

## 早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較

研究分担者 岩谷 壮太 兵庫県立こども病院 医長  
研究協力者 松井 紗智子 兵庫県立こども病院 医長

### 研究要旨

早産児ビリルビン脳症の発症を抑制するため、我々は2016年に黄疸管理基準を改訂した（新基準）。しかし、現在まで新基準の有用性に関するエビデンスは乏しい。今回、2014年から2015年、2017年から2018年に当センターで出生した在胎32週未満の児を旧基準群、新基準群の対象として検討した。光療法日数の中央値（範囲）は新基準群（78例）で3（0-21）日であり、旧基準群（128例）の8（0-36）日より有意に短かった（ $p < 0.01$ ）。旧基準、新基準群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）の頂値（それぞれmg/dLおよび $\mu\text{g/dL}$ ）、UB 0.8以上（ビリルビン脳症の予測カットオフ値）の症例頻度については有意な差がなかった。結論として、新基準は高ビリルビンおよびUB血症の増加をきたすことなく、早産児に対する光療法日数を減少させる。さらなる安全性の検証のために、聴性脳幹反応、頭部MRI、発達検査結果を含めた追加調査を予定している。

### A. 研究目的

早産児ビリルビン脳症の発症を抑制するため、我々は2016年に黄疸管理基準を改訂した（新基準）。出生体重別ではなく在胎週数と修正週数に基づくこと、強化光療法を含めた3段階基準としたことが特徴であるが、中村の基準（旧基準）に比べて治療基準値が上昇することから、高ビリルビン血症の増加が懸念された。現在まで新基準の有用性に関するエビデンスは乏しい。

当センターでは2016年から新基準を用いた黄疸管理を導入した。本研究の目的は、黄疸管理基準の変更前後における光療法日数およびビリルビン値の推移を比較検討することである。

### B. 研究方法

2014年から2015年、2017年から2018年に当センターで出生した在胎32週未満の児をそれぞれ旧基準群、新基準群として検討対象とした。先天異常例、死亡退院例、転院例は除外した。周産期因子、新生児合併症、光療法日数、TB（mg/dL）およびUB値（ $\mu\text{g/dL}$ ）の頂値、UB 0.8以上（ビリルビン脳症の予測カットオフ値）の症例頻度について両群間で比較した。

統計量は中央値（範囲）で表記した。名義変数の2群比較にはカイ二乗検定、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：R5-50）。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

旧基準群128例、新基準群78例における在胎週数は28.2（22.1-31.9）、28.5（23.3-31.7）週、出生体重は981（350-1,992）、1,093（504-1,890）gであった。周産期因子、新生児合併症の頻度に両群間で有意差はなかった（表1）。

光療法日数は新基準群で3（0-21）日であり、旧基準群の8（0-36）日より有意に短かった（ $p < 0.01$ ）。旧基準、新基準群におけるTBおよびUBの頂値は9.9（4.6-16.7）vs 10.1（5.6-15.9）および0.59（0.29-2.12）vs 0.63（0.13-1.38）、UB 0.8以上の症例頻度は21.9%（28例）および15.4%（12例）であり、いずれも有意差はなかった（表2）。

### D. 考察

黄疸管理基準の変更前後における光療法日数およびビリルビン値の推移を比較検討したところ、光療法日数は減少したものの、ビリルビン値の頂値、高UB血症の頻度に変化はなかった。

特に超低出生体重児においては、積極的光療法が死亡率上昇に関与するとされており、新基準は光療法の適性使用を目的の1つとしている。その意味で、新基準への変更によりビリルビン値の頂値や高UB血症の頻度に変化なく、早産児に対する光療法日数が減少したことは理想的な結果といえる。

一方、本研究では、光療法日数やビリルビン値の推移に関して生後期間別にみた検討ができておらず、光療法日数の減少が特に得られた時期やその要因といった詳細な解析はできていない。また、高UB血症の頻度は不変であったものの、早産児ビリルビン脳症の発症に関連するとされる聴性脳幹反応や頭部MRI所見、さらには長期予後としての1歳半や3歳時点での発達検査結果が調査できておらず、安全性を示すデータとしては不十分である。今後、上記に着目した追加検討が必要と考えている。

