

早産児ビリルビン脳症 診療の手引き

第2版

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂と包括的診療体制の構築」班

執筆者一覧(50音順)

荒井 洋	ボバース記念病院小児神経科
岩谷 壮太	兵庫県立こども病院新生児内科
岡田 仁	香川県立保健医療大学保健医療学部
岡橋 彩	日本大学小児科
奥村 彰久	愛知医科大学小児科
北井 征宏	ボバース記念病院小児神経科
日下 隆	香川大学小児科
國方 徹也	埼玉医科大学小児科
久保井 徹	四国こどもとおとなの医療センター新生児内科
小谷野 耕佑	香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター
佐藤 義朗	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門
東海林 宏道	順天堂大学医学部小児科学講座
長野 伸彦	日本大学小児科
西牧 良	兵庫県立こども病院新生児内科
土方 みどり	日本大学小児科
松井 紗智子	兵庫県立こども病院新生児内科
丸尾 良浩	滋賀医科大学小児科
森岡 一郎	日本大学小児科

外部評価

日本小児科学会

日本小児神経学会

日本新生児成育医学会

「早産児ビリルビン脳症 診療の手引き」第2版の発刊にあたって

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂と包括的診療体制の構築」班

研究開発代表者 愛知医科大学小児科教授 奥村彰久

日本の新生児医療は、世界トップレベルであると言っても過言ではありません。特に、超早産児の生存率は90%を超え、今後は「後障害無き生存」が重要な課題となっています。2000年代に入り、早産児、特に超早産児におけるビリルビン脳症の存在が徐々に知られるようになりました。早産児ビリルビン脳症は適切な黄疸管理によって予防できるにもかかわらず、発症した患児とご家族は深刻な後遺症に苦しんでいます。早産児ビリルビン脳症を克服することは、現代の日本の新生児医療における重要な課題です。

私が早産児ビリルビン脳症に初めて遭遇したのは1995年でした。残念ながら十分な黄疸管理ができていなかったその症例は、私に強い印象を残し多くのことを考えさせられました。その後、1998年には適切な黄疸管理が行われていたにもかかわらず早産児ビリルビン脳症を発症した症例に2例遭遇し、早産児ビリルビン脳症が急増するのではないかという危機感を覚えました。しかし、しばらくは新たな症例を見ることはありませんでした。ところが、2006年に多数の早産児ビリルビン脳症の患児を診る機会を得て、私は再び強い危惧を抱きました。時を同じくして、森之宮病院ではアテトーゼ型脳性麻痺の早産児が増加していることが明らかになりました。この頃から早産児ビリルビン脳症に関する問題意識を持つ医師は増えましたが、その動きは限定的でした。2010年代半ばには、早産児ビリルビン脳症に取り組んできた医師たちが中心となり、早産児ビリルビン脳症の啓発活動が活発化しましたが、活動を体系的にまとめることは容易ではありませんでした。

このような状況の中、2017年度に「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」が、日本医療研究開発機構(AMED)研究費(難治性疾患実用化研究事業)に採択されました。私たちは、早産児ビリルビン脳症の克服に向けた重要な転機を迎えたと感じ、診断・予防・治療を含む包括的な手引きの作成に取り組みました。当時、早産児ビリルビン脳症に関する研究やエビデンスは世界的に不足していました。私たちは、エビデンスが未確立でも重要な事柄を広く知っていただくため、2020年に「早産児ビリルビン脳症(核黄疸)診療の手引き」初版を発刊しました。この手引きはエキスパートオピニオンに基づくものでしたが、早産児ビリルビン脳症の啓発に大きな役割を果たしたと考えています。

AMEDの研究班は2019年度末で終了しましたが、私たちは2021年度から厚生労働科学研究費の採択を受け研究を継続しています。これまでに3回の全国調査を実施して早産児ビリルビン脳症の実態を解明し、得られたデータを分析して成果を報告しました。また、初版の手引きに掲載した「森岡の新基準」の有効性と安全性の検証を開始し、成果を得ることができました。さらに、当事者会の立ち上げを支援して患者さんの生の声を聞くことで、成人に達した患者さんの実情を深く知ることもできました。

これらの活動が実を結び、早産児ビリルビン脳症は令和4年度から小児慢性特定疾病に加えられました。今回はこれまでの研究成果を反映して「早産児ビリルビン脳症 診療の手引き」第2版を作成しました。この手引きが皆様のお役に立ち、早産児ビリルビン脳症の新たな発生が少しでも減ることを心から願っています。

2026年5月

「早産児ビリルビン脳症 診療の手引き」第2版発刊の経緯

1. 「診療の手引き」の目的

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。「診療の手引き」の主たる目的は、①早産児ビリルビン脳症の遠隔期における診断を可能にすること、②早産児ビリルビン脳症の新規発症を可能な限りゼロに近づけること、③新生児期から成人期を通じた包括的な診療の支援をすること、です。

2. 「診療の手引き」の作成の手順

1) 組織

この「診療の手引き」は、厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業「早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂と包括的診療体制の構築」班がその成果として作成したものです。執筆者は、全員が研究班の研究代表者・研究分担者・研究協力者のいずれかに該当します。

2) 資金源と利益相反

この「診療の手引き」は、厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業の資金によって作成されました。この「診療の手引き」は、インターネット上でPDFファイルとして一般公開され、誰でも無償で閲覧が可能です。この「診療の手引き」に関する経済的な利益相反は、全ての執筆者において認められません。

3) 作成方法

研究班で討議を行い、取り扱うクリニカルクエスチョン(CQ)を決定しました。各CQの執筆担当者は、それぞれ文献検索を行うとともに、研究班で施行した研究成果を取り入れて「診療の手引き」を作成しました。それぞれの項目の執筆後は全体を取りまとめ、研究代表者が全体の査読を行いました。最終案については研究班で確認した後に、日本小児科学会・日本小児神経学会・日本新生児成育医学会に依頼してパブリックコメントを収集し、修正を行いました。

4) エビデンスおよび推奨グレード

早産児ビリルビン脳症については国内・国外を問わず論文報告が少なく、エビデンスレベルが高い論文はほとんど存在しません。したがって、「診療の手引き」の作成については研究班で討議を行い、エビデンスレベルにかかわらず現在までに得られている知見を統合することで合意が形成されました。このように、「診療の手引き」には検証が不十分なものを含まざるを得ないため、推奨グレードについては言及しないことにしました。

3. 「診療の手引き」の普及と改訂

この「診療の手引き」は、学会のホームページなどを通じてPDFファイルとして公表し、誰でも無償で閲覧することができるようにして普及に努めます。また、日本小児科学会・日本小児神経学会・日本新生児成育医学会などの学術集会でその内容を報告し、広く医師への啓発を行います。「診療の手引き」の内容の基になった研究成果は国内・国外の学術誌に報告し、情報発信を行います。現在の「診療の手引き」は十分なエビデンスが確立していない内容も多く含まれています。「診療の手引き」の内容のエビデンスを確立する研究を推進し、改訂を行っていきたいと考えています。

用語について

1. 早産児ビリルビン脳症

「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あると考えます。したがって、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は光のエネルギーを利用した治療法であります。研究班の議論で、「光線」は光の経路を指す言葉であり、phototherapyの作用機序を正確に表現していないとの結論になりました。したがって、「診療の手引き」では「光療法」という用語を用います。

なお、「光療法」という用語は、現時点では公式な用語として広く認知されているわけではありません。学会の用語集や医師や看護師の国家試験など様々な場面で、現在も「光線療法」という用語が用いられています。研究班としては「光線療法」という用語の使用を妨げる意図はないことを申し上げます。

3. 黄疸管理法の記載

現在、日本で適用されている新生児黄疸管理法は複数ありますが、その記載方法については現在まで統一されておられません。「診療の手引き」においては、提案者名を示す記載方法で記述しました。すなわち「神戸大学(中村)の基準」は「中村の基準」、「神戸大学(森岡)の基準」は「森岡の新基準」と記載しております。研究班として、他の記載法の使用を妨げる意図はありません。

研究班の提案

前述したように、「診療の手引き」の主たる目的は、①早産児ビリルビン脳症の遠隔期における診断を可能にすること、②早産児ビリルビン脳症の新規発症を可能な限りゼロに近づけること、③新生児期から成人期を通じた包括的な診療の支援をすること、です。これらの目的を達成するために、研究班は以下の提案を行います。

1. 早産児の黄疸管理について

早産児ビリルビン脳症は適切な黄疸管理によって発症を防ぐことが可能であると考えられます。超早産児の生存率の改善とともに早産児ビリルビン脳症の症例が顕在化してきた経緯を鑑みますと、従来のままの黄疸管理法では早産児ビリルビン脳症の新規発症を防ぐことは困難と考えています。研究班では早産児の黄疸管理について以下の事項を提案します。

- 新しい黄疸管理法「森岡の新基準」を積極的に導入すること(CQ4-1参照)
- アンバウンドビリルビン(UB)の測定を積極的に行うこと(CQ4-2参照)
- より長期間にわたり黄疸のモニタリングを行うこと(CQ4-3参照)

2. 早産児ビリルビン脳症の診断について

早産児ビリルビン脳症を的確に診断しないと、黄疸管理の適否の判断が困難です。また、早産児ビリルビン脳症と診断することにより、適切な後障害の管理が可能になると考えられます。研究班では早産児ビリルビン脳症の診断について以下の事項を提案します。

- NICU退院時に聴性脳幹反応(ABR)もしくは自動ABRによる評価を行い、Referであればビリルビン脳症を疑うこと(CQ3-4参照)。
- 退院後のフォローアップで運動発達遅滞を認めた場合、非対称的な姿勢と情動による緊張の著しい変化に注目すること(CQ3-1参照)。
- 早産児ビリルビン脳症の疑いがある場合には、修正6～18か月で頭部MRIおよびABRを施行すること(CQ3-2参照)。

3. 新生児期から成人期を通じた包括的な診療について

早産児ビリルビン脳症は新生児期に発症しますが、生涯にわたって後障害が残ります。後障害の症状およびその管理に必要なケアは年齢とともに変わっていきます。研究班では早産児ビリルビン脳症の患者さんを生涯にわたって支えるために以下の事項を提案します。

- 早産児ビリルビン脳症の乳児期および学童期に多い合併症を理解し、適切な評価と介入を行うこと(CQ2-5参照)
- 早産児ビリルビン脳症の青年期および成人期の症状を理解し、適切な評価と介入を行うこと(CQ2-7参照)
- 早産児ビリルビン脳症の患児が利用できる福祉制度を理解し、その利用を支援すること(CQ6-1参照)

略語一覧

略語	英語	日本語
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
BE	bilirubin encephalopathy	ビリルビン脳症
BIND	bilirubin-induced neurological dysfunction	ビリルビン誘発性神経機能障害
CFCS	communication function classification system	コミュニケーション機能分類システム
DB	direct bilirubin	抱合型(直接)ビリルビン
DBS	deep brain stimulation	脳深部刺激
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	グルコース-6-リン酸脱水素酵素
GMFCS	gross motorfunction classification system	粗大運動機能分類システム
GOD-POD	glucose oxidase-peroxidase	グルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ法
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ITB	intrathecal baclofen therapy	バクロフェン髄注療法
MACS	manual ability classification system	手指操作能力分類システム
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気
OAE	otoacoustic emission	耳音響放射
PVL	periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
TB	total bilirubin	総ビリルビン
UB	unbound bilirubin	アンバウンドビリルビン

目次

執筆者一覧	2
「早産児ビリルビン脳症 診療の手引き」第2版の発刊にあたって	3
「早産児ビリルビン脳症 診療の手引き」第2版発刊の経緯	4
用語について	5
研究班の提案	6
略語一覧	7
1 総論	
CQ1-1 早産児ビリルビン脳症とはどのような疾患か	10
CQ1-2 早産児ビリルビン脳症の頻度はどれくらいか	12
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	14
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	16
CQ1-5 早産児ビリルビン脳症のリスク因子は何か	19
2 臨床症状・検査所見	
CQ2-1 早産児ビリルビン脳症は新生児期に神経症状を認めるか	22
CQ2-2 早産児ビリルビン脳症の新生児期の検査値はどのようなものか	24
CQ2-3 早産児ビリルビン脳症の乳幼児期・学童期の症状はどのようなものか	28
CQ2-4 早産児ビリルビン脳症の運動症状の特徴はどのようなものか	31
CQ2-5 早産児ビリルビン脳症の乳幼児期・学童期の合併症はどのようなものか	33
CQ2-6 早産児ビリルビン脳症の予後はどのようなものか	37
CQ2-7 早産児ビリルビン脳症の青年期・成人期の症状はどのようなものか	39
CQ2-8 早産児ビリルビン脳症とUGT1A1との関連はどのようなものか	40
3 診断	
CQ3-1 早産児ビリルビン脳症はどのように診断するか	43
CQ3-2 早産児ビリルビン脳症の診断にはどのような検査を行うか	46
CQ3-3 早産児ビリルビン脳症の頭部MRI所見はどのようなものか	48
CQ3-4 早産児ビリルビン脳症の聴性脳幹反応(ABR)所見はどのようなものか	52
4 新生児期の黄疸管理	
CQ4-1 早産児ビリルビン脳症を予防するために適切な黄疸管理法はどのようなものか	56
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	61
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	64
CQ4-4 アンバウンドビリルビンの測定において注意すべきことは何か	66
CQ4-5 光療法はどのように実施するか	70
CQ4-6 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	74
CQ4-7 母乳栄養はどのようにするか	76
5 小児期・成人期の治療	
CQ5-1 早産児ビリルビン脳症の後障害の治療はどのようなものがあるか	80
CQ5-2 早産児ビリルビン脳症の合併症の治療はどのようなものがあるか	82
6 支援	
CQ6-1 早産児ビリルビン脳症の患児(者)が利用できる福祉制度はどのようなものか	86
CQ6-2 早産児ビリルビン脳症の当事者の会とはどのようなものか	90

1 総論

早産児ビリルビン脳症とは 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(UB)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(BE)を発症しやすいと推測される。
- ▶ 早産児BE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。
- ▶ 適切な黄疸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(BE)は、ビリルビンの神経毒性に起因する脳障害を指す。歴史的には核黄疸は剖検による病理診断により確定されていた。しかし近年では剖検によって診断することが極めてまれであること、核黄疸という用語には黄疸管理の不適切さを示唆するニュアンスがあることから、好ましくないとされる。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し得ることが指摘されている^{1,2)}。したがって、BE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Purkinje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いまだ不明である。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イオンの流入が起り、アポトーシスや細胞周期の停止をきたすと考えられている。

BE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BEの急性期における臨床症状の研究は十分ではない。BE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。かつて黄疸は、仮死や早産と並んで脳性麻痺の主要な原因の1つであった。しかし、光療法などの黄疸の管理法が確立され、正期産児のBEはほとんどみられなくなった。一方、超低出生体重児の救命率が向上するとともに、BE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BEが起きることが知られている。早産児BE研究班(以下、研究班)のこれまでの調査では、早産児BEの患児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例外的である。このことは、

早産児においては既存の黄疸管理法ではBE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・グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠乏症・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、BE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BE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。研究班は、2020年に発刊した「早産児ビリルビン脳症(核黄疸)診療の手引き」において、UB測定などを盛り込んだ新しい黄疸管理法(CQ4を参照)を提案した。新しい黄疸管理法は、徐々に我が国のNICUに普及しつつあり、その有効性や安全性についても検証が進みつつある。

BE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)}。神経症状以外では、歯のエナメル質形成不全が知られている。一方、知的能力は比較的保たれているのが一般的である。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。BE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。CQ3-4に述べるように、BE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、聴性脳幹反応(ABR)に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まれでなく、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、ビリルビン誘発性神経機能障害(BIND)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注目されている¹⁾。日本では現在までこのようなビリルビンによる軽症の中枢神経障害については研究がなされていない。今後の研究の進展によって、早産児BEの概念がより広範なものになる可能性がある。しかし、現時点ではBINDや軽症のBEに対する知見は不十分であり、この手引きに置いてそれらに言及することは、時期尚早であると考えられる。

文献

- 1) Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 6-13.
- 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) 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.

早産児ビリルビン脳症の頻度はどれくらいか

▶ 我が国では、早産児ビリルビン脳症(BE)の年間発生数は約10人と推察される。

本疾患の頻度に関する初の全国調査は2013年に実施された。この調査では、2011年に出生した胎30週未満の早産児2,720人のうち、5人が早産児ビリルビン脳症(BE)と診断されており、発生頻度は0.18%であった。同年、我が国で出生した胎30週未満の早産児は4,623人であったことから、年間8～9人の早産児BEが発生していると推定された¹⁾。

その後、我々早産児ビリルビン脳症研究班は、本疾患の実態を明らかにするため、2017年(第1回)と2021年(第2回)にさらなる全国調査を実施した。日本小児神経学会専門医研修認定施設、重症心身障害児施設、新生児医療連絡会参加施設を対象にアンケートを送付し、2000年以降に出生し早産児BEと診断された症例の報告を依頼したものである。第1回調査で142人、第2回調査で30人の症例が報告された。これらの結果は、年間約10人の発生頻度を示しており、2013年の全国調査結果とおおむね一致していた。報告された症例の在胎週数の中央値は26週、出生体重の中央値は866gであり、胎30週未満、出生体重1,250g未満の児が大半であった。また、男児114人、女児58人で、およそ2:1であった(図1)^{2,3)}。

2013年以降の年間発生数はおおむね5人前後であり、2012年以前に比して減少傾向にあった。

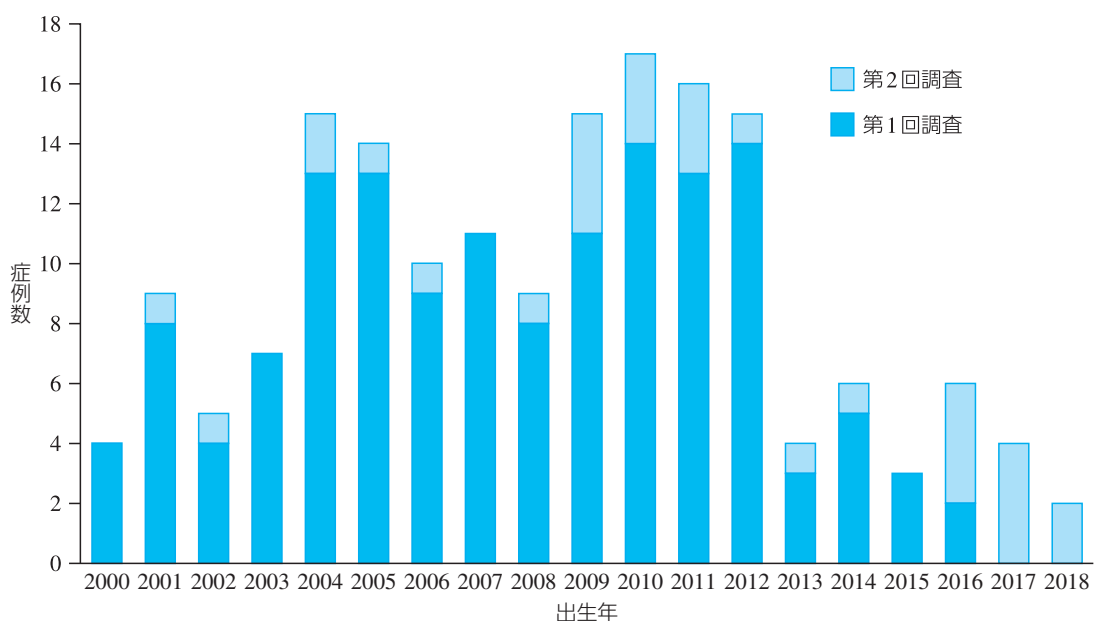


図1 出生年別の早産児ビリルビン脳症の症例数

(文献3より)

診療の手引きの普及や早産児黄疸管理の改善が背景にあると考えられる。一方で、早産児BEは生後早期には症状を示さず、神経症状の出現や画像所見の確認を経て診断に至るため、診断に時間を要することが少なくない。そのため、近年出生した症例の中にも、未診断・未報告の例が存在する可能性がある。本疾患の発生頻度を正確に把握するには、今後も定期的な全国調査の継続が必要である。

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, Morioka I, Arai H, et al. A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain and Development* 2020; 42: 730-737.
- 3) Okumura A, Morioka I, Arai H, et al. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain and Development* 2024; 46: 2-9.

