

# 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	ポ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	ポ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	順天堂大学小児科
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 一朗	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、発症した患儿とその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儿を診る機会を得て、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「神戸大学(森岡)の基準」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。

2025 年 9 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ション(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拘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不正確である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。

### 3. 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「神戸大学(森岡)の基準」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（CQ3-2参照）
- 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（CQ3-3参照）

### 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）



## 早産児ビリルビン脳症(核黄疸) 略語一覧

略語	英語	日本語
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
BIND	bilirubin-induced neurological dysfunction	ビリルビン誘発性神経機能異常
CFCS	communication function classification system	コミュニケーション機能分類システム
DBS	deep brain stimulation	脳深部刺激
GER	gastro esophageal reflux	胃食道逆流
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 intra thecal baclofen	髄腔内バクロフェン持続注入
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
UB	unbound bilirubin	アンバウンドビリルビン

# 総論

## CQ1-1 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を発症しやすいと推測される。
- 早産児ビリルビン脳症は、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(bilirubin encephalopathy, BE と略す)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こし得ることが指摘されている<sup>1, 2)</sup>。したがって、ビリルビン脳症という用語を用いることが妥当であろう。

アンバウンドビリルビン(UB)が神経毒性を持つことは、古くから知られている。病理学的な研究から UB による神経障害が起きる部位は選択的であることが明らかになっており、組織学的変化は淡蒼球・視床下核・海馬・動眼神経核・蝸牛神経腹側核・小脳プルキンエ細胞・小脳歯状核に好発する。UB による神経毒性は、細胞膜やミトコンドリアおよび小胞体の膜に対する障害に関連することが知られている。UB が生体膜のリン脂質と何らかの相互作用を起こし、その結果として小胞体ストレス・酸化ストレス・酵素活性低下・エネルギー産生不全などが起きることが推定されているが、詳細な細胞障害の機序はいまだ不明である。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 イオンの流入が起こり、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<sup>3)</sup>。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一つであった。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・G6PD 欠損症・低アルブミン血症・アシドーシス・感染症などは、UB の上昇および生体の防御機構の低下をもたらす、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<sup>4, 5)</sup>。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異常(bilirubin-induced neurologic dysfunction: 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<sup>1)</sup>。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る。

## 文献

1) Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin

Fetal Neonatal Med 2015 Feb; 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.



## CQ1-2 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。

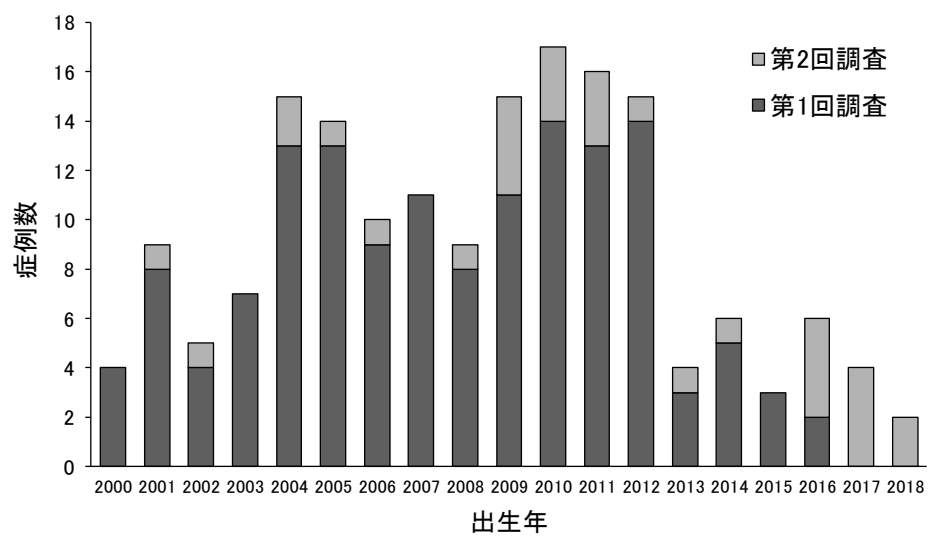
本疾患の頻度に関する初の全国調査は 2013 年に実施された。この調査では、2011 年に出生した在胎 30 週未満の早産児 2720 人のうち、5 人が早産児ビリルビン脳症と診断されており、発生頻度は 0.18%であった。同年、我が国で出生した在胎 30 週未満の早産児は 4623 人であったことから、年間 8～9 人の早産児ビリルビン脳症が発生していると推定された<sup>1)</sup>。

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ビリルビン脳症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 866 g であり、在胎 30 週未満、出生体重 1250 g 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<sup>2,3)</sup>。

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。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、早産児ビリルビン脳症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.



**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)

### CQ1-3 生体内でビリルビンはどのように産生および代謝・排泄されるか

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

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

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、おもに脾臓、残りは肝臓や骨髄の網内系細胞に貪食される。ヘモグロビンはリソゾーム内で分解されヘムとグロビンに分かれる。ヘムはヘムオキシゲナーゼによって、ビリベルジン IX  $\alpha$  となる。ビリベルジン IX  $\alpha$  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  $\alpha$  となる<sup>1, 2)</sup>。

ビリルビン IX  $\alpha$  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二つの結合部位を有する。ヒト血清アルブミンと結合したビリルビンは体内を循環するが、ヒト血清アルブミンから遊離したビリルビンは肝細胞内に取り込まれ、ビリルビン UGT (uridine diphosphate glucuronosyl transferase) によりグルクロン酸抱合を受ける。抱合型ビリルビンは水溶性であり、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  $\beta$ -グルクロニダーゼで加水分解され、再びビリルビン IX  $\alpha$  となって再吸収される腸肝循環が非常に盛んである<sup>1, 2)</sup>。

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  $\alpha$  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<sup>3)</sup>。ビリルビン光異性体のうち、とくにサイクロビリルビン IX  $\alpha$  は光療法中に経時的に胆汁中で増加し、腸管で再吸収されない構造の



ため、光療法の効果に最も関与する。

#### 文献

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

## CQ1-4 ビリルビンと神経毒性との関係は どのようなものか

- 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 (bilirubin-induced neurological disorders: BIND) は、遊離ビリルビンまたは非抱合型ビリルビン (unconjugated bilirubin: UCB) 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あげられ、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、小脳プルキンエ細胞と海馬も障害を受けやすい部位とされる(表 1)<sup>1, 2)</sup>。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。

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	+	+	-
プルキンエ細胞	-	+	+
脊髄前角細胞	+	+	+

(文献 2 より)

詳細な機序は未解明の部分が多いが、UCB 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、UCB が神経形質を拡散し、ニューロンのゴルジ体、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 UCB 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<sup>3)</sup>, 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<sup>4)</sup>。

### a. 酸化ストレス

生体におけるビリルビンの挙動には二つの側面がある。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<sup>5)</sup>。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。UCB 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<sup>6)</sup>。

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

(文献 4 より)

## b. カルシウム

カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 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 UCB 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  $\text{Ca}^{2+}$  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<sup>7, 8)</sup>。

## c. 炎症

UCB 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<sup>9)</sup>。ニューロンが UCB 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、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  $\alpha$  および IL1  $\beta$  の存在ではさらに悪化する<sup>10, 11)</sup>。ミクログリアは UCB によって直接活性化され、NO, TNF  $\alpha$ , IL1  $\beta$  および IL6 の産生を促進し、MMP2・9 の活性上昇を示す<sup>12, 13)</sup>。

## 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、UCB 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 UCB 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<sup>14)</sup>。未熟なニューロン細胞において、UCB 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。UCB 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<sup>4)</sup>。

## e. ミトコンドリア障害

UCB 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<sup>15)</sup>。

## 文献

- 1) Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C. Mechanisms of bilirubin neurotoxicity. *Hepatology*. 2002;35(5):1277-80.
- 2) Ahdab-Barmada M, Moossy J. The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1984;43(1):45-56.