## E. 結論

新基準は高ビリルビンおよびUB血症の増加をきたすことなく、早産児に対する光療法日数を減少させる。安全性のさらなる検証のため、聴性脳幹反応、頭部MRI、発達検査結果について追加調査を予定している。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kazuya Honbe, Masahiro Hayakawa, Ichiro Morioka, Hiroshi Arai, Yoshihiro Maruo, Takashi Kusaka, Tetsuya Kunikata, Sota Iwatani, Akihisa Okumura. Current status of neonatal jaundice management in Japan. *Pediatr Int.* 2023; 65(1): e15617.
- 2) Akihisa Okumura, Ichiro Morioka, Hiroshi Arai, Masahiro Hayakawa, Yoshihiro Maruo, Takashi Kusaka, Tetsuya Kunikata, Sota Iwatani. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2023; 46(1): 2-9.
- 3) Hiroki Goto, Sota Iwatani, Toshihiko Ikuta, Seiji Yoshimoto. Hypoalbuminemia in gastroschisis newborns. *Congenit Anomal.* 2023; 63(6): 214-216.
- 4) Hiroki Goto, Sota Iwatani, Toshihiko Ikuta, Kurita Nakayama, Masaaki Ueda, Tadashi Hatakeyama, Seiji Yoshimoto. Successful management of biliary atresia in an 834 g preterm infant. *Pediatr Int.* 2023;

65(1): e15665.

- 5) Toshihiko Ikuta, Sota Iwatani, Seiji Yoshimoto. Determination and verification of reference intervals of serum immunoglobulin G. *Ann Clin Biochem.* 2023, in press
- 6) Sota Iwatani, Takao Kobayashi, Makiko Yoshida, Seiji Yoshimoto. Early changes in serum interleukin-6 levels in extremely premature newborns. *Cytokine.* 2024, in press

### 2. 学会発表

- 1) 岩谷壮太, 萩元慎二, 玉置祥子, 芳本誠司. 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126回日本小児科学会学会術集会. 2023.4.14-16
- 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回日本産科期新生児医学会学会術集会. 2023.7.9-11
- 3) 萩元慎二, 岩谷壮太, 生田寿彦, 武岡恵美子, 松井紗智子, 玉置祥子, 三村仁美, 芳本誠司. 高アンバウンドビリルビン血症が遷延する超早産児の予測因子. 第21回日本黄疸管理研究会. 2023.10.7
- 4) 松井紗智子, 岩谷壮太, 生田寿彦, 武岡恵美子, 玉置祥子, 三村仁美, 芳本誠司. 早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較. 第21回日本黄疸管理研究会. 2023.10.7
- 5) 奥村彰久, 森岡一朗, 早川昌弘, 日下隆, 國方徹也, 岩谷壮太, 荒井洋, 丸尾良浩, 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会術集会. 2023.11.2-4
- 6) 松井紗智子, 岩谷壮太, 生田寿彦, 武岡恵美子, 玉置祥子, 三村仁美, 芳本誠司. 早産児黄疸管理基準の変更前後における光療法頻度とビリルビン値の推移の比較. 第67回日本新生児成育医学会学会術集会. 2023.11.2-4

## 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 黄疸管理基準変更前後における患者背景の比較

	旧基準群 N=128	新基準群 N=78	P 値
在胎週数(週)	28.2 (22.1 - 31.9)	28.5 (23.3 - 31.7)	0.42
出生体重 (g)	981 (350 - 1,992)	1,093 (504 - 1,890)	0.22
妊娠期間に比して低体重	26 (20.3)	13 (16.7)	0.52
男児(人)	77 (60.2)	52 (66.7)	0.35
多胎(人)	46 (35.9)	22 (28.2)	0.25
帝王切開(人)	89 (69.5)	60 (76.9)	0.25
Apgar スコア 5 分値 5 点未満	18 (14.1)	13 (16.7)	0.61
脳室内出血 1-4 度(人)	16 (12.5)	11 (14.1)	0.74
脳室内出血 3-4 度(人)	4 (3.1)	0 (0.0)	0.11
壊死性腸炎*(人)	2 (1.6)	1 (1.3)	0.87
遅発型敗血症(人)	2 (1.6)	0 (0.0)	0.27

中央値(範囲)もしくは 症例数(%)

\*外科的治療を要した症例

表2 黄疸管理基準変更前後における光療法日数およびビリルビン値の比較

	旧基準群 N=128	新基準群 N=78	P 値
光療法日数(日)	8 (0-36)	3 (0-21)	<0.01
交換輸血施行(人)	2 (1.6)	0 (0.0)	0.27
TB・UB 測定(回)	17 (7-43)	16(4-38)	0.54
TB 頂値 (mg/dL)	9.9 (4.6-16.7)	10.1(5.6-15.9)	0.97
UB 頂値 ( $\mu$ g/dL)	0.59 (0.29-2.12)	0.63 (0.23-1.38)	0.29
UB 0.8 以上(人)	28 (21.9)	12 (15.4)	0.25
UB 1.0 以上(人)	12 (9.4)	4 (5.1)	0.27

中央値(範囲)もしくは 症例数(%)

TB, 総ビリルビン; UB, アンバウンドビリルビン.