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%、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。ヘモグロビンはリゾソ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UDP-グルクロン酸転移酵素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、輸送体タンパクによ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ニン体となる。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) Watchko JF, Inder TE, Volpe JJ. Bilirubin and Brain Injury. In: Volpe JJ, ed. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2025: 878-911.
- 2) 高後 裕. 赤血球の生成と崩壊. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓, 監修. *三輪血液病学*. 第3版, 東京, 文光堂, 2006; 241-253.
- 3) Onishi S, Isobe K, Itoh S, et al. 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.

ビリルビンと神経毒性との関係はどのようなものか

- ▶ ビリルビン誘発性神経機能障害の詳細な機序は、いまだ十分に解明されていない。
- ▶ 非抱合型ビリルビン濃度が上昇し、血液脳関門を通過して中枢神経、特に基底核に蓄積し、酸化ストレスや細胞膜破壊を通じて神経毒性を引き起こす。
- ▶ さらにミトコンドリア機能不全など一連の有害事象の連鎖を引き起こし、結果として神経細胞死につながる。

ビリルビン誘発性神経機能障害(BIND)は、遊離ビリルビンまたは非抱合型ビリルビンが血液脳関門(blood brain barrier: BBB)を通過して神経組織に結合することで発症する。選択的に影響を受けやすい領域として、基底核では淡蒼球や視床下核が挙げられ、動眼神経核や聴神経核などの脳神経核の感受性が上昇する。さらに、小脳Purkinje細胞と海馬も障害を受けやすい部位とされる(表1)^{1,2)}。神経細胞への分子レベルあるいは細胞レベルの損傷により、アポトーシスや壊死による細胞死が引き起こされる。BINDには急性ビリルビン脳症、慢性ビリルビン脳症と軽微な神経機能障害が含まれる。

詳細な機序は未解明の部分が多いが、非抱合型ビリルビン濃度の上昇によりtight junction蛋白であるoccludinの移動をトリガーすることでBBBの透過性が高まり、非抱合型ビリルビンが神経

表1 ビリルビン脳症による障害部位

	正期産児 (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	+	+	-
Purkinje細胞	-	+	+
脊髄前角細胞	+	+	+

(文献2より)

形質を拡散し、ニューロンのGolgi体、神経管、小胞体と相互に作用し、軸索質にも拡散して軸索破壊を引き起こす。さらにミトコンドリアも非抱合型ビリルビンの標的として知られている。ビリルビン神経毒性の後遺症すべてを包括する用語として、核黄疸スペクトラム障害(kernicterus spectrum disorder: KSD)が提唱され、auditory neuropathy spectrum disorder, 上方注視障麻痺, 乳歯エナメル形成不全, ジストニア, 舞踏アテトーゼなどがあるが³⁾, 障害の程度と重症度は個人差が大きい。

① ビリルビンの障害メカニズム

これまでの研究で示唆されているビリルビンの障害メカニズムを表2示す⁴⁾。

a. 酸化ストレス

生体におけるビリルビンの挙動には2つの側面がある。血清ビリルビン値の急激な上昇は、酸化ストレスを介して神経毒性作用を示す一方で、正常または軽度に上昇したレベルではフリーラジカルの効果的なスカベンジャーとして機能し、脂肪酸やビタミンAの酸化を防ぐことで神経保護特性を示す。UGT1A1遺伝子変異によって発症するGilbert症候群患者では血清ビリルビン値がわずかに上昇するが、心血管疾患や代謝性疾患といった酸化ストレス関連疾患の罹患率は低下することが知られている⁵⁾。活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)はビリルビン毒性において重要な役割を担っている。非抱合型ビリルビンの上昇はグルタチオン蓄積の減少により、ROSの産生や蛋白質酸化、脂質過酸化を引き起こし、核では細胞周期の進行を妨げ、DNA損傷をもたらすことでアポトーシスを誘導する⁶⁾。

b. カルシウム

カルシウム(Ca²⁺)は普遍的なセカンドメッセンジャーで、脱分極シグナル伝達に関与し、シナプス活性に寄与するため、神経細胞にとって非常に重要であり、濃度は低く制御される必要がある。高濃度の非抱合型ビリルビンは生体膜(血漿, ミトコンドリア, 小胞体)および細胞内カルシウムの恒常性に異常をきたすことが知られている。ビリルビン誘発性の神経細胞障害が膜透過性と機能に影響し、細胞内Ca²⁺の上昇が引き起こされると、蛋白分解酵素の活性化、アポトーシス、壊死などの要因となる。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^{7,8)}。

c. 炎症

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侵入を促し、膜の透過性を亢進する⁹⁾。ニューロンが非抱合型ビリルビン刺激を受けるとインターロイキンを過剰発現し、NO合成酵素を活性化し、

表2 ビリルビンの神経毒性のメカニズム

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

(文献4より)

caspase-3・8・9を介したアポトーシスを誘導することが知られ、TNF- α およびIL-1 β の存在ではさらに悪化する^{10, 11)}。ミクログリアは非抱合型ビリルビンによって直接活性化され、NO、TNF- α 、IL-1 β およびIL-6の産生を促進し、MMP2・9の活性上昇を示す^{12, 13)}。

d. グルタミン酸神経毒性

グルタミン酸は中枢神経系におけるNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の興奮性神経伝達物質であり、正常な神経機能に必須であるが、非抱合型ビリルビンはNMDA受容体の遮断を阻害し、イオンチャネル活性も阻害する。このことから非抱合型ビリルビンは神経伝導を阻害し、特に聴神経において興奮性信号を阻害するとされる。また、細胞外スペースのグルタミン酸濃度が上昇すると潜在的な神経毒となる¹⁴⁾。未熟なニューロン細胞において、非抱合型ビリルビンは細胞外グルタミン酸レベルの大幅な増加を引き起こす。非抱合型ビリルビンにより活性化したアストロサイトおよびミクログリアは、炎症誘発性メディエーターの放出に加えて、脳実質でグルタミン酸を放出することが知られている。その結果、ニューロンのNMDA受容体の過剰刺激によりCaイオンが細胞内に流入する⁴⁾。

e. ミトコンドリア障害

非抱合型ビリルビンはミトコンドリアと直接作用し、エネルギー産生を低下させるだけでなく、内膜の透過性や膜脂質や蛋白質の特性、酸化還元状態、チトクロムCの放出に影響を及ぼし、細胞をアポトーシスに導く¹⁵⁾。

文献

- 1) Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C. Mechanisms of bilirubin neurotoxicity. *Hepatology* 2002; 35: 1277-1280.
- 2) Ahdab-Barmada M, Moossy J. The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems. *J Neuropathol Exp Neurol* 1984; 43: 45-56.
- 3) Gelineau-Morel R, Usman F, Shehu S, et al. Predictive and diagnostic measures for kernicterus spectrum disorder: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 2024; 95: 285-92.
- 4) Watchko J, Inder T, Volpe JJ. Bilirubin and Brain Injury. In: Volpe JJ, ed. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2025; 878-911.
- 5) Vitek L, Hinds TD Jr., Stec DE, et al. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med* 2023; 29: 315-328.
- 6) Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, et al. Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin. *Mol Cell Neurosci* 2011; 48: 82-93.
- 7) Hachiya Y, Hayashi M. Bilirubin encephalopathy: a study of neuronal subpopulations and neurodegenerative mechanisms in 12 autopsy cases. *Brain Dev* 2008; 30: 269-278.
- 8) 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: 383-387.
- 9) 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: 153-169.
- 10) Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, et al. Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin. *Exp Neurol* 2011; 229: 381-390.
- 11) Rodrigues CM, Sola S, Brites D. Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology* 2002; 35: 1186-1195.
- 12) Silva SL, Vaz AR, Barateiro A, et al. Features of bilirubin-induced reactive microglia: from phagocytosis to inflammation. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 663-675.
- 13) Vaz AR, Falcao AS, Scarpa E, et al. Microglia Susceptibility to Free Bilirubin Is Age-Dependent. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1012.
- 14) Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, et al. Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells* 2019; 8: 184.
- 15) Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 513-529.

早産児ビリルビン脳症のリスク因子は何か

- ▶ 早産児ビリルビン脳症研究班の症例対照研究では、総ビリルビン頂値・慢性肺疾患・菌血症がリスク因子として同定された。
- ▶ 男児およびUGT1A1遺伝子多型も早産児ビリルビン脳症(BE)のリスク因子の可能性がある。

これまでの研究結果から、早産児ビリルビン脳症(BE)は著しい高ビリルビン血症がなくても発症することが判明している。早産児BEと同程度の高ビリルビン血症を認めてもBEを発症しない早産児がいることから、早産児BEの発症にかかわるリスク因子の存在が推定される。欧米の総説では、以下の因子が早産児BEと関連するとの記載がある¹⁾。①出生体重1,000 g未満、②5分後Apgarスコア3点未満、③2時間以上の動脈血酸素分圧40 mmHg未満、④1時間以上の動脈血pH7.15未満、⑤4時間以上の深部体温35℃未満、⑥血清アルブミン値2.5 g/dL未満、⑦敗血症、⑧臨床的増悪。しかし、この内容は現在の我が国の早産児にも当てはまるか否かは判明していない。

早産児ビリルビン脳症研究班(以下、研究班)では、全国調査結果に基づいて研究協力に了解を得た施設にデータの提供を依頼し、症例と対照との比が1:2の症例対照研究を施行した²⁾。症例は、研究班が収集した早産児BE症例のうち、2012年以降に出生したものを選択した。対照は、早産児BE症例と、①出生年・在胎週数・出生体重がマッチ、②修正1歳6か月以降の発達評価で明らかな異常なし、の両者を満たす早産児を抽出した。単変量解析では、新生児期の合併症のうち慢性肺疾患・壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis: NEC)以外の消化管合併症・菌血症が、早産児BE例で有意に高率であった。検査値では、早産児BE例で総ビリルビン値(TB)およびビリルビン/アルブミン比の頂値が有意に高く、アルブミン最低値が有意に低かった。これらの検査値の差は、生後2~5週で特に明らかであった。光療法では、早産児BE例の最終施行日齢が有意に遅かった。多変量解析では、TB頂値・慢性肺疾患・菌血症がそれぞれ独立して早産児BEと相関していた。TB頂値はビリルビンの神経毒性の最も決定的な因子であり、この結果は早産児の黄疸管理に改善の余地があることを示す。検査値の差は生後2~5週で顕著であり、従来の黄疸管理法では明記されていなかった急性期以降の黄疸管理の重要性が示唆された。慢性肺疾患と菌血症は、アンバウンドビリルビン(UB)の割合を増やすことが推定される。したがって、これらの合併症を持つ児ではより厳密な黄疸管理を行う必要があることが示唆された。

研究班が施行した全国調査では、早産児BE症例の男女比が約2:1であり、性差があることが示唆された。早産児BEや早産児の高ビリルビン血症における性差の報告は他になく、現時点ではこの結果の再現性は不明確である。正期産児を含むBEの性差については、RennieらはBEと診断

された症例20例の男女比は16:4であったと報告している³⁾。この報告ではBEの原因となり得るグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症・血液型不適合などの基礎疾患を認めており、我々が検討した症例とは背景が異なっている。正期産児・後期早産児の重篤な高ビリルビン血症やBEについての報告では、男児の割合が高いものが多い^{4~8)}。これらの結果から、新生児の高ビリルビン血症やBEについては男児のリスクが高いことが推測される。しかし、その原因についてはいまだ解明されていない。

UGT1A1 遺伝子はUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(*UGT1A1*)をコードしており、Crigler-Najjar症候群およびGilbert症候群の責任遺伝子である。*UGT1A1*はヒトにおいてビリルビンをグルクロン酸抱合する唯一の酵素で、*UGT1A1*遺伝子の多型の一部、特に*UGT1A1**6は新生児黄疸の重症化と関連することが知られている^{9~12)}。日本人の早産児において遷延する高ビリルビン血症を認める児では、そうでない児に比べて*UGT1A1**6のアレル頻度が有意に高率であることが報告されている^{13,14)}。*UGT1A1*遺伝子と早産児BEとの関係についてはCQ2-8を参照されたい。さらなる検証が必要ではあるが、これらの事実から*UGT1A1*遺伝子多型が早産児BEのリスク因子である可能性が推測される。

文献

- 1) Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. Clin Perinatol 2016; 43: 215-232.
- 2) Okumura A, Hayakawa M, Arai H, et al. Clinical factors related to bilirubin encephalopathy in preterm infants: A case-control study. Brain Dev 2025; 47: 104342.
- 3) Rennie JM, Beer J, Upton M. Learning from claims: hyperbilirubinaemia and kernicterus. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019; 104: F202-204.
- 4) Bjerre JV, Petersen JR, Ebbesen F. Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. Acta Paediatr 2008; 97: 1030-1034.
- 5) Lee BK, Le Ray I, Sun JY, et al. Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles. Acta Paediatr 2016; 105: 1444-1450.
- 6) Manning D, Todd P, Maxwell M, et al. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: F342-346.
- 7) McGillivray A, Polverino J, Badawi N, et al. Prospective Surveillance of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in Australia. J Pediatr 2016; 168: 82-87.e3.
- 8) Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006; 175: 587-590.
- 9) Hung YL, Chang PF, Huang CS. Molecular biology of glucose-6-phosphate dehydrogenase and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in the development of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Pediatr Neonatol 2024; 65: 419-426.
- 10) Mehrad-Majd H, Haerian MS, Akhtari J, et al. Effects of Gly71Arg mutation in *UGT1A1* gene on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32: 1575-1585.
- 11) Long J, Zhang S, Fang X, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of *UGT1A1* gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. Acta Paediatr 2011; 100: 966-971.
- 12) Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. J Pediatr 2014; 165: 36-41.e1.
- 13) 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.e1.
- 14) Imaizumi T, Nagano N, Sato Y, et al. Preterm infants managed for hyperbilirubinemia according to the Morioka's criteria. Pediatr Int 2025; 67: e70283.

2 臨床症状・検査所見

早産児ビリルビン脳症は新生児期に神経症状を認めるか

- ▶ 早産児ビリルビン脳症(BE)は頭部MRIおよび聴性脳幹反応(ABR)の所見や乳幼児期の運動障害の特徴に基づいて診断することができる。
- ▶ 正期産児と違い、早産児では新生児期に明瞭なBEの症状を認めることはほとんどないと考えられる。

頭部MRI(CQ3-3)、聴性脳幹反応(ABR)(CQ3-4)の所見、および乳幼児の運動障害の特徴(CQ2-4)に基づいて、早産児ビリルビン脳症(BE)を診断することができる。正期産児のBEでは急性期に特徴的な症状を呈することが知られている。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ほとんどなく、急性期に臨床症状からBEを疑うことは非常に困難である。後期早産児においては、正期産児と同じような初期、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言われている。呼吸状態の不安定さ、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⁾、いずれにしても超早産児のBEを急性期の症状によって把握することは非常に困難である。早産児BEのリスク因子としては、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、外科手術などが報告されている¹⁾。早産児BE研究班の研究では、総ビリルビン(TB)頂値・慢性肺疾患・菌血症がリスク因子として同定された²⁾。

正期産児のBEの急性期の主な神経学的特徴は、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¹⁾。また、高ビリルビン血症の強さ、その持続時間、また在胎週数に依存すると言われている。正期産児の急性期において、典型的な場合は初期、移行期、進行期を経て、慢性期へとステージを進む¹⁾。初期には、筋緊張低下・軽度の嗜眠・活動の低下があり、吸綴の減少とハイピッチの啼泣がみられる。この時期に適切な治療を迅速に行わなければ後障害を残す可能性が高くなる。移行期(発症後2～3日以内)には、痙攣症状・易刺激性が出現し、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³⁾。けいれんを伴うことがあり、循環障害により死亡することもある。この時期に治療を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、昏迷や筋緊張はさらに亢進し、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。この時期まで進行した場合にはほとんどが不可逆的な脳障害をきたす。一方で、正期産児でも症状を全く示さない例が15%ほどあることも知られている³⁾。

正期産児のBEの急性期の臨床症状は以上のようなようであるが、早産児BEの急性期の臨床症状は在胎週数が若くなればなるほどはっきりしない。呼吸状態の不安定を認める可能性はあるが、それ以外の神経学的な症状は認められないと考えられる。急性期の症状から早産児BEを疑うことは非常に困難であると言わざるを得ない。

文献

- 1) Watchko JF, Inder TE, Volpe JJ. Bilirubin and Brain Injury. In: Volpe JJ, ed. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2025; 878-911.
- 2) Okumura A, Hayakawa M, Arai H, et al. Clinical factors related to bilirubin encephalopathy in preterm infants: A case-control study. *Brain Dev* 2025; 47: 104342.
- 3) Jones MH, Sands R, Hyman CB, et al. Longitudinal study of the incidence of central nervous system damage following erythroblastosis fetalis. *Pediatrics* 1954; 14: 346-350.

早産児ビリルビン脳症の新生児期の検査値はどのようなものか

- ▶ 早産児ビリルビン脳症(BE)の症例では、相対的な高ビリルビン血症が長期間持続していた。
- ▶ 早産児BEの症例では血清アルブミン値が低い症例がまれでなかった。
- ▶ 早産児BEの症例では、約半数で光療法の終了後に血清総ビリルビン(TB)値の頂値が認められていた

早産児ビリルビン脳症(BE)症例の新生児期の検査値についてはほとんど報告がない。従来から早産児BEは比較的軽度の高ビリルビン血症でも起きることが知られているが^{1~3)}、具体的な検査値の報告は乏しい。早産児BE研究班(以下、研究班)は、全国調査によって早産児BE症例の出生後8週間の検査結果を集計して検討した⁴⁾。

図1⁴⁾に血清総ビリルビン(TB)値、血清アルブミン値、ビリルビン/アルブミン(B/A)比の結果を示す。TBの頂値は平均12.6 mg/dLで、TB頂値が15 mg/dLを超えた症例が26%である一方、TB頂値が10 mg/dL未満であった症例は20%だった。TB頂値時の日齢は平均19.7日であったが、21%の症例でTB頂値の日齢が28日を超えていた。アルブミンの最低値は平均2.2 g/dLで、81%の症例で最低アルブミン値が2.5 g/dL未満、28%の症例で最低アルブミン値が2.0 g/dL未満であった。最低アルブミン値時の日齢は平均14.9日で、日齢28より後に最低アルブミン値が記録された症例は19%だった。B/A比頂値は平均3.8であったが、1例ではB/A比頂値が6.8を超え交換輸血の基準に達していた。B/A比頂値時の日齢は平均18.6日で、24%の症例で日齢28より後にB/A比頂値が記録されていた。

図2⁴⁾に血清アンバウンドビリルビン(UB)値およびUB値とB/A比・TB値との相関を示す。UBアナライザUA-2[®]によるUB測定は、直接ビリルビン(DB)/TB比が0.1以上の場合に不正確になるため、この解析ではDB値が2.0 mg/dL以上の場合は除外した。UB頂値は平均0.67 μ g/dLで、39%でUB頂値が0.8 μ g/dLを超えていた。UB頂値時の日齢は平均14.1日で、28%では出生後28日より後にUB頂値が記録されていた。B/A比とUB値およびTB値との相関は良好であった。

図3⁴⁾に光療法の施行状況を示す。光療法の施行期間は中央値6日であった。83%の症例で光療法の施行期間が10日以内であった。光療法の最終施行日の日齢は中央値12日であった。54%の症例で出生後14日以内に光療法が終了していたのに対し、15%の症例では出生後28日以降にも光療法が施行されていた。光療法を受ける頻度は日齢とともに減少していた。生後1週目に光療法を受けた症例は95%、2週目は49%、3週目は34%、4週目は23%、5~8週目は17%であった。交換輸血を必要とした症例は1例のみであった。約半数の症例で血清TB頂値が光療法の最終施行日より後に認められていた。

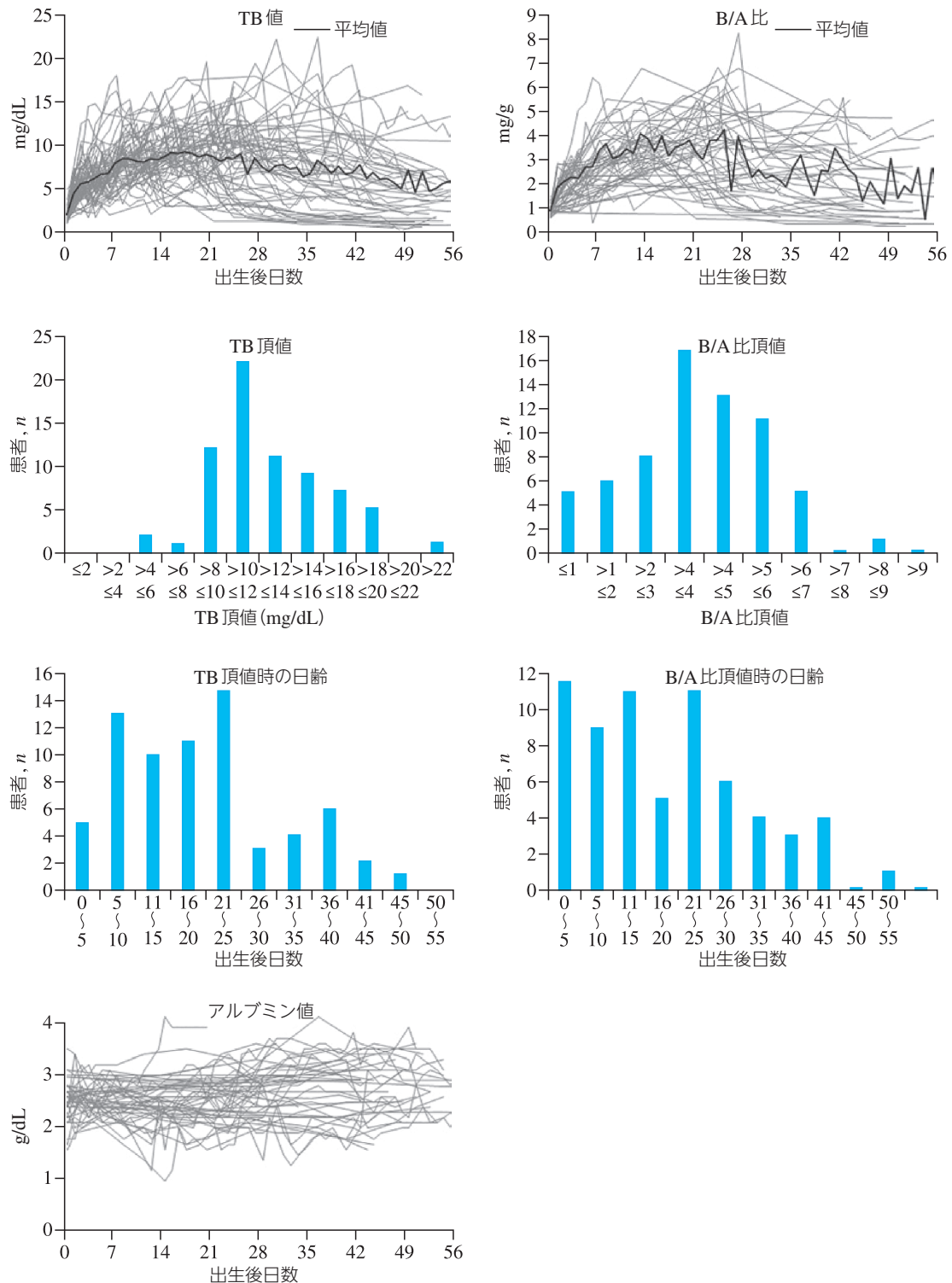


図1 TB値・アルブミン値・B/A比
(文献4より)

この調査の結果から、早産児BE症例でもTB値15 mg/dL以上の著しい高ビリルビン血症は低率である一方、TB頂値が出生後数週間経ってから記録されており、早産児BE症例では相対的な高ビリルビン血症が長期間持続していたことが判明した。したがって、早産児では少なくとも生後6～8週間の期間において、連続的なTBモニタリングと適切な黄疸管理が必要であることが示唆された。

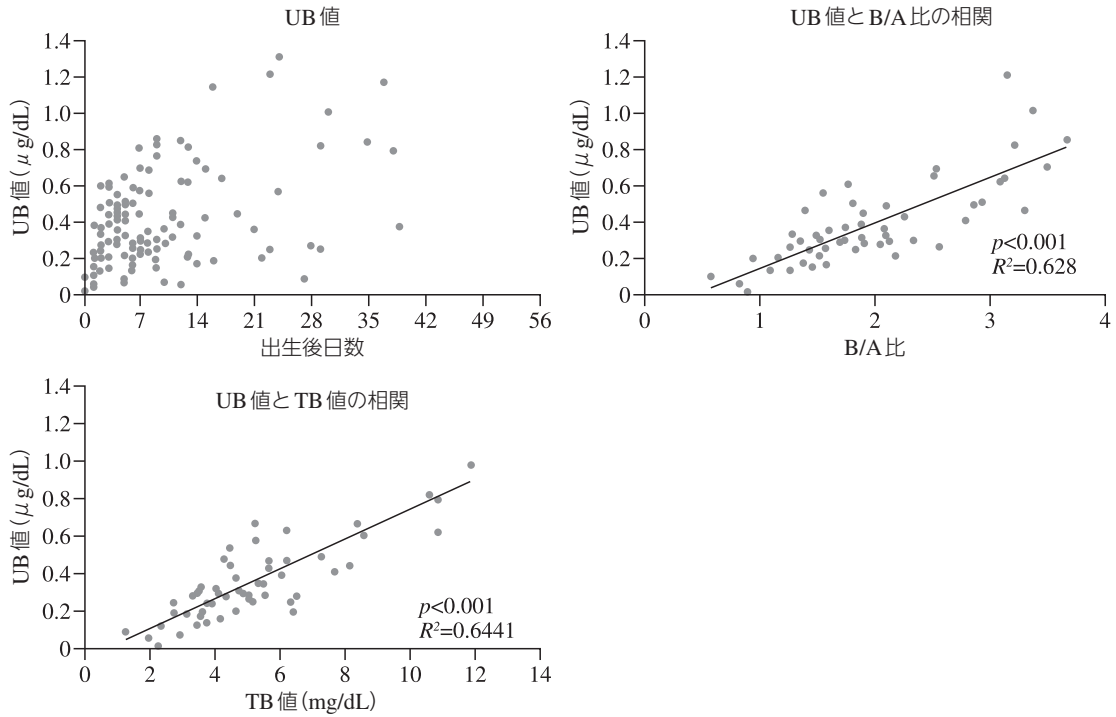


図2 UB 値および UB 値と TB 値・B/A 比との相関
(文献4より)

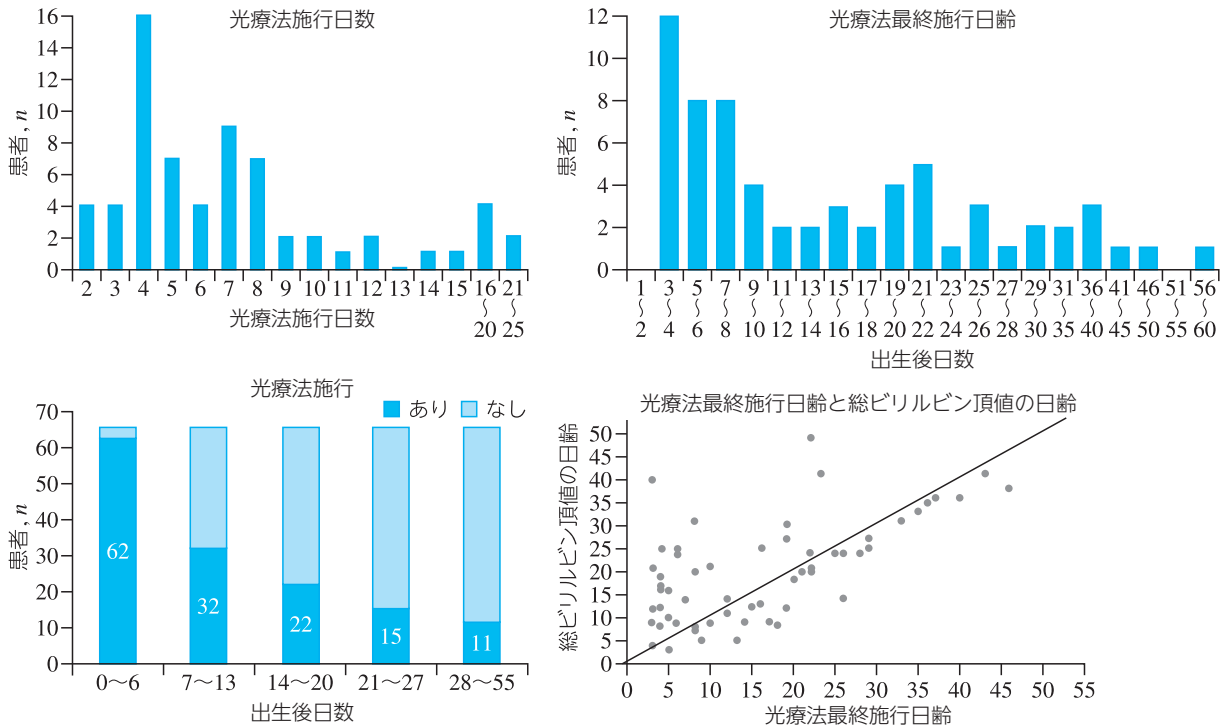


図3 光療法の施行状況
(文献4より)

低アルブミン血症はB/A比の上昇につながり、早産児BEのリスクを高めることが推測される。早産児BE症例では低アルブミン血症が高率であったことから、血清アルブミン値のモニタリングも早産児BEの予防に有用であろう。欧米ではUB値の測定が難しいため、B/A比がその代理として使用されている。研究班の調査結果ではUB値とB/A比の相関は良好であり、UB値を測定する

ことができない施設では早産児の高ビリルビン血症の管理の指標としてB/A比を取り入れることも有用であろう。早産児BE症例では、光療法の施行期間は比較的短く、約半数の症例で光療法の終了後にTB頂値が認められたことは注目すべきである。従来の新生児の黄疸管理法では出生後1週間以降の管理法が提示されていなかったことが、この結果に関連していると推測される。研究班の調査結果は、早産児BEを予防するためには、長期間のTBおよびアルブミン値のモニタリングと出生後2週目以降の治療介入の明示が必要であることを示したと考えられる。

文献

- 1) Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. Clin Perinatol 2016; 43: 215-232.
- 2) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 2009; 123: e1052-1058.
- 3) Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. Pediatrics 2003; 112: 1256-1263.
- 4) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, et al. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. Neonatology 2021; 118: 301-309.

早産児ビリルビン脳症の乳幼児期・学童期の症状はどのようなものか

- ▶ 早産児ビリルビン脳症(BE)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。
- ▶ 聴性脳幹反応(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機能は高い症例が多いが、知的機能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(BE)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、腹臥位は苦手で嫌がることが多い(図1)。筋緊張は著しい低緊張から過緊張まで大きく変動する。ジストニー姿勢(運動寡少)とアテトーゼダンス(運動過多)が入り交じり、非対称の側方性(運動パターンの左右差)が逆転するなど、姿勢・運動徴候に変動が大きいため評価や診断、治療方針の決定に難渋することも多い。

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、身体の成長・筋力の増強とともに過緊張が強まっていく¹⁾。筋緊張は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。

60%以上で新生児期に聴性脳幹反応(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BEの特徴の1つであり、特に頭部MRI異常が明確ではないがBE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BE 80名において、CFCS(Communication Function Classification System, コミュニケーション機能の指標)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かかわらず、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



図1 早産児ビリルビン脳症に特徴的な姿勢

- a：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。四肢を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)。
- b：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「アテトーゼダンス」を認める。
- c：不安定な姿勢では反り返りがさらに強まる。
- d：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。
- e：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。

早産児ビリルビン脳症の神経症候

- ・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がたい。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。

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．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* 2020; 42: 322-328.
- 2) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology* 2020; 117: 73-79.
- 3) Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 157-163.
- 4) Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 20-25.

早産児ビリルビン脳症の運動症状の特徴はどのようなものか

- ▶ ビリルビン脳症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(BE)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、安定した抗重力伸展姿勢の保持や円滑な運動の遂行が妨げられる(CQ2-3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とどまらない。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・不快にかか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、腹臥位では殿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の姿勢ではなく、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および、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BEによるアテトーゼ型脳性麻痺と異なる。

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、坐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、見かけ上は他の不随意運動(振戦・ミオクローヌス、舞踏運動)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: 552-571.
- 3) Foley J. The athetoid syndrome. A review of a personal series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 289-298.
- 4) Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 157-163.

早産児ビリルビン脳症の乳幼児期・学童期の合併症はどのようなものか

- ▶ 早産児ビリルビン脳症(BE)に特異的な合併症と、重度のアテトーゼ型脳性麻痺に一般的に出現する合併症とがある。
- ▶ 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・亜脱臼、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。

A 一般的な合併症

重度のアテトーゼ型脳性麻痺に一般的な合併症としては以下のものが挙げられる(表1)。

① 消化器合併症

早産児ビリルビン脳症(BE)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ことがある。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。アテトーゼ型脳性麻痺では口腔・咽頭ジスキネジアのため哺乳のように水分を速く大量に摂ることが困難であり、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。

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%
		肺へモジデロース	1%	12歳以上での割合	67%
		閉塞性無呼吸	15%		

GMFCS level Vの重度の粗大運動障害を認める場合、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、経管栄養を行う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。誤嚥に胃食道逆流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胃食道逆流を悪化させる可能性がある。

② 呼吸器合併症

早産児BE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をきたすことがある。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BEの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、有効な予防法は確認されていない。

股関節亜脱臼の出現時期は2～13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困難になり、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)。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。

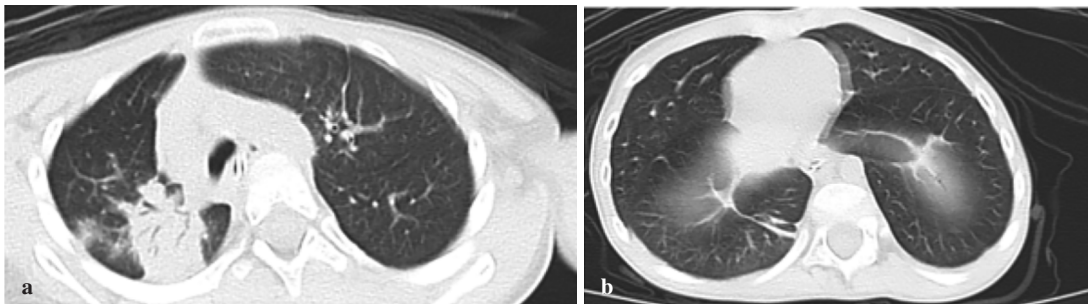


図1 右上葉背側に見られた無気肺を伴う誤嚥性肺炎(a)と陳旧性の肺炎(b)

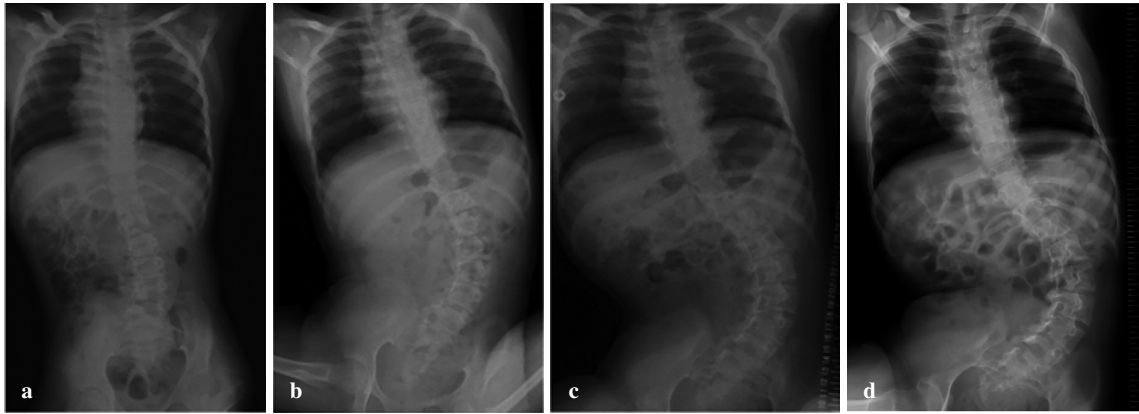


図2 同一患者における側弯の年齢による進行
a: 10歳, b: 11歳, c: 12歳, d: 13歳

早産児BEに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(CQ2-6参照)。

B 特異的な合併症

① ジストニア重積

早産児BE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 U/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、特にアトロ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。不安定な家庭環境や学校環境の変化(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、家族に対する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400～700人の範囲内と推定されるが⁶⁾、早産児BE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BE 86例における調査で4例が8～11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 bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology* 2020; 117: 73-79.
- 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: 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」.

早産児ビリルビン脳症の予後は 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・成人期の窒息，呼吸不全，急性脳症に加え，学童期・青年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機能は高く，発達全体の予後は様々である。

早産児ビリルビン脳症(BE)の予後は以下のとおりである。

① 生命予後

早産児BE 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)}。126例の全国調査においては調査時18歳以上の21例中2例(9.5%)が20歳台に死亡しており，成人期にも同程度の死亡リスクがあると考えられる。

幼児期の死因は呼吸不全，脳症が各1例，不明が2例であったが，学童期・青年期の死因はすべて睡眠中の突然死であった。成人期の死因の一部は窒息であった。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BE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)は大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と関連する可能性が推察される^{4,5)}。

② 機能予後

CQ2-3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機能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

CQ2-5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、脊柱側弯は青年期に進行する。側弯を予防するエビデンスがある治療法はなく、進行に応じて椎体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* 2015; 57: 762-767.
- 2) Blair E, Langdon K, McIntyre S, 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* 2019; 19: 111.
- 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* 2013; 6: 225-231.
- 4) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology* 2020; 117: 73-79.
- 5) Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res* 2019; 85: 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* 2020; 42: 322-328.
- 7) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, et al. The effect of intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: IDYS Trial. *Ann Neurol* 2019; 86: 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.

早産児ビリルビン脳症の青年期・成人期の症状はどのようなものか

- ▶ 成人期に至った患者はまだ少なく、今後の検討が必要である。
- ▶ 20歳台に死亡する例が認められ、その一部は窒息が原因であった。
- ▶ 全国調査で情報が得られた青年期以降の患者のほぼ全てがGMFCS level IV～Vであり、重度の粗大運動機能障害を有する。
- ▶ 股関節脱臼・亜脱臼および脊椎側弯症の割合は、それぞれ学童期以前の2倍、3倍に達する。
- ▶ 嚥下障害、呼吸障害の頻度が高まり、胃瘻・気管切開・喉頭気管分離を要することがある。

2024年に行われた126例の早産児ビリルビン脳症の全国調査では、調査時に18歳以上の成人症例21例中2例(9.5%)が20歳台に死亡しており、そのうち1例は窒息によるものであった。早産児ビリルビン脳症では、成人期にも小児期と同程度の死亡リスクがある可能性がある。

同調査において、GMFCS level IV～Vの重度の粗大運動機能障害は、学童期以下の症例では67例中60例(90%)であったのに対し、青年・成人期の症例では59例中58例(98%)と高かった。一方、CFCS level IV～Vの重度コミュニケーション障害は学童期以下の症例で58%、青年・成人期の症例で56%と同程度であった。ジストニア重積の既往は、小児・学童期18%、青年・成人期25%であった。

同調査において、股関節脱臼・亜脱臼の合併は、学童期以下の症例では33%であったのに対し、青年・成人期の症例では64%と多かった。Cobb角30度を超える脊椎側弯症の合併は、学童期以下で24%であったのに対し、青年・成人期には68%と2倍以上であった。18歳以上の成人期に限れば、股関節脱臼・亜脱臼は76%に、脊椎側弯症は81%に見られた。これらの整形外科的合併症の増加は、いずれも第二次成長期における急激な体格の変化が影響していると考えられる。身長・体重の増加のみならず、筋力の増大、非対称姿勢の固定化が脊柱周囲筋群のアンバランスを加速させ、骨盤傾斜が悪化して股関節脱臼の進行につながる。また、股関節脱臼を認める症例にはしばしば幼少期からの立位経験不足による臼蓋形成不全が認められる。

同調査において、胃瘻を要する摂食嚥下障害は、小児・学童期の25%に対して青年・成人期では41%と多かった。気管切開・喉頭気管分離を要する呼吸障害も小児・学童期の10%に対して青年・成人期では24%と多かった。第二次成長期における頸部のアライメント変化によって嚥下機能が低下して誤嚥の発症が増加することは、アテトーゼ型脳性麻痺では一般に認められる。呼吸障害の増加には、頸部のアライメント変化、咽頭・喉頭ジスキネジアの悪化、脊柱の変形(特に胸椎の前弯)が関与していると考えられる。

早産児ビリルビン脳症とUGT1A1との 関連はどのようなものか

- ▶ UGT1A1 遺伝子の多型は早産児の遷延性高ビリルビン血症と関連する。
- ▶ UGT1A1 遺伝子の多型と早産児ビリルビン脳症 (BE) との関連については、現時点では十分なエビデンスが得られていない。

① 早産児の遷延性高ビリルビン血症にビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) のバリエーション (UGT1A1*6) は関与する

古くから早産児とビリルビン脳症 (BE) の関係は報告されている¹⁾。早産児 BE には様々な要因が報告されているが、ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) との関連ははまだ解明されていない²⁾。UGT1A1 は肝臓でビリルビンを抱合する酵素で、胎児期には発現が抑制されている。在胎30週未満では成人の肝臓での発現量0.1%未満で在胎40週に向けて徐々に発現量が増加し、正期産児では出生時に成人の1%程度の発現に達する。出生後は急激にUGT1A1の発現が誘導され、生後4か月頃には成人レベルに達する³⁾。したがって、早産児においては正期産児にくらべ出生児のUGT1A1の発現量は低い。このような発達的变化のため、UGT1A1 遺伝子の多型 (バリエーション) による酵素活性の低下は、早産児のビリルビン抱合能低下と関連して早産児の遷延性高ビリルビン血症に関与していると考えられる。

日本人のUGT1A1 遺伝子には2つの主要な多型が存在する。1つはエクソン1に存在するc.211G>A, pG71R (UGT1A1*6) で遺伝子頻度は0.16、もう1つはプロモーター領域のTATA boxの多型、A(TA)7TAA (UGT1A1*28) で遺伝子頻度は0.15である⁴⁾。この遺伝子多型のうちUGT1A1*6は新生児高ビリルビン血症および遷延性高ビリルビン血症のリスクとなる^{4~6)}。早産児における遷延性黄疸についてもUGT1A1*6が関連しており、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⁷⁾。一方、UGT1A1*28は新生児高ビリルビン血症には関与しない^{4~8)}。

② ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型UGT1A1*6は早産児のビリルビン脳症に関与するか？

早産児における遷延性黄疸についてはUGT1A1*6が要因となるが^{7,9)}。早産児のBEを予防するためにUGT1A1の遺伝子多型のスクリーニングについての研究は進んでいるが、現時点では明確なエビデンスは示されていない。

文献

1) Aidin R, Corner B, Tovey G. Kernicterus and prematurity. Lancet 1950; 1: 1153-1154.

- 2) Okumura A, Hayakawa M, Arai H, et al. Clinical factors related to bilirubin encephalopathy in preterm infants: A case-control study. *Brain Dev* 2025; 47: 104342.
- 3) 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: 257-260.
- 4) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103: 1224-1227.
- 5) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000; 106: E59.
- 6) Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr* 2014; 165: 36-41.
- 7) 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.
- 8) Li H, Zhang P. *UGT1A1*28* gene polymorphism was not associated with the risk of neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 4064-4071.
- 9) Imaizumi T, Nagano N, Sato Y, et al. Preterm infants managed for hyperbilirubinemia according to the Morioka's criteria. *Pediatr Int* 2025; 67: e70283.

3 診断

早産児ビリルビン脳症はどのように診断するか

- ▶ ビリルビン脳症は、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聴性脳幹反応(ABR)異常は、早産児ビリルビン脳症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(BE)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、いま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、BE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BEの存在が提唱されている¹⁾。我が国においては聴覚障害のみを呈するBE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障害(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、早産児ビリルビン脳症研究班(以下、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早産児BEの診断基準を作成した(表1)。まず、運動症状からBEを疑い、頭部MRIおよび聴性脳幹反応(ABR)所見を確認することで診断する。

診断基準のなか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

表1 早産児ビリルビン脳症の診断基準

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(ABR)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、軽度の脳室周囲白質軟化症(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

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まれである。研究班では全国調査にあたって早産児BE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CQ2-4を参照されたい。

BE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～18か月)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18か月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、BEを除外することはできない。ABRはBEでは、無反応・著明な低振幅・波形分離不良などの著しい異常が高頻度である⁴⁾。重要なのは、BEではABR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が一般的なことである。ABRが無反応でも日常会話ができる早産児BEの症例はまれではない。ABR異常の検出率は、新生児期から年長児を通じて高く、MRI撮像に不向きな時期でも異常を検出できる可能性がある。

早産児BEの患児では、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BE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、BEでは、基底核の病変は淡蒼球に局限し、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 (Basel)* 2019; 9: 24.
- 3) Bhutani VK, Johnson-Hammerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 6-13.
- 4) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, et al. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. *Neonatology* 2021; 118: 301-309.



図1 早産児ビリルビン脳症に特徴的な姿勢(CQ2-3 図1再掲)

- a: 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。四肢を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)。
- b: 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「アテトーゼダンス」を認める。
- c: 不安定な姿勢では反り返りがさらに強まる。
- d: 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。
- e: 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。

早産児ビリルビン脳症の神経症候

- ・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がたい。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。

早産児ビリルビン脳症の診断には どのような検査を行うか

- ▶ ビリルビン脳症の診断に有用な検査は、頭部MRIと聴性脳幹反応(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・著明な低振幅・波形分離不良などの著明な異常を認めることが多く、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(BE)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、早産児BE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と聴性脳幹反応(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～18か月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BEの診断のための頭部MRIは、修正6か月～1歳半の間に撮像することが推奨される。早産児BE症例の頭部MRI所見の詳細についてはCQ3-3を参照されたい。

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⁾。BE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。ABR異常の検出率はどの年齢層でも比較的高く、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BEの診断を支持する所見が得られる可能性がある。早産児BE症例のABR所見の詳細についてはCQ3-4を参照されたい。

文献

- 1) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology* 2020; 117: 73-79.
- 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; 43: 297-311.
- 4) Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 157-163.
- 5) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-e1058.

早産児ビリルビン脳症の頭部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、修正6か月～18か月で高率に認めるが、新生児期や修正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に限局性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⁾。正期産児のビリルビン脳症(BE)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BEにも共通する。

早産児BE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よく知られている^{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BE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、見逃されることがまれではない。頭部MRIの撮像および読影を依頼する際には、早産児BE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BE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)⁷⁾。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BE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BE2例においてMRスペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy : 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BE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BEでは、新生児期の頭部MRIの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、BEの急性期に頭部MRIが撮像されていると推

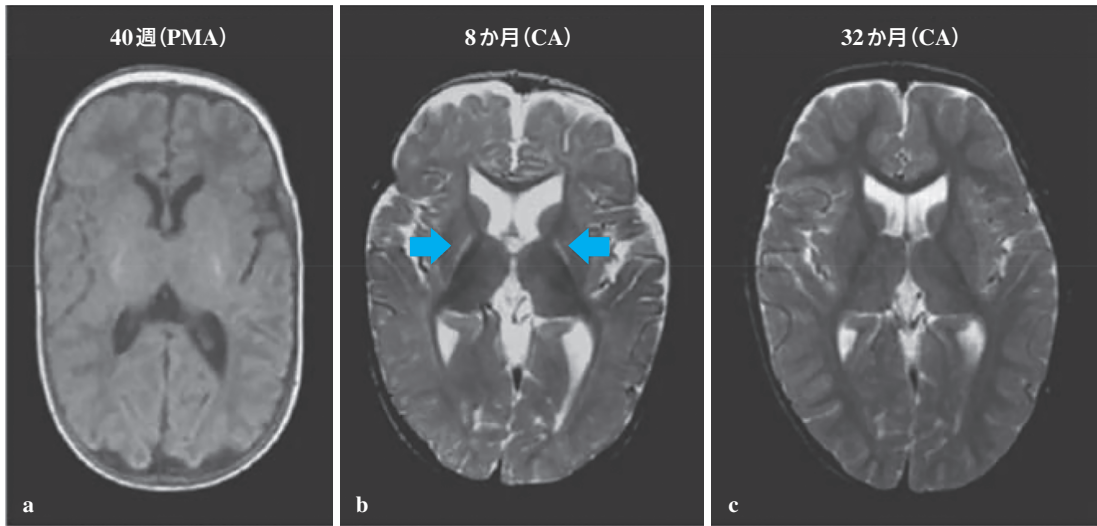


図1 早産児ビリルビン脳症の頭部MRI所見の経時的変化

修正40週のT1強調像(a)では明らかな異常を認めないが、修正8か月のT2強調像(b)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(c)では、高信号域を認めない。
(文献7より)

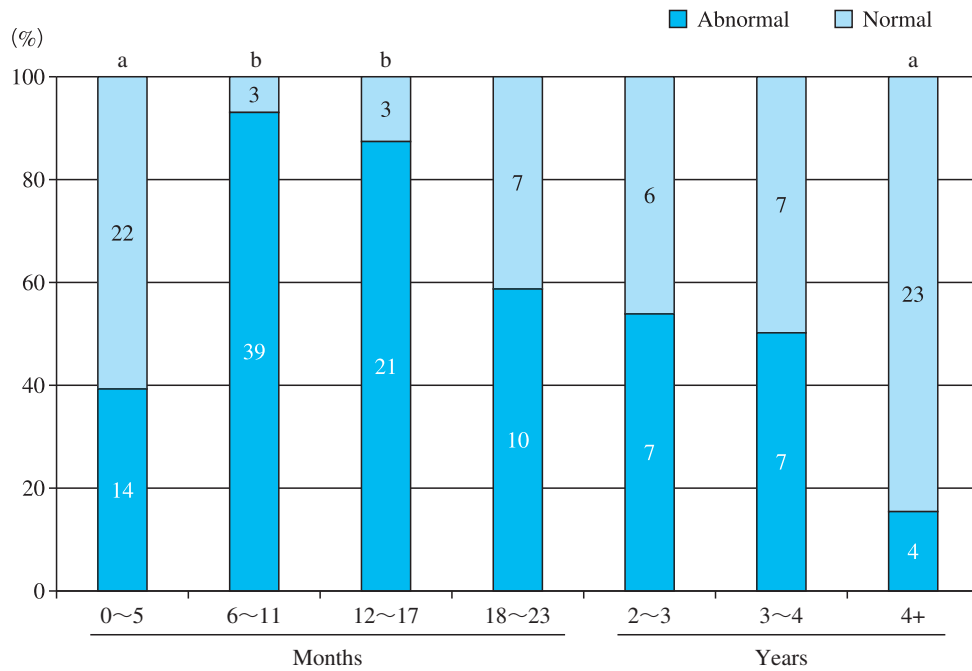


図2 早産児ビリルビン脳症患児の修正月齢・年齢と頭部MRI所見

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。
(文献7より)

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BEの急性期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はない。早産児BE研究班の調査では、修正在胎週数36~41週で頭部MRIを施行した早産児BE25例のうち、T1強調像で淡蒼球の高信号を認めたのは1例のみであった¹⁴⁾。早産児では頭部MRIが出生予定日前後に施行されることが多く、受傷からの時間が長いいためT1強調像において異常を検出できる時期を過ぎてしまう可能性がある。Wisnowskiらは正期産児のBEの急性期の拡散強調像では、歯状核—視床—皮質伝導路に合致

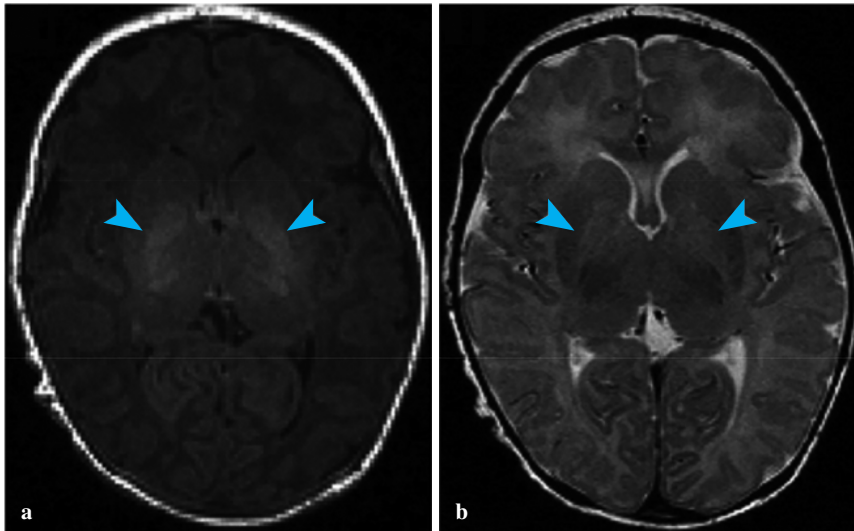


図3 正産児のビリルビン脳症の急性期の頭部MRI所見
T1強調像(a)およびT2強調像(b)で両側淡蒼球に異常高信号を認める。
(文献9より)

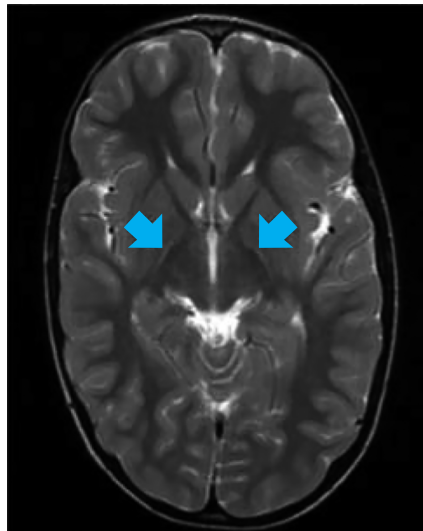


図4 年長児の早産児ビリルビン脳症の頭部MRI所見
T2強調像で両側淡蒼球の後端に線状の異常高信号を認める。
(文献15より)

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、Okumuraらは修正3歳以上の早産児BE症例の頭部MRI所見を検討し、年長児ではT2強調像で淡蒼球の後端に限局性高信号域を認めることを報告した(図4)¹⁵⁾。Gburek-Augustatらは、早産児を含むBE症例において、年長児ではT2強調像で淡蒼球の境界部に限局した高信号域を認めることを報告している¹⁶⁾。早産児BEを疑う年長児に頭部MRIを施行した際は、T2強調像で淡蒼球の限局した領域の高信号の有無に注目する必要がある。

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-Luysian and thalamo-putaminal groups. *Brain Dev* 1991; 13: 47-51.
- 2) Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball Jr, WS. MR findings in kernicterus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(4 Suppl): 819-821.
- 3) Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children with kernicterus. *Acta Paediatr* 1995; 84: 937-939.
- 4) Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 2003; 112: 1256-1263.
- 5) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-e1058.
- 6) Sugama S, Soeda A, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 328-331.
- 7) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology* 2020; 117: 73-79.
- 8) Kamei A, Sasaki M, Akasaka M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic images in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *J Pediatr* 2012; 160: 342-344.
- 9) Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in advanced acute bilirubin encephalopathy highlight dentato-thalamo-cortical pathways. *J Pediatr* 2016; 174: 260-263.
- 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: 1579-1583.
- 13) Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, et al. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. *Semin Perinatol* 2014; 38: 422-428.
- 14) Okumura A, Kitai Y, Arai H. Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Pediatr Neonatol* 2021; 62: 567-568.
- 15) Okumura A, Kitai Y, Arai H, et al. Magnetic resonance imaging findings in preterm infants with bilirubin encephalopathy beyond three years corrected age. *Pediatr Neurol* 2021; 121: 56-58.
- 16) Gburek-Augustat J, Sorge I, Stange M, et al. Acute and chronic kernicterus: MR imaging evolution of globus pallidus signal change during childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023; 44: 1090-1095.

早産児ビリルビン脳症の聴性脳幹反応 (ABR) 所見はどのようなものか

- ▶ 聴性脳幹反応 (ABR) では無反応・著明な低振幅・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。
- ▶ 修正2歳以降はABR異常の検出率が低下する傾向がある。

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(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1,000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いために加算によって波形を相殺し合うことになり、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っているため、一定以上の聴覚は保たれる。この結果、ビリルビン脳症(BE)の患児では、ABRでは有意な波形が導出されない(無反応)ような重度の異常があっても、日常生活が可能な程度の聴覚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BEにおいては語音と純音の聞き取りの相違の評価を行った研究はない。また、加我はBEではOAEも異常を呈することを述べている⁶⁾。

早産児BEでは、無反応・著明な低振幅・波形分離不良などの重篤なABR異常を高率に認めることが知られている(図1)^{7,8)}。Kitaiらは早産児BEと診断された93例中51例(55%)にABR異常を認めたと述べている⁸⁾。早産児BE研究班(以下、研究班)の第1回全国調査では117例中88例(75%)に⁹⁾、第2回全国調査では15例中11例(73%)に何らかのABR異常を認めた¹⁰⁾。これらの結果からABRは早産児BEの診断に有力な根拠になると考えられるため、早産児BEを疑った際にはABRを施行するのがよい。研究班の詳細な調査結果では、ABRの異常検出率は出生予定日前後および修正1～6か月では90%を超えるが、修正7～12か月で88%、修正13～24か月で82%、修正25～36か月で71%、修正37か月以降で60%であった¹¹⁾。BEではABR異常はどの年齢でも高率ではあるが、年齢が高くなるにつれ異常の検出率は低くなる傾向がある(図2)。また、経時的にABRを記録した早産児BE症例の中にはABRの異常が改善したり正常化したりする症例があることが観察された¹¹⁾。これらのことから、早産児BEにおいてABRは頭部MRIでは異常を検出しに

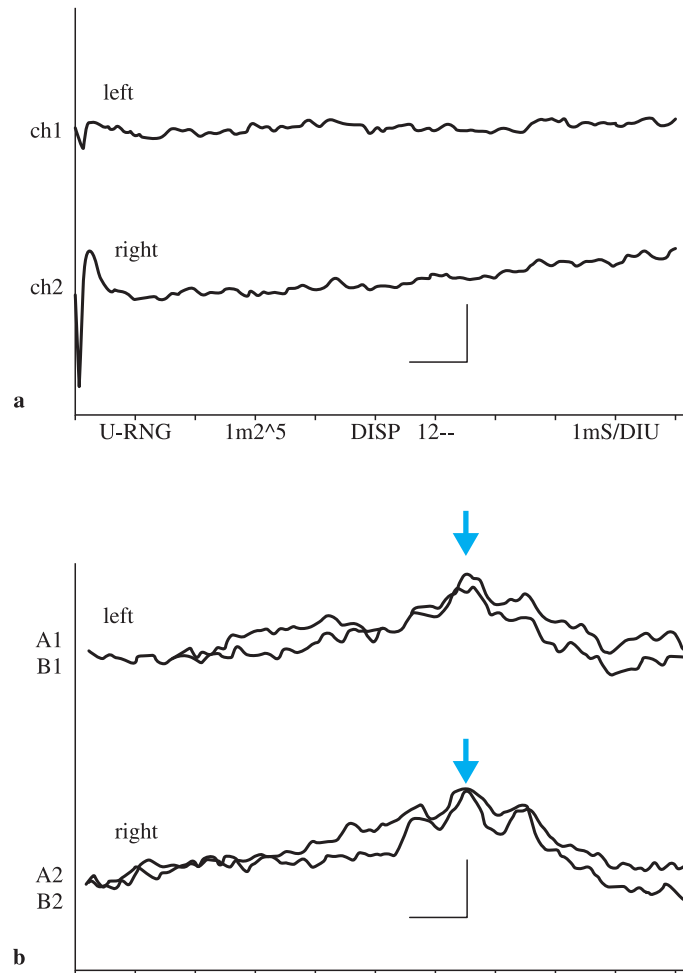


図1 早産児ビリルビン脳症のABR所見

a: 有意な波形を認めない(無反応).

b: かるうじてV波が同定できる程度(波形分離不良).

(文献7より)

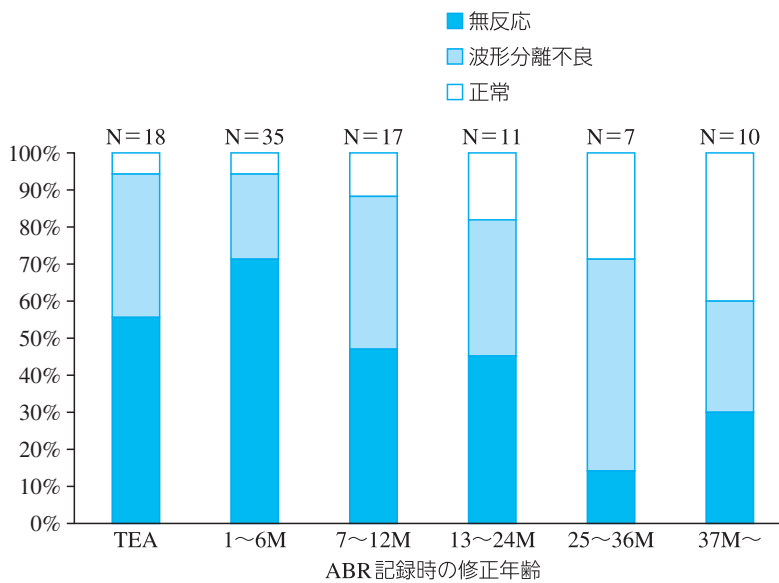


図2 早産児ビリルビン脳症症例のABR記録月齢と異常所見

ABRの異常は施行時期にかかわらず高率であるが、異常の割合は年齢とともに減少する傾向を示す。

TEA: 出生予定日前後

(文献11より)

くい年齢であっても診断に有用になり得るが、可能な限り早期に検査を施行するのがよいであろう。

早産児BEの診断において、自動ABRによる新生児聴覚スクリーニングも有用である。研究班は早産児BE症例20例の新生児聴覚スクリーニング結果を調査し、そのうち15例で両側Passではなかった¹¹⁾。両側Passだった5例中4例でのちにABRの異常が確認された。したがって、自動ABRによる新生児聴覚スクリーニングの早産児BEに対する感度はABRよりは低い可能性はあるが、異常の検出率は高い。自動ABRによる新生児聴覚スクリーニングで両側Passにならなかった早産児については、耳鼻科的疾患による難聴のみでなく早産児BEも念頭において精査を進める必要がある。一方、OAEを用いる新生児聴覚スクリーニングの意義については、現在まで知見の蓄積がない。理論的には、自動ABRでは異常を認めてもOAEでは異常を認めないことが予想される。早産児BEの早期診断におけるOAEを用いる新生児聴覚スクリーニングの所見についてはさらなる検証が必要である。

文献

- 1) Olds C, Oghalai JS. Bilirubin-induced audiologic injury in preterm infants. *Clin Perinatol* 2016; 43: 313-323.
- 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, Slinger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119: 741-753.
- 6) 加我君孝. ANとANSD. *JOHNS* 2015; 31: 1601-1606.
- 7) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e1052-e1058.
- 8) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. *Neonatology* 2020; 117: 73-79.
- 9) Okumura A, Morioka I, Arai H, et al. A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev* 2020; 42: 730-737.
- 10) Okumura A, Morioka I, Arai H, et al. Second nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev* 2024; 46: 2-9.
- 11) Okumura A, Kitai Y, Arai H, et al. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Early Hum Dev* 2021; 154: 105319.

4 新生児期の黄疸管理

早産児ビリルビン脳症を予防するために適切な黄疸管理法はどのようなものか

- ▶ 治療の要否は、血中ビリルビン値に基づいて判断する。
- ▶ 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」・「中村の基準」に加え、早産児ビリルビン脳症の予防を目的とした「森岡の新基準」が提唱され、現在その有用性と安全性の検証が進められている。

現在、3つの治療適応基準が存在するが、いずれも血中ビリルビン値に基づ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。超早産児の生存率向上に伴い早産児ビリルビン脳症(BE)が顕在化した経緯を踏まえると、その予防には「森岡の新基準」が適していると考えられる。

① 治療適応基準の歴史

我が国では1955年頃にBEと脳性麻痺の関連が認識され、1962年から予防目的での交換輸血が行われた。1969年以降は交換輸血を減らすために光療法が導入され、1973年に出生体重や危険因子を考慮した血清総ビリルビン(TB)値に基づく「村田の基準」、1985年に改訂版「村田・井村の基準」が発表された(図1)¹⁾。1977年にNakamuraらはビリルビン神経毒性の主要因であるアンバウンドビリルビン(UB)(CQ1-1参照)の測定を目的としてグルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ(GOD-POD)法を開発し、1982年には血清UB測定装置(UBアナライザ[®]、アローズ、大阪)が市販された。同年に中村の治療基準案が提示され、検討を経て1991年にTB値とUB値に基づく「中村の基準」が確立された(表1)²⁾。この「中村の基準」は、TB値とUB値を組み合わせて交換輸血基準を明示した点が特徴である。以降、国内では主にこの2つの基準が黄疸管理に用いられ、正期産児BEの減少に大きく貢献した。

② 早産児BEの顕在化と新たな基準策定の必要性

超早産児の生存率向上に伴い、早産児BEが顕在化してきた^{3,4)}。Okumuraらは早産児BE 8例を解析し、TB値の頂値は出生直後ではなく生後1週間以降にみられたと報告した³⁾。Moriokaらも18例を調査し、TB値の頂値は中央値生後28日であったと報告した⁴⁾。これらの知見から、早産児では生後1～2週間のみの黄疸管理では不十分であり、少なくともビリルビン値がピークに達し、その後低下傾向を示すまで継続的にモニタリングする必要がある。また、早産児、特に超早産児では、比較的低いTB値でもBEが発症することが知られている^{4~8)}。その要因として、低栄養や感染、外科手術などにより低アルブミン血症を呈しやすいこと⁹⁾、在胎週数が小さいほどアルブミン濃度は低く¹⁰⁾、さらにアルブミンのビリルビン結合能も低いこと¹¹⁾が挙げられる。実際に、超早産

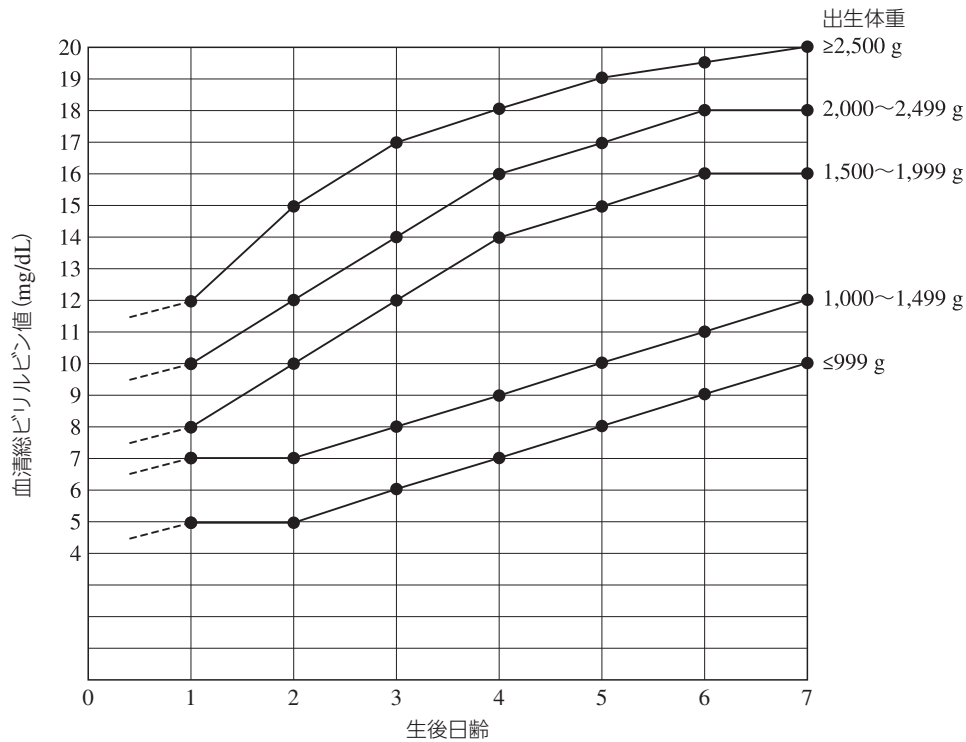


図1 村田・井村の治療基準

注1：日齢，出生体重から基準線を超えたときに光療法を開始する

注2：下記の核黄疸発症の危険因子がある場合には1段低い基準線を超えたときに光療法を考慮する

1. 周生期仮死 (5分後アプガースコア < 3)
2. 呼吸窮迫 ($\text{PaO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$ が2時間以上持続)
3. アシドーシス ($\text{pH} \leq 7.15$)
4. 低体温 (直腸温 $< 35^\circ\text{C}$ が1時間以上持続)
5. 低蛋白血症 (血清蛋白 $\leq 4.0 \text{ g/dL}$ または血清アルブミン $\leq 2.5 \text{ g/dL}$)
6. 低血糖
7. 溶血
8. 敗血症を含む中枢神経系の異常徴候

注3：中止基準；その日齢における開始基準よりも2～3 mg/dL 低くなった場合に中止 (文献1より)

表1 中村の基準

出生体重	TB, mg/dL						UB, $\mu\text{g/dL}$ 生後時間にかかわらず
	<24時間	<48時間	<72時間	<96時間	<120時間	≥ 120 時間	
< 1,000g	5/8	6/10	6/12	8/12	8/15	10/15	0.3/0.8
< 1,500g	6/10	8/12	8/15	10/15	10/18	12/18	
< 2,500g	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	

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

(文献2より)

児では生後2週間以降にTBに比してUB(アンバウンドビリルビン：アルブミン非結合型ビリルビン)が高値で遷延することが多い¹²⁾。このため、抗菌薬、インドメタシン、遊離脂肪酸など結合を競合する薬剤使用時には特に注意が必要である^{9, 12)}。したがって、早産児BEの予防には、TB値だけでなくUB値やアルブミン値の評価が望ましい(CQ4-2参照)。一方で、超早産児に対する積極的光療法では死亡率の上昇が報告されている¹³⁾。さらに、光療法施行例で小児期におけるがん、てんかん、アレルギーの発症率が高いとの報告もある^{14~16)}。光療法は酸化ストレスやDNA損傷をもたらす可能性が指摘されており、現在では必要最小限の照射が推奨されている。

「中村の基準」は1980年代に作成されたが、当時は超早産児の生存例が少なく、生後1週以降の基準は存在しなかった。これに対して、2017年に「森岡の新基準」が提唱された(表2)¹⁷⁾。前述の知見を踏まえ、主に以下の点で改訂が行われた。

1. 出生体重別ではなく在胎週数を基準とし、生後1週以降は修正週数に応じて基準を設定した。
2. 高UB血症の治療にアルブミン療法を追加した。
3. 発光ダイオード(LED)機器の普及を背景に、通常光療法(Lowモード：約10～15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)に加え、強化光療法(Highモード：約30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)を導入し、通常光療法、強化光療法、アルブミン療法・交換輸血の三段階の基準とした。

③ 早産児BEの予防を目的とした「森岡の新基準」の課題

2019年に我が国の新生児医療施設を対象とした全国調査では、回答169施設のうち39施設(23%)が「森岡の新基準」を使用しており¹⁸⁾、早産児BEの予防の重要性への理解とともに普及が進みつつある。その有用性と安全性の検証が課題であるが、Matsuiらは在胎32週未満の歴史的コホート研究により、「中村の基準」で管理した128例と比較して、「森岡の新基準」で管理した78例では光療法期間が有意に短く(中央値8日に対して3日)、高UB血症や交換輸血の頻度に差はなく、さらに頭部MRIや聴性脳幹反応(ABR)で診断される早産児BEは認められなかったと報告している¹⁹⁾。また、Imaizumiらも在胎30週未満117例を「森岡の新基準」で管理し、同様に早産児BEの発生はなかったとしている²⁰⁾。ただし、早産児BEの推定発生頻度0.18%(CQ1-2参照)を踏まえると、これらの報告はいまだ十分な症例数に基づく検証とは言えず、引き続き多施設での検討が求められる。

一方、全国調査では67施設(40%)が「村田・井村の基準」を使用していた¹⁸⁾。この基準はTB値のみで治療方針を判断できるという利便性があり、特にUB測定が導入されていない施設において採用されやすいと考えられる。しかし、TB値のみに基づいた黄疸管理ではBEの予防には限界があるため、UB測定の重要性(CQ4-2参照)の理解とその普及を進めることが、早産児BEの克服に向けて不可欠である。

文献

- 1) 井村総一. 新生児黄疸の治療 光線療法の適応基準と副作用の防止. 日本臨床 1985; 43: 1741-1748.
- 2) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. Acta Paediatr Jpn 1992; 54: 642-647.
- 3) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 2009; 123: e1052-1058.
- 4) 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.
- 5) Harris RC, Lucey JF, Maclean JR. Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma.

表2 森岡の新基準

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	
22～25週	5/6/8	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	0.4/0.6/0.8
26～27週	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	0.4/0.6/0.8
28～29週	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	0.5/0.7/0.9
30～31週	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32～34週	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	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	0.8/1.0/1.5

TB：総ビリルビン，UB：アンバウンドビリルビン

日齢7未満は在胎週数，日齢7以降は修正週数に従って，治療適応の基準値が変わることに注意する。

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プ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5 mg/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。1 g/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基準値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を差し控えるもよいが，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) 療法は身体表面まで30 cm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ーⅡ(アトムメディカル，東京)で約10～15 µW/cm²/nm，Highモード光療法では約30 µW/cm²/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。

(文献17より)

Pediatrics 1958; 21: 875-884.

- 6) Stern L, Denton RL. Kernicterus in small premature infants. Pediatrics 1965; 35: 483-485.
- 7) Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, et al. Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics 1970; 45: 906-917.
- 8) Cashore WJ, Oh W. Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants. Pediatrics 1982; 69: 481-485.
- 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: 31-36.
- 10) Ikuta T, Iwatani S, Okutani T, et al. Gestational age-dependent reference ranges for albumin levels in cord serum. Neonatology 2022; 119: 327-333.
- 11) Lamola AA, Bhutani VK, Du L, et al. Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. Pediatr Res 2015; 77: 334-339.
- 12) Hirayama K, Iwatani S, Nakamura H, et al. Sustained lower bilirubin-binding affinity of albumin in extremely preterm infants. Pediatr Res 2023; 94: 1400-1407.
- 13) 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: 1885-1896.
- 14) Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, et al. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. Pediatrics 2016; 137: e20151353.
- 15) Maimburg RD, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. Epilepsy Res 2016; 124: 67-72.
- 16) Wei CC, Lin CL, Shen TC, et al. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population-based cohort study. Pediatr Res 2015; 78: 223-230.
- 17) Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. Pediatr Int 2018; 60: 684-690.
- 18) Honbe K, Hayakawa M, Morioka I, et al. Current status of neonatal jaundice management in Japan. Pediatr Int 2023; 65: e15617.
- 19) Matsui S, Iwatani S, Nakamura H, et al. Revised treatment criteria for safe reduction of phototherapy for hyperbilirubinemia. Pediatr Int 2025; 67: e70015.
- 20) Imaizumi T, Nagano N, Sato Y, et al. Preterm infants managed for hyperbilirubinemia according to the Morioka's criteria. Pediatr Int 2025; 67: e70283.

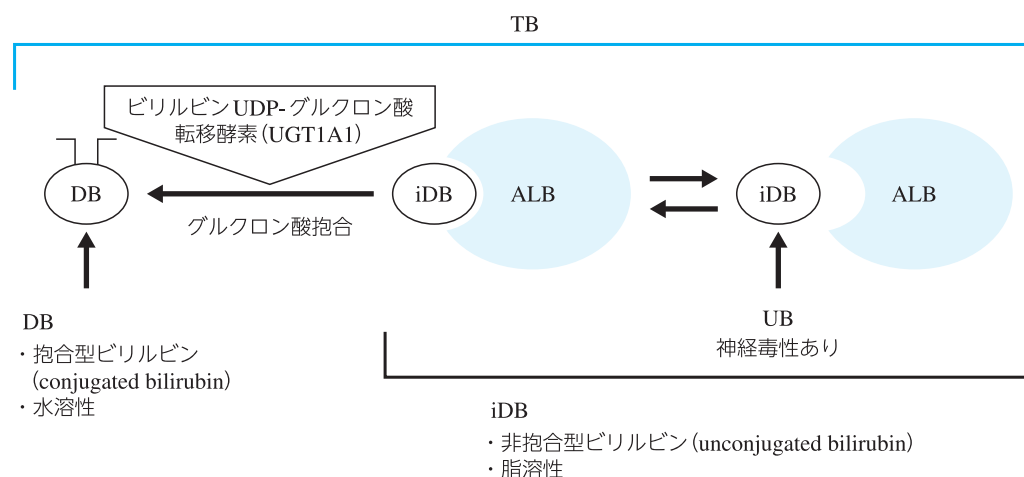
新生児黄疸の管理のための検査には どのようなものがあるか

- ▶ 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、ごくわずかにアルブミンと結合していないビリルビンが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、日常診療で直接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、総合的に判断することが重要である。

① 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測定法は数種類あり、我が国では施設ごとに異なる方法を採用している。最も信頼性の高いTB測定法は、高速液



【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)

TB：総ビリルビン，DB：抱合型(直接)ビリルビン，iDB：非抱合型(間接)ビリルビン，UB：アンバウンドビリルビン

(文献1より引用，一部改変)

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ないため、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、中央検査室での測定または病棟内での簡易測定が用いられている。中央検査室での測定法には、ジアゾ法、酵素法、化学酸化法があり、酵素法と化学酸化法で測定されることが多い。病棟内で使用可能な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。この方法は簡便で迅速ではあるが、その精度は様々である。また、毛細管であればどれでも使用できるものではなく、メーカー規格どおりの毛細管を使用しないと誤差が生じるので注意が必要である。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⁾。

② 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。在胎週が小さ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、脂肪製剤等の使用)により血清TBよりもUBが相対的に高値となる⁵⁾(詳細はCQ4-4を参照)。早産児のビリルビン脳症には、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⁾。血清TBと血清UB測定を組み合わせることで、早産児のビリルビン脳症の発症予防に寄与できる。

現時点で、我が国ではUBアナライザ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(令和6年度に改定され、「診察及び他の検査の結果から、核黄疸に進展するおそれがある新生児である患者に対して、生後2週間以内に経過観察を行う場合に算定する。ただし、早産児にあっては、生後2週間を超えて、修正週数として正期産に相当する期間まで経過観察を行う場合にも算定できる。なお、その場合には、検査を実施した日に相当する修正週数を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること」。保険点数は1測定135点)(表1)。UBアナライザ[®]の問題点として、DBの影響を受けることが知られており、超早産児にしばしば合併する胆汁うっ滞(高DB血症)がある時にはUB値が偽高値を示し評価が困難となる点がある⁸⁾(詳細はQ4-4を参照)。ただし、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

表1 アンバウンドビリルビン測定の診療報酬

	令和6年度 改定前	令和6年度 改定後
アルブミン非結合型ビリルビン 【診療報酬点数】1測定 135点	診察及び他の検査の結果から、核黄疸に進展するおそれがある新生児である患者に対して、生後2週間以内に経過観察を行う場合に算定する。	診察及び他の検査の結果から、核黄疸に進展するおそれがある新生児である患者に対して、生後2週間以内に経過観察を行う場合に算定する。ただし、早産児にあっては、生後2週間を超えて、修正週数として正期産に相当する期間まで経過観察を行う場合にも算定できる。なお、その場合には、検査を実施した日に相当する修正週数を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

においては、早産児のビリルビン脳症を予防するために、TBだけでなく、できる限りUBやDB、アルブミンを測定して判断することが望ましい。

③ アルブミン

UBを測定せずに管理する場合に測定すべき検査項目として、アルブミンが挙げられる。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の発症が起こりうることを念頭におく必要がある。このアルブミンを用いたマーカーとして、総ビリルビン/アルブミン比(B/A比)があり、B/A比はUBと相関は示されるものの^{10, 11)}、UBが高値のときは相関関係が悪くなる¹¹⁾。まとめると、B/A比は、TBと血中アルブミンから間接的にUBの濃度を推定可能であり、特に低アルブミン血症の新生児において有用である。しかしながら、B/A比はUBの完全な代替とはならない¹²⁾。アルブミンの結合能の個人差や、薬剤によるビリルビンの乖離など、UBに特有の変動を反映しきれない場合があるため、あくまで補助的指標として活用する必要がある(Q4-4を参照)。

文献

- 1) 森岡一朗, 岩谷壮太, 黒川大輔, 他. 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: 1491-1499.
- 2) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. Acta Paediatr Jpn 1992; 34: 642-647.
- 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: 2285-2289.
- 4) Lamola AA, Bhutani VK, Du L, et al. Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. Pediatr Res 2015; 77: 334-339.
- 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: 31-36.
- 6) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 2009; 123: e1052-1058.
- 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: 753-757.
- 8) Iwatani S, Yamana K, Nakamura H, et al. A novel method for measuring serum unbound bilirubin levels using glucose oxidase-peroxidase and bilirubin-inducible fluorescent protein (UnaG): No influence of direct bilirubin. Int J Mol Sci 2020; 21: 6778.
- 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: 660-664.
- 10) Sato Y, Morioka I, Miwa A, et al. Is bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentrations? Pediatr Int 2012; 54: 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: 164-169.
- 12) Iwatani S, Hagimoto S, Kobayashi T, et al. Bilirubin-albumin molar ratio for screening high unbound bilirubin levels across gestational ages. Pediatr Res 2025, in press.

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での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としては、採血を行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、頻回に採血し血中ビリルビンを測定することは侵襲性の点、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。

そこで、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1つに経皮ビリルビン測定がある。現在の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⁾が日常のモニタリングに広く用いられ、黄疸をスクリーニングしている施設が多い。経皮黄疸計の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**TB**が**15 mg/dL**以上の高値のときや光療法施行中は血清総ビリルビン(**TB**)値との乖離が生じることが挙げられる⁴⁾。また、早産児に**JM-105**を用いた場合、測定部位により経皮ビリルビンの正確性が異なり、胸部あるいは背部での測定では経皮ビリルビンと**TB**は高い相関係数で相関を認めるものの、両者の値が一致するとは言い難い。そこで、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をスクリーニングするためには、経皮ビリルビンが**8 mg/dL**以上の場合には採血を行うことが目安となる可能性が報告されている⁵⁾。経皮黄疸計の特性を理解したうえで、経皮ビリルビンを新生児黄疸のスクリーニングに用いることは可能であろう。しかし、経皮ビリルビン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血中ビリルビン値で行うのが妥当である。

① モニタリングの実際

早産児ビリルビン脳症(**BE**)の症例では、NICU入院中の生後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(**UB**)も測定することが望まれる(詳細は**Q4-2**、**Q4-4**を参照)⁶⁾。

早産児の黄疸管理法の具体的な方法案が以下のように提示されている⁷⁾。

①生後1週間以内：呼吸循環動態の不安定な時期であり、黄疸以外の管理のために頻回に採血を

行っていることが多いため、できる限り採血により血中ビリルビン測定を行う。

- ②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。
- ③生後2週～退院まで：TcBのスクリーニングを行う。TcBが8 mg/dL以上になれば血中ビリルビン測定を、TcBが8 mg/dL未満でもできる限り週1回の血中ビリルビン測定の確認を行う。

2024年に行われた早産児のTcB測定に関する全国調査では、早産児を取り扱う施設の約半数で早産児もTcB測定を用いたモニタリングが行われている。使用方法として、後期早産児は出生直後から使用しているのに対し、超早産児においては生後1～2週間以降に使用されることが多い⁸⁾。

文献

- 1) Quist FK, Bapat R, Kuch-Kunich HK, et al. Clinical utility of transcutaneous bilirubinometer (TcB) in very low birth weight (VLBW) infants. *J Perinat Med* 2016; 44: 933-939.
- 2) Maisels MJ, Coffey MP, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in newborns <35 weeks' gestation. *J Perinatol* 2015; 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: 273-280.
- 5) Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, et al. Screening for hyperbilirubinemia in Japanese very low birthweight 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.
- 8) Xu Y, Sato Y, Morioka I, et al. Use of transcutaneous bilirubinometers in preterm infants in Japan. *Pediatr Int* 2026; 68: e70386.

アンバウンドビリルビンの測定において注意すべきことは何か

- ▶ アセトアミノフェン投与中または直後は、アンバウンドビリルビン(UB)値が偽高値を示す可能性があるため、結果の解釈に注意が必要である。
- ▶ 直接ビリルビン(DB)が高値(特に2 mg/dL以上)、またはDB/総ビリルビン(TB)比が高い症例(特に20%以上)では、測定系への干渉によりUB値が実際より高く表示される可能性がある。
- ▶ 一部の薬剤はアルブミンからのビリルビン乖離を促進し、UB値を上昇させる可能性があるため、UB値のモニタリングが推奨される。
- ▶ UB値の測定が困難な場合はTB/アルブミン比により推定UB値の算出が可能であるが、薬剤の影響やアルブミンの結合能の個体差により限界があるため、補助的な指標として使用する。

アンバウンドビリルビン(UB)は、アルブミンと結合していない遊離型のビリルビンであり、ビリルビン脳症(BE)の発症と密接に関連する。特に早産児では、総ビリルビン(TB)濃度が比較的低くても神経毒性のリスクが高まることから、UBは重要な予測指標として注目されている¹⁾。しかし、UB測定には以下のような技術的・臨床的注意点がある。

① アセトアミノフェンによる測定干渉

UB測定に一般的に使用されるグルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ法(GOD-POD法)では、アセトアミノフェンが測定結果に干渉することが知られている。Ichimuraらの臨床研究では、アセトアミノフェン投与群でUBのピーク値が高く、多変量解析においても独立した関連因子とされた²⁾。しかしながら、Suginoらによる*in vitro*研究では、アセトアミノフェンは測定系を促進する酵素反応アクセラレーターであり、実際にはアルブミンからのビリルビン置換は起こらないと結論づけている³⁾。つまり、UB値が実際より高く表示される「偽高値」のリスクがある。これは、アセトアミノフェンが反応系内の過酸化水素と反応し、副次的に色素を生成することが原因である。これを支持する形で、Iwataniらは同様にアセトアミノフェンによるUB測定値の予期せぬ上昇を報告しており、測定法の限界と注意喚起を促している⁴⁾。実際に、NaganoらはUB/血清総ビリルビン比が8倍以上に急上昇した症例を報告しており、投与中または投与後最低48時間はUB測定値の解釈に注意が必要である⁵⁾。

② 高直接ビリルビン(DB)血症の影響

高直接ビリルビン(DB)血症では、測定系への干渉によりUB値が実際より高値となるリスクがある。特に、DBが2.0 mg/dL以上、またはDB/TB比が20%以上の場合には、偽高値の可能性を

念頭におくべきである^{6,7)}。胆道閉鎖症や重篤な肝障害などでDBがTBの大部分を占める場合、UBが実際より高く表示される「偽高値」に注意が必要である。近年の報告では、基礎疾患のない在胎34週未満の新生児132例中16例(12%)に高DB血症が確認され、特に在胎30週未満の早産児が高DB血症のリスク因子として同定されている⁸⁾。DB高値の定義は報告により異なり、TB 5 mg/dL以上ではDB 1 mg/dL以上、TB 5 mg/dL未満ではTBの20%以上という基準が多く用いられているが、測定法や対象背景の違いがあるため高DB血症の頻度の単純な比較には注意が必要である。国内でも、極低出生体重児を対象とした複数の報告において、高DB血症(2 mg/dL以上)の発症頻度はおおむね5%前後とされ、特に腹部手術歴、長期絶食、男児といった臨床因子がリスクとして挙げられている^{9,10)}。腹部手術を施行した症例では、血管内から血管外へのアルブミンの分布の変化¹¹⁾、侵襲により蛋白異化が亢進されること、長期間の絶食を余儀なくされる低栄養も相まって低アルブミン血症を来しうること、さらには脂肪製剤を含めた静脈栄養の使用頻度が高いこと、などから高UB血症のリスクが極めて高い。一方、高DB血症が進行すると、UBアナライザで算出されるUB値が見かけ上の高値を示してしまうというジレンマが生じる。TBとDBの差から算出した間接ビリルビンとアルブミンの比からUB値を推定することが可能ではあるが、現時点で広く理解されている方法とは言えない。現時点では、「UBアナライザで算出されるUB値が不正確となるDBおよびDB/TB比の値」、あるいはUBアナライザで算出されたUB値の正確性に懸念が生じる場合に「治療の要否を判断するためのUB値の推定方法」に関する十分なエビデンスはない。さらに今後UB値に基づいた黄疸管理基準のさらなる普及を目指すうえでは、高DB血症の影響を受けない新たなUB測定器の開発が必要である。

③ 薬剤によるビリルビン解離(Displacer作用)

一部の薬剤(抗菌薬、メフェナム酸など)は、ビリルビンとアルブミンの結合部位に競合的に作用し、UBを増加させる「Displacer作用」を示す^{12,13)}(表1, 2参照)。主な薬剤とその影響は以下のとおりである。インドメタシンは通常の治療濃度(0.2 mg/kg)ではUBに影響を及ぼさないが、高用量(2 mg/kg)では有意なビリルビン置換が観察されている¹⁴⁾。イブプロフェンは*in vitro*において競合的にビリルビンを置換することが示され、特に高濃度ではUBが54%上昇したとの報告がある¹⁵⁾。フロセミドも強い置換作用を有し、高用量ではサルファ剤と同等の影響が確認されている¹⁶⁾。Funatoらの研究では、メフェナム酸が高いDisplacer作用を示した一方、セファゾリンは治療濃度では比較的安全と報告している¹³⁾。Displacer作用のある薬剤投与中はTBやB/A比では中枢神経毒性リスクを過小評価してしまう可能性があるため、UBの直接測定と経時的モニタリング

表1 Displacer作用のある抗菌薬の一覧

高度	中等度	軽度
サルファ剤	モキサラクタム	ペニシリンG
セフォペラゾン	ナフシリン	カルベニシリン
セフトリアキソン	アンピシリン	セファゾリン
	イミペネム	セフトジジム
	バンコマイシン	ピペラシリン
	エリスロマイシン	アモキシシリン
		アミカシン

(文献12より一部改変)

表2 Displacer作用が報告されている抗菌薬以外の薬剤

薬剤名	研究方法	ビリルビン置換作用	特記事項	出典
メフェナム酸	<i>in vitro</i>	強い置換作用	サルファ剤より強力	文献13
インドメタシン	<i>in vitro</i> ・ <i>in vivo</i>	高用量で有意	治療濃度では影響少	文献14
イブプロフェン	<i>in vitro</i>	競合的置換	高濃度でUB増加	文献15
フロセミド	<i>in vitro</i> ・動物実験	強い置換作用	高用量では、サルファ剤と同程度	文献16
脂肪乳剤	<i>in vitro</i> ・臨床	遊離脂肪酸(FFA)による間接的置換	FFA/A1b比が6超でリスク上昇も影響少	文献19, 20, 21, 22

が望まれる。実際に、抗菌薬(アンピシリン・アミカシンなど)投与後にTBは変化せず、UBのみが上昇した極低出生体重児の報告例があり、この症例ではUBモニタリングにより治療方針の変更と脳症の予防が可能であった¹⁷⁾。一方、エリスロマイシン、アジスロマイシン、アシクロビル、ガンシクロビルにDisplacer作用によるUB上昇はなかった¹⁸⁾。脂質乳剤に関しては、遊離脂肪酸(FFA)の増加によりアルブミン結合部位からビリルビンが解離する機序が提唱されている。FFA-アルブミン比が6を超えると、UBの上昇が生じ得るとされる¹⁹⁾。実臨床では、3～4 g/kg/日程度までの脂質投与は安全に行えるとの報告が多いが^{20～23)}、個別のリスク評価が求められる。

新生児、特に早産児におけるUBの上昇は、薬剤の投与と密接に関連している。アセトアミノフェンはGOD-POD法において偽陽的にUBを上昇させる「測定誤差」の要因であり、実際のビリルビン置換とは異なる。対して、フロセミド、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸などは、用量依存的に実際のアルブミン結合を阻害し、UBを上昇させる薬剤である。これらの知見は、NICUにおける薬剤選択およびモニタリング法選定の際に慎重な判断を促すものであり、臨床現場におけるBEの予防の一助となると考えられる。

④ UB測定が困難な場合の代用指標：B/A比の活用と限界

UB測定には専用の分析装置(例：UBアナライザ UA-2[®])が必要であるが、全ての施設で常時使用できるわけではない。そのため、臨床現場ではビリルビン/アルブミン比(B/A比)がUBの代用指標として用いられることがある²⁴⁾。B/A比は、TBの量と血中アルブミン濃度から間接的にUBの濃度を算出可能であり、特に低アルブミン血症の新生児において有用である。しかしながら、B/A比はUBの完全な代替とはならない²⁵⁾。アルブミンの結合能の個人差や、薬剤によるビリルビンの乖離など、UBに特有の変動を反映しきれない場合があるため、あくまで補助的指標として活用する必要がある。

文献

- 1) 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.
- 2) Ichimura S, Kakita H, Asai S, et al. Acetaminophen elevates unbound bilirubin levels by the glucose oxidase-peroxidase method. *Pediatr Int* 2021; 63: 1069-1074.
- 3) Sugino M, Okada H, Kusaka T, et al. Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen *in vitro*. *Ann Clin Biochem* 2015; 52: 476-480.
- 4) Iwatani S, Tamaki S, Hagimoto S, et al. Acetaminophen administration leads to unexpected high unbound bilirubin levels. *Pediatr Int*

- 2022; 64: e15185.
- 5) Nagano N, Katayama D, Imaizumi T, et al. Fluctuations in unbound bilirubin levels during acetaminophen therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2023; 65: e15434.
 - 6) Hagimoto S, Iwatani S, Ikuta T, et al. Impact of elevated direct bilirubin levels on the measurement of unbound bilirubin. *Pediatr Int* 2026; 68: e70325.
 - 7) Iwatani S, Yamana K, Nakamura H, et al. A novel method for measuring serum unbound bilirubin levels using glucose oxidase-peroxidase and bilirubin-inducible fluorescent protein (UnaG): No influence of direct bilirubin. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6778.
 - 8) Akimoto T, Nagano N, Sato Y, et al. Incidence and clinical predictors of hyper-direct bilirubinemia in preterm infants without underlying disease. *Pediatr Int* 2025; 67: e70026.
 - 9) 江頭智子, 富野広通, 萩原 俊, 他. 極低出生体重児 (VLBWI) における直接ビリルビン値の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2023; 59: 317-322.
 - 10) 萩元慎二, 岩谷壮太, 小林孝生, 他. 極低出生体重児における遷延する高直接ビリルビン血症の頻度とその要因—在胎週数をマッチさせたケースコントロール研究. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2025; 61: 249-255.
 - 11) Miwa A, Morioka I, Hisamatsu C, et al. Hypoalbuminemia following abdominal surgery leads to high serum unbound bilirubin concentrations in newborns soon after birth. *Neonatology* 2011; 99: 202-207.
 - 12) Wadsworth SJ, Suh B. In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1571-1575.
 - 13) Funato M, Lee Y, Onishi S, et al. Influence of drugs on albumin and bilirubin interaction. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 35-44.
 - 14) Shankaran S, Pantoja A, Poland RL. Indomethacin and bilirubin-albumin binding. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 4: 124-131.
 - 15) Soligard HT, Nilsen OG, Bratlid D. Displacement of bilirubin from albumin by ibuprofen in vitro. *Pediatr Res* 2010; 67: 614-618.
 - 16) Shankaran S, Poland RL. The displacement of bilirubin from albumin by furosemide. *J Pediatr* 1977; 90: 642-646.
 - 17) Kishi I, Nagano N, Katayama D, et al. Successful treatment of hyperbilirubinemia by monitoring serum unbound bilirubin in an extremely preterm infant with bacterial infection. *Clin Lab* 2021; 67: 183-186.
 - 18) Kobayashi T, Iwatani S, Kurokawa D, et al. In vitro study: No displacement of bilirubin-albumin binding by erythromycin, azithromycin, acyclovir, or ganciclovir. *Pediatr Int* 2025; 67: e70181.
 - 19) Starinsky R, Shafrir E. Displacement of albumin-bound bilirubin by free fatty acids: Implications for neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Chim Acta* 1970; 29: 311-318.
 - 20) Brans YW, Ritter DA, Kenny JD, et al. Influence of intravenous fat emulsion on serum bilirubin in very low birthweight neonates. *Arch Dis Child* 1987; 62: 156-160.
 - 21) Adamkin DH, Radmacher PG, Klingbeil RL. Use of intravenous lipid and hyperbilirubinemia in the first week. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 135-139.
 - 22) Rubin M, Naor N, Sirota L, et al. Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsions infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 25-30.
 - 23) Koda T, Morioka I, Yokota T, et al. Postnatal serum concentrations of endogenous free fatty acids in newborns admitted to the neonatal intensive care unit: effects on unbound bilirubin. *Ann Clin Biochem* 2014; 51: 680-687.
 - 24) Sato Y, Morioka I, Miwa A, et al. Is bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentration? *Pediatr Int* 2012; 54: 81-85.
 - 25) Iwatani S, Hagimoto S, Kobayashi T, et al. Bilirubin-albumin molar ratio for screening high unbound bilirubin across gestational ages. *Pediatr Res* 2025, in press.

4-5

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、腸肝循環をされると考えられている。また、光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、腸肝循環を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治療効果が高い。

光療法で注意すべき事項は、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では減衰評価のために放射照度計が利用されていた。しかし、現在では様々な光源の利用が可能となったので新生児の排泄能力に合わせて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)}。主に早産児を対象とする基準として、日本では新しい「森岡の新基準」が提案されており、有効性および安全性の検証が進められている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、アンバウンドビリルビン(UB)値を測定して判断する。特にTB値について、経皮ビリルビン値で代用してはいけない。また、米國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450 nm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、光立体異性体である(ZE)-ビリルビンは400～420 nmの青色領域、光構造異性体であるサイクロビリルビンは500～520 nmの緑色領域で単位エネルギーあ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より適している。またサイクロビリルビンが主要な生成光異性体であるため、異性体の胆汁や尿排泄が効率よく行われ、光療法後の血中ビリルビンの再上昇率が少ない。

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、おむつ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1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、青色光曝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るべきである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。光療法を開始したときの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。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」といわれる分子は， $\Delta 4$ (C4とC5の間の二重結合)と $\Delta 15$ (C15とC16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， $\Delta 4$ のみE体の(E, Z)-ビリルビン， $\Delta 15$ のみE体の(ZE)-ビリルビン，両者ともE体の(EE)-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構造異性体である(EZ)-サイクロビリルビンと(EE)-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お主に胆汁中へ排泄され，そのうちヒト新生児血液中

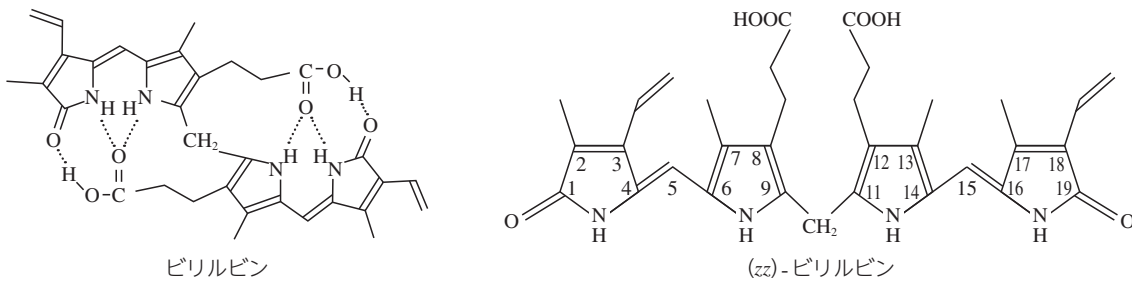


図1 (ZZ)-ビリルビンIX α の構造式
左：分子内水素結合を加味した構造式 右：平面構造式

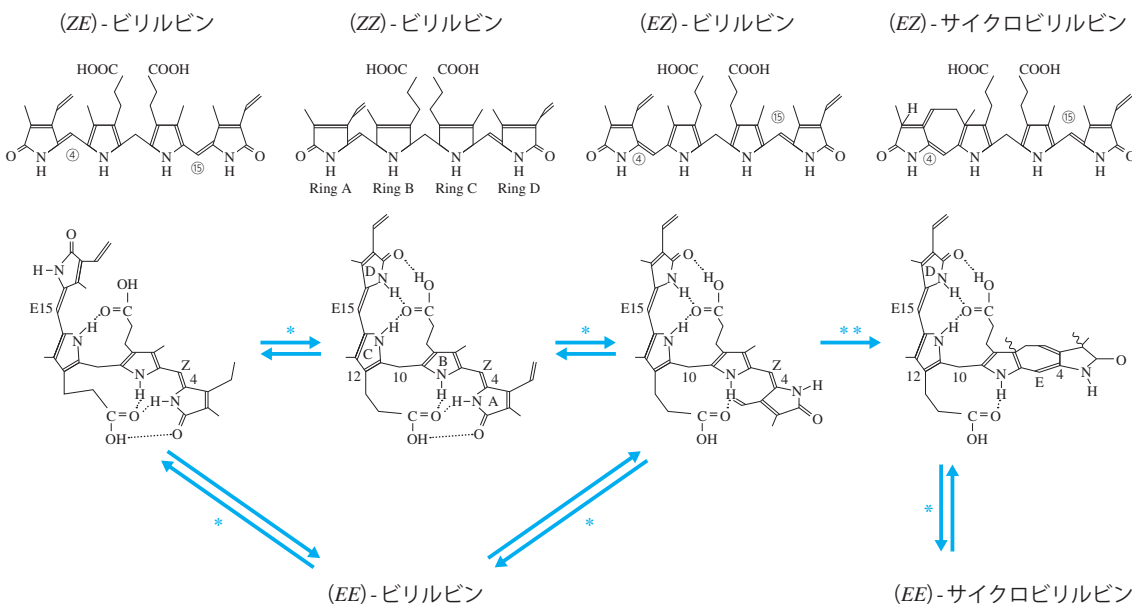


図2 ビリルビンの光立体異性体と光構造異性体
*光立体異性化反応 **光構造異性化反応
(文献12より一部改変)

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を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, Isobe K, Itoh S, et al. Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy. *J Biochem* 1986; 100: 789-795.
- 2) 村田文也. 新生児高ビリルビン血症の光線療法—臨床的諸問題. *小児外科・内科* 1973; 5: 301-311.
- 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; 225-240.
- 4) Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. *Pediatr Int* 2018; 60: 684-690.
- 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: 1885-1896.
- 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: 10-17.
- 8) Bhutani VK. 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. *Pediatrics* 2011; 128: e1046-e1052.
- 9) Onishi S, Itoh S, Isobe K, et al. Mechanism of development of bronze baby syndrome in neonates treated with phototherapy. *Pediatrics* 1982; 69: 273-276.
- 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: 284-286.
- 12) Onishi S, Miura I, Isobe K, et al. Structure and thermal interconversion of cyclobilirubin IX α . *Biochem J* 1984; 218: 667-676.

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

- ▶ 脱水症を認める場合やハイリスク症例では、輸液の併用を考慮する。
- ▶ 光療法で効果が不十分な場合は交換輸血を施行する。
- ▶ 免疫性溶血性貧血(直接Coombs試験陽性)において、集中的光療法にもかかわらず血清ビリルビン値が低下しない場合や交換輸血が必要となる可能性が高い場合には、交換輸血に伴う合併症リスクの回避を目的として免疫グロブリン投与を検討することがある。ただし標準治療として広く推奨されるものではない。
- ▶ 低アルブミン血症を認める場合には、アンバウンドビリルビン上昇抑制を目的にアルブミン投与が考慮されるが、標準治療として推奨されるものではない

高ビリルビン血症を認める児の中には軽度の脱水症を認める場合がある。そして血清ビリルビンの光異性体は尿および胆汁に排泄されるため、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。静脈内輸液補給がビリルビン脳症(BE)、核黄疸、脳性麻痺などの重要な臨床転帰に影響を与えるという十分なエビデンスは存在しないが¹⁾、ビリルビン値をより低下させるという研究報告は複数ある^{2~4)}。したがって、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ず、脱水を認める場合やハイリスク症例に限定して輸液の併用を考慮するとよいと考えられる。

光療法で効果が不十分だと判断される場合は交換輸血の適応になる。1940年代に施行されはじめ、効果的な治療として確立されている。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^{5,6)}。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%とされている⁷⁾。

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。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⁸⁾。新生児に対する免疫グロブリン投与は、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⁹⁾。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交換輸血の必要な高ビリルビン血症を包括的に予防することはできない¹⁰⁾。システマティックレビューにおいても、交換輸血を減らすことができる明確な根拠に乏しい^{7,11)}。さらに、メタ解析においても免疫グロブリン投与と壊死性腸炎との関連は示されている¹²⁾。2022年に出された米国内小児科学会からのガイドラインにおいても、免疫グロブリン投与は、免疫性溶血性疾患(すなわち直接Coombs試験陽性)を有する児で、光療法により総ビリルビン(TB)が低下しない場合に限って検討され得る

とされている¹³⁾。また、ガイドラインの解説報告では、集中的光療法にもかかわらず血清ビリルビン値が上昇を続けている場合、あるいは交換輸血レベルまであと2～3 mg/dL以内に迫っているにもかかわらず迅速な交換輸血の実施が困難と懸念される状況で考慮されるとされている¹¹⁾。

我が国における投与量の明確な基準はないが米小児科学会のガイドラインによれば0.5～1.0 g/kgを2時間以上かけて投与し、必要に応じて12時間ごとの投与が推奨される¹³⁾。免疫グロブリン投与に伴う合併症としては、上記の壊死性腸炎以外では、溶血、敗血症が報告されている^{14, 15)}。なお、我が国では新生児高ビリルビン血症に対する免疫グロブリン投与の保険適用はない。現時点では標準的治療として広く推奨されるものではないが、臨床状況に応じて慎重に適応を判断する必要がある。

低アルブミン血症は早産児BEのリスク因子と考えられており、アンバウンドビリルビン(UB)濃度の上昇を防ぐ目的でアルブミン投与が考慮される。しかしながら、動物実験での効果が報告されているものの¹⁶⁾、ヒトにおける有効性を支持する十分な臨床的なエビデンスはなく、標準治療として推奨されるものではない。また、我が国では新生児高ビリルビン血症に対するアルブミン投与の保険適用はない。今後、臨床的有効性に関するエビデンスの蓄積が望まれる。

文献

- 1) Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, et al. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017; 8: CD011891.
- 2) Aradhana, Panda SK, Jena P, et al. Intravenous fluid supplementation in management of severe unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates-a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2025; 184: 383.
- 3) Al-Wassia H, Garrada S. Intravenous Fluid Supplementation for Preterm Infants With Hyperbilirubinemia: A Retrospective Cohort Study. *Adv Neonatal Care* 2022; 22: E126-E130.
- 4) Goyal P, Mehta A, Kaur J, Jain S, Guglani V, Chawla D. Fluid supplementation in management of neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 2678-2684.
- 5) Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, et al. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985; 75: 417-421.
- 6) Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology* 2013; 103: 141-147.
- 7) Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD003313.
- 8) Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2000; 14: 44-61.
- 9) 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: 315-325.
- 10) van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 731-737.
- 11) Slaughter JL, Kemper AR, Newman TB. Technical Report: Diagnosis and Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2022; 150: e2022058865.
- 12) Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, et al. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3902-3910.
- 13) Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2022; 150: e2022058859.
- 14) Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, et al. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986; 26: 410-412.
- 15) Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics* 1991; 88: 437-443.
- 16) Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB, et al. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep* 2015; 5: 16203.

母乳栄養はどのようにするか

- ▶ 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)。
- ▶ 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。
- ▶ ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型、*UGT1A1**6は母乳性黄疸の原因であり、早産児の遷延性黄疸の原因となる。
- ▶ 早産児の栄養としては母乳栄養を優先する。しかし、著しい高ビリルビン血症をきたす場合は、母乳栄養の一時中断も含めた適切な栄養方法を家族と協働して選択する必要がある。

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30 mg/dLに達することもあり^{4,5)}、そのような症例では血液脳関門の完成した新生児でもビリルビン脳症(BE)の危険性がある⁶⁾。

ヒトとサルの一部では、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)}。この原因は、出生時には小腸や肝臓での*UGT1A1*の転写が抑えられているtranscriptional silencingという現象である。新生児期はNCoR1により炎症反応性遺伝子と*UGT1A1*の転写が抑制されている。NCoR1はToll-like receptor(TLR)のシグナル経路が刺激されると抑制される⁹⁾。出生時はTRLが刺激されていないためその下流の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、出生後に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、その結果として下流のNCoR1が抑制される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低下する。

日本人の新生児高ビリルビン血症の遺伝的な背景として*UGT1A1*遺伝子の多型、*UGT1A1**6(p.G71R)がある。*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、遺伝子頻度は0.16と高い¹¹⁾。そのため、東アジアには新生児早期の高ビリルビン血症が多く、白人の2倍、黒人の4倍であるとの報告もある^{11~13)}。*UGT1A1**6は正期産児の母乳性黄疸の原因であり、*UGT1A1**6をホモ接合性を持つ新生児が母乳栄養を受けると血清ビリルビンが30 mg/dL前後にまで達することがある^{4,5)}。このような場合は、母乳の一時中止や光療法による黄疸管理が必要になる。また、同じ*UGT1A1*遺伝子の変異により起こる重症型のCriger-Najjar症候群I型やII型との鑑別が必要になる^{14,15)}。早産児の遷延性黄疸についても*UGT1A1**6が関与する。黄疸が遷延する早産児では、*UGT1A1*変異の存在も考慮すべきである¹⁶⁾。早産児ビリルビン脳症を予防するための*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、現時点では十分な

エビデンスは確立していない。

台湾以南の東南アジアを含む地域においてはグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠乏症による溶血性黄疸も新生児期の重症黄疸にかかわる¹³⁾。グローバル化が進む現在では、これらの遺伝的背景にも気を配る必要がある。

母乳栄養により高ビリルビン血症が遷延するメカニズムは以下のとおりである。母乳中のヒトミルクオリゴ糖がTLRに結合すると、PAMPsによる刺激が伝わらなくなりIKKが活性化されない。それにより消化管の炎症性遺伝子の発現抑制とUGT1A1の発現の遅延がみら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TRLに働きNCoR1の抑制がとれるためUGT1A1が誘導され血清ビリルビン値が下がる。しかし、同時に腸での炎症性遺伝子の発現も増えるため、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¹⁷⁾。

早産児の高ビリルビン血症において、母乳と人工乳の有用性を検討した比較対照試験はないが、母乳中に含まれる免疫防御物質などを加味すると早産児においては母乳栄養の優位性がある¹⁸⁾。一方、母乳不足の場合には、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¹⁹⁾。UGT1A1によるビリルビンの抱合にはグルコースから作られるUDP-グルクロン酸が必要で、その不足によって飢餓やエネルギー不足の場合に高ビリルビン血症が増強する²⁰⁾。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。著しい高ビリルビン血症で光療法や輸液などの治療で高ビリルビン血症が改善せず母乳の数日間中止を考慮した場合には、ご家族と十分に話し合い、ご家族の意思を尊重したうえで栄養法を決めることが必要である。

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, et al. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF- κ B leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 2012; 142: 109-118.e2.
- 4) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000; 106: E59.
- 5) Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. 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: 257-260.
- 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) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103: 1224-1227.
- 12) Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, et al. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child* 1990; 144: 364-368.
- 13) Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56: 682-689.
- 14) Maruo Y, Verma IC, Matsui K, et al. Conformational change of UGT1A1 by a novel missense mutation (p.L131P) causing Crigler-Najjar syndrome type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 308-311.
- 15) Maruo Y, Ozgenç F, Mimura Y, et al. 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: 362-365.

- 16) 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.
- 17) He Y, Lawlor NT, Newburg DS. Human milk components modulate toll-like receptor-mediated inflammation. *Adv Nutr* 2016; 7: 102-111.
- 18) Brown JVE, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 8: CD002972.
- 19) Tarcan A, Tiker F, Vatandaş NS, et al. Weight loss and hypernatremia in breast-fed babies: frequency in neonates with non-hemolytic jaundice. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 484-487.
- 20) Ishihara T, Gabazza EC, Adachi Y, et al. Genetic basis of fasting hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 1999; 116: 1272.

5 小児期・成人期の治療

早産児ビリルビン脳症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、年齢が進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。

① リハビリテーション

早産児ビリルビン脳症(BE)による運動障害の特徴の1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、姿勢と運動のコントロールを学習するための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・拘縮および胃食道逆流症・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。

② 経口内服薬

経口内服薬による緊張、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場合、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必要がある。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⁾。2024年の全国調査において薬歴が確認できた90例で多く投与されていた内服薬は、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、ダントロレン、チザニジン、バクロフェン、フェノバルビタール、クロバザム、ガバペンチンであった。睡眠

導入剤としては、トリクロフォスやメラトニン作動薬が用いられていた。我が国で早産BE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⁾。

③ 抗痙縮治療

ボツリヌス毒素筋注療法は、アテトーゼ型脳性麻痺に対する有効性に関するエビデンスは乏しいが²⁾、バクロフェン髄注療法(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⁾。全国調査においてボツリヌス毒素筋注療法を担当医が有効と判断した割合は73%であった。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⁾。

ITB療法は、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、BEは4名(12%)のみであった⁴⁾。しかし、早産児BEは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(CQ2-3)、より有効である可能性は高い。我が国の早産児BE 41名に対するアンケート調査においてITB療法の施行は3名(7%)と少なかったが¹⁾、全国調査における126例中には33例(26%)あり、そのうち21例の成人例においては11例(52%)と多かった。担当医が有効と判断したのは施行例の78%にのぼった。早産児BE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BE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BE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るか、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* 2020; 42: 322-328.
- 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: 356-366.
- 3) Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins(Basel)* 2015; 7: 1629-1648.
- 4) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, et al. The effect of intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: The IDYS Trial. *Ann Neurol* 2019; 86: 79-90.
- 5) Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol* 2017; 16: 741-749.

早産児ビリルビン脳症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(BE)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⁾。アテト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

長時間の臥位姿勢・過緊張・便秘による胃の軸捻と胃食道逆流症に対しては、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、腸蠕動促進剤が胃食道逆流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。誤嚥に胃食道逆流症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(NPPV)療法の適応となる。

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に指導する。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X線検査を行い、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⁾。126例の全国調査で股関節手術は25例(20%)で幼児期から学童期に行われていた。早産児BEの多くが重度の粗大運動機能障害を有するため、手術の目的は立位・歩行機能の獲得ではなく痛みと介助量の軽減である。

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X線検査を行い、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⁾。全国調査では椎体固定術は6%で学童期から青年期に施行されていた。手術の目的は内臓圧迫による呼吸器・消化器症状の軽減である。

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, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Adults With Dyskinetic Cerebral Palsy and Cervical Dystonia: A Preliminary Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2019; 100: 495-500.
- 2) Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, et al. Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anaesthetized rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: 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: 796-798.
- 5) Reyes FI, Salemi JL, Dongarwar D, et al. Prevalence, trends, and correlates of malnutrition among hospitalized children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 1432-1438.
- 6) Shrader MW, Wimberly L, Thompson R. Hip Surveillance in Children with Cerebral Palsy. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2019; 27: 760-768.
- 7) Shaw KA, Hire JM, Cearley DM. Salvage treatment options for painful hip dislocations in nonambulatory cerebral palsy patients. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2020; 28: 363-375.
- 8) Cloake T, Gardner A. The management of scoliosis in children with cerebral palsy: a review. *J Spine Surg* 2016; 2: 299-309.
- 9) Lumsden DE, King MD, Allen NM. Status dystonicus in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 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: 966-970.

6 支援

早産児ビリルビン脳症の患児(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(BE)は小児慢性特定疾病に含まれ、18歳未満の患者(児)は医療費助成制度を利用できる。18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には20歳の誕生日前日まで利用を延長できる¹⁾(2025年9月時点で、20歳以降に利用できる指定難病には含まれていない)。また、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できる。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。20歳以降は障害基礎年金を受給することができる²⁾。

小児慢性特定疾病医療費助成においては、①病院・診療所での保険診療費、②院外処方による薬局での保険調剤費、③訪問看護ステーションの訪問看護療養費の自己負担分が助成される。自己負担金額は市町村民税の納付額に応じて6段階に調整されており、月額是一般で0～1万5千円、重症で0～1万円、人工呼吸器等を装着している場合は月額0～500円である。重症患者認定基準は「発達指数若しくは知能指数が二十以下であるもの又は一歳以上の児童において寝たきりのもの」であるが、医療費総額が5万円の月が年6回以上ある場合も同様の自己負担額の低減が適用される。また、入院時の食事療養費はその1/2が助成される¹⁾。

小児慢性特定疾病医療費助成以外の制度に基づく主な事業とその内容を表1³⁾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BEの患児(者)の多くは身体障害者手帳の適応となる。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。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

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。(文献3より)

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

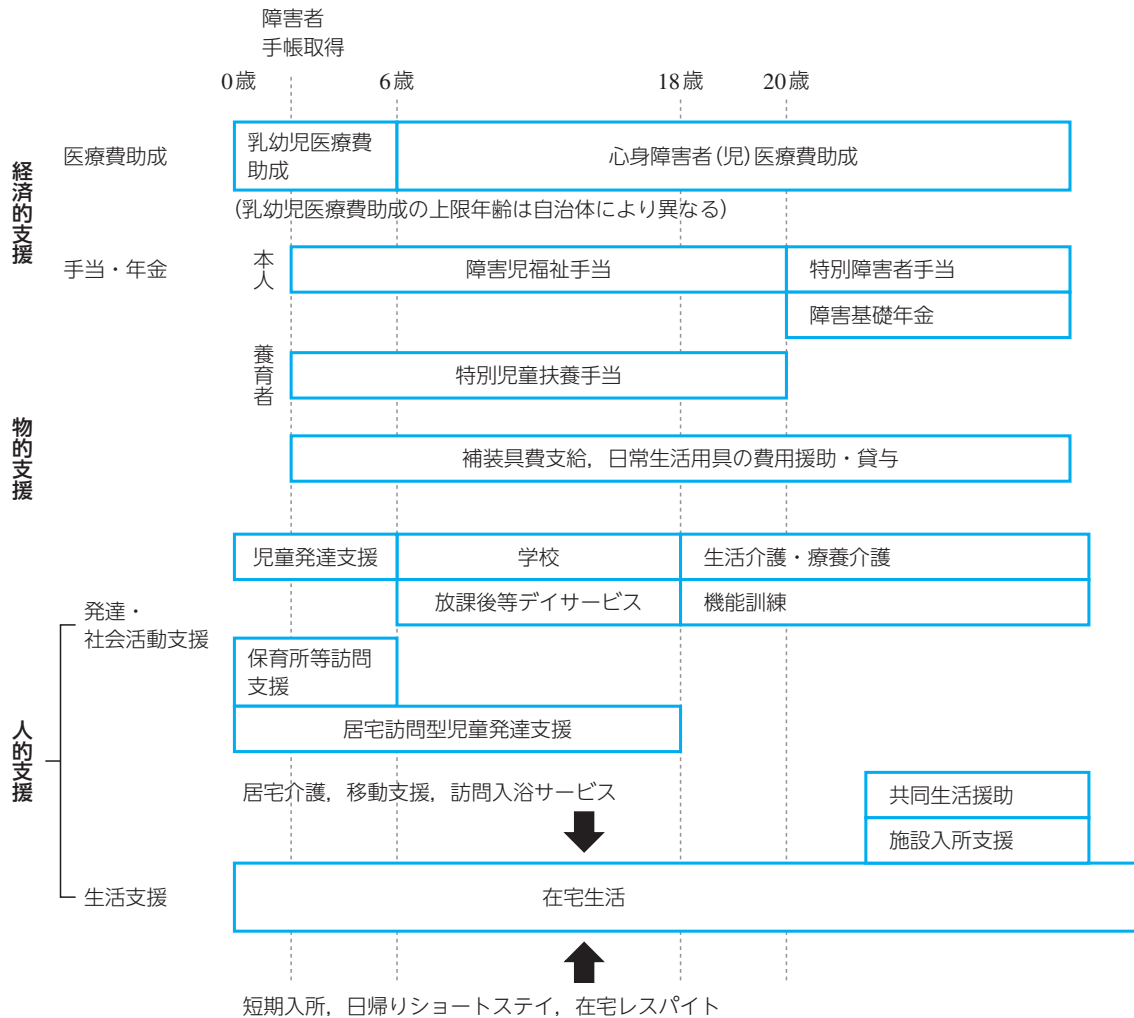


図1 ライフステージに合わせた福祉制度の活用
(文献5より)

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⁴⁾。

様々な困難を抱える早産児BE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1⁵⁾に各年代で利用できるサービスをまとめた。

文献

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター . <https://www.shouman.jp/>
- 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.
- 3) 東京都保健医療局. 2019 社会福祉の手引.
- 4) 文部科学省. 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
- 5) 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. メディカ出版, 2016.

早産児ビリルビン脳症の当事者の会とはどのようなものか

- ▶ 早産児ビリルビン脳症の当事者の会が2024年に結成された
- ▶ 早産児ビリルビン脳症の当事者の会はウェブでの交流を基盤して活動している

① 設立経緯

早産児ビリルビン脳症の病態が認知され、2000年以降に生まれた患者が幼児期・学齢期を迎えた2011年8月から、社会医療法人大道会森之宮病院において患者家族への医療的な情報提供と家族間の交流を目的として年1～2回の家族会が開催された。家族会は2016年8月までで終了したが、SNSを通じて地域をまたいだ家族同士の交流は続き、受診等の機会でも患者本人が互いに知り合う機会も増えた。

その後、青年期・成人期を迎えた患者本人同士が、交流を深めて互いの経験を伝え合いたいと望むようになり、共通の担当医・担当療法士と家族会の設立を模索していたところ、2024年5月に厚生労働省早産児ビリルビン脳症研究班の後押しによってウェブでの交流を基盤とした当事者の会を結成した。

② 事業内容

- 会員：早産児ビリルビン脳症の患者本人22名(2025年10月現在)
- 事務局：合同社団法人くうねるあそぶワークス
- 活動内容：ウェブ主体の交流会(年2回、必要に応じて家族・支援者とともに参加)
- SNSを通じたピアサポート、交流会等での医療的な情報の伝達
- ホームページ：<https://www.eppo.jp>

③ 代表挨拶

私は早産児ビリルビン脳症による脳性まひ当事者の会「えっぽ」の代表を務めています澁谷友哉と申します。現在は高知大学 総合人間自然科学研究科 理工学専攻 地球環境防災学コースの修士課程に在籍して津波堆積物の研究に取り組んでいます。

この度は「早産児ビリルビン脳症診療ガイドライン」を作成していただき、心より感謝申し上げます。当事者の会「えっぽ」を作成した経緯とその手応えなどを説明させていただきます。

実を言うと、本来想定していた当事者の会の作成時期は、私が修士課程を修了した後でありました。しかしながら、大学在学2年目を迎えて周囲の支援体制が大きく変化し、私自身と合わなくなってしまったことで、強いストレスを受けて心が疲れてしまいました。その出来事を契機として

筋緊張が強くなり、今までに経験したことがない痛みや苦しみを味わう中で、これまでの人生における経験を後の世代と共有することで、今後発生するであろう当事者の不安や悩み事を少しでも早く減らしていきたいと考えるようになりました。また、都市部と地方の情報取得格差が依然として存在していたことや、これまでに障害当事者を主体として双方向に情報を共有する会が無かったことも、開始時期を早める大きな要因でありました。

補足になりますが、早産児ビリルビン脳症による脳性まひは2000年からの障害であり私はその第一世代にあたります。そのため、この会を作ったことは使命であったと考えています。

2021年に発足した当事者の会「えっぽ」には、非常に良好な手応えを感じております。その最たる理由として、当事者の会に参加してくださっている皆様から、感謝の言葉をいただいていることが挙げられます。当事者会の中では話を深掘りしていく際に、共通項やそれぞれの違いに着目しています。一方で医学的な知見から早産児ビリルビン脳症についての説明をボバース記念病院の荒井先生から教えていただくことで、多面的に特性を理解できる状況を作るようにしております。

その中でも取り組んで良かったと思うことは、新型コロナウイルスが5類感染症に移行してからのハイブリッド型の開催を行ったことです。これにより一人一人の困っていることを聞きやすくなり、ニーズを把握できたと思います。

最後に今後取り組んでいきたいことは、緩やかに繋がり続けることで参加しやすい環境を作ることです。当事者の会として何か目標を決めて達成するわけではなく、5年、10年、20年と続いて心に寄り添えるような会にしていきたいと思います。

早産児ビリルビン脳症 診療の手引き 第2版

作 成	厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業 「早産児ビリルビン脳症の診療指針の改訂と包括的診療体制の構築」班
発 行 日	2026年5月29日
問 い 合 わ せ 先	〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1 愛知医科大学 小児科 TEL：0561-62-3311(代表)
制 作 協 力	株式会社 診断と治療社
