

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 総合研究報告書

早産児ビリルビン脳症のリスク因子の解析

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

本研究の目的は、早産児ビリルビン脳症のリスク因子を明らかにすることである。本研究では、1対2のマッチドペア分析を行った。早産児ビリルビン脳症の症例は過去の全国調査から収集し、対照児は明らかな神経発達遅滞のない早産児から出生年・妊娠期間・出生体重を一致させて選択した。背景情報・新生児合併症・生後8週間以内の検査データおよび光療法の実施状況を、早産児ビリルビン脳症児と対照児の間で比較した。早産児ビリルビン脳症児20人と対照児40人を分析した。慢性肺疾患・壊死性腸炎以外の消化管合併症・菌血症は、対照児よりも早産児ビリルビン脳症児に高率であった。総ビリルビンのピーク値およびビリルビン/アルブミン比は、対照児よりも早産児ビリルビン脳症児で高く、アルブミンのトラフ値は低かった。これらの検査値の差は、生後3~4週目頃に顕著であった。光療法の最終日例は、対照児よりも早産児ビリルビン脳症児で有意に遅かった。重回帰分析により、慢性肺疾患・菌血症・および総ビリルビンのピーク値が早産児ビリルビン脳症と独立して関連していることが示された。本研究の結果は、早産児の黄疸治療の改善に寄与すると考えられる。

A. 研究目的

早産児ビリルビン脳症（BE）は、超早産児の生存率の向上によって顕在化し、2000年以降徐々に注目を集めるようになった。早産児では、比較的軽度の高ビリルビン血症でもBEが起ることが知られている。既存の黄疸管理法に則った新生児黄疸の管理を行っても、早産児BEは発症し得ることが明らかである。しかし、現在まで早産児BEのリスク因子に関する研究はほとんどない。

早産児BEは、新生児黄疸の適切な治療により予防可能であると推定される。早産児BEの新規発症を防ぐためには、リスク因子を特定することが重要である。我々の以前の研究では、早産児BE症例のほとんどは血清総ビリルビン

（TB）値およびビリルビン/アルブミン（B/A）比の顕著な上昇を認めなかったが、これらの値のピークは生後3~4週目に観察されることが多く、時には生後4週以上まで遅れることもあった。この結果は、遷延する高ビリルビン血症は、その重症度が高なくても早産児BEの発症と関連する可能性を示唆する。しかし、以前の研究ではリスク因子の同定には至っていない。

本研究の目的は、早産児BE症例と神経学的後遺症がない早産児とで様々な因子を比較することにより、早産児BEの危険因子を明らかにする

ことである。

B. 研究方法

本研究では、1対2のマッチドペア分析を行った。対象は、過去の全国調査で収集された早産児BE症例のうち、2012年以降に出生した症例である。早産児BE症例を管理した病院に対し、早産児BE児1例に対し対照児2例を選択し、その臨床情報を提供するよう依頼した。対照児は、出生年、妊娠年齢、出生体重が早産児BE症例と一致し、修正月齢18か月以降の評価で発達に遅れない乳児とした。本研究は愛知医科大学病院倫理委員会の承認を得て施行した。

早産児BE児と対照児の背景情報・新生児合併症・生後8週間の検査データおよび光療法の実施状況を収集した。新生児合併症には、慢性肺疾患、症候性動脈管開存症、壊死性腸炎、菌血症、溶血性貧血、遅発性循環虚脱、壊死性腸炎以外の消化管合併症が含まれた。検査データは、血清TB値とアルブミン値を収集した。ビリルビン/アルブミン（B/A）比は、血清TB値（mg/dL）を血清アルブミン値（g/dL）で割って算出した。光療法の総期間は、光療法を実施した日の合計とした。

統計学的解析は、TB値とB/A比については生後8週以内のピーク値と生後8週までの各週の

ピーク値を群間で比較した。アルブミン値については、生後 8 週以内のトラフ値と生後 8 週までの各週の値を群間で比較した。光線療法については、全期間、光療法最終日、生後 4 週までの各週における光療法の有無、生後 5 週以降の光線療法の有無を比較した。数値変数の比較にはマン・ホイットニーの U 検定、カテゴリー変数の比較にはフィッシャーの正確検定をそれぞれ用いた。また、早産児 BE に関連する因子を特定するために重回帰分析を行った。

(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

早産児 BE 児 20 名と対照児 40 名の臨床情報を得た。表 1 に背景情報と新生児合併症を示す。対照群に比べ早産児 BE 児では男児が高率であったが、有意差は認められなかった。新生児合併症については、慢性肺疾患・壊死性腸炎以外の消化管合併症・菌血症が、対照群よりも早産児 BE 児に有意に高率であった。

表 2～4 に検査データを示す。TB 値に関しては、早産児 BE 児では、対照児よりもピーク値が高く、ピーク値の日齢が遅かった (表 2)。週ごとの TB ピーク値は、生後 3 週目から 6 週目で早産児 BE 児において有意に高値であった。アルブミンのトラフ値は、対照児より早産児 BE 児で低かったが、トラフ値の日齢は 2 群間で有意差はなかった (表 3)。週ごとのアルブミンのトラフ値は、生後 2～3 週目および 5～6 週目で早産児 BE 児において有意に低値であった。B/A 比のピーク値は、対照児よりも早産児 BE 児で有意に高かったが、B/A 比ピーク値の日齢は 2 群間で有意差はなかった (表 4)。週ごとの B/A 比のピーク値は、生後 2～3 週目で早産児 BE 児において有意に高値であった。

表 5 に光療法の実施状況を示す。光療法の総期間は、対照児よりも早産児 BE 児の方が長かったが、その差は統計学的有意差には達しなかった。光療法の最終日齢は、対照児よりも早産児 BE 児の方が有意に遅かった。各週における光療法の実施の有無は、生後 4 週までは群間で差がなかった。生後 5 週目以降の光療法の実施は、対照児よりも早産児 BE 児で比較的多かった。

表 6 に重回帰分析の結果を示す。単変量解析で P 値が 0.05 未満の変数を選択した。多重共線

性を避けるため、B/A 比は重回帰分析から除外した。最終的に、慢性肺疾患、菌血症、およびピーク TB 値が早産児 BE と独立して関連していた。

D. 考察

本研究では、早産児 BE のリスク因子を同定医するためにマッチドペア分析を行った。早産児 BE 児では、慢性肺疾患、壊死性腸炎以外の消化管合併症、および菌血症が対照児よりも頻度が高かった。早産児 BE 児では、TB ピーク値および B/A ピーク比が対照群より有意に高く、アルブミンのトラフ値が対照群より低かった。重回帰分析により、慢性肺疾患、菌血症、およびピーク TB 値が早産児 BE と独立して関連していることが明らかになった。

本研究においてピーク TB 値が早産児 BE と関連していたことは不自然ではない。日本では、新生児黄疸に対するいくつかの治療基準が確立されており、早産児 BE 児も治療基準から逸脱は認められていない。早産児 BE 児では光療法の最終日が対照群よりも遅かったことは、早産児 BE 児により強力な治療が行われたことを示唆する。したがって、早産児 BE 児のピーク TB 値が高かったのは、治療が不十分であったためではないと考えられる。TB 値がピークに達する年齢が、早産児 BE 児では対照児よりも遅かったことは注目に値する。日本の古典的な新生児黄疸の治療基準では、生後 1 週間以降の治療について詳しく言及されていない。これに対し、森岡は早産児の黄疸に対する新しい治療基準を提案し、生後 1 週以降の治療を明記した。新しい治療基準によっては、早産児 BE の発生が減少することが期待されるが、それを検証するには数年を要する。また、早産児 BE 児にみられる高ビリルビン血症の長期化の生物学的要因についても明らかにする必要がある。

