) Congress**, Tokyo, Japan, 2023. 10. 7-9

森岡一朗: シンポジウム「早産児の黄疸管理の展望～早産児ビリルビン脳症の撲滅をめざして～」: 早産児ビリルビン脳症を予防する黄疸管理、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

今泉隆行, 長野伸彦, 片山大地, 原 康一郎, 秋本卓哉, 青木亮二, 土方みどり, 清宮綾子, 岡橋 彩, 森岡一朗: 在胎 30 週未満の早産児における遷延性黄疸の臨床的予測因子、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

長野伸彦, 片山大地, 原 康一郎, 今泉隆行, 秋本卓哉, 清宮綾子, 青木亮二, 土方みどり, 岡橋 彩, 森岡一朗: 動脈管開存症に対するアセトアミノフェン療法がアンバウンドビリルビン値の測定へ与える影響、**第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会**, 名古屋 2023.7.9-11

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 2023.7.9-11

今泉隆行、長野伸彦、呉 英俊、佐藤優希、原 康一郎、秋本卓哉、土方みどり、青木亮二、岡橋 彩、森岡一朗: 森岡の黄疸治療基準を用いた在胎 30 週未満の早産児の予後、**第 67 回日本新生児成育医学会総会・学術集会**, 横浜 2023. 11. 2-4

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし