

早産児ビリルビン脳症（核 黄疸）診療の手引き（仮 称）

奥村 彰久

早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き（仮称）のパブリックコメントのお願い

本診療の手引きは、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班（以下、研究班）が、その研究開発の成果として作成したものです。本文中にも記載したように、日本では超低出生体重児の生存率が改善し、それとともに早産児ビリルビン脳症（核黄疸）と診断される症例が増えてきています。ビリルビン脳症は適切な黄疸管理を行うことにより発症を予防できると推測されますが、現状では早産児における黄疸管理に不十分な点がある可能性が示唆されます。研究班ではこの状況を改善するべく研究開発を行い、従来知見と総合して早産児ビリルビン脳症の新たな発症を防ぐために、この手引きを作成しました。

研究班では皆様から忌憚のないご意見を伺い、この手引きをより良いものになりたいと考えています。何卒よろしくお願い致します。

日本医療研究開発機構（AMED）

難治性疾患実用化研究事業

「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班

研究代表者 奥村彰久（愛知医科大学小児科）

用語について

1. 早産児ビリルビン脳症

本文中にも記載がありますが、「核黄疸」という用語には治療の不十分さを感じさせるニュアンスがあり、研究班としては避けるべき用語ではないかと考えます。したがって、今後はビリルビンの神経毒性による脳障害については「ビリルビン脳症」という用語を用いたと思います。また、これまで研究班では「慢性ビリルビン脳症」という用語を使用していましたが、ビリルビンの神経毒性が慢性的に持続しているかのように誤解されること、急性期・慢性期の定義が明確でないことなどから、「慢性」を外しシンプルに「ビリルビン脳症」という言葉を使用するのが妥当との結論に達しております。

2. 光療法

Phototherapy の日本語訳として「光線療法」が広く用いられています。しかし、phototherapy は光のエネルギーによる治療法であります。研究班の議論で、「光線」は光の経路を指す言葉であり不正確であるとの結論になりました。したがって、本手引きでは「光療法」という用語を用いています。

早産児ビリルビン脳症（核黄疸）診療の手引き（仮称）

目次

1 総論

CQ1-1	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）とはどのような疾患か	6
CQ1-2	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の頻度はどれくらいか	9
CQ1-3	生体内でビリルビンはどのように産生および分解されるか	11
CQ1-4	ビリルビンと神経毒性との関係はどのようなものか	13

2 臨床症状

CQ2-1	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）は新生児期に症状を認めるか	18
CQ2-2	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の後障害の症状はどのようなものか	20
CQ2-3	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の合併症はどのようなものか	23
CQ2-4	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の予後はどのようなものか	27

3 診断

CQ3-1	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）はどのように診断するか	30
CQ3-2	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の診断にはどのような検査を行うか	34
CQ3-3	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の運動症状の特徴はどのようなものか	36
CQ3-4	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の頭部 MRI 所見はどのようなものか	38
CQ3-5	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の ABR 所見はどのようなものか	43

4 予防

CQ4-1	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の発症を予防するための治療適応はどのようにするか	48
CQ4-2	新生児黄疸の管理のための検査にはどのようなものがあるか	53
CQ4-3	新生児黄疸のモニタリングにはどのような方法があるか	56
CQ4-4	光療法はどのように実施するか	58
CQ4-5	光療法で効果が不十分なときはどのような治療を行うか	63
CQ4-6	母乳栄養はどのようにするか	65

5 治療

CQ5-1	早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の後障害の治療はどのようなものがあるか	70
-------	------------------------------------	----

CQ5-2 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の合併症の治療はどのようなものがあるか 72

6 支援

CQ6-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の患児（者）が利用できる福祉制度はどのようなものか 76

1 総論

CQ1-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）とは どのような疾患か

- ビリルビン脳症は、アンバウンドビリルビンの神経毒性に起因する中枢神経系の障害である
- 早産児は正期産児に比べてビリルビン脳症を発症しやすいと推測される
- 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）は、アテトーゼ型脳性麻痺・auditory neuropathy 型聴覚障害・動眼神経麻痺による上方注視障害などの神経症状を呈する
- 適切な黄疽管理法の確立によって発症を予防できることが期待される

ビリルビン脳症は、ビリルビンの神経毒性に起因する脳障害を指す。従来は核黄疽という用語が用いられてきたが、この用語には黄疽管理の不適切さを示唆するニュアンスがあり好ましくない。また、著しい高ビリルビン血症が神経学的後障害をもたらすことはよく知られているが、近年は比較的軽症の高ビリルビン血症であっても様々な神経学的後障害を起こし得ることが指摘されている[1, 2]。したがって、ビリルビン脳症という用語を用いることが妥当であろう。

アンバウンドビリルビン（UB）が神経毒性を持つことは、古くから知られている。病理学的な研究から UB による神経障害が起きる部位は選択的であることが明らかになっており、組織学的変化は淡蒼球・視床下核・海馬・動眼神経核・蝸牛神経腹側核・小脳プルキンエ細胞・小脳歯状核に好発する。UB による神経毒性は、細胞膜やミトコンドリアおよび小胞体の膜に対する障害に関連することが知られている。UB が生体膜のリン脂質と何らかの相互作用を起こし、その結果として小胞体ストレス・酸化ストレス・酵素活性低下・エネルギー産生不全などが起きることが推定されているが、詳細な細胞障害の機序は未だ不明である。興奮毒性や炎症は、UB による神経障害を促進すると推定されている。これらの結果として、神経細胞内に Ca イオンの流入が起こり、アポトーシスや細胞周期の停止を来すと考えられている。

ビリルビン脳症は、発症後の時間によって症状が変容する。急性期の症状は、一般的に Praagh の症状として知られている[3]。早産児においては、現在までビリルビン脳症の急性期における臨床症状の研究はなく、現時点では十分な知見はない。ビリルビン脳症は慢性期には、アテトーゼ型脳性麻痺などの症状を呈する。かつて黄疽は、仮死や早産と並んで脳性麻痺の主要な原因の一つであった。しかし、光療法などの黄疽の管理法が確立され、正期産児のビリルビン脳症（核黄疽）はほとんど見られなくなった。一方、超低出生体重児の救命率が向上するとともに、ビリルビン脳症（核黄疽）を認める児が存在するこ

とが注目されるようになってきた。

早産児では、比較的軽症の高ビリルビン血症でもビリルビン脳症が起きることが知られている。早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の患児では、既存の管理基準に則った適切な黄疸の管理が行われており、著しい高ビリルビン血症を呈した症例はほとんどない。このことは、早産児においては既存の黄疸管理法ではビリルビン脳症の発症を完全に防ぐことができないことを示す。また、早産児では中枢神経の未熟性が UB の神経毒性に対する感受性を高めることが示唆されている。さらに、溶血性疾患・G6PD 欠損症・低アルブミン血症・アシドーシス・感染症などは、UB の上昇および生体の防御機構の低下をもたらし、ビリルビン脳症のリスクを高めることが知られている。これらのことから、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の発症を予防するには、新しい黄疸管理法を確立することが重要である。我々は、UB 測定などを盛り込んだ新しい黄疸管理法（CQ4 を参照）を提案する。その有効性については今後の検証が必要である。

ビリルビン脳症（核黄疸）の慢性期の神経症状としては、アテトーゼ型脳性麻痺・auditory neuropathy 型聴覚障害・動眼神経麻痺による上方注視障害などが知られている [4, 5]。アテトーゼ型脳性麻痺は、主動作筋と拮抗筋との共収縮、筋緊張の著しい変動、姿勢や筋緊張の非対称性を特徴とする。情動や刺激による筋緊張の変化が特徴的で、安静時や睡眠時は低緊張であるが、刺激が加わったり興奮したりすると一気に著しい高緊張へと変化する。姿勢も特徴的で、ほぼ常に非対称性を呈し、捻転要素を持つことが多い。ビリルビン脳症の聴覚障害の客観的な評価は、合併する知的障害や運動障害のため必ずしも容易であるとは限らない。CQ3-5 に述べるように、ビリルビン脳症（核黄疸）の聴覚障害は蝸牛神経の障害を主とする auditory neuropathy であると考えられている。Auditory neuropathy では、ABR では重度の異常を認めるが日常生活では会話が可能であることも稀でなく、ABR 所見と実際の聴力との間に乖離があることが特徴的である。

早産児ではビリルビンによるより軽症な中枢神経障害の可能性が指摘されており、bilirubin-induced neurologic dysfunction として運動や姿勢の異常・言語に関する問題・感覚の異常などとビリルビンとの関係が懸念されている [1]。日本では現在までこのような軽症のビリルビンの中枢神経障害については研究がなされていない。今後、より軽症な早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の研究が必要である。

文献

- 1) Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Feb;20(1):6-13
- 2) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal

Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev.* 2017;13(3):199-209.

- 3) van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 1961; 28: 870-876.
- 4) Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 20-25.
- 5) Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 42-46.

CQ1-2 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の頻度はどれくらいか

- 我が国の在胎 30 週未満の早産児には、少なくとも年間に 8～9 例の発生があると推察される

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の発症頻度を明らかにするために、2013 年に在胎 30 週未満の早産児を対象とした全国調査が行われた[1]。調査が可能であった在胎 30 週未満の早産児 2720 例のうち、5 例がビリルビン脳症（核黄疽）と診断された。すなわち、発生頻度は 0.18%（在胎 30 週未満の早産児 1000 出生に対し約 2）であった（表 1）[1]。2011 年における我が国の在胎 30 週未満の早産児は 4623 例であったことから、年間に 8～9 例が発生していると推測される。同調査において、ビリルビン脳症と診断された 5 例について追加調査を行ったところ、全例で日齢 21 以降にも高ビリルビン血症に対して光療法が行われており、1 例では交換輸血が施行されていた。また、2 例で頭部 MRI T2 強調像での淡蒼球の異常信号、4 例で明らかな ABR 異常を呈していた。これらは、これまで報告されている早産児のビリルビン脳症の経過と矛盾していなかった[2, 3]。

しかし、調査時においては早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の認知が十分に浸透しておらず、脳性麻痺や ABR 異常を呈した早産児の中に診断に至っていない症例がもっと多く存在した可能性がある。つまり、我が国の在胎 30 週未満の早産児に年間に 8～9 例以上の発生があったと考えるのが妥当であろう。

文献

- 1) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al: Current incidence of clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *Pediatr Int.* 2015; 57: 494-497.
- 2) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al: Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-1058
- 3) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al: Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit. *Brain Dev.* 2015; 37: 753-757.

CQ1-2 表1 早産児ビリルビン脳症の発生頻度（2011年出生児）（文献1より引用、一部改変）

	在胎週数				合計
	22-23週	24-25週	26-27週	28-29週	
出生（NICU入院） 数	264	555	780	1121	2720
ビリルビン脳症 発生頻度	0 0.00%	3 0.54%	1 0.13%	1 0.09%	5 0.18%

調査参加施設数：233

CQ1-3 生体内でビリルビンはどのように産生および代謝・排泄されるか

- ビリルビンはヘモグロビン異化によって、ヘムから産生される
- 非抱合型ビリルビンの大部分はヒト血清アルブミンと結合している
- ビリルビンは肝細胞内でグルクロン酸抱合を受け、抱合型ビリルビンとなり胆汁中に排泄される
- 光療法によるビリルビンの排泄の主要な機序は、光エネルギーにより非酵素的にビリルビンを水溶性に変化させて、胆汁へ排泄することである

ビリルビンはヘモグロビン異化の最終代謝物である。約 75%が老化赤血球に由来し、残り 25%は無効造血に由来するものとシトクローム、カタラーゼ、ペルオキシダーゼ、ミオグロビンなどヘモグロビン以外の代謝の早いヘムに由来するものが主である。早産児においては老化赤血球由来が約 70%弱、シャントビリルビン由来が約 30%の比率になる [1, 2]。

赤血球は、新しい赤血球を産生するため 80-90%は血管外で崩壊し、10-20%が血管内で崩壊する。血管外では、主に脾臓、残りは肝臓や骨髄の網内系細胞に貪食される。ヘモグロビンはリソゾーム内で分解されヘムとグロビンに分かれる。ヘムはヘムオキシゲナーゼによって、ビリベルジン IX α となる。ビリベルジン IX α は NADPH 依存性ビリベルジン還元酵素によって速やかにビリルビン IX α となる [1, 2]。

ビリルビン IX α は極めて水に溶け難いため、大部分はヒト血清アルブミンと結合している。ヒト血清アルブミンは、ビリルビンに対し高親和性の第一結合部位と低親和性の第二結合部位の 2 つの結合部位を有する。ヒト血清アルブミンと結合したビリルビンは体内を循環するが、ヒト血清アルブミンから遊離したビリルビンは肝細胞内に取り込まれ、ビリルビン UGT (uridine diphosphate-glucuronyl transferase) によりグルクロン酸抱合を受ける。抱合型ビリルビンは水溶性であり、能動的に胆汁中に排泄される。小腸に排出された抱合型ビリルビンは再吸収されず、大腸の腸内細菌叢で還元されウロビリノーゲンとなる。ウロビリノーゲンの一部は再吸収され、大部分は胆汁中へ、一部は尿中へ排泄される。新生児においては、抱合型ビリルビンは β -グルクロニダーゼで加水分解され、再びビリルビン IX α となって再吸収される腸肝循環が非常に盛んである [1, 2]。

光療法での血中ビリルビンの低下は、光エネルギーにより非酵素的にビリルビン IX α を水溶性に変化させ、胆汁・尿中へ排泄を行うことが主要な機序である [3]。ビリルビン光異

性体のうち、特にサイクロビリルビン IX α は光療法中に経時的に胆汁中で増加し、腸管で再吸収されない構造のため、光療法の効果に最も関与する。

文献

- 1) Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Volpe JJ ed.730-762.
- 2) 高後裕. 赤血球の生成と崩壊. 三輪血液病学第3版. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓監修. 文光堂. pp 241-253.
- 3) Onishi S, Isobe K, Itoh S, Kawade N, Sugiyama S. Demonstration of a geometric isomer of bilirubin-IX α in the serum of a hyperbilirubinaemic newborn infant and the mechanism of jaundice phototherapy. Biochem J 1980; 190: 533-536.

CQ1-4 ビリルビンと神経毒性との関係はどのようなものか

- Bilirubin-induced neurological dysfunctionの詳細な機序は、まだ十分に解明されていない。
- 主にビリルビンの影響を受ける部位としては淡蒼球が知られているが、それ以外の様々な部位が影響を受ける可能性がある。
- 細胞内小器官としては、細胞膜とミトコンドリアが影響を受ける。

長年の研究にもかかわらず、bilirubin-induced neurological dysfunction (BIND) の詳細な機序は未解明の部分が多い[1]。非抱合型ビリルビン (unconjugated bilirubin) には、多面的な生物学的な機能がある。非抱合型ビリルビンは生理学的なレベルでは抗酸化作用などの生体にとって有利な作用を有するが[2]、非抱合型ビリルビン高値は様々な影響(表1)を及ぼして細胞周期の停止を引き起こし、DNAを損傷する[2]。非抱合型ビリルビン高値は、単一の細胞内器官だけではなく、様々な器官を障害する。影響を受けるのは、主として細胞内小器官としては細胞膜とミトコンドリア、細胞としてはニューロンとアストロサイトである。

1. ビリルビンの障害メカニズム

ビリルビンの障害メカニズムを表1に示す。主なものを以下に述べる。

a. 酸化ストレス

非抱合型ビリルビンは、特に海馬においてグルタチオンの蓄積を減らすことなどにより、活性酸素 (reactive oxygen species) の産生や蛋白酸化、脂質過酸化を引き起こし、細胞死を招く[3]。

b. 細胞質カルシウム濃度の上昇

BIND 症例の剖検では、Ca イオン結合蛋白の低下や caspase-3 の活性化が証明されている[4, 5]。

c. 細胞外グルタミン酸の蓄積

非抱合型ビリルビンは、中枢性神経伝達物質の代表的な興奮性アミノ酸であるグルタミン酸のアストロサイトからの放出を促す[6]。

d. 炎症反応の惹起

血管脳関門や腸管バリアーは、毒物や病原体からの侵入を防ぐためにダイナミックに

かつ複雑に変動している。非抱合型ビリルビンは tight junction の蛋白である occludin の移動をトリガーして、細胞膜の透過性を高める [7]。非抱合型ビリルビン高値は、中枢神経内の微小循環において、IL-6 や IL-8、血管内皮成長因子などのサイトカインを産生する免疫細胞の中枢神経内への侵入を促し、膜の透過性を亢進させる [8]。アストロサイトも、炎症性のサイトカインを産生すると考えられている [9]。

2. 非抱合型ビリルビンによって障害される部位

障害の部位としては、表 2 に示すように、決して基底核には限らない [10]。早産児も正期産児とほぼ同じように、多くの部位が障害を受ける。細胞内器官のレベルでは、神経細胞とアストロサイトにおいて細胞膜・ミトコンドリア・粗面小胞体が障害される。その結果、細胞内に Ca イオンが流入し、活性酸素の産生や神経細胞の壊死・アポトーシスを引き起こす。非抱合型ビリルビン濃度が高くその持続も長い場合は壊死を引き起こし、非抱合型ビリルビン濃度が低く持続が短い場合はアポトーシスを引き起こすと考えられる [11]。

a. 細胞膜と興奮毒性

非抱合型ビリルビンは細胞膜のリン脂質に結合し、受動的に細胞膜を通過する。細胞膜は不安定となり、特に神経細胞とアストロサイトにおいて、細胞外にグルタミン酸が蓄積する。その結果、神経細胞の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体が活性化して Ca イオンが細胞内に流入する [2]。

b. ミトコンドリアの障害

MR スペクトロスコーピーにおいて、in vitro で低酸素の存在下でビリルビンを投与すると、クレアチンリン酸が低下することが証明されている [2]。このように、非抱合型ビリルビンによるミトコンドリア障害はエネルギー産生を低下させるだけでなく、ミトコンドリアの内膜の透過性を増し、チトクローム C を放出し、細胞をアポトーシスに導く [12]。また、Gunn ラットの実験より、NMDA 受容体のアンタゴニストである MK-801 投与により、神経障害はブロックできること、NMDA の線条体への投与により非抱合型ビリルビンの病変部位への侵入が促進されることがわかっている [13]。

BIND の神経病理所見の特徴は、表 2 に示した部位の黄染と神経細胞死である [2]。剖検脳では、髄膜・髄液の黄染が見られ、断面に左右対称性の特徴的な分布を呈する黄染を肉眼的に認める。障害される脳神経核には動眼神経核・聴神経核を含まれており、上方注視麻痺と ABR 異常に関係する。

文献

- 1) Stevensen DK, Maisels MJ, Watchko JF : Care of the Jaundiced Neonate, Mc Graw Hill, New York,

pp115-143,2012

- 2) Volpe JJ : Neurology of the Newborn, 6th ed, Elsevier, Philadelphia, pp731-743,2018
- 3) Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, et al : Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin. *Mol Cell Neurosci.*2011;48(1):82-93
- 4) Hachiya Y, Hayashi M. Bilirubin encephalopathy: a study of neuronal subpopulations and neurodegenerative mechanisms in 12 autopsy cases. *Brain Dev.* 2008;30(4):269-278
- 5) Gao X, Yang X, Zhang B. Neuroprotection of taurine against bilirubin-induced elevation of apoptosis and intracellular free calcium ion in vivo. *Toxicol Mech Methods.* 2011;21(5):383-387
- 6) Kim K, Lee SG, Kegelman TP, et al. Role of excitatory amino acid transporter-2(EAAT2) and glutamate in neurodegeneration : opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Physiol.* 2011;226(10):2484-2493
- 7) Raimondi F, Crivaro V, Capasso L, et al. Unconjugated bilirubin modulates the intestinal epithelium barrier function in a human-derived in vitro model. *Pediatr Res.* 2006;60(1):30-33
- 8) Palmela I, Cardoso FL, Bernas M, et al/ Elevated levels of bilirubin and long term exposure impair human brain microvascular endothelial cell integrity. *Curr Neurovasc Res.* 2011;8(2)-153-169
- 9) Fernandes A, Silva RF, Falcao AS, et al. Cytokine production, glutamate release and cell death in rat cultured astrocytes treated with unconjugated bilirubin and LPS. *J Neuroimmunol.*2004;153:64-75
- 10) Ahdab-Barmada M, Moossy J. The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems. *J neuropathol Exp Neurol.* 1984;43:45-56
- 11) Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage-mechanisms and management approaches. *N Eng J Med.*2013;369:2021-2030
- 12) Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med.*2006;8:513-529
- 13) Falcao AS, Fernandes A, Brito MA, et al. Bilirubin-induced inflammatory response, glutamate release, and cell death in rat cortical astrocytes are enhanced in younger cells. *Neurobiol Dis.*2005;20:199-206

CQ1-4 表1 ビリルビンの神経毒性のメカニズム（文献2より引用）

-
1. ブドウ糖の消費
 2. ATP レベルでの酸化的リン酸化障害
 3. DNA 合成障害
 4. 蛋白合成障害
 5. タンパク質リン酸化障害
 6. 様々な酵素活性の障害
 7. 神経伝達物質の合成障害
 8. イオン輸送障害
 9. シナプス伝達障害
 10. 興奮性アミノ酸の上昇
 11. 細胞質カルシウム濃度の上昇
 12. フリーラジカルによる障害
 13. 炎症反応の惹起
 14. アポトーシス誘発
-

CQ1-4 表2 ビリルビン脳症による障害部位

	成熟児（明らかな高ビリルビン血症あり）	早産児（明らかな高ビリルビン血症なし）	Gunn ラット
淡蒼球	+	+	+
視床下核	+	+	+
海馬	+	+	+
視床下部	+	-	+
黒質	+	+	+
脳神経核（動眼神経核・聴神経核を含む）	+	+	+
脳幹網様体	+	+	
歯状核	+	+	-
プルキンエ細胞	-	+	+
脊髓前角細胞	+	+	+

2 臨床症状

CQ2-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）は新生児期に症状を認めるか

- 頭部 MRI や ABR 所見により、遠隔期における早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の臨床診断が可能になった
- 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）では新生児期に明らかな臨床症状を認めないと考えられる

これまでの知見の蓄積から、早産児において頭部 MRI や ABR の所見に基づいて、遠隔期におけるビリルビン脳症（核黄疸）の臨床診断が可能になった。しかし、早産児では急性期には正期産児のような臨床症状を呈することは少なく、新生児期に症状からビリルビン脳症を疑うことは困難である。後期早産（late preterm）児では、正期産児と同じような神経症状を呈して初期・移行期・進行期の経過をたどることもあるが、症状の表出は軽いといわれている。呼吸状態の不安定さや人工呼吸を必要とするような無呼吸の出現が多いという報告もあるが[1]、これらの症状は非特異的であり早産児では急性期におけるビリルビン脳症の症状の把握は困難である。また、急性期のビリルビン脳症の危険因子として、溶血性貧血・敗血症・アシドーシス・低アルブミン血症・晚期循環不全・外科手術などがあげられるが、これらの影響とビリルビン脳症の症状との区別も容易ではない。

正期産児の急性期のビリルビン脳症の臨床症状は、以下のようである。ビリルビン脳症の急性期の主な神経症状は、意識レベル、筋緊張と体動、脳幹機能（特に哺乳と啼泣）に分類できるとされている[1]。正期産児のビリルビン脳症の急性期では、典型的な場合は初期・移行期・進行期を経て、慢性期へと神経症状が進行する[1]。初期には、筋緊張低下・軽度の嗜眠・活動の低下があり、吸綴の減少と甲高い（ハイピッチの）啼泣がみられる。この時期に適切な治療を行わなければ後障害を残す可能性が高い。移行期はビリルビン脳症の発症後 2～3 日以内に認められ、痙攣症状・易刺激性が出現して昏迷がより強くなる。筋緊張は伸筋優位に亢進し、後弓反張位をとるようになる。80%に 39 度台の発熱を認める[2]。けいれんを時に認めることがあり、循環障害により死亡することがある。この時点でも適切な治療が行わなければ、筋緊張はますます亢進し進行期に進む。進行期では、昏迷や筋緊張亢進はさらに増悪し、哺乳ができなくなる。刺激しなくても後弓反張位をとり、上方注視麻痺を示す。この時期まで進行するとほとんどが不可逆的となり、後にビリルビン脳症をきたす。しかし、正期産児でも症状を全く示さない例が 10%程度ある[2]。

早産児のビリルビン脳症の急性期の臨床症状は、在胎週数が短いほどはっきりしない。呼吸状態の不安定を認める可能性もあるが、それ以外の神経学的な症状は認められないと考え

るべきである。したがって、急性期に臨床症状から早産児のビリルビン脳症を疑うことは非常に困難と言わざるを得ない。

文献

- 1) Volpe JJ. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th Ed. Elsevier, Philadelphia, pp746-752, 2018.
- 2) Jones MH, Sands R, Hyman CB, et al. Longitudinal study of the incidence of central nervous system damage following erythroblastosis fetalis. Pediatrics 14: 346-350, 1954.

CQ2-2 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の後障害の症状はどのようなものか

- 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の多くは、重度運動障害を伴うアテトーゼ型脳性麻痺を呈する。
- ABR 異常を高率に認めるが、臨床的には聴力が保たれている症例が多い。
- 運動障害に比べてコミュニケーション能力は高い症例が多いが、知的障害の程度は正常から重度障害まで幅広い。

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の多くは、重度運動障害を伴うアテトーゼ型脳性麻痺を呈する。アテトーゼ型脳性麻痺の症状としては、乳児期から非対称と筋緊張の変動を伴う運動発達遅滞が明らかとなる。不機嫌や不眠のため常に抱っこを要するが、頸定不安定や反り返りのため抱きにくく育児負担が大きい。抗重力的な伸展支持が難しく屈曲活動優位であるため、腹臥位では臀部が挙上した逆三角形を呈することが特徴であり、腹臥位は苦手か嫌がることが多い（図 1）。同一症例でも筋緊張は著しい低緊張から過緊張まで大きく変動し、情動による影響を受けやすい。体調不良や家族と離れての入院などの身体的または精神的ストレスによって横紋筋融解症に至るほどの過緊張につながることもあり、注意を要する。また、就学や進学などの環境変化を契機に緊張状態が大きく変動することもしばしば経験する。低緊張と過緊張、ジストニー姿勢（運動寡少）とアテトーゼダンス（運動過多）、非対称の側方性（運動パターンの左右差が逆転しうる）など、同一症例が呈する緊張状態や運動徴候に変動が大きいいため、評価や診断、治療方針に難渋することも多い。しかし、4 歳以上では半数以上が最重度（GMFCS level V）の運動障害を呈し、年齢や体格の増加とともに過緊張による介助量増大や股関節脱臼、側彎といった二次的合併症が進行するため、リハビリテーションに様々な抗痙縮治療を組み合わせる緊張緩和をはかる必要性が高い[1]。

60%以上で新生児期に ABR 異常を認めるが、ABR 異常を認める例の大半が臨床的には聴力が保たれており、運動障害に比してコミュニケーションや言語発達は良好な症例が多い[2, 3]。ABR 異常と実際の聴覚反応との乖離はビリルビン脳症（核黄疽）の特徴のひとつであり、特に頭部 MRI 異常が明確ではないがビリルビン脳症（核黄疽）が疑われる症例では、診断を示唆する重要な所見となる。

Kitai らの報告では、4 歳以上の早産児ビリルビン脳症（核黄疽）80 名において、CFCS（Communication Function Classification System、コミュニケーション能力の指標）のスコアは、GMFCS（Gross Motor Function Classification System、粗大運動の指標）や

MACS (Manual Ability Classification System、手の機能の指標) のスコアよりも有意に良好であった[2]。臨床の現場では、粗大運動・上肢機能とも最重度の障害を認めるにも関わらず、流暢に発話可能な症例 (GMFCS level V、MACS level V、CFCS level I) もしばしば経験する。発話だけでなく摂食嚥下機能も比較的良好であり、全介助ではあっても年齢相応の食事を安全で効率的に摂取できる症例が多い。すなわち、粗大運動に比して口腔運動、知的機能が高い症例が多いことが早産児ビリルビン脳症の特徴である。一方、重症例では口腔・咽喉頭周囲の不随意運動も強く、有意語を話すことができず呼吸・嚥下障害および重度の知的障害を合併する[4]。頭部 MRI では両側淡蒼球の T2 高信号以外に粗大な大脳病変を認めない症例が大半であり、MRI 所見からの重症度予測は困難である。基底核視床病変に合併する大脳病変 (中心溝周囲病変や皮質・白質萎縮) の程度から重症度の予測が可能な正期産低酸素性虚血性脳症によるアテトーゼ型脳性麻痺と異なり、早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) では画像所見に基づく予後予測は難しい。重度の運動障害によって過小評価されやすい知的面を含めて十分な臨床的評価を行い、治療やリハビリテーションに生かすことが大切である。

文献

- 1) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. A questionnaire survey on the efficacy of various treatments for dyskinetic cerebral palsy due to preterm bilirubin encephalopathy. Brain Dev. In Press
- 2) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of chronic bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology.* 2019; 4:1-7.
- 3) Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(3):157-63.
- 4) Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20(1):20-25.

早産児の慢性ビリルビン脳症に特徴的な姿勢



非対称な姿勢が特徴。背臥位では下肢が引き上がり(上)、安定しない。四肢は過剰にバタバタと動かす。腹臥位では頭部を挙上できずに臀部が引き上がる(下)。



立位では一側の下肢が引き上がる。典型例では、介助歩行でいわゆる「アテーゼダンス」を認める。



不安定な姿勢では反り返りがさらに強まる



体幹・頸部を伸展した坐位や立位が保持できず、代償的に非対称なねじれた姿勢で固定する。



顔面が非対称に引きつれ不随意に開口し、哺乳や摂食、発語が困難な症例もある

早産児慢性ビリルビン脳症(核黄疽)の神経症候

- ・ 安静時にもほとんど常に非対称な姿勢をとり、一側あるいは両側の股関節が屈曲する。
- ・ 筋緊張を一定に保てず、抗重力姿勢を保持し難い。四肢は過剰に屈曲ないし伸展する。
- ・ 筋緊張が情動(喜怒哀楽)によって変動し、特に不快・不安・不機嫌などで著明に亢進する。
- ・ 自発運動に伴って四肢、体幹、顔面に不随意的筋収縮が生じ、滑らかに運動を遂行できない。

CQ2-2 図1 早産児のビリルビン脳症(核黄疽)に特徴的な姿勢

CQ2-3 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の合併症はどのようなものか

- 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の合併症には、重度のアトーゼ型脳性麻痺に一般的に出現するものと特異的なものがある。
- 一般的な合併症には、過緊張による哺乳不良、体重増加不良、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、麻痺性側弯症、股関節脱臼、関節拘縮がある。
- 特異的な合併症には、ジストニア重積、横紋筋融解、急性脳症、突然死があり、生命予後に大きく関係する。

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の一般的な合併症としては以下のものがあげられる。

1. 消化器合併症

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）では粗大運動機能に比べて口腔咽頭機能は保たれているが[1]、過緊張のために頸部や顎のアライメントが不良となり、重症例では口腔や咽頭喉頭周囲筋のジスキネジアも加わってしばしば誤嚥・誤嚥性肺炎をきたす。筋弛緩薬や安定剤として用いられるベンゾジアゼピン系薬剤や睡眠薬、ダントリウムによる口腔咽頭機能の低下も関与する。固形物よりも水分を誤嚥しやすく、粘性がある物やペースト状の形態のものは誤嚥しにくい。乳児期では、哺乳時に水分を一気に摂ることになるが、早産児ビリルビン脳症（核黄疽）ではこのことが困難であり、過緊張による代謝の亢進と相まって体重増加不良をきたす。誤嚥の診断は、言語聴覚士による嚥下機能評価と内視鏡検査・嚥下造影検査によって行う。

GMFCS level V の重度の粗大運動障害を認める児では、日常的に臥位で過ごす時間が長く胃の軸捻転をきたしやすい。さらに、過緊張による腹腔内圧の高まりと空気嚥下や便秘による腹満から、胃食道逆流症（GER）を生じる[2]。固形物よりも水分の方が逆流しやすく、経管栄養をする際にもトロミの付加や半固形物の注入を要する。少数ではあるが、食道裂孔ヘルニアを伴うことがある。誤嚥に GER を伴う場合は重度の誤嚥性肺炎をきたす危険性が高く、窒息に至る可能性がある。薬剤による消化管運動の低下が GER を悪化させる可能性がある。

2. 呼吸器合併症

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）では、背景に早産児に特有の慢性肺疾患を有することが

多く、乳児期に在宅酸素療法を要することが少なくない。呼吸予備能の低下から感染に伴って呼吸不全となり、気管切開を要することがある。誤嚥がある場合は喉頭気管分離術の適応となる。

上気道の合併症としては、閉塞性無呼吸症候群がある。過緊張による頸部の過後屈と下顎の引き込み、舌根沈下が原因となる。筋弛緩作用を有する薬剤が症状を悪化させることがある。

下気道の合併症としては誤嚥性肺炎が最も多く、喉頭軟化症、肺へモジデローシスも起こり得る。誤嚥性肺炎はしばしば反復性で、長期にわたると呼吸機能の低下を招く。診断は胸部 CT にて行う (図 1)。

3. 整形外科的合併症

早産児ビリルビン脳症(核黄疽)では脳病変は対称的であるが、アテトーゼの本質は筋緊張の変動と共収縮、非対称な姿勢であり、多くの症例に脊柱側弯と股関節脱臼・亜脱臼をきたす。いずれも進行性であり、有効な予防法は認められていない。

股関節亜脱臼の出現時期は2歳~13歳で、5歳にピークを認める。痛みを伴うことは少ないが、股関節伸展・外転制限を生じ、おむつの交換や陰部の清潔保持に支障をきたす。抗重力活動の不足によって臼蓋形成不全が生じ、成長に伴って股関節周囲筋群、下肢筋群の相対的な短縮が進む。脱臼によって介助下での立位がとりにくくなり、坐位での支持面への荷重が非対称になるため、側弯が発症しやすくなる。

側弯は思春期の成長に伴って急激に悪化する(図 2)。青年期以降の変化は明らかでないが、脳性麻痺においては10歳未満で30度、15歳未満で40度を超える側弯は成人期以降も進行することが示されており、同様の悪化をたどると考えられる[3, 4]。

これらの他に、四肢の大関節の拘縮がしばしばみられる。

特異的な合併症には、ジストニア重積、横紋筋融解、急性脳症、突然死があり、生命予後に大きく関係する(CQ2-4参照)。

1. ジストニア重積

早産児ビリルビン脳症(核黄疽)では、感染や情動の変動をきっかけに重篤な全身性のジストニアが数時間から数日にわたって持続することがある。我々の86例を対象とした調査では、16例(19%)にジストニア重積の既往を認めた。内服薬や坐薬での鎮静は困難で、バルビツレートやベンゾジアゼピン系薬物などの静脈内投与を要し、時には呼吸循環管理を必要とする。過緊張のために血清CK値は10,000 IU/Lを超え、ミオグロビン尿を伴うことがある。治療が遅滞すれば多臓器不全に陥り、生命の危険を招く[5]。

特に注意が必要なのは、安易な母子分離である。重度の運動障害がある児は母子間の密着度が高く、特にアトーゼ型脳性麻痺では家族に固有の介助方法（抱き方、着替え方、食べさせ方）でなければ適応できない場合が多い。感染などで急性期病院に入院した際に、単独での入院となって身の回りの環境が一変すると情動の安定が失われ、ジストニア重積に陥り急激な悪化をきたすことがある。家庭内の不和、学校環境の変化（介助方法の変更）などが後になって原因と推定される場合もあるため、細やかな問診が欠かせない。

2. 急性脳症

日本国内における急性脳症の1年あたり症例数（罹病率）は400人から700人の範囲内と推定されるが[6]、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）では86例中2例にけいれん重積を伴う急性脳症の既往があった。いずれも感染を契機として発症していた。

3. 突然死

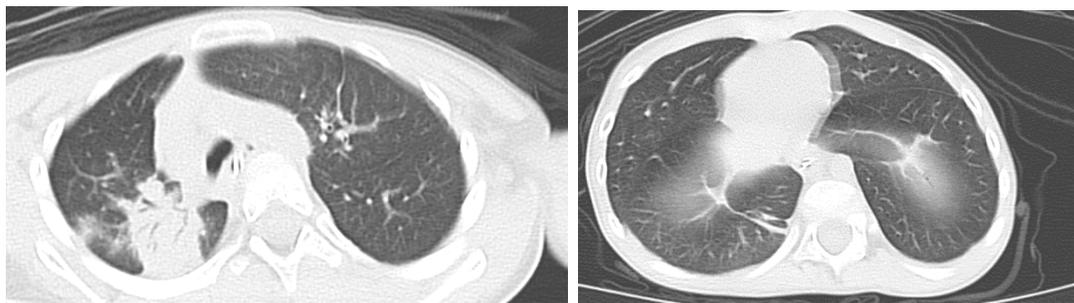
早産児ビリルビン脳症（核黄疸）86例における調査で4例が8歳～11歳の間に突然死していた。いずれも就寝中で、誘因は認めなかった。

文献

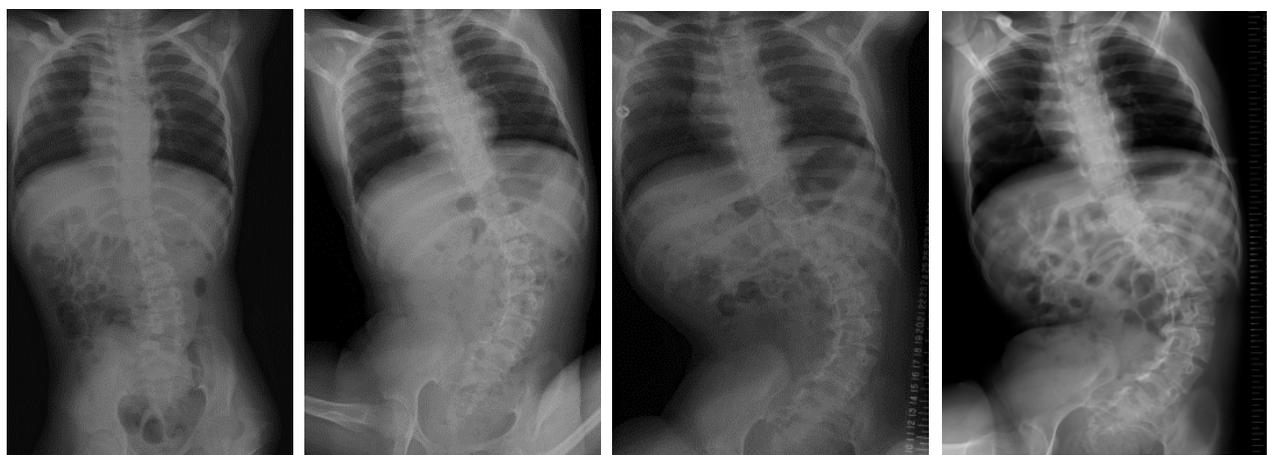
- 1) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of chronic bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology*. 2019; 4:1-7.
- 2) Asgarshirazi M, Farokhzadeh-Soltani M, Keihanidost Z et al. Evaluation of Feeding Disorders Including Gastro-Esophageal Reflux and Oropharyngeal Dysfunction in Children With Cerebral Palsy. *J Family Reprod Health*. 2017;11:197-201.
- 3) Yoshida K, Kajiura I, Suzuki T et al. Natural history of scoliosis in cerebral palsy and risk factors for progression of scoliosis. *J Orthop Sci*. 2018;23:649-652.
- 4) Saito N, Ebara S, Ohotsuka K et al. Natural history of scoliosis in spastic cerebral palsy. *Lancet*. 1998;351:1687-1692.
- 5) Combe L, Abu-Arafeh I. Status dystonicus in children: Early recognition and treatment prevent serious complications. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 20(6):966-970.
- 6) 水口 雅ら. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成22年度研究報告：重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究「急性脳症の全国実態調査」

CQ2-3 表1 早産児ビリルビン脳症 86 例（2～18 歳）における合併症の出現頻度

消化器合併症		呼吸器合併症		整形外科的合併症	
嚥下障害		慢性呼吸不全		股関節脱臼・亜脱臼	
胃瘻	14%	気管切開	2%	全体	40%
胃食道逆流症	1%	喉頭気管分離	5%	手術を要した例	15%
食道裂孔ヘルニア	1%	誤嚥性肺炎	24%	麻痺性側弯症	
食道アカラシア	1%	喉頭軟化症	2%	全年齢での割合	46%
		肺へモジデロシス	1%	12 歳以上での割合	67%
		閉塞性無呼吸	15%		



CQ2-3 図1 右上葉背側に見られた無気肺を伴う誤嚥性肺炎（左）と陳旧性の肺炎（右）



CQ2-3 図2 同一患者における側弯の年齢による進行。左から 10 歳、11 歳、12 歳、13 歳

CQ2-4 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の予後はどのようなものか

- 生命予後は重症度が同程度の痙直型脳性麻痺と同等と考えられる。
- 死亡原因としては幼児期の窒息、呼吸不全、急性脳症に加え、学童期に睡眠中の突然死がある。
- 運動発達予後は非常に不良であるがコミュニケーション能力は高く、発達全体の予後はさまざまである。

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の予後は以下のとおりである。

1. 生命予後

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）86例の解析では、幼児期の死亡が4例、学童期の死亡が4例で、小児期全体の死亡率は9.5%であった。死亡例のGMFCS, MACSはいずれもlevel Vであり、同程度の機能レベルにある痙直型脳性麻痺の小児期の死亡率とほぼ同等である[1, 2]。正期産児のビリルビン脳症における乳児期以降の死亡率は報告されておらず、比較できない。

幼児期の死亡原因は呼吸不全、脳症が各1例、不明が2例であったが、学童期以降の死因はすべて睡眠中の突然死であった。脳性麻痺児の睡眠中突然死の関連因子としては重度の身体障害・てんかん・反復性誤嚥性肺炎・喘息・呼吸器感染・嘔吐物の誤嚥が挙げられるが[3]、早産児ビリルビン脳症の死亡例には重度の身体障害以外の誘因はなかった。高濃度のアンバウンドビリルビン（UB）は脳基底核以外にも脳幹の諸核に壊死をきたすことが知られており、UBの神経毒性が本疾患に特異的な中枢性呼吸障害などに関連する可能性が推察される[4, 5]。

2. 機能予後

CQ2-2で述べたように、本疾患の大多数はGMFCS, MACSがlevel IV～Vであり、リハビリテーションを含めたさまざまな医療介入によってもその機能が上がることはない。一方、知能に応じて限界はあるものの、コミュニケーション能力は視線入力装置などの代替手段を用いて向上させることができる。

ジストニアは成長によって筋力が強まるにつれて悪化する傾向にあり、内服薬は種類・量ともに増加し[6]、バクロフェン髄注療法（ITB）を要することもある[7]。

3. 合併症・二次障害

CQ2-3 で述べたような消化器・呼吸器合併症に対しては胃瘻造設、気管切開、喉頭気管分離などの適切な治療が必要であるが、その予後はいまだ検討されていない。股関節脱臼は幼児期から学童期に、脊柱側弯は第二次性徴期に進行する。側弯を予防するエビデンスがある治療法はなく、進行に応じて脊椎固定術が必要となる[8]。急性脳症発症例では運動機能も知的能力も発症前に比べて低下し、新たなリハビリテーションの適応となる。

文献

- 1) Himmelmann K, Sundh V: Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden.. *Dev Med Child Neurol* 57:762-767,2015.
- 2) Blair E, Langdon K et al: Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and National Death Index.. *BMC Neurol* 19:111,2019.
- 3) Karatas AF, Miller EG, Miller F et al: Cerebral palsy patients discovered dead during sleep: experience from a comprehensive tertiary pediatric center. *J Pediatr Rehabil Med* 6:225-231,2013
- 4) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of chronic bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology*. 2019; 4:1-7.
- 5) Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res*. 201;85(2):183-190.
- 6) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. A questionnaire survey on the efficacy of various treatments for dyskinetic cerebral palsy due to preterm bilirubin encephalopathy. *Brain Dev*. In Press
- 7) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, et al. The effect of intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: IDYS Trial. *Ann Neurol*. 2019; 86(1):79-90.
- 8) Yoshida K, Kajiura I, Suzuki T et al. Natural history of scoliosis in cerebral palsy and risk factors for progression of scoliosis. *J Orthop Sci*. 2018;23:649-652.

3 診断

CQ3-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）はどのように診断するか

- ビリルビン脳症（核黄疸）は、運動障害に注目して診断する
- 頭部 MRI における両側淡蒼球の異常所見と ABR 異常は、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の診断を支持する重要な所見である。
- 新生児期の総ビリルビン値や間接ビリルビン値が著明な高値でないことは、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）を否定する根拠にならない。

現在まで、確立されたビリルビン脳症（核黄疸）の診断基準は存在しない[1, 2]。ビリルビンの神経毒性に起因する神経障害については、未だに十分に解明されていないのが、その主な原因である。いわゆるアテトーゼ型脳性麻痺については、ビリルビン毒性との関係が多くの研究の蓄積から確立しており、ビリルビン脳症（核黄疸）の中核的な症状としてよく知られている。聴覚障害についてもビリルビンの神経毒性との関連は確立しており、アテトーゼ型脳性麻痺に合併している場合には診断は困難ではない。一方、近年聴覚障害のみを呈するビリルビン脳症（核黄疸）の存在が提唱されている[1]。日本においては聴覚障害のみを呈するビリルビン脳症（核黄疸）についてはこれまでに十分な研究が行われておらず、現時点では言及することが困難である。また、ビリルビン誘発性神経機能異常 (bilirubin-induced neurological dysfunction, BIND) という概念も提唱されており、中枢聴覚処理障害、感覚運動統合障害、筋緊張低下、運動失調、不器用などを含むより軽症な神経学的障害もビリルビンの神経毒性との関連がある可能性が示唆されている[3]。

これらの事情を鑑みて、研究班ではビリルビンの神経毒性との関連が最も明瞭である運動障害を主徴とするビリルビン脳症（核黄疸）の暫定診断基準を作成した（表 1）。まず、運動症状からビリルビン脳症（核黄疸）を疑い、頭部 MRI および ABR 所見を確認することで診断する。

暫定診断基準の中で最も重要なのは運動症状であり、研究班では「非対称な姿勢、情動による筋緊張の変動、反り返りの3つを特徴とする脳性麻痺もしくは運動発達遅滞を呈する」を特徴とするものと定義した。これらの特徴は古典的なアテトーゼ型脳性麻痺の一般的な運動症状であるが、典型例であっても正しく診断されている症例は稀である。研究班では全国調査にあたって早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の症例の写真を用意し（図 1）、より多くの症例が正しく診断されることを支援した。運動症状の詳細については CQ3-3 で

解説する。

ビリルビン脳症（核黄疸）の診断を支持する検査としては、頭部 MRI と ABR が挙げられる。頭部 MRI では、T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号が重要である。頭部 MRI は適切な時期（修正 6 か月～1 歳半）に撮像することが重要である。従来の研究から両側淡蒼球病変は修正 6 か月から 1 歳半までは高率に認められるが、新生児期や年長児ではその検出率が低下することが知られている[4]。新生児期や幼児期以降の MRI 検査で異常を認めなくても、ビリルビン脳症（核黄疸）を除外することはできない。ABR はビリルビン脳症（核黄疸）では、無反応や著しい低振幅などの著しい異常が高頻度である[4]。重要なのは、ビリルビン脳症（核黄疸）で著しい異常を認めても、日常的には聴覚障害を認めないことである。ABR が無反応でも日常会話ができる早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の症例は稀でない。ABR 異常の検出率は、新生児期から年長児まで明らかな差がなく、MRI 撮像に不向きな時期でも異常を検出できる可能性が高い。

早産児ビリルビン脳症の患児では、新生児期の黄疸管理は従来の黄疸管理基準に従って適切に行われており、著しい高ビリルビン血症を認めることは例外的である[4]。したがって、新生児期に明らかな高ビリルビン血症を認めていないことを根拠に早産児ビリルビン脳症を除外することは、不適切である。

除外すべき疾患としては、アテトーゼ型脳性麻痺を示すその他の疾患が挙げられる。特に、正期産児型の低酸素性虚血性脳障害による両側基底核視床病変はアテトーゼ型脳性麻痺を呈するため、確実に除外する必要がある。両側基底核視床病変では頭部 MRI で被殻および視床に病変を認めるが、淡蒼球病変は認めないことが多い。一方、ビリルビン脳症（核黄疸）では、基底核の病変は淡蒼球に限局し、被殻や視床に病変を認めることはない。その他、様々な脳形成異常や進行性疾患の除外も重要である。

文献

- 1) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, et al. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev* 2017; 13: 199-209.
- 2) Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological Spectrum of Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus. *Diagnostics* 2019; 9. pii: E24.
- 3) Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 6-13.
- 4) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-8.

早産児の慢性ビリルビン脳症に特徴的な姿勢



非対称な姿勢が特徴。背臥位では下肢が引き上がり(上)、安定しない。四肢は過剰にバタバタと動かす。腹臥位では頭部を挙上できずに臀部が引き上がる(下)。



立位では一側の下肢が引き上がる。典型例では、介助歩行でいわゆる「アトーゼダンス」を認める。



不安定な姿勢では反り返りがさらに強まる



体幹・頸部を伸展した坐位や立位が保持できず、代償的に非対称なねじれた姿勢で固定する。



顔面が非対称に引きつれ不随意に開口し、哺乳や摂食、発語が困難な症例もある

早産児慢性ビリルビン脳症(核黄疽)の神経症候

- ・ 安静時にもほとんど常に非対称な姿勢をとり、一側あるいは両側の股関節が屈曲する。
- ・ 筋緊張を一定に保てず、抗重力姿勢を保持し難い。四肢は過剰に屈曲ないし伸展する。
- ・ 筋緊張が情動(喜怒哀楽)によって変動し、特に不快・不安・不機嫌などで著明に亢進する。
- ・ 自発運動に伴って四肢、体幹、顔面に不随意的筋収縮が生じ、滑らかに運動を遂行できない。

CQ3-1 図1 早産児のビリルビン脳症(核黄疽)に特徴的な姿勢

(CQ2-2 図1再掲)

CQ3-1 表1 早産児のビリルビン脳症（核黄疸）の暫定診断基準

1. 非対称な姿勢、情動による筋緊張の変動、反り返りの3つを特徴とする脳性麻痺もしくは運動発達遅滞を呈する
2. 在胎週数 37 週未満で出生
3. 頭部 MRI（T2 強調像）で両側淡蒼球に異常信号を認める*¹
4. 聴性脳幹反応で異常を認めるが、聴覚反応は保たれている
5. 他の粗大な脳病変、脳奇形、進行性疾患を除外できる*²

*1：異常の検出率が高い生後 6 か月から 1 歳半の撮像で確認することが望ましい

*2：非特異的な脳室拡大、脳梁菲薄化、軽度の PVL は除外しない。両側視床および被殻に異常を認める例は除外する

・ 確実例：1・2・3・5 を満たす

・ 疑い例：1・2・4・5 を満たす

CQ3-2 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の診断にはどのような検査を行うか

- ビリルビン脳症（核黄疽）の診断に有用な検査は、頭部 MRI と ABR である
- 頭部 MRI では、T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号が特徴であるが、新生児期や修正 2 歳過ぎでは異常の検出率が低下する。
- ABR では、無反応や波形分離不良などの著明な異常を認めることが多く、年齢にかかわらず異常の検出率が高い。

CQ3-1 で述べたように、早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の診断の最も重要なポイントは神経症状であるが、神経症状は客観的な判断が必ずしも容易であるとは限らない。したがって、検査によって客観的な診断根拠を得ることが、ビリルビン脳症（核黄疽）の診断の大きな助けとなる。現在まで、診断意義が確立しているのは、頭部 MRI と ABR である[1-4]。

頭部 MRI では、T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号が特徴的である。これまでの研究から、淡蒼球の病変は修正 6 か月～1 歳半の間は高率に認められる[1]。一方、NICU の退院時期に撮像された MRI では、淡蒼球病変の検出率は極めて低い[1]。また、生後 2 歳を過ぎると淡蒼球病変の検出率が下がることも知られている[1]。したがって、早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の診断のための頭部 MRI は、生後 6 か月～1 歳半の間に撮像することが推奨される。頭部 MRI 所見の詳細については CQ3-4 を参照していただきたい。

ABR では無反応・著明な低振幅・波形分離不良などの異常を認める[5]。これらを根拠に難聴と診断されていることもあるが、ABR 異常を認める児に日常生活において聴力障害を認めないことがしばしば観察される[1]。ビリルビン脳症（核黄疽）における聴力障害は、auditory neuropathy であると考えられており、ABR の異常は蝸牛神経の伝導の異常を反映する。ABR 異常は新生児期から存在し、理論的には新生児聴覚スクリーニングで用いる自動 ABR では検出可能である。一方、内耳の機能である耳音響放射（OAE）を用いる新生児聴覚スクリーニングでは、異常を検出できない可能性がある。auditory neuropathy では内耳の外有毛細胞の機能は保たれるためである。また、現在までのところ、年齢による ABR 異常の検出率の差は知られていない。したがって、適切な時期に頭部 MRI を施行できなかった児でも、ABR を施行することによりビリルビン脳症（核黄疽）の診断を支持する所見が得られる可能性がある。ABR の詳細については CQ3-5 を参照していただきたい。

文献

- 1) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, Hirotsune M, Mizutani S, Ogura K, Ohmura K, Okumura A, Arai H. Diagnosis of Bilirubin Encephalopathy in Preterm Infants with Dyskinetic Cerebral Palsy. *Neonatology*. 2019 Oct 4;1-7. doi: 10.1159/000502777.
- 2) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, et al. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev* 2017; 13: 199-209.
- 3) Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2016 Jun;43(2):297-311.
- 4) Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Jun;15(3):157-63.
- 5) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-8.

CQ3-3 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の運動症状の特徴はどのようなものか

- ビリルビン脳症（核黄疽）の運動障害はアテトーゼ型脳性麻痺に分類される。
- 運動症状は出産予定日から4～5か月頃より明らかになる
- 非対称性に頭部や体幹のねじれを伴うのが特徴であり、不快や不満などの情動によって増悪する。
- 頬の非対称な引きつれや過剰開口がしばしばみられ、重症例では哺乳・摂食障害や呼吸障害を伴う。

ビリルビン脳症の運動障害は、アテトーゼ型脳性麻痺（dyskinetic cerebral palsy）に分類される[1]。運動障害の主たる要素は、主動筋と拮抗筋の過剰同時収縮による筋緊張異常（ジストニア）と考えられる[2]。自発運動（随意運動）を試みようとする時、主動筋と拮抗筋、さらに無関係な部位の筋にまで及ぶ過剰な筋収縮（連合運動）が誘発されてしまい、安定した抗重力姿勢の保持や円滑な運動の遂行が妨げられる（CQ3-1 図1を参照）[2]。筋緊張の程度はしばしば突発的に変動し、その範囲も過剰収縮から弛緩まで幅広いため、固定した一定の姿勢に留まらない。その結果として、変動の大きい異常姿勢や、バタバタした過剰な動きとして観察される。筋緊張の変動は情動の影響を強く受けやすいことも大きな特徴である。変動は快・不快に関わらず容易に誘発されるが、特に不快刺激や負の感情（不安、不満、不機嫌）で著しい。部位によってより緊張の強い優位筋群が存在し、頸部・体幹は伸筋群（過伸展による反り返り）、股関節は屈筋群（過屈曲となり仰臥位では下肢挙上、腹臥位では臀部を持ち上げた山なりの姿勢がみられる）が優位である。非対称性をもたらす回旋運動は左右どちらかが優位のことが多い。

運動症状は出生予定日から4～5か月頃より明らかになってくる。最も目立つのは反り返りであるが、後弓反張のような対称性ではなく、非対称性に頭部や体幹のねじれを伴うのが特徴である。反り返りは不快刺激や空腹などの欲求不満によって容易に誘発され、反り返りが不快を増して悪循環となる。あやそうとしても抱っこすること自体が困難で、容易には改善しない。連合運動は顔面にも及び、頬の非対称な引きつれや過剰開口がしばしばみられ、哺乳・摂食や構音の妨げとなる。授乳が難しい一方、運動過多のため消費カロリーが多く、体重増加不良のため経管栄養を要することもまれではない。重度の場合には閉塞性・拘束性換気障害から呼吸不全や無呼吸となり、気管切開を要することもある。脳室周囲白質軟化症による痙性両麻痺との鑑別は、痙性両麻痺では筋緊張は亢進するものの筋緊張の変動は乏し

く、姿勢変化が少なく、自発運動は分離運動に乏しい共同運動パターン（下肢では股伸展＋膝伸展＋足底屈、ないし股屈曲＋膝屈曲＋足背屈）であり、捻転による非対称性を伴わない点が挙げられる。

安定した抗重力伸展姿勢の保持や交互性を伴う推進運動の獲得が困難であるため、粗大運動発達の獲得は遅れる。頸部・体幹は対称性の抗重力伸展姿勢を保てず、座位では非対称なまま安定させようとして奇妙な姿勢で代償する。四肢は関節可動域中間位での固定が困難であるため屈曲と伸展の間で常に変化して不規則な震えや反復性の屈伸運動となり、見かけ上は不随意運動（振戦・ミオクローヌス、舞蹈運動）やけいれんと混同されやすい[2]。立位では下肢の非対称で過剰な屈伸や足内反・底屈を生じるため、安定した足底接地での体重支持は難しい。介助歩行ではこれらの異常がさらに強調され、「熱いレンガの上のダンス」と表現されるような激しい運動（アテトーゼダンス）がみられる[3]。また眼球運動障害による注視・追視の障害を伴うことがある[4]。

文献

- 1) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, et al. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev* 2017; 13: 199-209.
- 2) Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005; 31: 552-71.
- 3) Foley J. The athetoid syndrome. A review of a personal series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46: 289-98.
- 4) Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 157-63.

CQ3-4 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の頭部 MRI 所見はどのようなものか

- 頭部 MRI では、T2 強調像において淡蒼球に異常高信号を認める
- MRI 病変は、生後 6 か月～1 歳半で高率に認めるが、新生児期や生後 2 歳過ぎでは病変の検出率が下がる
- 年長児では T2 強調像で淡蒼球の後端の線状高信号域を認めることがある

核黄疸の病理学的な研究では、剖検脳におけるビリルビンの沈着は淡蒼球・視床下核・海馬の CA2 および CA3 領域に顕著であることが明らかになっている [1]。正常産児のビリルビン脳症では、慢性期に淡蒼球・視床下核、海馬、大脳白質に T2 強調像における異常高信号と萎縮を認める [2, 3]。これらの所見は早産児ビリルビン脳症（核黄疸）にも共通する。

早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の頭部 MRI 所見では、T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号が報告されている [4-6]。淡蒼球病変は両側対称性で、淡蒼球全体が高信号を呈するのが一般的である。早産児ビリルビン脳症（核黄疸）を疑った場合には、T2 強調像において淡蒼球の信号強度に注意して判読する必要があるが、見逃されることが稀でない。読影を依頼する際には、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の可能性があり淡蒼球の信号強度に注目する必要があることを明示するのがよい。また一部の症例では、視床下核の T2 強調像における異常高信号も報告されている。視床下核は小さな構造であるため描出や判読が困難であり、必ずしも病変の検出が容易であるとは限らない。

早産児ビリルビン脳症（核黄疸）では MRI の撮像時期が重要である。同一症例でも撮像時期によって所見が変化することが知られている（図 1）。すなわち、新生児期では異常所見を認めないが、乳児期後半では淡蒼球病変が明瞭になり、幼児期になると再び異常所見を認めなくなる。年齢が進むと淡蒼球病変が検出できなくなる原因は、生理的な鉄の沈着が関与している可能性がある。淡蒼球は年齢が進むにつれて生理的に鉄が沈着して T2 強調像において信号強度が低下する。このため、病変部の高信号が鉄の沈着によって相殺されその認識が困難になると推測している。Kitai らの報告では、修正 6～17 か月では高率に T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号を認めるが、この時期以外では病変の検出率が低下することが明らかである（図 2） [7]。したがって、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）を疑った場合の頭部 MRI は、修正 6～17 か月の間に施行することが推奨される。Kamei らは早産児ビリルビン脳症（核黄疸）2 例において MR スペクトロスコピー（MRS）を施行

し、通常の MRI では異常所見を認めなくても MRS では Glx (グルタミンとグルタミン酸の混合シグナル) の上昇を認めたと報告している[8]。この報告は、MRS を施行することによって、通常の MRI では把握できない早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) の病変を把握できる可能性があることを示唆する。

正期産児のビリルビン脳症では、T1 強調像において両側淡蒼球の高信号を認めることが知られている (図 3) [9-13]。これらの報告では、急性期に頭部 MRI が撮像されていると推測される。早産児でも受傷後早期には T1 強調像で両側淡蒼球の高信号を認める可能性がある。しかし、早産児では急性ビリルビン脳症の症状が乏しいため受傷時期を知ることが困難であり、また集中管理が必要な時期に頭部 MRI を施行することは容易でない。研究班の調査では新生児期の頭部 MRI の T1 強調像で淡蒼球の高信号を認めた症例は皆無であるが、頭部 MRI の撮像時期が出生予定日前後が多く、受傷からの時間が長いため T1 強調像における異常の検出時期を過ぎていた可能性がある。Wisnowski らは正期産児のビリルビン脳症の急性期の拡散強調画像では、歯状核—視床—皮質伝導路に合致する拡散低下を認めたと報告している[9]。この所見は、ビリルビンによる中枢神経障害が選択的に起きることを示唆するとともに、慢性期の画像では把握できない病変の広がりを示す。早産児でも同様の所見を認める可能性があるが、適切な時期に MRI を施行することは容易でない。

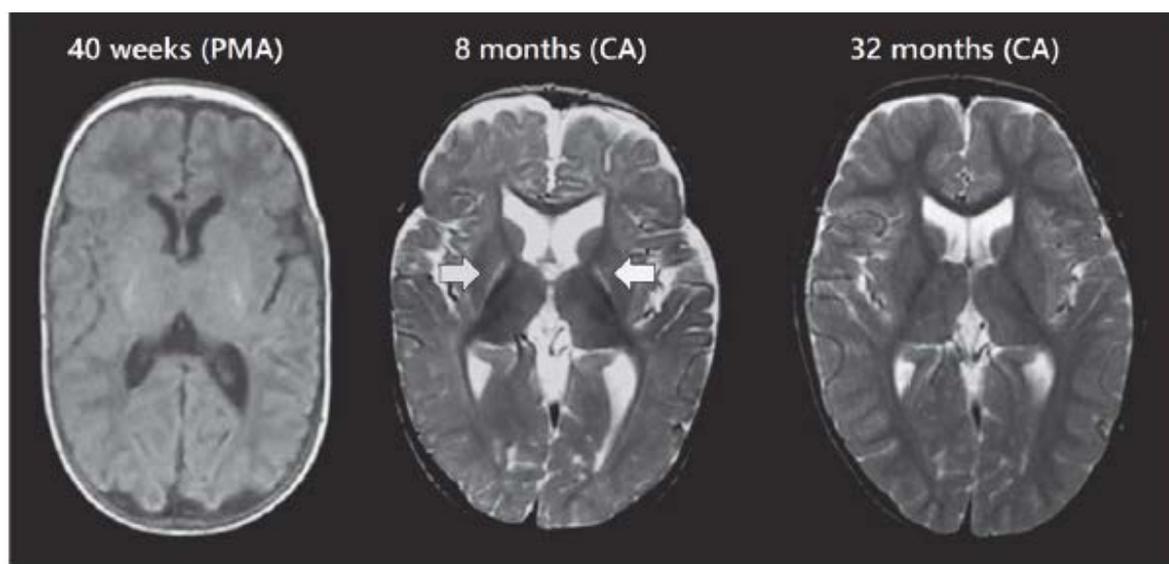
一方、年長児の頭部 MRI で T2 強調像において淡蒼球後端に線状の高信号域を認める症例が散見される (図 4)。この病変の意義は現時点では未確立であるが、早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) の遠隔期の画像所見である可能性がある。

文献

- 1) Hayashi M, Satoh J, Sakamoto K, et al. Clinical and neuropathological findings in severe athetoid cerebral palsy: a comparative study of globo-lusian and thalamo-putaminal groups. *Brain Dev* 1991;13:47-51.
- 2) Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. *Am J Neuroradiol*. 1995 Apr;16(4 Suppl):819-21.
- 3) Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children with kernicterus. *Acta Paediatr*. 1995 Aug;84(8):937-9.
- 4) Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus N, De Rijke Y, Sinaasappel M, Barkovich J. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1256-63.
- 5) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-8.
- 6) Sugama S, Soeda A, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr*

Neurol. 2001 Oct;25(4):328-31.

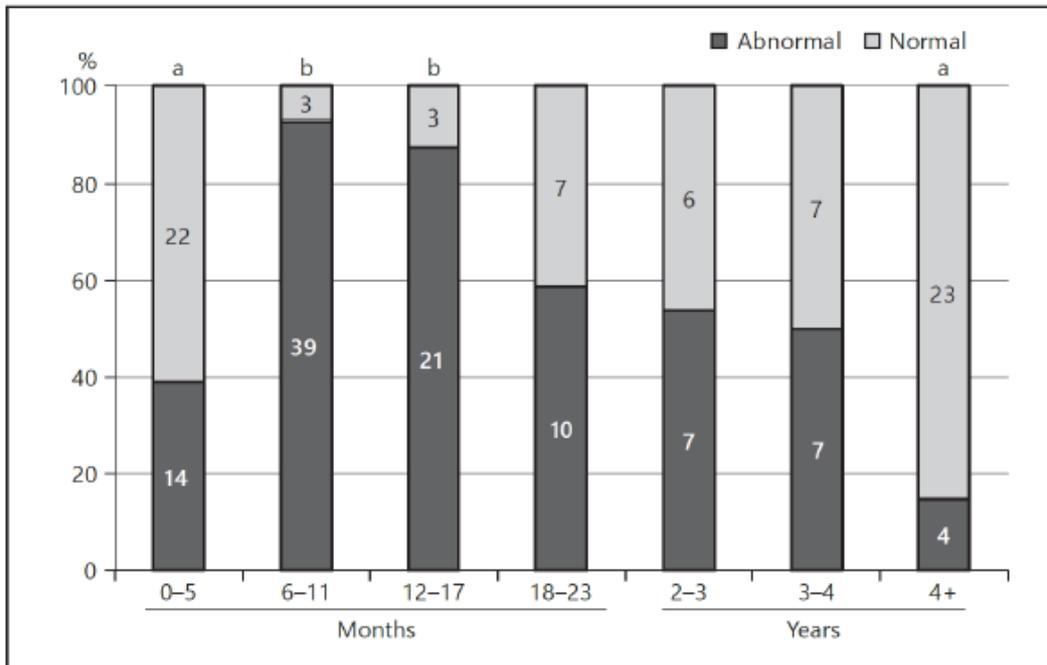
- 7) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, Hirotsune M, Mizutani S, Ogura K, Ohmura K, Okumura A, Arai H. Diagnosis of Bilirubin Encephalopathy in Preterm Infants with Dyskinetic Cerebral Palsy. *Neonatology*. 2019 Oct 4;1-7. doi: 10.1159/000502777
- 8) Kamei A, Sasaki M, Akasaka M, Soga N, Kudo K, Chida S. Proton magnetic resonance spectroscopic images in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *J Pediatr*. 2012 Feb;160(2):342-4.
- 9) Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Advanced Acute Bilirubin Encephalopathy Highlight Dentato-Thalamo-Cortical Pathways. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:260-3.
- 10) Coskun A, Yikilmaz A, Kumandas S, et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare? *Eur Radiol* 2005;15:1263–1267.
- 11) Wu W, Zhang P, Wang X, et al. Usefulness of 1H-MRS in differentiating bilirubin encephalopathy from severe hyperbilirubinemia in neonates. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:634–640.
- 12) van Toorn R, Brink P, Smith J, et al. Bilirubin-induced neurological dysfunction: a clinico-radiological-neurophysiological correlation in 30 consecutive children. *J Child Neurol* 2016;31(14):1579–1583.
- 13) Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. *Semin Perinatol*. 2014 Nov;38(7):422-8.



CQ3-4 図1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の頭部MRI所見の経時的変化（文献7から）

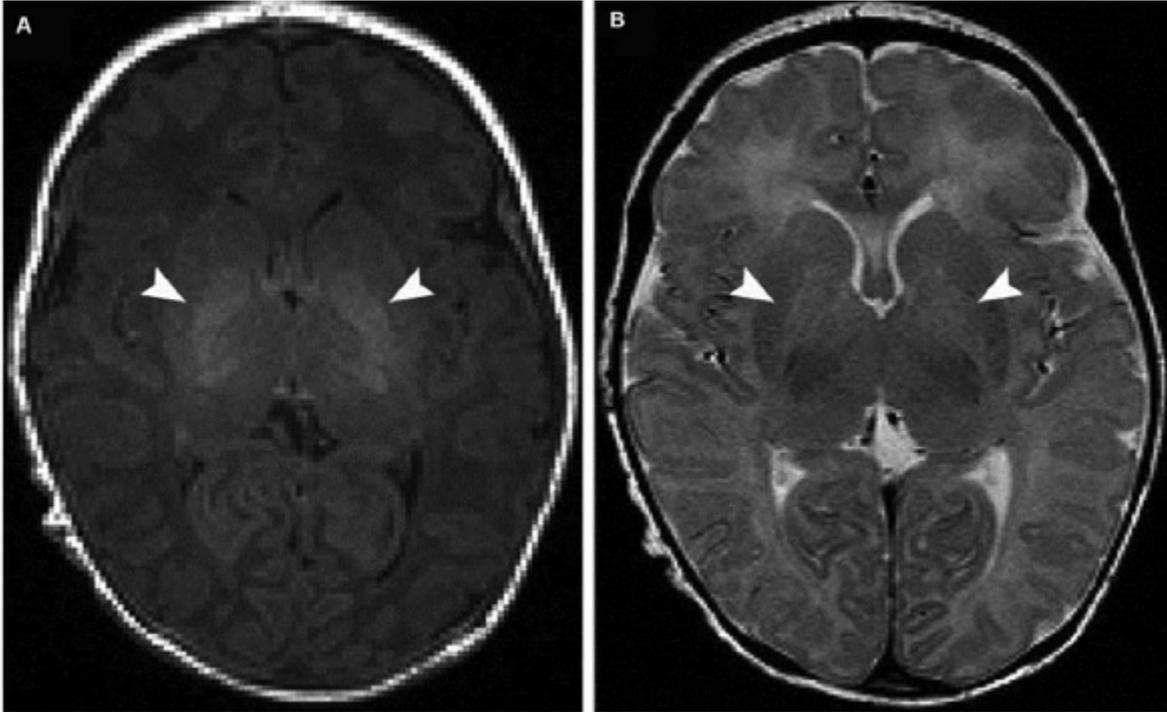
引用)

修正 40 週の T1 強調像 (左) では明らかな異常を認めないが、修正 8 か月の T2 強調像 (中) では、両側淡蒼球に異常高信号を認める (矢印)。しかし、修正 32 か月の T2 強調像 (右) では、高信号域を認めない。

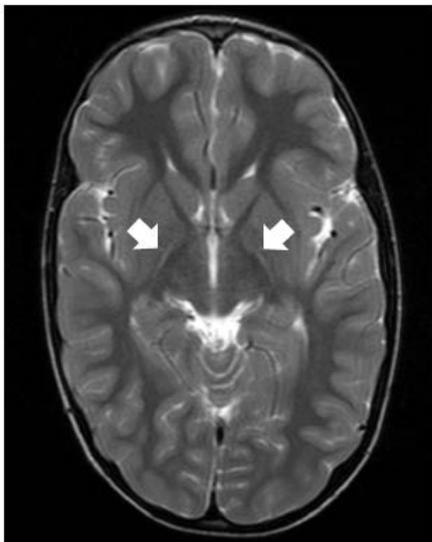


CQ3-4 図2 早産児ビリルビン脳症 (核黄疽) 患児の修正月齢・年齢と頭部 MRI 所見 (文献7から引用)

修正 6~17 か月では高率に頭部 MRI で異常を認めるが、それ以外の月齢・年齢では異常の検出率が低下する。



CQ3-4 図3 正期産児のビリルビン脳症の急性期の頭部 MRI 所見（文献9から引用）
T1 強調像（左）および T2 強調像（右）で両側淡蒼球に異常高信号を認める。



6歳5か月

CQ3-4 図4 年長児の早産児ビリルビン脳症の頭部 MRI 所見
T2 強調像で両側淡蒼球の後端に線状の異常高信号を認める。

CQ3-5 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の ABR 所見はどのようなものか

- ABR では無反応や波形分離不良などの異常を呈する
- ABR で高度の異常を呈しても、日常生活では明らかに聴力が保たれていることが多い
- ABR 異常の検出率は年齢による差が少ない

ビリルビンによる聴覚障害については、多くの知見の蓄積がある。ビリルビンによる聴覚障害は、auditory neuropathy による感音性難聴 (sensorineural hearing loss) が特徴であることが知られている [1-3]。Auditory neuropathy では聴覚障害の主たる原因は蝸牛神経の障害であり、内耳の外有毛細胞機能は保たれていると考えられている [4, 5]。したがって、内耳機能を評価する耳音響放射 (otoacoustic emission, OAE) では異常を検出できないが、蝸牛神経を含めた聴覚伝導路を評価する聴性脳幹反応 (ABR) では異常所見を認める。ABR はクリック音に対する反応を微弱な遠隔電場電位 (far field potentials) として検知し、それを一般に 1000 回加算してノイズをキャンセルすることで波形を記録する。したがって、反応がクリック音から決まった時間に同期して出現しないと、ABR 波形は描出できない。Auditory neuropathy の場合は、クリック音に対する反応の同期性が乏しくなり、その結果として ABR 波形が記録できないことになる。しかし、1 回ごとの音刺激に対する反応は脳に伝わるため、一定以上の聴覚は保たれる。この結果、ビリルビン脳症（核黄疸）の患児では、ABR では無反応のような重度の異常があっても聴覚は日常生活が可能な程度は保たれているという、一見すると矛盾した状態が認められる。なお、典型的な auditory neuropathy では語音の聞き取りが純音の聞き取りに比べて困難であるが、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）においては語音と純音の聞き取りの評価はなされていない。また、加我はビリルビン脳症（核黄疸）では OAE も異常を呈することを述べている [6]。

Okumura らは、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）では、無反応や波形分離不良などの重篤な ABR 異常を認めたと報告している (図 1) [7]。Kitai らは早産児ビリルビン脳症（核黄疸）と診断された 93 例中 51 例 (64%) に ABR 異常を認めたと述べている [8]。早産児ビリルビン脳症（核黄疸）研究班（以下、研究班）の全国調査では、何らかの ABR 異常を 117 例中 88 例 (75%) で認めた。これらの結果から、ABR は早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の診断において有力な根拠になるため、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）を疑った際には施行するのがよい。また、研究班の調査結果では、ABR の異常検出率は新生児期で

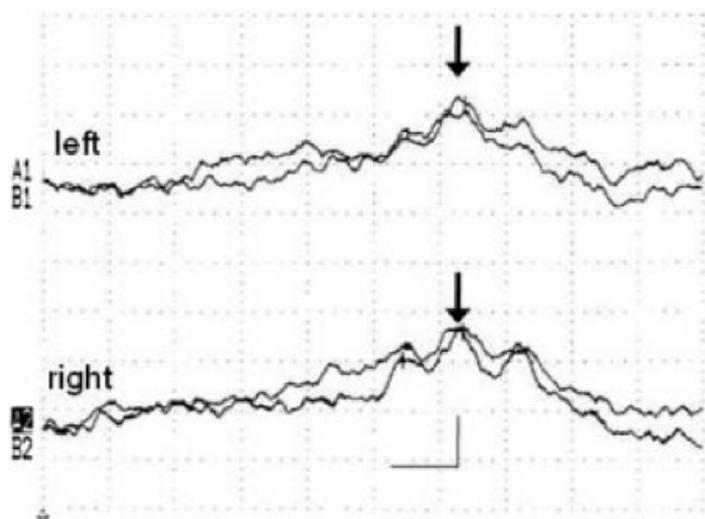
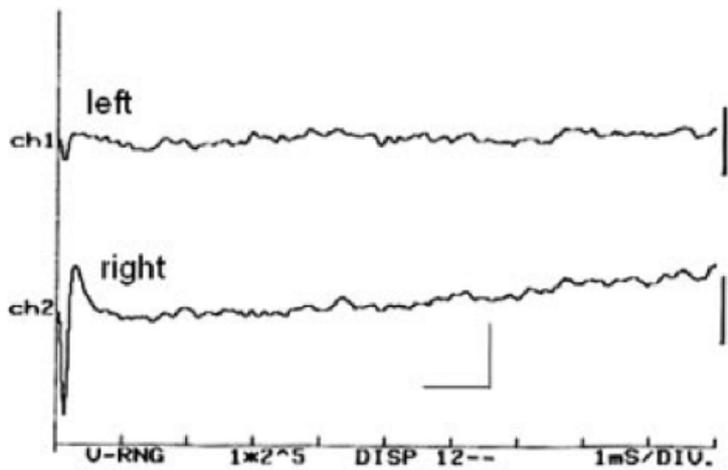
72%、修正 1～6 か月で 86%、修正 7～12 か月で 78%、修正 13～24 か月で 87%、修正 25～36 か月で 75%、修正 37 か月以降で 56%であり、どの年齢でも高率であった (図 2)。したがって頭部 MRI で異常を検出しにくい年齢であっても、診断に有用になり得る。

自動 ABR を用いる新生児聴覚スクリーニングでは、早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) による聴覚異常を高率に検知できる可能性がある。早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) のリスクが高い在胎 30 週未満の早産児では、退院前に自動 ABR を用いる新生児聴覚スクリーニングか通常の ABR を施行し、異常を認めた場合には頭部 MRI では明らかな異常を認めなくても早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) の可能性を念頭に置いて NICU 退院後の経過を追跡する必要がある。

早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) におけるスクリーニング用 OAE を用いる新生児聴覚スクリーニングについては、現在まで知見の蓄積がない。理論的には、自動 ABR では異常を認め OAE では異常を認めないことが予想される。OAE と ABR の所見を比較検討することが、早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) の診断や病態の解明に有用であり、今後経験を蓄積することが望まれる。

文献

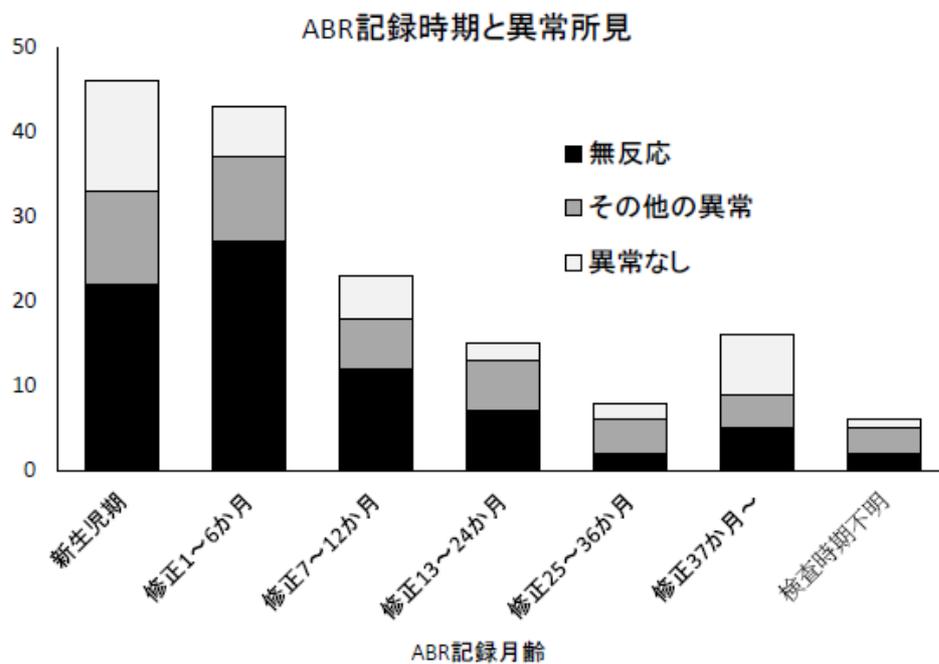
- 1) Olds C, Oghalai JS. Bilirubin-Induced Audiologic Injury in Preterm Infants. Clin Perinatol. 2016 Jun;43(2):313-23.
- 2) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, et al. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). Curr Pediatr Rev 2017; 13: 199-209.
- 3) 加我君孝. Auditory Nerve Disease あるいは Auditory Neuropathy—1996 年, DPOAE, 蝸電図, ABR の組み合わせた検査で発見された聴覚障害—. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2011; 114: 520-523.
- 4) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem response, electrocochleography and oto-acoustic emissions. Scand Audiol 1996; 25: 233-238.
- 5) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. Brain 1196; 191: 741-753.
- 6) 加我君孝. AN と ANSD. JOHNS 2015; 31(11): 1601-1606.
- 7) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 2009; 123: e1052-8.
- 8) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, Hirotsune M, Mizutani S, Ogura K, Ohmura K, Okumura A, Arai H. Diagnosis of Bilirubin Encephalopathy in Preterm Infants with Dyskinetic Cerebral Palsy. Neonatology. 2019 Oct 4:1-7. doi: 10.1159/000502777



CQ3-5 図1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の ABR 所見（文献7から引用）

上：有意な波形を認めない（無反応）

下：かろうじてV波が同定できる程度（波形分離不良）



CQ3-5 図2 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の ABR 記録月齢と異常所見
 ABR では施行時期にかかわらず高率に異常を認める。

4 予防

CQ4-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の発症を予防するための治療適応はどのようにするか

- 治療の要否の判断は、血中ビリルビン値に基づいて行う。
- 血中ビリルビン値に基づく治療適応基準として、「村田・井村の基準」・「神戸大学（中村）の基準」に加えて、「神戸大学（森岡）の基準」が提唱されている。

以下に述べるように、現在3つの治療適応基準があるが、いずれも血中のビリルビン値を用いて治療の要否を判断するものであり、経皮ビリルビン値で代用するものではない。超早産児の生存率の向上に伴って早産児ビリルビン脳症（核黄疸）が顕在化した時間的経過を考慮すると、ビリルビン脳症（核黄疸）の予防には神戸大学（森岡）の基準が適していると考えられる。

早産児、特に超早産児では、比較的低いTB値であっても核黄疸が発症することが知られている[1-5]。Okumuraらは臨床的に核黄疸と診断した早産児8例を検討した結果、総ビリルビン（TB）値が頂値を呈した時期は出生直後の急性期ではなく、生後1週間を超えた慢性期であったと報告している[6]。Moriokaらも早産児ビリルビン脳症と診断された18例を調べた結果、TB値が頂値を呈したのは、中央値生後28日と報告している[7]。このことから、早産児においては、生後1~2週間までの黄疸管理だけでは不十分である。特に早産児では、栄養状態が不良となることや、感染や緊急の外科手術に伴って、低アルブミン血症を呈しやすい。また、在胎週数が短くなればなるほどアルブミンのビリルビンとの結合能が低くなるとされている[8]。それゆえ、ビリルビン脳症（核黄疸）の危険因子として相関が高いアルブミンと結合していないアンバウンドビリルビン（UB）が上昇しやすい[9]。また、早産児の臨床現場では、一部の抗菌薬、インドメタシン、遊離脂肪酸といったビリルビン-アルブミン結合に競合作用を有する薬剤を使用することがあり、UBの上昇には注意が必要である。そのため、早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の発症を予防するためには、TBだけでなく、血清UB値、アルブミン値も評価することが望ましい（CQ4-2参照）。

神戸大学（中村）の基準は、生存する超早産児が比較的少なかった1980年代に作成されたもので、生後1週以降の基準がなかった。そこで、早産児のためのTB・UBを用いた新しい基準、神戸大学（森岡）の基準が2017年に提唱された（表1）[10]。主な改訂点は、以下のとおりである

1. 出生体重別ではなく在胎週数、修正在胎週数を考慮した基準としており、修正週数が進むにつれ基準値が異なる

2. 治療としてアルブミン療法が加わった

3. 発光ダイオード (LED) 光線機器が普及し、LED によって蛍光管の光エネルギー量より大きなエネルギー量の光照射 (強化光療法) を行うことができるようになった。

(LED 光線機器 Low モード: 約 10~15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, LED 光線機器 High モード (強化光療法): 約 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)。

一方、超早産児では積極的光療法で死亡率がやや上昇したとの報告もあり、必要最小限の光照射に止める必要があると考えられるようになった[10]。そこで、光療法→交換輸血から光療法→強化光療法→アルブミン療法・交換輸血とする3段階基準となっている。本基準の有用性については、今後、実臨床で症例を集積し、検証していく必要がある。

治療適応基準の歴史

我が国では1955年ごろに核黄疸と脳性麻痺の関連性が認識され、1962年から核黄疸の予防のための交換輸血が行われた。1969年より交換輸血の施行を減らすべく、光療法が診療に応用されるようになった。出生体重や核黄疸危険度増強因子を考慮した光治療基準として、1973年に「村田の基準」、1985年に一部改訂した「村田・井村の基準」が発表された(図1)[11]。一方、「神戸大学(中村)の基準」は、TB値に加えて、核黄疸発症の予測マーカーとして研究された血清UB値を用いていることと、交換輸血の基準があることが特徴である。1977年にNakamuraらによりグルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ(GOD-POD)法が開発され、1982年に血清UB値の自動測定装置(UBアナライザー[®]、アローズ、大阪)が市販された。同時に、中村の基準の原案が発表され、その後検討を重ね、1991年に、TBとUB基準値に基づく「神戸大学(中村)の基準」が作られた(表2)[1]。それ以降数十年にわたり、我が国では主に2つの基準をもとに黄疸管理が行われ、正期産児におけるビリルビン脳症(核黄疸)の減少に大きく貢献した。

文献

- 1) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al: Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birth weight infants. Acta Paediatr Jpn 1992; 54: 642-7.
- 2) Harris RC, Lucey JF, Maclean JR. Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. Pediatrics. 1958; 21: 875-84.
- 3) Stern L, Denton RL. Kernicterus in small premature infants. Pediatrics. 1965; 35: 483-5.
- 4) Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, et al. Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics. 1970; 45: 906-17.
- 5) Cashore WJ, Oh W. Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants. Pediatrics. 1982; 69: 481-5.

- 6) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 123: e1052-8.
- 7) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al. Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit. *Brain Dev*. 2015; 37: 753-7.
- 8) Lamola AA, Bhutani VK, Du L, et al. Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. *Pediatr Res*. 2015; 77: 334-9.
- 9) Morioka I, Iwatani S, Koda T, et al: Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20: 31-6.
- 10) Morioka I.: Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. *Pediatr Int*. 2018; 60: 684-90.
- 11) 井村総一. 光線療法の適応基準と副作用の防止. *日本臨床* 1985; 43: 1741-8.

CQ4-1 表1 神戸大学（森岡）の治療基準（文献10より引用）

在胎週数 または修 正週数	TB, mg/dL						UB, µg/dL
	<24 時間	<48 時間	<72 時間	<96 時間	<120 時間	≥120 時間	
22-25 週	5/6/8	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	8/10/13	0.4/0.6/0.8
26-27 週	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	10/12/15	0.4/0.6/0.8
28-29 週	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	12/14/18	0.5/0.7/0.9
30-31 週	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	13/16/20	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32-34 週	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	15/19/22	16/19/22	0.7/0.9/1.2
35 週以 降	10/11/12	12/16/18	14/18/20	16/20/22	17/22/25	18/22/25	0.8/1.0/1.5

修正週数に従って、治療基準値が変わる

TB：総ビリルビン、UB：アンバウンドビリルビン

- 1) 血清 TB 値、UB 値の基準値は、出生時週数と修正週数で表に従って判定する。
- 2) 表の値は、Low モード光療法（Low PT） / High モード光療法（High PT） / 交換輸血（ET）の適応基準値である。
- 3) 溶血性疾患の場合は、症例の重症度に合わせてグロブリン投与なども含めて治療を行う。
- 4) Low モード光療法は、Low PT 基準値を超えた時点で開始し、24 時間継続する。24 時間後の血清 TB 値、UB 値のいずれかが基準値を超えていれば継続し、いずれも基準値未満であれば中止する。中止後 24 時間で必ず血清 TB 値、UB 値の測定を行い、再上昇がないかを確認する。
- 5) 血清 TB 値、UB 値のいずれかが High PT 基準値を超えたとき、High モード光療法を開始し、高ビリルビン血症の原因追求を行う（アルブミンと直接ビリルビンの測定は必須）。High モード光療法開始後 4-8 時間で血清 TB 値、UB 値の再検査を行う。
- 6) TB 値が 5mg/dL 以上で、直接ビリルビン値がその 10%を超えているときには、直接ビリルビンが原因で見かけ上の UB 高値を示すことから慎重に評価する（UB アナライザー、アローズ、大阪を使用の場合）。
- 7) 血清 TB 値、UB 値のいずれかが ET 基準値を超えているとき：
 - a) High モード光療法を開始し、高ビリルビン血症の原因追求を行う（アルブミンと直接ビリルビンの測定は必須）。
 - b) 血清 UB 値が ET 基準値を超えているときはアルブミン投与を行う。1g/kg/2 時間。
 - c) 4 時間後に、血清 TB 値、UB 値の再検査を行う。
 - ・ 血清 TB 値、UB 値のいずれかが ET 基準以上であれば交換輸血を実施。ただし High モード

光療法開始後からの低下率を計算し、12時間でET基準を下回る予測であればETを差し控えもよいが、基準値を下回るまで適宜再評価する。

- ・ 血清TB値、UB値共にET基準値未満に下がっていればHighモード光療法を続行する。
- ・ 血清TB値、UB値がET基準値未満でも上昇傾向にあれば更に4-8時間で採血をして評価する。
- ・ 血清TB値、UB値がET基準値未満で、同じ、もしくは下がり傾向であれば、24時間後に再検査する。

8) 光療法は身体表面まで30cmの距離で行い、Lowモード光療法ではアトムフォトセラピーアナライザII（アトムメディカル、東京）で約10~15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 、Highモード光療法では約30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ であることを確認する。

9) 光療法中に、急性ビリルビン脳症の症状を認める場合は交換輸血を考慮する。

CQ4-1 表2 神戸大学（中村）の基準（文献1より引用）

出生体重	TB, mg/dL						UB, $\mu\text{g}/\text{dL}$
	<24時間	<48時間	<72時間	<96時間	<120時間	≥ 120 時間	生後時間に関わらず
< 1,000 g	5/8	6/10	6/12	8/12	8/15	10/15	0.3/0.8
< 1,500 g	6/10	8/12	8/15	10/15	10/18	12/18	
< 2,500 g	8/10	10/15	12/18	15/20	15/20	15/20	0.6/1.0
$\geq 2,500$ g	10/12	12/18	15/20	18/22	18/25	18/25	

数値は光療法/交換輸血の治療適応基準

判定：TB値あるいはUB値が基準値を超えた場合には、光療法、交換輸血の適応とする。

TB, 血清総ビリルビン；UB, アンバウンドビリルビン

CQ4-2 新生児黄疸の管理のための検査にはどのようなものがあるか

- 総ビリルビンのほか、アンバウンドビリルビン・アルブミン・直接ビリルビンがある。
- 総ビリルビンだけの評価ではなく、できる限りこれらの検査項目を測定し、ビリルビン脳症の発症リスクを総合的に判断することが望ましい。

血中のビリルビンは、大きく分けて、抱合型（直接）ビリルビン（DB）と非抱合型（間接）ビリルビンに大別される。非抱合型（間接）ビリルビンのほとんどはアルブミンと結合して存在するが、その中のごく一部のビリルビンがアルブミンと結合していない遊離の状態が存在する。これをアンバウンドビリルビン（UB）という [1]。抱合型（直接）と非抱合型（間接）ビリルビンを合わせたものが、血清総ビリルビン（TB）である。TB は古くから黄疸の発症や重症度を示す標準的なマーカーである。UB は血液脳関門を容易に通過し脳細胞に対し毒性を発揮するため、その血清値は TB より鋭敏なビリルビン脳症の発症マーカーと考えられている [2]。現在、日常診療で測定可能な検査項目には、TB のほか、UB・DB・アルブミンがある (図 1)。これらを測定して、総合的に黄疸の治療の要否を判断することが重要である。

1. 血清総ビリルビン（TB）

前述のように、TB は黄疸の発症や重症度を示す標準的なマーカーである。TB 測定法は数種類あるが、最も信頼性の高い TB 測定法は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法である。しかし、研究施設でしか使用できず、測定できる施設は限定されている。実際の臨床の現場では、中央検査室または病棟内で簡易測定が行われている。中央検査室では、ジアゾ法・酵素法・化学酸化法があり、酵素法と化学酸化法が広く用いられている。病棟内で使用可能な TB 測定器はいくつかあるが、毛細管を用いて吸光度を利用して測定することが多い。簡便で迅速ではあるが、その精度は様々である。特に、測定機器に合致した毛細管を使用しないと誤差が生じることがあるので、注意が必要である。また、TB は NICU 内に設置している血液ガス分析装置でも測定できる。ABL シリーズ（Radiometer Medical Aps, Denmark）では許容測定エラーを±10%に設定しているが、中央検査で測定した TB 値と高い相関を示すことが報告されている [3]。病棟内の TB 測定器は精度管理が十分に行われていないことがあり、治療の適応の判断は精度管理が厳密な中央検査室に基づいて行うべきである。

2. アンバウンドビリルビン（UB）

一般に TB と UB は正の相関があるが、UB はアルブミン濃度やアルブミンの結合能や結合容量に左右される。在胎週数が短いほどアルブミンの結合容量は少ないとの報告がある [4]。アルブミンとの結合を競合する様々な要因（抗菌薬や脂肪製剤等の使用

など)により、血清TBに比べてUBが相対的に高値となることがある[5]。早産児ビリルビン脳症(核黄疸)には、著しい高TB血症を伴わない症例が比較的多いが[6, 7]、その中に高UB血症が含まれているという特徴がある[7]。TB測定とUB測定を組み合わせることで、早産児のビリルビン脳症(核黄疸)の発症予防に寄与できる可能性がある。

現時点で、我が国ではUBアナライザー(UA-2[®]、アローズ社、大阪)を用いることで、UBを測定することが可能である(保険点数は、生後2週まで1測定147点)。本アナライザーの問題点として、1)生後2週間までしか保険適用がないこと、2)超早産児にしばしば合併する胆汁うっ滞(高DB血症)がある時に、UB値がDBの影響を受けて見かけ上の高値を示し正確な評価が困難となること、が挙げられる[8]。一方、米国ではDB値は考慮せず、あくまでTBで治療適応を考えるとしている[9]。現時点の我が国においては、早産児のビリルビン脳症(核黄疸)を予防するために、TBだけでなく、出来る限りUBやDB、アルブミンを測定して黄疸の治療の要否を判断することが望ましい。

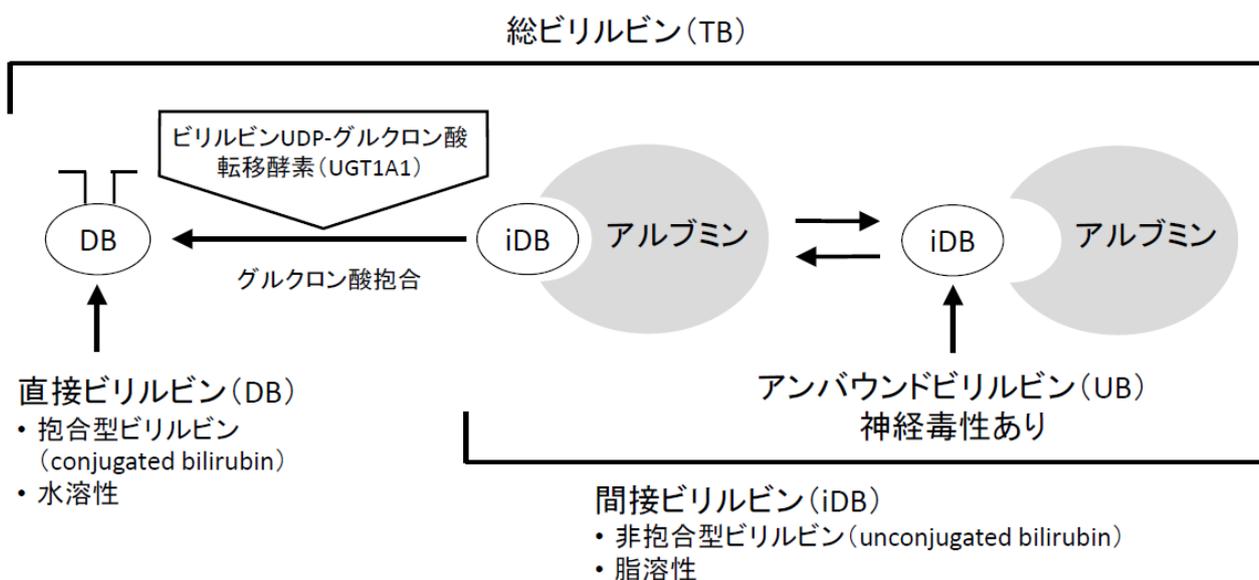
3. アルブミン

UBを測定することが困難な場合に、測定すべき検査項目にアルブミンがある。血清アルブミン値が低値の場合は、TBが低くてもビリルビン脳症(核黄疸)が発症し得ることを念頭におく必要がある。アルブミンを用いたマーカーとしては総ビリルビン/アルブミン比(B/A比)がある。B/A比はUBとよく相関するが[10, 11]、UBが高値の時は相関関係が悪くなるため、UB測定をB/A比で全て代用するには限界がある[11]。また、どの程度のB/A比なら、早産児のビリルビン脳症(核黄疸)を予防できかなどのエビデンスは極めて乏しい。UB測定可能な我が国においては、簡便さやスクリーニングの目的以外に、UBの代用としてB/A比を早産児ビリルビン脳症(核黄疸)の発症予防のための管理に用いる理由は今のところ見つけにくい[11]。

文献

- 1) 森岡一朗,岩谷壮太,黒川大輔ら: インタクトサバイバル時代の早産児の黄疸管理・治療とアンバウンドビリルビン. 日本小児科学会雑誌 2017; 121(9): 1491-9.
- 2) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al: Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birth weight infants. Acta Paediatr Jpn 1992; 54: 642-7.
- 3) Nambara T, Katayama Y, Enomoto M, et al: Reliability of total bilirubin measurements in whole blood from preterm neonates using a blood gas analyzer. Clin Lab 2016; 62: 2285-9.
- 4) Lamola AA, Bhutani VK, Du L, et al. Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. Pediatr Res. 2015; 77: 334-9.
- 5) Morioka I, Iwatani S, Koda T, et al: Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Fetal Neonatal Med. 2015; 20: 31-6.
- 6) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. Pediatrics. 2009; 123: e1052-8.

- 7) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al. Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit. *Brain Dev.* 2015; 37: 753-7.
- 8) 小池由子、荒井園子、山内一由、他：アンバウンド-ビリルビン測定の基礎と問題点 医学検査, 1997 ; 46 : 1346-1350
- 9) Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32: 660-4
- 10) Sato Y, Morioka I, Miwa A, et al. Is the bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentrations? *Pediatr Int* 2012; 54 (1): 81-85
- 11) 田中伸久、上田 正徳：当院新生児におけるアンバウンドビリルビン値および総ビリルビン/アルブミン比の検討、医学検査, 2018 ; 67 : 164-9



CQ4-2 図1 血液中に存在する主なビリルビン（ビリルビンの分類）（文献1より引用、一部改変）

CQ4-3 新生児黄疸のモニタリングにはどのような方法があるか

- 早産児は、目視や臨床症状に基づいて黄疸の重症度を判定することは困難である。
- 客観的指標となる経皮黄疸計によるスクリーニングをうまく利用し、血中ビリルビンと組み合わせてモニタリングすることが望まれる。
- 早産児の黄疸の増強は出生後2週間以上経過してからも発症する可能性があるため、NICU入院中は長期間にわたり黄疸のモニタリングを行う。

新生児黄疸のモニタリングには、採血によって血中のビリルビンを測定しモニタリングするのが確実である。しかし、頻回に採血することは侵襲性・貧血への影響・日常診療の現状から現実的ではない。また、急性ビリルビン脳症の臨床症状や皮膚色の目視による評価は不正確で、ましてや早産児においては不可能に近い。

そのため、客観的な指標を用いてスクリーニングすることが望まれる[1, 2]。その一つに経皮ビリルビン測定がある。我が国では正期産児を中心に経皮黄疸計 Jaundice Meter (JM) シリーズ (コニカミノルタ、東京) [3] が、日常の黄疸スクリーニングに広く用いられている。使用上の注意点として、JM で測定された経皮ビリルビン値は総ビリルビン値 (TB) が 15mg/dL 以上の高値の時や光療法施行中は TB 値との乖離が生じることに留意する[4]。また、早産児に JM-105 を用いた場合は、測定部位によって経皮ビリルビン値の正確性が異なる。胸部や背部では、経皮ビリルビン値と TB はよく相関するが、両者の値が一致するとは言い難い。早産児で生後2週間以降に TB 10 mg/dL 以上の高ビリルビン血症スクリーニングするためには、経皮ビリルビン値が 8 mg/dL をカットオフ値として採血を行うように使用できる可能性が報告されている[5]。このように、経皮黄疸計の特性を理解した上で経皮ビリルビン値をスクリーニングに用いることは可能である。しかし、経皮ビリルビン値はあくまでスクリーニングとして使用するものであり、高ビリルビン血症の診断は必ず血中ビリルビン値で行う必要がある。

早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) では、生後14日以降に TB が頂値を示した症例が多い[6]。そのため、早産児では生後2週以降も NICU を退院するまでビリルビンのモニタリングをすることが望ましい。また、著しい高 TB 血症を呈さない例が存在するため、アルブミンやアンバウンドビリルビンも測定することが望まれる[6]。

以下に早産児の黄疸管理法の具体的な方法案を示す[7]。

生後1週間以内：呼吸循環動態の不安定な時期で、黄疸の管理以外の目的で頻回に採血を行うことが多い。したがって、できる限り採血を行う際に血中ビリルビン測定を含める。

生後1~2週：2~3日ごとの血中ビリルビン測定の測定が望ましい。

生後2週~退院まで：経皮ビリルビン値によるスクリーニングを行う。経皮ビリルビン値が 8 mg/dL 以上であれば、採血して血中ビリルビン測定する。経皮ビリルビン値が 8 未満の場合でも、できる限り週1回は採血による血中ビリルビン値の確

認を行う。

文献

- 1) Quist FK, Bapat R, Chouthai NS, et al. Clinical utility of transcutaneous bilirubinometer in very low birth weight infants. *J Perinat Med*, 2016-10 ; 44(8) : 933-939
- 2) MJ Maisels, MP Coffey and E Kring. Transcutaneous bilirubin levels in newborns <35 weeks' gestation. *J Perinat* 2015-9 ; 35 : 739-744
- 3) Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I. Transcutaneous bilirubinometry : preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics* 1980; 65 : 195-202
- 4) 森岡一朗,山名啓司,黒川大輔 : 経皮黄疸計による高ビリルビン血症のスクリーニング. *日本新生児成育医学会雑誌* 2018 ; 30 (2) : 25-32
- 5) Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, et al. : Screening for hyperbilirubinemia in Japanese very low birth weight infants using transcutaneous bilirubinometry. *J pediatr* 2016 ; 168 : 77-81
- 6) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al. : Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit. *Brain Dev* 2015 ; 37 : 753-757
- 7) Morioka I, Nakamura H, Iwatani S, et al. : Clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *NeoReviews* 2016 ; 17 : e124-e130

CQ4-4 光療法はどのように実施するか

- 光療法は、サイクロビリルビンの生成・排泄を効率よく行うことが重要である
- 光療法を行う際には、光源の波長域（色）や放射照度、光源との距離や照射面積などに注意する
- 光療法の適応において、ビリルビンの神経毒性と抗酸化作用とのバランスを考慮する

1. 光療法の原理

光療法の原理は、光エネルギーによりビリルビンをテトラピロールのまま構造を変化させ、疎水性であるビリルビンをグルクロン酸抱合することなく水溶性にすることである。水溶性となった光異性体は主に胆汁中へ排泄され、腸肝循環をすると考えられている。また、光立体兼構造異性体であるサイクロビリルビンは胆汁および尿中に排泄され、腸肝循環することなく体外へ排泄される。このサイクロビリルビンを介した経路が、光療法の主要経路であると考えられている[1]。したがって、効果的な光療法を行うには、サイクロビリルビンを効率よく生成・排泄することが重要である。

2. 臨床使用と効果

近年は光治療器のデバイス開発が進み、光源は従来型の蛍光管やハロゲンランプ以外に発光ダイオード（Light Emitting Diode, LED）型、スポットライト型、光ファイバーを組み込んだパッドから光が照射される fiber optic 型がある。また光源波長の変化もみられ、従来はブルーライトが用いられていたが、近年はより長い波長のグリーンライトを用いるものもある。照射方法は、従来型の保育器の上から照射するものや、ベッド底面から照射するベッド型のものなどがある。一般的に、LEDは狭い波長域で強いエネルギーの光を照射できるため効果が高く、世界中で使用されている。

光療法で注意すべきなのは、①照射面積、②光源からの距離、③放射照度である。強力なスポット光を用いても、その照射面積が狭く体表の一部しか照射できなければ、効果は減弱する。また、光エネルギーは光源からの距離の2乗に反比例するため、強力なLED光源でも遠い距離から照射するとその効果は著しく低下する。逆に光療法の効果を弱めたい場合（例：ブロンズベビー症候群の高リスク児など）には、距離を離して光療法を行うことができる。その際に注意すべきなのは放射照度である。以前は蛍光管のような寿命の短い光源の光エネルギーの減衰評価のために放射照度計は利用されていた。しかし、現在では新生児の排泄能力に合った様に光エネルギー量を調節し、効果的な光療法の評価のために放射照度計を活用するとよい。ただし、放射照度計はある特定の波長域しか測定できないものがほとんどであるため、測定したい治療器の波長域（色）をカバーしているかの確認が必要である。

3. 光療法の実際

A. 光療法の適応

いくつかの光療法の基準があるが、最も多く用いられているのは、村田・井村の基準と中村の基準である[2, 3]。近年では新しい「神戸大学（森岡）の基準」が提案されているが、有効性および安全性の検証は未だ不十分である[4]。これらの基準を用いる際には、必ず採血にて総ビリルビン（TB）値を測定して判断し、経皮ビリルビン値で代用してはいけない。また、アメリカ小児科学会のガイドラインにもあるように、治療の判断には、たとえ抱合型（直接）ビリルビンが優位であってもTB値を用いる[5]。その際に光療法が効果的でないと考えらるなら、時機を逸さない交換輸血も重要な治療である。基本的な考え方は、「交換輸血にならない」ように管理することであり、出生直後から適切な黄疸管理が必要である。

B. 光源の種類

皮膚が薄くビリルビン排泄能が未熟な早産児に対しては、過剰な光療法は避けるべきである[6]。前述のように、光エネルギーの強さを変化させるだけでなく、光源の波長にも注目したい。ビリルビンの最大吸収波長域は450nm付近の青色領域であり、そのため青色光源を用いた治療器が全世界で普及している。しかし、Itohらの報告では、光異性体の生成には波長特異性があり、(ZE)-ビリルビンは400-420nmの青色領域、サイクロビリルビンは500-520nmの緑色領域で単位エネルギー当たりの生成効率が最も高かった[7]。緑色光源は、有害な短波長域の光を避けて効果的にサイクロビリルビンを生成するため、早産児における光療法に適しているといえる。

C. 光療法中の注意点

光療法は動物実験において網膜毒性と性腺毒性が知られているため、眼を覆うこと、オムツを着用することが推奨されるが、エビデンスはない[8]。また、光療法の有害反応の一つであるブロンズベビー症候群にも注意が必要である。ブロンズベビー症候群は、光療法により生成されたサイクロビリルビンが排泄されずに重合し、特有のブロンズ色を呈することで発症すると考えられている[9]。早産児では胆道からのビリルビン排泄が悪いためブロンズベビー症候群を発症しやすく、またその後閉塞性黄疸が出現することがある。LEDによる光療法は不感蒸泄を考慮する必要はないとされているが、早産児の場合は前述のブロンズベビー症候群のリスク因子であり個別に対応すべきと考える[10]。アミノ酸輸液中では、青色光暴露でトリプトファンが大幅に減少し、マルチビタミン添加時にメチオニンが40%、ヒスチジンが22%減少したという報告があるため、アミノ酸輸液のルートを遮光すべきである[11]。

D. 光療法の中止

光療法の中止については、明確な基準は存在しない。光療法を開始した時のTB値が高ければ十分にTB値が低下するまで治療が必要であるし、ブロンズベビー症候群のハイリスク児においては、断続的に光療法を行うことも必要である。その際も経皮ビリルビン値ではなく必ず採血でTB値を測定し、治療中止の判断をする。

4. 早産児に対する光療法の考え方

光療法はTB値が基準を上回ったからとりあえず照射する、というものではない。事実、積極的に照射した群と標準的に照射した群では、積極群の死亡率が高くなったという衝撃的な報告もある[6]。ビリルビンが持つ神経毒性と抗酸化作用とのバランスを十分に考慮することが重要である。

5. 光療法の機序

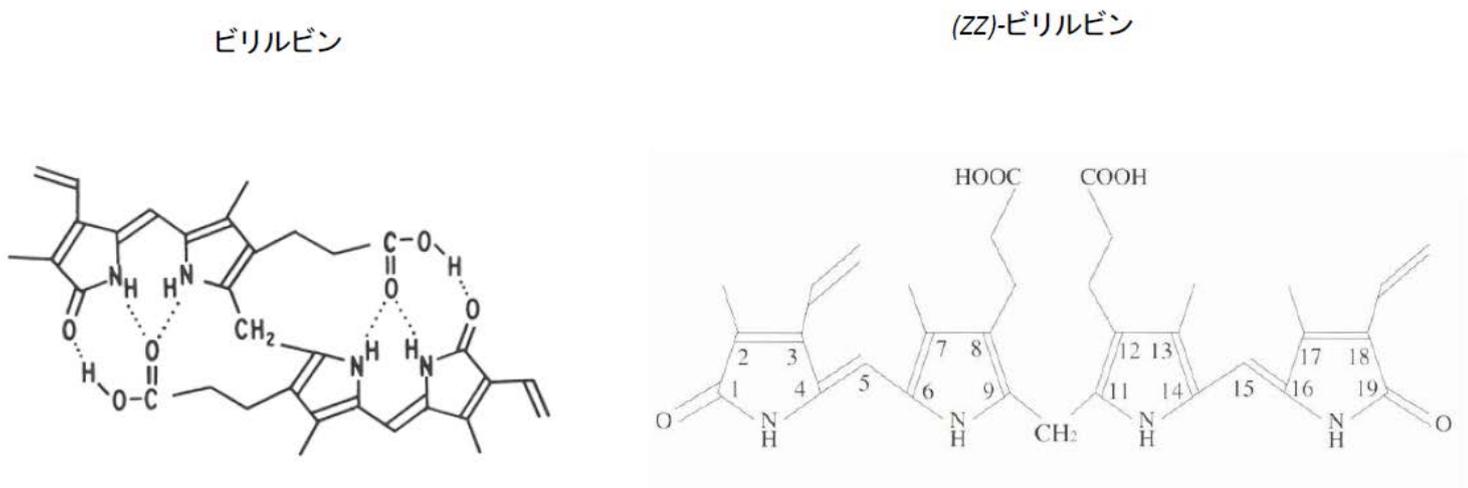
ビリルビンの構造は図1に示すように親水基が分子内水素結合により分子内に閉じ込められ、分子表面には疎水基しか露出せず、水に不溶の立体構造を示している。一般に基本となる「ビリルビン」と言われる分子は、 Δ^4 (C^4 と C^5 の間の二重結合)と Δ^{15} (C^{15} と C^{16} の間の二重結合)の両者においてZ体 (zusammen、シス型)であり、(Z,Z)-ビリルビンと表記される(図1)。光エネルギーによりこれらの二重結合においてZ体からE体 (entgegen、トランス型)への立体異性化が生じ、 Δ^4 のみE体の(E,Z)-ビリルビン、 Δ^{15} のみE体の(ZE)-ビリルビン、両者ともE体の(E,E)-ビリルビンの3種類の光立体異性体が生成される。さらに、3位の炭素のビニル基が7位の炭素に共有結合し環形成した光立体兼構造異性体である(EZ)-サイクロビリルビンと(E,E)-サイクロビリルビンが生成される(図2)[12]。水溶性となった光異性体は主に胆汁中へ排泄され、そのうちヒト新生児血液中に最も多く存在する光立体異性体である(ZE)-ビリルビンは(ZZ)-ビリルビンに復帰し、腸肝循環をすると考えられている。また、光立体兼構造異性体であるサイクロビリルビンは胆汁および尿中に排泄され、これらの異性体は重合し黒色物質となり腸肝循環することなく体外へ排泄される。ヒト新生児高ビリルビン血症に対する光療法におけるビリルビン代謝は、①胆汁・尿中排泄はサイクロビリルビンが優位であること、②(ZE)-ビリルビンは(ZZ)-ビリルビンへ復帰し腸管循環すると考えられるが(EZ)-サイクロビリルビンは重合して異色物質に変化し、効率よく便中に排泄されていること、③(EZ)-サイクロビリルビンは(ZE)-ビリルビンに比べて血中のクリアランスがよいこと、などから、サイクロビリルビンを介した経路が光療法の主要経路であると考えられている[2]。

文献

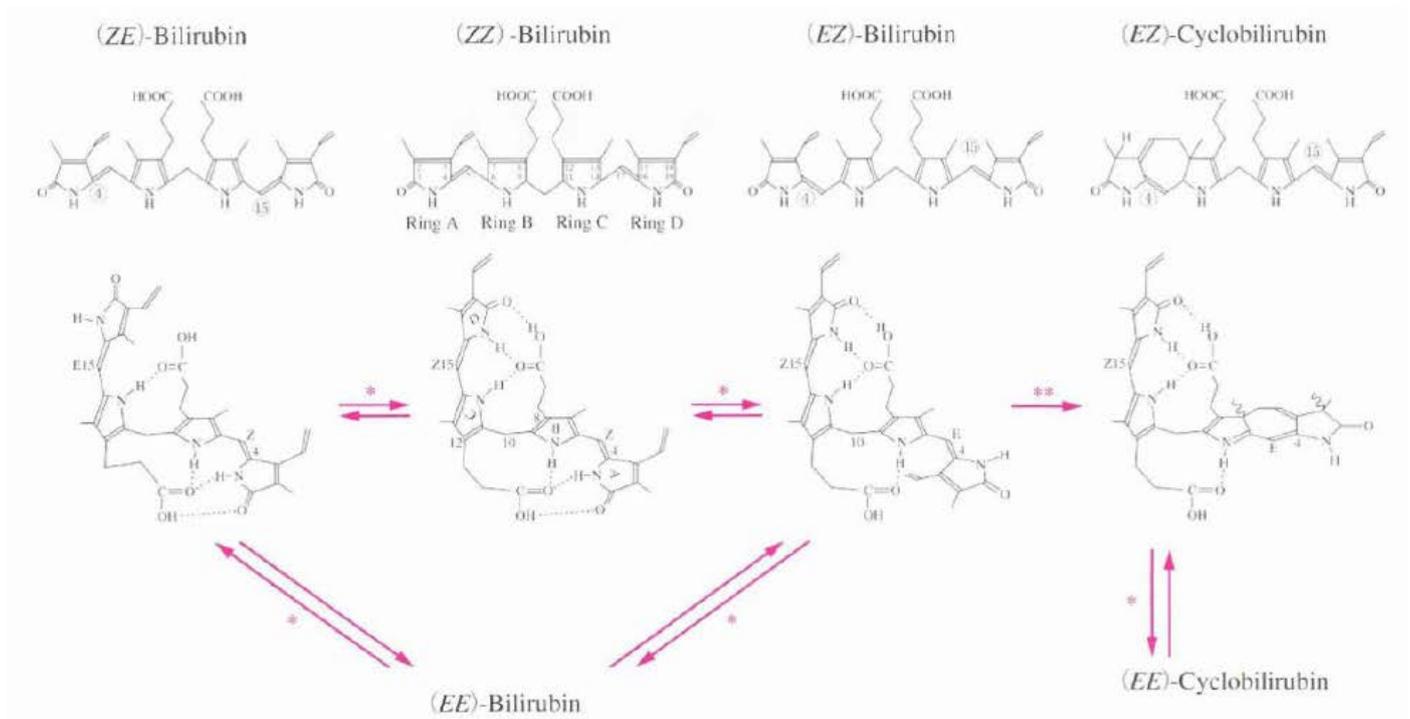
- 1) Onishi S, Ito K, Itoh S, et al. Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy. J Biochem 1986; 100: 789-95.
- 2) 村田文也, 井村総一, 木内巻男, 他. 新生児高ビリルビン血症の光線療法-臨床的諸問題. 1973; 5: 301-11.
- 3) 中村肇. 高ビリルビン血症の管理. 神戸大学医学部小児科編. 新版未熟児新生児の管理 (第4版). 日本小児医事出版社 2000: 225-40.
- 4) Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. Pediatr Int 2018; 60: 684-90.
- 5) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
- 6) Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with

extremely low birth weight. N Engl J Med 2008; 359: 1885-96.

- 7) Itoh S, Onishi S, Isobe K, et al. Wavelength dependence of the geometric and structural photoisomerization of bilirubin bound to human serum albumin. Biol Neonate 1987; 51: 10-7.
- 8) Bhutani VK and Committee of Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.
- 9) Onishi S. Bronze baby syndrome and its allied disease. Jpn Med Assoc J 1978; 21: 53-6.
- 10) Bertini G, Perugi S, Elia S, et al. Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy. Eur J Pediatr 2008; 167: 37-42.
- 11) Bhatia J, Mims LC, Roesel RA. The effect of phototherapy on amino acid solutions containing multivitamins. J Pediatr 1980; 96: 284-6.
- 12) Onishi S, Miura I, Isobe K, et al. Structure and thermal interconversion of cyclobilirubin IX alpha. Biochem J 1984; 218: 667-76.



CQ4-4 図 1 分子内水素結合を加味したビリルビンおよび (ZZ)-ビリルビンの構造式



CQ4-4 図2 ビリルビンの光立体異性体と光構造異性体 (文献12より引用、一部改変)

* 光立体異性化反応 ** 光構造異性化反応

CQ4-5 光療法で効果が不十分なときはどのような治療を行うか

- 脱水症を示唆する所見を認める場合に輸液を考慮する
- 光療法で効果が不十分と判断される場合は交換輸血を施行する
- 同種免疫性溶血性貧血に対して交換輸血による合併症のリスクを回避するため免疫グロブリン投与を考慮する
- 低アルブミン血症を認める場合はアルブミン投与を考慮する

高ビリルビン血症を認める児には、軽度の脱水症を認める場合がある。血清ビリルビンの光学異性体は尿および胆汁中に排泄されるため、適切な水分投与と尿量維持は光療法の有効性を高めると推測される。しかし、脱水のない児に対する水分投与が血清ビリルビン値を低下させる根拠はなく、高ビリルビン血症の児に一律に輸液を行うことは推奨されない[1, 2]。

光療法で効果が不十分と判断される場合は交換輸血の適応になる。交換輸血は血中の抗体被覆赤血球や脆弱赤血球を除去することにより、血清ビリルビン濃度を低下させる。交換輸血の合併症としては無呼吸、徐脈、血栓症、肺出血、壊死性腸炎、腸穿孔、敗血症、白血球数減少、血小板数減少、低カルシウム血症や高ナトリウム血症などの電解質異常などが報告されている[3, 4]。交換輸血に関連する死亡率は0.53-4.7%、重篤な有害事象の発生率は約3-10%と報告されている[5]。交換輸血は1940年代から施行されており、高ビリルビン血症に対する有効性は確立されている。

RhD 抗原陰性の妊婦が胎児由来の RhD 抗原にさらされると抗 D 抗体が産生され、これが児の赤血球を破壊する原因となる（同種免疫性溶血性貧血）。リスクのある母体への抗 D 人免疫グロブリン投与が、児の溶血を防ぐことがわかっている[6]。しかし、同種免疫性溶血性貧血は抗 D 抗体以外によって引き起こされることもあり、新生児における治療の必要性を完全に予防することはできない[7]。同種免疫性溶血性貧血を発症した児は、生後に光療法や交換輸血による治療が必要である。交換輸血による合併症のリスクを回避するため、同種免疫性溶血性貧血が疑われる場合は免疫グロブリン投与が考慮される。免疫グロブリンは、抗体被覆赤血球の破壊を媒介するマクロファージの Fc 受容体を非特異的に阻害することで溶血速度を低下させると考えられている[8]。しかし、2018年のシステマティックレビューでは交換輸血を減らすことができる明確な根拠に乏しく、今後の検討が必要と報告されている[6]。現時点では、交換輸血によるリスクが特に高いと考えられる場合、交換輸血が不可能な場合、交換輸血施行の準備中、交換輸血の可能な施設への搬送までの間などに考慮する。投与量の明確な基準はないが、米國小児科学会のガイドラインでは0.5-1.0g/kgを投与し、必要に応じて12時間後に再投与することが推奨されている[9]。免疫グロブリン投与の合併症としては稀ではあるが溶血、急性腎不全、敗血症、最近では壊死性腸炎の発生率が増加したと報告されている[10-12]。

低アルブミン血症は早産児ビリルビン脳症（核黄疸）のリスクと考えられており、

アンバウンドビリルビン濃度の上昇を防ぐ目的でアルブミン投与が考慮される。動物実験での効果が報告されているが、現在のところ標準的な治療法ではない[13]。

文献

- 1) de Carvalho M, Hall M, Harvey D. Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. *Arch Dis Child*. 1981;56(7):568-9.
- 2) Nicoll A, Ginsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71(5):759-61.
- 3) Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*. 1985;75(2 Pt 2):417-21.
- 4) Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology*. 2013;103(2):141-7.
- 5) Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD003313.
- 6) Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev*. 2000;14(1):44-61.
- 7) van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(8):731-7.
- 8) Urbaniak SJ. ADCC (K-cell) lysis of human erythrocytes sensitized with rhesus alloantibodies. II. Investigation into the mechanism of lysis. *Br J Haematol*. 1979;42(2):315-25.
- 9) American Academy of Pediatrics Subcommittee on H. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
- 10) Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion*. 1986;26(5):410-2.
- 11) Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D, Menguy C, Voyer M, Landais P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics*. 1991;88(3):437-43.
- 12) Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, Zhou XY, Cheng R, Hu YH. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(18):3902-10.
- 13) Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB, Jasprova J, Vitek L, Verkade HJ, et al. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep*. 2015;5:16203.

CQ4-6 母乳栄養はどのようにするか

- 早産児の栄養としては母乳栄養を優先する
- 母乳栄養は新生児期の高ビリルビン血症を遷延させる（母乳性黄疸）
- 著しい高ビリルビン血症を認めビリルビン脳症のおそれがある場合は、母乳栄養の一時中断を考慮してもよい

1. 母乳栄養とビリルビン脳症（核黄疸）

1963年に母乳栄養に関連する遷延性高ビリルビン血症が報告されて以来、母乳栄養と遷延性高ビリルビン血症（母乳性黄疸）の関連は多数報告されてきた[1-3]。母乳性黄疸児では、時に血清ビリルビン値が30mg/dLに達することもあり[4, 5]、そのような症例では脳血流関門が完成した新生児でもビリルビン脳症（核黄疸）の危険性がある[6]。

2. ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）と母乳栄養

ヒトは、新生児期にビリルビンを抱合するビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）の発現が抑制されている[7, 8]。これは、小腸や肝臓で *UGT1A1* 遺伝子の転写が、transcriptional silencing という現象によって抑制されているためである。新生児期は、NCoR1により炎症反応性遺伝子と *UGT1A1* が抑制されている。NCoR1はToll-like receptor (TLR) のシグナル経路によりコントロールされている[9]。出生時は TLR が刺激されておらずその下流の I κ B kinase (IKK) の経路が抑制されており、NCoR1が炎症反応性遺伝子と *UGT1A1* の発現を抑制している[10]。そのため、新生児には高ビリルビン血症が発生する。腸内細菌が作る炎症物質（PAMPs）がTLRを刺激すると、IKKが活性化されその下流のNCoR1が抑制される。そのため、炎症反応性遺伝子と *UGT1A1* が発現し血清ビリルビン値が下がる。

母乳栄養により高ビリルビン血症が遷延する機序は、以下のとおりである。母乳中のオリゴ糖がTLRに結合すると、PAMPsによる刺激が伝わらないためIKKが活性化されない。それにより消化管の炎症性遺伝子と *UGT1A1* の発現が抑制され高ビリルビン血症が生ずる。母乳を人工乳に変えると、PAMPsがTLRに働いてNCoR1の抑制がとれるため、*UGT1A1* の発現が誘導され血清ビリルビン値が下がる。しかし、同時に消化管の炎症性遺伝子の発現も誘導されるため、壊死性腸炎予防の観点からも必要のない限り人工乳への変更は安易にすべきでない[11]。

早産児の母乳栄養と人工乳の有用性を検討した比較対照試験はないが、これまでの研究から母乳中に含まれる免疫防御物質などを加味すると、早産においては母乳栄養の優位性がある[12]

3. 母乳不足による体重増加不良は高ビリルビン血症を増悪させる

母乳栄養にこだわり母乳不足が起きる場合には、カロリー不足や、脱水に起因する血液濃縮で高ビリルビン血症の増強が見られるため注意が必要である[13]。UGT1A1によるビリルビンの抱合にはUDP-グルクロン酸が必要である。UDP-グルクロン酸はグルコースより作られるため、飢餓やエネルギー不足の場合にはUDP-グルクロン酸が不足し高ビリルビン血症が増強する[14]。そのため、母乳不足が背景にある遷延性黄疸の場合は、水分やカロリーなどの補給を行う。

4. *UGT1A1*6* (p. G71R) と新生児黄疸

母乳性黄疸の遺伝的な背景として *UGT1A1* の遺伝子多型、*UGT1A1*6* (p. G71R) が存在する。*UGT1A1*6* は日本人を含む東アジア（中国人、韓国人）に固有の遺伝子多型で、その遺伝子頻度は0.16と高い[15]。東アジアには、新生児早期の高ビリルビン血症が白人の2倍、黒人の4倍多いことが知られている[16]。また、*UGT1A1*6* は、正期産児の母乳性黄疸の原因でもある。*UGT1A1*6* をホモ接合性に持つ新生児に母乳栄養が行われると、血清ビリルビン値が30mg/dL前後にまで達することがある[4, 5]。このような児では、母乳の一時中止や光療法による黄疸管理が必要である。また、同じ *UGT1A1* の変異により起こる重症型のCrigler-Najjar症候群I型やII型との鑑別が必要になる[17, 18]。台湾以南の東南アジアを含む地域においては、glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠損症による溶血性黄疸も新生児期の重症黄疸の原因となる[19]。グローバル化が進む現在、人種による遺伝的背景にも気を配る必要がある。

早産児においても *UGT1A1*6* は遷延性黄疸の原因となる。黄疸が遷延する児では、*UGT1A1* 変異の存在も考慮すべきである[20]。（早産児ビリルビン脳症（核黄疸）を予防するための *UGT1A1* 遺伝子多型のスクリーニングについては研究が進んでいるが、現時点ではエビデンスは確立していない。

文献

- 1) Arias IM, Gartner LM, Seifter S. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast-feeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1963;42:913
- 2) Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics.* 1963;32:995–1001.
- 3) Fujiwara R, Chen S, Karin M, and Tukey RH. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF-kB leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 2012;142:109–118.e2.
- 4) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics.* 2000 Nov;106(5):E59.
- 5) Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, Mori A, Sato H, Tukey RH, Takeuchi Y. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr.* 2014;165:36-41.e1.

- 6) Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics*. 1995;96:730–733
- 7) Onishi S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronosyltransferase activity toward bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J*. 1979;184: 705–707
- 8) Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J*. 1981 ;196 :257-60.
- 9) Chen S, Tukey RH. Humanized UGT1 Mice, Regulation of UGT1A1, and the Role of the Intestinal Tract in Neonatal Hyperbilirubinemia and Breast Milk-Induced Jaundice. *Drug Metab Dispos*. 2018;46:1745-1755.
- 10) Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev* 2015;91: 619–622.
- 11) He Y, Lawlor NT, and Newburg DS. Human milk components modulate toll-like receptor-mediated inflammation. *Adv Nutr* 2016;7:102–111.
- 12) Brown JVE, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 12;8:CD002972. doi: 10.1002/14651858.CD002972.pub3.
- 13) Tarcan A, Tiker F, Vatandaş NS, Haberal A, Gürakan B. Weight loss and hypernatremia in breast-fed babies: frequency in neonates with non-hemolytic jaundice. *J Paediatr Child Health*. 2005;41:484-7.
- 14) Ishihara T, Gabazza EC, Adachi Y, Sato H, Maruo Y. Genetic basis of fasting hyperbilirubinemia. *Gastroenterology*. 1999;116:1272
- 15) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics*. 1999;103:1224–1227
- 16) Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child*. 1990 ;144 :364-8.
- 17) Maruo Y, Verma IC, Matsui K, Takahashi H, Mimura Y, Ota Y, Mori A, Saxena R, Sato H, Takeuchi Y. Conformational change of UGT1A1 by a novel missense mutation (p.L131P) causing Crigler-Najjar syndrome type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:308-11.
- 18) Maruo Y, Ozgenc F, Mimura Y, Ota Y, Matsui K, Takahashi H, Mori A, Taga T, Takano T, Sato H, Takeuchi Y. Compound heterozygote of a novel missense mutation (p.K402T) and a double missense mutation (p.[G71R;Y486D]) in type II Crigler-Najjar syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:362-5.
- 19) Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*. 2004 ;56:682-9.
- 20) Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin Uridine Diphosphate-glucuronosyltransferase Polymorphism as a Risk Factor for Prolonged Hyperbilirubinemia in Japanese Preterm Infants. *J Pediatr*. 2017 ;190:159-162

5 治療

CQ5-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の後障害の 治療はどのようなものがあるか

- リハビリテーションと療育は、一般にあらゆる年代において必須である。
- 過緊張による二次的合併症と介助量の増大は、年齢がすすみ体格が大きくなるとともに顕著となるため、様々な抗痙縮治療をリハビリテーションと組み合わせる必要がある。
- 情緒が筋緊張の変動に直結するため、保育・教育・家庭環境・精神面への配慮も重要である。

早産児ビリルビン脳症（核黄疸）による運動障害の特徴の一つは、筋緊張が部位によって異なることである。過緊張には必ず対になる低緊張の部位があり、薬物療法で緊張を緩めるだけでは望ましい姿勢コントロールが発達しない。そのため、リハビリテーションはすべての症例に必要であり、姿勢保持や介助量軽減など、日常生活のあらゆる面に効果を認める[1]。理学療法では、可動域訓練だけでなく緊張の抑制と上下肢や殿部を支持面とした能動的な伸展支持活動の促通を行い、姿勢保持能力や対称性の向上を図る。

作業療法では、二次的な変形・拘縮の予防、胃食道逆流症や誤嚥の予防のために、緊張の状態に合わせた坐位（椅子）の設定や、可能な症例では歩行器や立位台を用いた立位の設定を行う。さらに、上肢操作や日常生活動作の練習、道具や代替機器の工夫（文字入力など）による生活機能の向上をはかる。粗大運動機能および上肢操作機能の両者の障害が非常に重篤な症例が多いため、顎コントロールによる電動車椅子や意思表示のための視線入力装置など、先端的なテクノロジーの利用が有用である。代償的だが実用的な「本人なりのやり方」を尊重しつつ、代償が定型化して二次的合併症につながらないように、課題や目的に応じた環境設定を行う必要がある。嚥下やコミュニケーションが難しい症例には言語療法を行い、安全で効率的な食事・水分摂取、構音向上、実用的な代替コミュニケーション手段の検討などを行う。

不眠や不機嫌のコントロールも重要である。乳児期から不眠や不機嫌の程度を積極的に把握し、必要に応じて抗痙縮薬や眠剤の調整を行う。筋緊張の変動が大きいため、診察場面だけでなく家庭や園、学校での状況を十分に聴取し、効果と副作用を評価しながらこまめに調整する。系統的レビューによると、アテトーゼ型脳性麻痺に対して十分なエビデンスをもって有効性が示された内服薬はないのが現状である[2]。我が国で早産ビリルビン脳症（核黄疸）によるアテトーゼ型脳性麻痺児の介助者に対して行ったアンケート調査では、最も多く使われ継続率も高い内服薬はクロルジアゼポキシドであった[1]。

アテトーゼ型脳性麻痺に対するボツリヌス毒素筋注療法の有効性に関するエビデンスは乏しいが[2]、髄腔内バクロフェン持続注入（ITB）や脳深部刺激（DBS）と比較して侵襲が少なく、施行可能な施設も多いため、現実的には試みられることが多い治療法である[1]。治療目標、施注部位、効果判定を症例ごとに明確にして行う必要がある[3]。

アテトーゼ型脳性麻痺を対象とした無作為化比較試験にて、ITB 療法が GAS (Goal Attainment Scale) の改善に有効であることが報告されているが、対象患者の大半は基底核視床病変であり、ビリルビン脳症は 4 名 (12%) のみであった[4]。本邦の早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) 41 名に対するアンケート調査においても ITB 療法の施行は 3 名 (7%) のみであったが、基底核視床病変より過緊張の程度が強く、かつ下肢優位であるため、今後は症例数の増加が予想される。早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) に対する ITB 療法の治療目標は、運動機能向上というよりは、臥位や坐位姿勢への適応向上、介助量軽減、睡眠や栄養状態の改善、痛みの軽減などによる生活の質改善であり、加えて二次的合併症の進行予防が挙げられる。各症例の機能レベルに応じた現実的な目標設定が不可欠である。

アテトーゼ型脳性麻痺に対する DBS の有効性に関する論文は散見されるが、小児に対する報告は少ない。特発性ジストニアに比べて二次性ジストニアへの有効性は低く、DBS の刺激部位となる淡蒼球がビリルビン脳症 (核黄疸) の主要な病変部位でもあるため、本病態に対する DBS の有効性は不明である[5]。背景病態も考慮したアテトーゼ型脳性麻痺に対する有効性の検討が必要である。

早産児ビリルビン脳症 (核黄疸) によるアテトーゼ型脳性麻痺の多くは過緊張や不随意運動が非常に強く、様々な抗痙縮治療の併用を必要とする。一方、どの治療も副作用による症状の悪化のリスクも併せ持つことを念頭におき、十分なフォローアップおよびリハビリテーションの併用が必要である[2]。また、精神的ストレスや環境の変化によって筋緊張が大きく増悪または改善することもしばしば経験するため、医療的介入だけでなく、家庭でがんばりすぎていないか、学校での支援は適切か、など日常生活に目を向けることや精神面への介入を考慮することも重要である。

文献

- 1) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. A questionnaire survey on the efficacy of various treatments for dyskinetic cerebral palsy due to preterm bilirubin encephalopathy. *Brain Dev.* In Press
- 2) Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(4):356-366.
- 3) Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins* 2015; 7(5):1629-48.
- 4) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, et al. The effect of intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: IDYS Trial. *Ann Neurol.* 2019; 86(1):79-90.
- 5) Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2017; 16(9):741-749.

CQ5-2 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の合併症の 治療はどのようなものがあるか

- 合併症は重度の運動障害を有する例に高率に出現し、多くは進行性で、体格の変化に伴い悪化する。治療と同時に進行の予防が必要である。
- 緊張の軽減・リハビリテーション・適切な姿勢の設定は共通して合併症の予防・治療に重要である。
- 胃瘻造設・胃噴門形成・気管切開・喉頭気管分離など侵襲的な治療を要する場合があります、患者・家族に十分な説明を行って適切な時期に導入することが大切である。

1. 消化器合併症

a. 誤嚥、摂食障害

早産児ビリルビン脳症（核黄疸）における誤嚥は、過緊張による頸部、顎のアライメント不良、および重症例では口腔や咽頭喉頭周囲筋のジスキネジアが原因となる[1]。そのため、第一の治療は後頸部の過緊張を緩めるようなリハビリテーションと姿勢設定である。薬物療法も要することが多いが、後頸部の過緊張は体幹・頸部前面筋群の低緊張と対を成しており、全身的な緊張を緩める経口薬物療法だけでは十分な効果が得られず、しばしば薬剤の過量投与に陥り、かえって口腔咽頭機能を低下させる結果となる[2]。アトローゼ型脳性麻痺に特有の摂食時の過剰開口や舌の提出を防止するためには、頸部を軽度前屈させた姿勢設定と、介助者によるオーラルコントロールとが必要である。口腔咽頭ジスキネジアによって送り込みと嚥下の同期不良が生じ、嚥下が遅れるため、食物形態の調整は非常に重要である。特に水分と固形物が分離しやすい汁物において水分を誤嚥しやすいことから、水分を多く含む食材には適度な粘性をつける必要がある。これらの介入のために乳児期早期から摂食嚥下療法を導入し、特に思春期など体格の変化が大きい時期には坐位保持椅子の調整や介助方法の変更などを行う[3]。

b. 胃食道逆流症（GER）

長時間の臥位姿勢・過緊張・便秘による胃の軸捻とGERに対しては、まず坐位・立位時間の確保と緊張の軽減が必要である。乳児期後期から抱っこ以外の坐位がとれるような姿勢を設定し、可能ならば立位台を用いた立位時間をとるようにする。経管（胃瘻）栄養の導入後は速やかにトロミの付加や半固形物の注入を指導して逆流を予防することが重要である。薬物療法としては、バクロフェンを代表とする筋弛緩作用がある薬剤、酸化マグネシウム等の緩下剤、胃排泄促進剤、腸蠕動促進剤がGERの軽減に有効である。逆流性食道炎の予防のために胃酸分泌抑制剤も使用される。食道裂孔ヘルニアを伴う重症例は胃噴門形成術などの外科的治療の適応となる。誤嚥にGERを伴う場合は重度の誤嚥性肺炎をきたす危険性が高いため、早期の積極的な介入が必要である[4]。

2. 体重増加不良

摂食障害に過緊張によるエネルギー消費が加わって生じる体重増加不良に対しては、過剰な緊張を減弱させてエネルギー消費を抑制するとともに、十分な栄養摂取を行うための介入を行う。経鼻経管栄養は、以下のような問題点がある。①不快感によって緊張を増悪させる、②口腔内異物に付着する細菌の繁殖を誘発して誤嚥性肺炎の悪化因子となる、③小児では細い管を使用するため半固形物が注入できずに胃食道逆流症を悪化させる。これらを防ぐため、早期の胃瘻造設が望ましい[4,5]。意思表示が困難な重症例では空腹による機嫌不良、緊張に気付かれにくいため、積極的な栄養管理が必要である。

3. 呼吸器合併症

誤嚥性肺炎の予防には誤嚥の防止とともに口腔内の清潔保持が有効である。定期的な歯科診察、口腔ケア指導が望ましい。感染等を契機に慢性肺疾患による換気不全が進行した場合は、気管切開術の導入を要する。恒常的で重度の誤嚥がある場合は喉頭気管分離術の適応となる。悪化予防には呼吸リハビリテーションが重要である。

閉塞性無呼吸症候群に対しては、睡眠時の姿勢設定が基本的な対応策となる。チンストラップ、ネックカラーによる下顎・頸部のアライメント修正、筋弛緩薬の調整を行った後も病的な無呼吸が残存する場合は非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）の適応となる。

持続的な過緊張による胸郭の非対称な変形は拘束性換気障害を引き起こし、脊柱変形による気管の圧迫は閉塞性換気障害の原因となるため、次項に述べる整形外科的合併症の予防、治療が重要である。

4. 整形外科的合併症

a. 股関節脱臼・亜脱臼

股関節脱臼の予防には、乳児期から家族に対して日常的に股関節外転姿勢をとるよう指導する。運動障害が重度の場合は、立位台を用いて股関節中間位～外転位で一定時間立位をとることで臼蓋形成を促し、股関節の安定性を向上させる。成長期には半年から1年の間隔で股関節レントゲン検査を行い、亜脱臼の早期発見を心がける[6]。

亜脱臼が出現した場合、進行予防に全身的な緊張の軽減、股関節外転装具、股内転筋群へのボツリヌス毒素療法が行われているが、有効性に関するエビデンスはない。進行性や痛みを伴う亜脱臼に対しては幼児期に股関節周囲筋解離術が行われる。学童期に入って進行した場合は大腿骨減捻骨切術の適応となる。臼蓋形成が不良な場合は臼蓋形成術を併用する[7]。

b. 側弯

股関節脱臼があると坐位での支持面への荷重が非対称になり、側弯が進行しやすくなるため、側弯進行予防には脱臼に対する適切な治療が必要である。学童期には半年から1年の間隔でレントゲン検査を行い、側弯の有無と程度を評価する。体幹装具は姿勢の安定を助け、日常生活の介助量を減らすことができるが、側弯の進行を予防することはできない。10歳未満で30度、15歳未満で40度を超える側弯は成人期以降も進行するため、適切な時期に椎体固定術を要する[8]。

これらの二次的な筋骨格変形の背景には重度の筋緊張亢進があり、整形外科的な手術

の前に抗痙縮治療で筋緊張の緩和や全身状態の改善を行うことが望ましい。

5. 致死的合併症

a. ジストニア重積、横紋筋融解

ジストニア重積はしばしば感染や情動の変化によって出現し、横紋筋融解を伴うことが多い。急性期には輸液、ダントロレン投与、ベンゾジアゼピン系薬剤の持続点滴によって鎮静と緊張緩和を行う。離脱期に重要なことは、詳細な問診によって情動の変動を引き起こした環境要因を見極め、原因を除去することである[9, 10]。

急性脳症や低酸素性脳症を合併した場合は、一般的な脳症の治療に準じてバルビツレート投与、ステロイドの投与、脳低温療法などを行う。

b. 突然死

睡眠中の突然の心肺停止については原因が明らかでなく、有効な予防法は報告されていない。

文献

- 1) Seo HG, Yi YG, Choi YA, Leigh JH, Yi Y, Kim K, Bang MS. Oropharyngeal Dysphagia in Adults With Dyskinetic Cerebral Palsy and Cervical Dystonia: A Preliminary Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 100(3):495-500.
- 2) Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Ujihara I, Tsuji K, Magara J, Canning BJ, Inoue M. Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anaesthetized rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 312(5):G498-G507.
- 3) 椎名英貴. 脳性麻痺による摂食・嚥下障害の治療的介入：脳血管障害との比較. *コミュニケーション障害学* 2007 24:138-145
- 4) Fernando T, Goldman RD. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with cerebral palsy. *Can Fam Physician*. 2019 65(11):796-798.
- 5) Reyes FI, Salemi JL, Dongarwar D, Magazine CB, Salihu HM. Prevalence, trends, and correlates of malnutrition among hospitalized children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 61(12):1432-1438.
- 6) Shrader MW, Wimberly L, Thompson R. Hip Surveillance in Children with Cerebral Palsy. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2019 27(20):760-768.
- 7) Shaw KA, Hire MJ, Cearley MD. Salvage treatment options for painful hip dislocations in nonambulatory cerebral palsy patients. *J Am Acad Orthopaed Surg* in press.
- 8) Cloake T, Gardner A. The management of scoliosis in children with cerebral palsy: a review. *J Spine Surg*. 2016 2(4):299-309.
- 9) Lumsden DE, King MD, Allen NM. Status dystonicus in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2017 29(6):674-682.
- 10) Combe L, Abu-Arafeh I. Status dystonicus in children: Early recognition and treatment prevent serious complications. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 20(6):966-970.

6 支援

CQ6-1 早産児ビリルビン脳症（核黄疽）の患児（者）が利用できる福祉制度はどのようなものか

- 主な福祉制度として、障害者手帳制度・障害者総合支援法・各自治体の福祉サービス・障害年金がある。
- 障害者手帳は公的支援利用の礎となるものであり、早期取得が望ましい。
- 障害者総合支援法により日常生活ならびに社会生活を支援する様々なサービスが受けられる。
- 患児のライフステージに合わせた福祉制度の活用が重要である。

早産児ビリルビン脳症（核黄疽）は、2019年12月の時点では小児慢性特定疾病や指定難病には含まれていないので、主な神経症状である運動障害（脳性麻痺）に対する福祉制度を利用する。これには、障害者手帳制度によるものと障害者総合支援法によるものがあり、さらに各自治体独自の福祉サービスがある。また20歳以上では障害基礎年金を受給することができる。各々の制度に基づく主な事業とその内容を表1に示す。

障害者手帳では主に経済的支援が行われるが、障害者総合支援法に基づくサービスや自治体のサービス、さらに教育や就労に対する支援を受けるためにも、手帳の取得が前提となることが多い。早産児ビリルビン脳症（核黄疽）では、身体障害者手帳が適応となる。また、知的障害を合併する場合には療育手帳も取得できる。障害が永続的な状態であることを前提とするため、乳幼児期には認められないことがあるが、特徴的な運動症状が確認できればなるべく早期に申請する。診断書の記載は、都道府県が指定した指定医が行う。

障害者総合支援法は、福祉サービスの充実や地域を中心とした支援体制の整備により障害者が地域社会で共生することを目的として制定された。障害者が必要なサービスを個別に選択する「自立支援給付」（介護給付、訓練等給付、補装具支給など）と、各地域のニーズに合わせて都道府県と市町村が設定する「地域生活支援事業」がある。18歳以下の障害児もこの制度の下に、ホームヘルパー派遣、ヘルパーによる外出支援、委託を受けた施設や病院への短期入所や日帰りショートステイ、補装具や日常生活用品の費用援助や貸与などのサービスを受けられる。さらに児童福祉法に基づくサービスとして、未就学児の通所による発達支援、学齢期児童の放課後や休日の通所（レスパイトケアとしての役割も担う）、保育所や自宅への訪問による発達支援などを受けられる。これらのサービスを受けるためには、市区町村に申請して障害支援区分の認定を受ける必要がある。

各自治体による福祉サービスには、各種手当の支給、訪問看護師による在宅レスパイト、おむつ代や福祉タクシー券の支給、公営住宅への入居などがある。

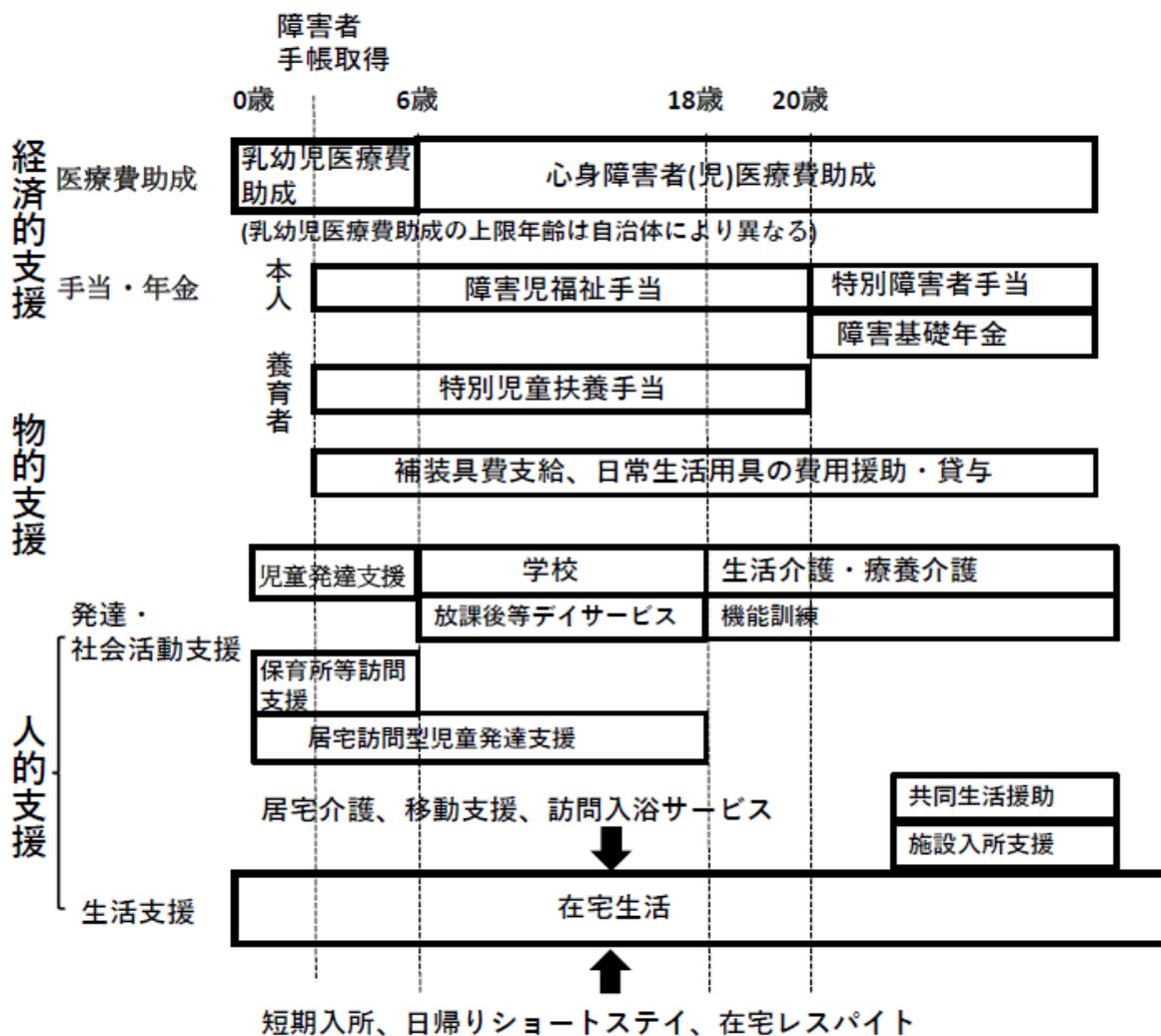
福祉制度ではないが、学校における医療的ケアは障害児ならびに家族の支援のため

に非常に重要である。従来から、特別支援学校への看護師配置や、学校教職員による特定医療行為（吸引・経管栄養など）の実施がなされてきた。最近では、先駆的な地域においては、これ以外の医療的ケアへの取り組みや医療的ケア児のスクールバス乗車などが行われている。平成31年には、文科省から「学校における医療的ケアの今後の対応について」という通知がなされ、医療的ケアをより充実させていく方針が示された。

様々な困難を抱える早産児ビリルビン脳症（核黄疸）を含む脳性麻痺の患児（者）と家族の日常生活ならびに社会生活を支援するためには、患児（者）のライフステージに合わせた福祉制度の活用が重要である。図1に各年代で利用できるサービスをまとめた。

文献

- 1) 前田浩利、監修．病気をもつ子どもと家族のための「おうちで暮らす」ガイドブック．医療的ケア・サポートが必要な子どもとの生活のヒント．MCメデイカ出版、2016年．
- 2) 渡部伸、監修．障害のある子が将来にわたって受けられるサービスのすべて．自由国民社、2019年．
- 3) 東京都．2019 社会福祉の手引．
- 4) 学校における医療的ケアの今後の対応について（通知）30 文科初第 1769 号 平成 31 年 3 月 20 日．http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/1414596.htm



CQ6-1 図1 ライフステージに合わせた福祉制度の活用

CQ6-1 表1 早産児ビリルビン脳症（核黄疸）の患児（者）が利用できる福祉制度一覧

制度	主な事業	主な内容
障害者手帳制度に基づく福祉サービス	心身障害者(児)医療費助成	医療保険の対象となる医療費・薬剤費を助成
	税金の控除・減免	所得税・住民税の障害者控除 相続税・贈与税の資産課税控除 自動車税・自動車取得税減免
	割引	NHK受信料・携帯電話料金等公共料金 鉄道・タクシー・航空運賃等 自治体施設等の入場料
	手当	特別児童扶養手当(20歳未満の障害児の養育者が受給) 障害児福祉手当(20歳未満の障害児本人が受給) 特別障害者手当(20歳以上の障害者本人が受給)

障害者総合支援法 (障害児に対しては 児童福祉法)に基づく 福祉サービス	自立支援給付	介護給付	居宅介護、重度訪問介護(ホームヘルパーの派遣) 生活介護(学校卒業後の作業所などへの通所) 療養介護(医療を要する障害者の学校卒業後の通所。療育センター等) 短期入所(養育者の疾病時や休養のためのショートステイ) 施設入所支援(入所施設)	
		訓練等給付	機能訓練(施設または自宅でのリハビリテーションの提供) 就労移行支援(一般企業での就労を希望する場合の支援) 就労継続支援(一般企業での就労が困難な場合の支援) 共同生活援助(グループホームでの日常生活援助)	
		補装具費支給	車椅子・座位保持装置・装具等の費用援助・貸与	
	地域生活支援事業		移動支援(ヘルパーによる外出支援) 日帰りショートステイ 訪問入浴サービス 日常生活用具(吸引器・吸入器等)の費用援助・貸与 住宅改修費助成	
		児童福祉法	障害児通所支援	児童発達支援(未就学児童を対象とした通所) 放課後等デイサービス(学齢期児童の放課後の通所)
			障害児訪問支援	保育所等訪問支援(保育所等に通う障害児を訪問して支援) 居宅訪問型児童発達支援 (外出の困難な障害児の自宅訪問による発達支援)
	障害児入所支援		障害児入所施設	
	自治体による福祉サービス	手当	児童育成手当(20歳未満の脳性麻痺児の養育者が受給) 重度心身障害者手当(障害者本人が受給) 心身障害者福祉手当(20歳以上の脳性麻痺患者が受給) 特別障害者手当(20歳以上の障害者が受給)	
		日常生活支援	訪問看護師による在宅レスパイト おむつ代・福祉タクシー券の支給など	
		公営住宅入居		
障害年金	障害基礎年金			

*多くのサービスの受給には所得制限がある。またサービスの対象者や内容は自治体により異なる。

ここでは東京都のサービスを例示した。