- 3) Gelineau-Morel R, Usman F, Shehu S, Yeh HW, Suwaid MA, Abdulsalam M, et al. Predictive and diagnostic measures for kernicterus spectrum disorder: a prospective cohort study. *Pediatr Res.* 2024;95(1):285–92.
- 4) Watchko J, Inder T, Volpe J. Bilirubin and Brain Injury. *Volpe's Neurology of the Newborn 7th ed Philadelphia: Elsevier;* 2025. p. 878–911.
- 5) Vitek L, Hinds TD, Jr., Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med.* 2023;29(4):315–28.
- 6) Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, Falcao AS, Fernandes A, Brito MA, et al. Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin. *Mol Cell Neurosci.* 2011;48(1):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(4):269–78.
- 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(5):383–7.
- 9) Palmela I, Cardoso FL, Bernas M, Correia L, Vaz AR, Silva RF, et al. Elevated levels of bilirubin and long-term exposure impair human brain microvascular endothelial cell integrity. *Curr Neurovasc Res.* 2011;8(2):153–69.
- 10) Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, Fernandes A, Falcao AS, Brito MA, 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(2):381–90.
- 11) Rodrigues CM, Sola S, Brites D. Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology.* 2002;35(5):1186–95.
- 12) Silva SL, Vaz AR, Barateiro A, Falcao AS, Fernandes A, Brito MA, et al. Features of bilirubin-induced reactive microglia: from phagocytosis to inflammation. *Neurobiol Dis.* 2010;40(3):663–75.
- 13) Vaz AR, Falcao AS, Scarpa E, Semproni C, Brites D. Microglia Susceptibility to Free Bilirubin Is Age-Dependent. *Front Pharmacol.* 2020;11:1012.
- 14) Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D. Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells.* 2019;8(2).
- 15) Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med.* 2006;8(4):513–29.

## CQ1-5 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 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 の発症に関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<sup>1)</sup>。1) 出生体重 1000g 未満, 2) 5 分後 Apgar スコア 3 点未満, 3) 2 時間以上の動脈血酸素分圧 40mmHg 未満, 4) 1 時間以上の動脈血 pH7.15 未満, 5) 4 時間以上の深部体温 35°C 未満, 6) 血清アルブミン値 2.5g/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は適用しがたい。

早産児 BE 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<sup>2)</sup>。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・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 と関連していた。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<sup>3)</sup>。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<sup>4-8)</sup>。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未だ説明されていない。

*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<sup>9-12)</sup>。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<sup>13), 14)</sup>。*UGT1A1* 遺伝子と早産児 BE との関係については [CQ2-8](#) を参照して頂きたい。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: 1030-4.
- 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 Sep; 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, In press



# 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？

- 早産児ビリルビン脳症は頭部 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ビリルビン脳症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<sup>1)</sup>, 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<sup>1)</sup>。早産児 BE 研究班の研究では, 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<sup>2)</sup>。

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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。この時期に治療が行わなければ筋緊張はますます亢進し, 進行期に進む。進行期では, 昏迷や筋緊張はさらに亢進し, 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来す。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<sup>3)</sup>。

正期産児の BE の急性期の臨床症状は以上のようなものであるが, 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, eds. Volpe's Neurology of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 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 14 : 346–350, 1954

## 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

- 早産児ビリルビン脳症の症例では、相対的な高ビリルビン血症が長期間持続していた。
- 早産児ビリルビン脳症の症例では血清アルブミン値が低い症例が稀でなかった。
- 早産児ビリルビン脳症の症例では、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<sup>1-3)</sup>、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<sup>4)</sup>。

図 1 に血清総ビリルビン(TB)値、血清アルブミン(ALB)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。ALB の最低値は平均 2.2 g/dL で、81%の症例で最低 ALB 値が 2.5 g/dL 未満、28%の症例で最低 ALB 値が 2.0 g/dL 未満であった。最低 ALB 値時の日齢は平均 14.9 日で、日齢 28 日より後に最低 ALB 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 日より後に B/A 比頂値が記録されていた。

図 2 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  $\mu$ g/dL で、39%で UB 頂値が 0.8  $\mu$ 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 3 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

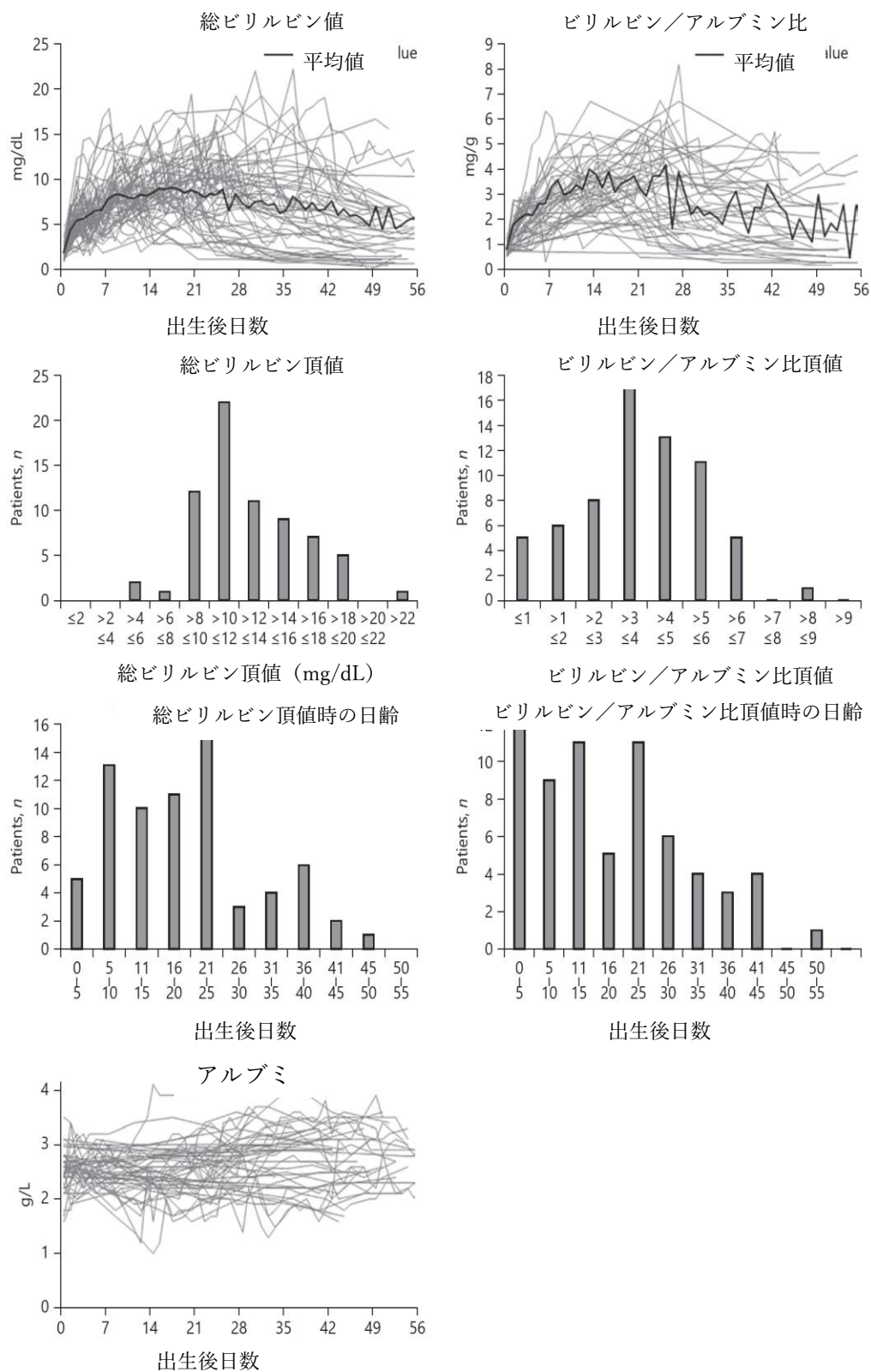
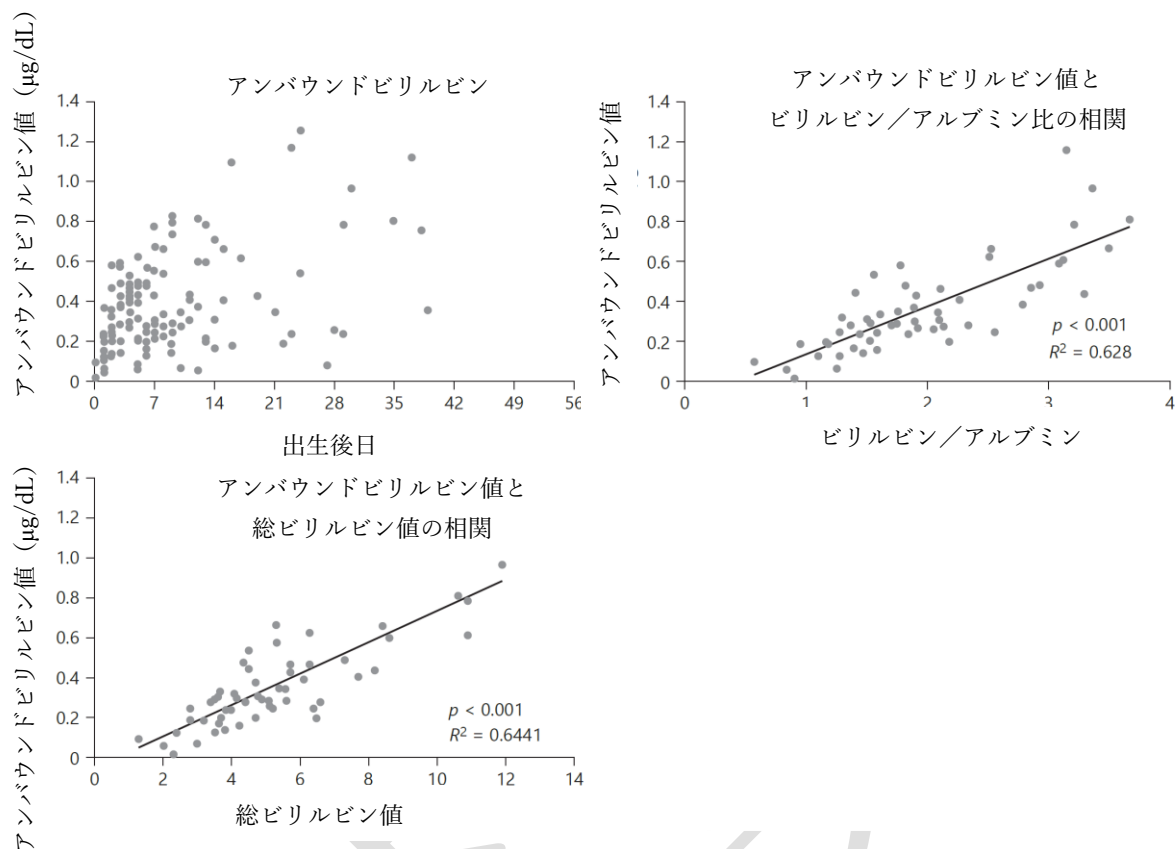


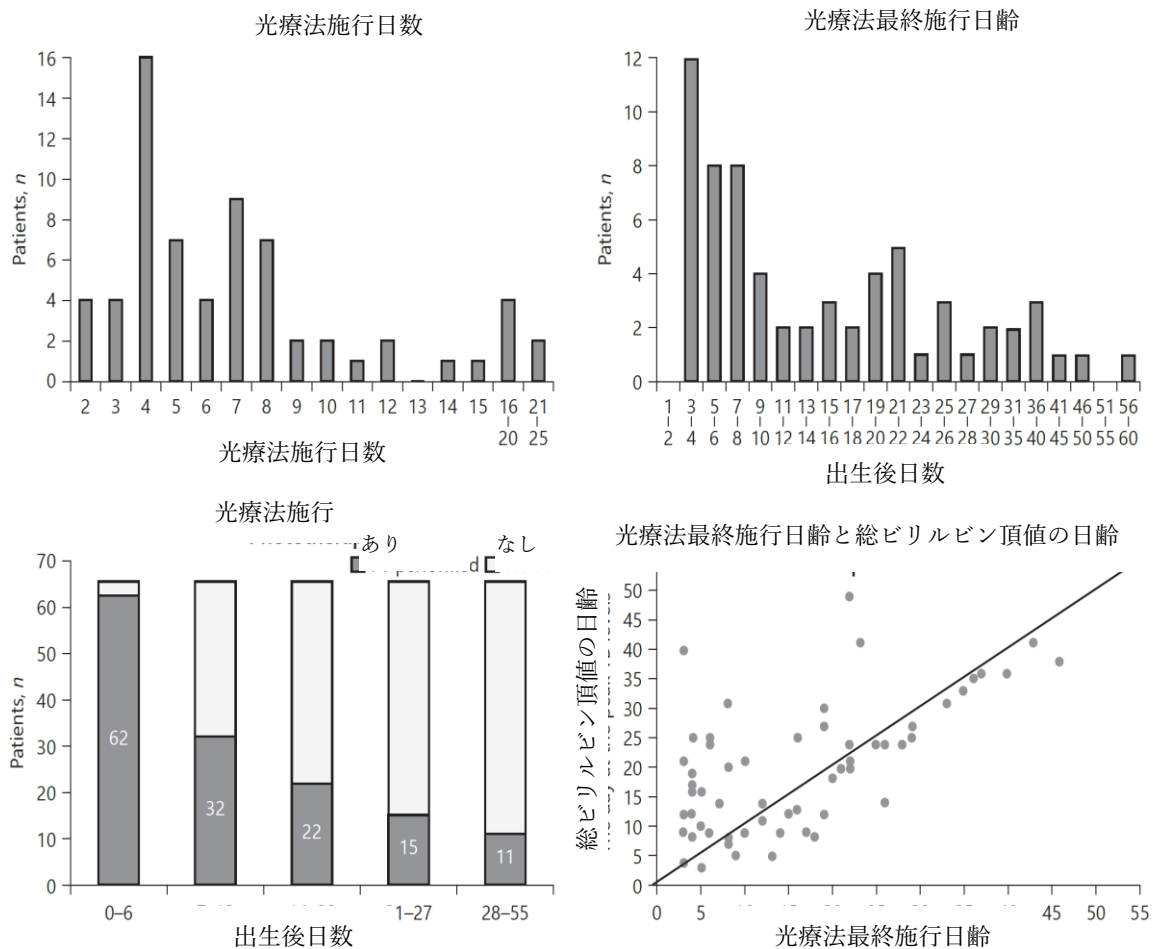
図1 総ビリルビン値・アルブミン値・ビリルビン／アルブミン比  
(文献4より)



**図 2 アンバウンドビリルビン(UB)値および UB 値と総ビリルビン値・ビリルビン／アルブミン比との相関**  
(文献 4 より)

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。

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。低 ALB 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

図 3 光療法の施行状況

(文献 4 より)

る。早産児 BE 症例では低 ALB 血症が高率であったことから、血清 ALB 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かく、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 ALB 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.



## 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

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

早産児ビリルビン脳症の多くは、重度運動障害を伴うアトローゼ型脳性麻痺を呈する。アトロ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ぐ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)とアトローゼダンス(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<sup>1)</sup>。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 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<sup>2,3)</sup>。ABR 異常と実際の聴覚反応との乖離はビリルビン脳症の特徴のひとつであり、特に頭部 MRI 異常が明確ではないがビリルビン脳症が疑われる症例では、診断を示唆する重要な所見となる。

Kitai らの報告では、4 歳以上の早産児ビリルビン脳症 80 名において、CFCS(Communication Function Classification System, コミュニケーション能力の指標)のスコアは、GMFCS(Gross Motor Function Classification System, 粗大運動の指標)や MACS(Manual Ability Classification System, 手の機能の指標)のスコアよりも有意に良好であった<sup>2)</sup>。臨床の現場では、粗大運動・上肢機能とも最重度の障害を認めるにも関わらず、流暢に発話可能な症例(GMFCS level V, MACS

level V, CFCS level I)もしばしば経験する。発話だけでなく摂食嚥下機能も比較的良好であり、全介助ではあっても年齢相応の食事を安全で効率的に摂取できる症例が多い。すなわち、粗大運動に比して口腔運動、知的機能が高い症例が多いことが早産児ビリルビン脳症の特徴である。一方、重症例では口腔・咽喉頭周囲の不随意運動も強く、有意語を話すことができず呼吸・嚥下障害および重度の知的障害を合併する<sup>4)</sup>。

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



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



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



不安定な姿勢では反り返りがさらに強まる



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



顔面が非対称に引きつれ不随意に開口し、哺乳や摂食、発語が困難な症例もある

#### 早産児慢性ビリルビン脳症(核黄疽)の神経症候

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

図1 早産児の慢性ビリルビン脳症に特徴的な姿勢

**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**

- 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。自発運動(随意運動)を試みようとする、主動筋と拮抗筋、さらに無関係な部位の筋にまで及ぶ過剰な筋収縮(連合運動)が誘発されてしまい、安定した抗重力姿勢の保持や円滑な運動の遂行が妨げられる(CQ2-3 図1を参照)<sup>2)</sup>。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、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、とく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及び、頬の非対称な引きつれや過剰開口がしばしばみられ、哺乳・摂食や構音の妨げとなる。授乳が難しい一方、運動過多のため消費カロリーが多く、体重増加不良のため経管栄養を要することもまれではない。重度の場合には閉塞性・拘束性換気障害から呼吸不全や無呼吸となり、気管切開を要することもある。脳室周囲白質軟化症による痙性両麻痺では、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に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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

#### 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.

## 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

- 早産児ビリルビン脳症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あげられる。

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	
胃痙	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%
		肺ヘモジデロシス	1%	12 歳以上での割合	67%
		閉塞性無呼吸	15%		

### 1. 消化器合併症

早産児ビリルビン脳症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<sup>1)</sup>、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。



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(GER)を生じる<sup>2)</sup>。固形物よりも水分の方が逆流しやすく、経管栄養をする際にもトロミの付加や半固形物の注入を要する。少数ではあるが、食道裂孔ヘルニアを伴うことがある。誤嚥に GER を伴う場合は重度の誤嚥性肺炎をきたす危険性が高く、窒息に至る可能性がある。薬剤による消化管運動の低下が GER を悪化させる可能性がある。

## 2. 呼吸器合併症

早産児ビリルビン脳症では、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、肺ヘ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)。

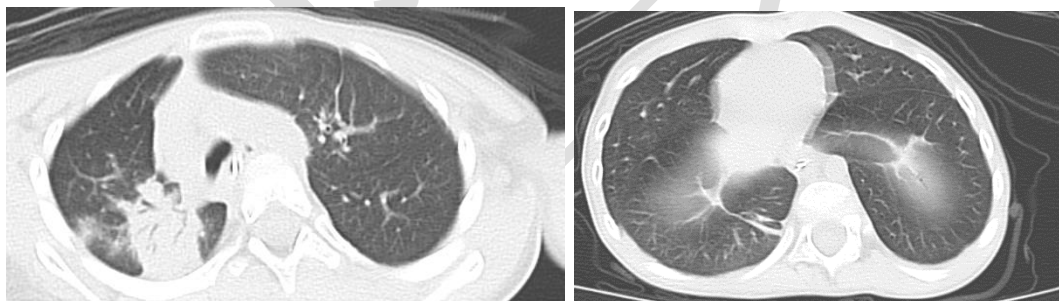


図 1 右上葉背側に見られた無気肺を伴う誤嚥性肺炎(左)と陳旧性の肺炎(右)

## 3. 整形外科的合併症

早産児ビリルビン脳症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歳～13歳で、5歳にピークを認める。痛みを伴うことは少ないが、股関節伸展・外転制限を生じ、おむつの交換や陰部の清潔保持に支障をきたす。抗重力活動の不足によって臼蓋形成不全が生じ、成長に伴って股関節周囲筋群、下肢筋群の相対的な短縮が

進む。脱臼によって介助下での立位が困難になり、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<sup>3,4)</sup>。