本研究では、慢性肺疾患と菌血症が早産児 BE と独立して関連していることが示された。これらの結果は、ビリルビン-アルブミン結合に対するこれらの合併症の影響によって説明される。新生児仮死・代謝性アシドーシス・低酸素症・敗血症・低体温症などは、ビリルビン-アルブミン結合の親和性に悪影響を及ぼすと考えられている。したがって、慢性肺疾患と菌血症が早産児 BE の危険因子となるという本研究の結果はこれらの仮説と合致する。この結果は、早産児の黄疸治療の改善に応用できる可能性がある。慢性肺疾患および菌血症を含む臨床的リスク因子を有する早産児では、黄疸に対するより強力な治療が考慮すべきであろう

本研究にはいくつかの限界がある。まず、症例数が十分でないため、確固とした結果が得ら

れなかった。早産児 BE の発生はまれであり、多数の症例を集めることは困難である。次に、本研究は後方視的研究であるため、データの欠損がまれでなかった。このため、解析が十分でない項目もあった。また、本研究ではアンバウンドビリルビンのデータを得ることができなかった。現在、アンバウンドビリルビンをルーチンで測定している NICU は限られている。この問題を克服するためには、より洗練されたアンバウンドビリルビンの測定法を開発すべきである。

E. 結論

マッチドペア解析研究により、慢性肺疾患、菌血症、ピーク TB 値が早産児 BE のリスク因子となることが示された。この結果は、早産児の黄疸治療を修正するのに有用であろう。新生児黄疸に対する適切な治療により、早産児 BE の発生が減少することが期待される。

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. 背景情報・新生児合併症

	早産児BE	対照	P値
男女比	13:7	21:19	0.416
在胎週数 (週)	26 (22-32)	26.5 (22-32)	0.562
出生体重 (g)	972 (494-1942)	875.5 (476-1769)	0.869
慢性肺疾患	17/20	13/40	0.000251
症候性動脈管開存症	14/20	22/40	0.402
壊死性腸炎 (NEC)	0/20	1/40	> 0.99
NEC以外の消化管疾患	4/20	1/40	0.0383
晩期循環不全	2/20	5/40	> 0.99
菌血症	7/20	2/40	0.00444
溶血性貧血	0/20	0/40	> 0.99

表2. 総ビリルビン値

	早産児BE		対照		P値
測定回数	N = 20	34.5 (4-49)	N = 39	23 (11-48)	0.0372
ピーク値	N = 20	12.5 (8.2-17.7)	N = 39	9.2 (5.6-14.6)	0.0000929
ピーク値日齢	N = 20	17 (5-41)	N = 39	10 (2-50)	0.0431
ピーク値 (日齢0-6)	N = 20	7.75 (1.6-11.6)	N = 39	7.30 (5.6-14.6)	0.981
ピーク値 (日齢7-13)	N = 19	10.0 (7.9-12.2)	N = 39	8.8 (3.0-13.5)	0.0208
ピーク値 (日齢14-20)	N = 18	11.7 (3.4-17.7)	N = 37	7.6 (1.8-11.7)	0.00197
ピーク値 (日齢21-27)	N = 18	10.75 (2.9-14.9)	N = 34	6.35 (0.3-14.2)	0.0154
ピーク値 (日齢28-34)	N = 17	8.0 (2.8-15.2)	N = 32	5.8 (0.7-12.9)	0.0448
ピーク値 (日齢35-41)	N = 14	7.385 (1.1-16.2)	N = 23	5.2 (0.7-13.1)	0.443
ピーク値 (日齢42-48)	N = 13	4.1 (0.7-16.2)	N = 28	5.05 (0.3-13.0)	0.878
ピーク値 (日齢49-55)	N = 11	2.18 (0.64-13.7)	N = 22	2.65 (0.40-14.3)	0.954

表3. アルブミン値

	早産児BE		対照		P値
	N	値 (範囲)	N	値 (範囲)	
測定回数	N = 16	8.5 (2-37)	N = 34	5 (2-23)	0.132
トラフ値	N = 16	2.135 (1.2-3.0)	N = 34	2.43 (1.6-3.1)	0.0342
トラフ値日齢	N = 16	2 (0-44)	N = 34	1 (0-49)	0.856
トラフ値 (日齢0-6)	N = 16	2.20 (1.9-3.0)	N = 33	2.42 (1.6-3.2)	0.114
トラフ値 (日齢7-13)	N = 12	2.33 (1.2-3.0)	N = 18	2.78 (1.9-3.2)	0.0285
トラフ値 (日齢14-20)	N = 11	2.3 (1.6-3.0)	N = 16	3.1 (2.1-3.8)	0.00144
トラフ値 (日齢21-27)	N = 10	2.245 (2.0-3.3)	N = 15	3.0 (2.5-3.76)	0.0897
トラフ値 (日齢28-34)	N = 11	2.68 (1.3-3.6)	N = 22	3.175 (2.4-3.8)	0.0217
トラフ値 (日齢35-41)	N = 8	2.635 (1.6-3.0)	N = 12	3.275 (2.3-3.6)	0.0247
トラフ値 (日齢42-48)	N = 9	2.7 (2.0-3.3)	N = 16	3.0 (2.6-3.52)	0.0534
トラフ値 (日齢49-55)	N = 4	2.5 (2.1-3.0)	N = 17	3.0 (2.3-3.3)	0.0656

表4. ビリルビン/アルブミン比

	早産児BE		対照		P値
	N	値 (範囲)	N	値 (範囲)	
測定回数	N = 15	9 (2-31)	N = 33	4 (2-23)	0.13
ピーク値	N = 15	3.91 (1.43-5.92)	N = 33	3.04 (1.03-4.82)	0.0189
ピーク値日齢	N = 15	9 (1-38)	N = 33	12 (1-49)	0.578
ピーク値 (日齢0-6)	N = 15	2.1 (0.72-4.50)	N = 32	1.875 (0.48-4.82)	0.53
ピーク値 (日齢7-13)	N = 11	4.04 (2.72-5.33)	N = 18	3.21 (0.77-4.01)	0.00532
ピーク値 (日齢14-20)	N = 10	3.80 (1.43-5.92)	N = 16	2.56 (1.64-4.43)	0.0251
ピーク値 (日齢21-27)	N = 9	2.59 (0.88-5.89)	N = 13	1.90 (0.42-3.17)	0.133
ピーク値 (日齢28-34)	N = 11	1.91 (0.82-4.04)	N = 20	2.03 (0.21-4.25)	0.726
ピーク値 (日齢35-41)	N = 7	2.36 (0.81-3.96)	N = 10	2.03 (0.21-2.72)	0.601
ピーク値 (日齢42-48)	N = 9	1.36 (0.24-3.54)	N = 11	2.13 (0.12-2.70)	0.71
ピーク値 (日齢49-55)	N = 3	0.87 (0.81-2.40)	N = 14	0.855 (0.11-3.89)	0.676

表 5. 光療法

	早産児BE	対照	P値
PT施行日数	6 (2-23)	4 (0-21)	0.0766
最終PT施行日齢	14 (2-58)	7 (0-42)	0.0205
PTあり (日齢0-6)	18/18	37/40	0.545
PTあり (日齢7-13)	8/18	19/40	>0.99
PTあり (日齢14-20)	7/18	9/40	0.219
PTあり (日齢21-27)	4/18	7/40	0.724
PTあり (日齢28以降)	4/18	2/40	0.0679

表6. 重回帰分析

	係数	標準誤差	t	P値	下限 95%	上限 95%
(切片)	-0.775	0.359	-2.16	0.0361	-1.498	-0.0524
CLD	0.330	0.094	3.53	0.000968	0.142	0.519
NEC以外消化管合併症	0.310	0.170	1.82	0.0748	-0.032	0.652
菌血症	0.356	0.148	2.41	0.0202	0.0580	0.653
TBピーク値	0.090	0.015	6.10	< 0.0001	0.0603	0.120
ALBトラフ値	-0.058	0.131	-0.44	0.664	-0.323	0.208

自由度調整済み決定係数 : 0.590224