これらの他に、四肢の大関節の拘縮がしばしばみられる。

早産児ビリルビン脳症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)。

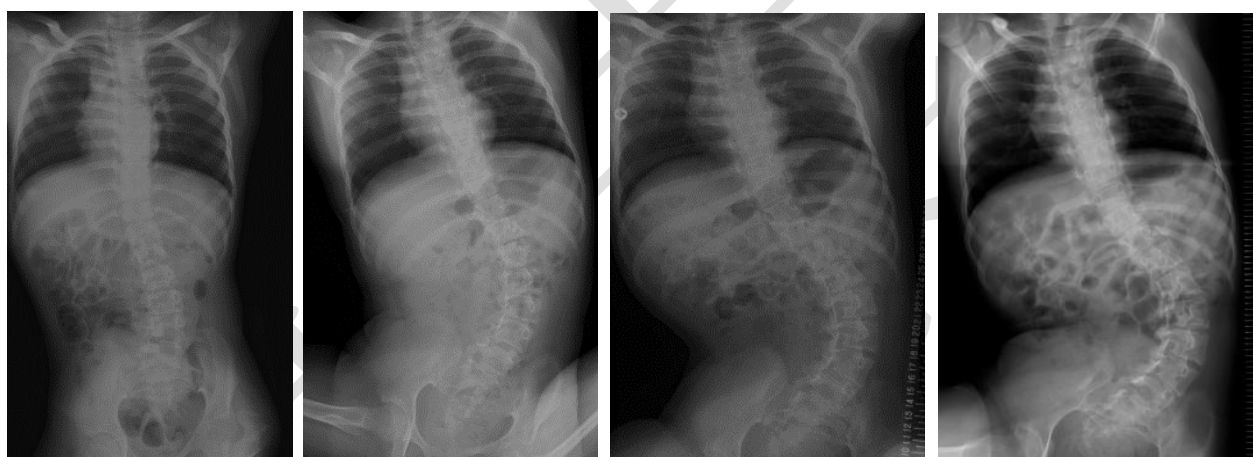


図2 同一患者における側弯の年齢による進行

左から10歳、11歳、12歳、13歳

## B 特異的な合併症

### 1. ジストニア重積

早産児ビリルビン脳症では、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<sup>5)</sup>。

特に注意が必要なのは、安易な母子分離である。重度の運動障害がある児は母子間の密着度が高く、特にアトーゼ型脳性麻痺では家族に固有の介助方法(抱き方、着替え方、食べさせ方)でなければ適応できない場合が多い。感染などで急性期病院に入院した際に、単独での入院



となって身の回りの環境が一変すると情動の安定が失われ、ジストニア重積に陥り急激な悪化をきたすことがある。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 人から 700 人の範囲内と推定されるが<sup>6)</sup>、早産児ビリルビン脳症では 86 例中 2 例にけいれん重積を伴う急性脳症の既往があった。いずれも感染を契機として発症していた。

## 3. 突然死

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

### 文献

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

## CQ2-6 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，学童期に睡眠中の突然死がある。
- 運動発達予後は非常に不良であるがコミュニケーション能力は高く，発達全体の予後はさまざまである。

早産児ビリルビン脳症の予後は以下のとおりである。

### 1. 生命予後

早産児ビリルビン脳症 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>，早産児ビリルビン脳症の死亡例には重度の身体障害以外の誘因はなかった。高濃度のアンバウンドビリルビン(UB)は脳基底核以外にも脳幹の諸核に壊死をきたすことが知られており，UB の神経毒性が本疾患に特異的な中枢性呼吸障害などと関連する可能性が推察される<sup>4,5)</sup>。

### 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能力は視線入力装置などの代替手段を用いて向上させることができる。

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

### 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<sup>8)</sup>．急性脳症発症例では運動機能も知的能力も発症前に比べて低下し，新たなリハビリテーションの適応となる．

#### 文献

- 1) Himmelmann K, Sundh V: Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden.. Dev Med Child Neurol 57:762-767,2015.
- 2) Blair E, Langdon K et al: Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and National Death Index.. BMC Neurol 19:111,2019.
- 3) Karatas AF, Miller EG, Miller F et al: Cerebral palsy patients discovered dead during sleep: experience from a comprehensive tertiary pediatric center. J Pediatr Rehabil Med 6:225-231,2013
- 4) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. Diagnosis of chronic bilirubin encephalopathy in preterm infants with dyskinetic cerebral palsy. Neonatology. 2019; 4:1-7.
- 5) Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. Pediatr Res. 201;85(2):183-190.
- 6) Kitai Y, Hirai S, Okuyama N, et al. A questionnaire survey on the efficacy of various treatments for dyskinetic cerebral palsy due to preterm bilirubin encephalopathy. Brain Dev. 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.

## 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

- 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実態調査では、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、CFCFS 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。



## 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

- *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<sup>1)</sup>。早産児 BE にはさまざま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)との関連はまだ解明されていない<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。一つはエクソン1に存在する c.211G>A, p.G71R(*UGT1A1*\*6)で遺伝子頻度は 0.16、もう一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<sup>4)</sup>。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<sup>4~6)</sup>。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<sup>7)</sup>。一方、*UGT1A1*\*28 は新生児高ビリルビン血症には関与しない<sup>4~8)</sup>。

### 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<sup>7),9)</sup>。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、現時点ではエビデンスとして発表されているものはない。

## 文献

- 1) Aidin R, Corner B, Tovey G. Kernicterus and prematurity. *Lancet* 1950;1:1153-4.
- 2) Okumura A, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Iwatani S, Sato Y, Morioka I. 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: 257-250.
- 4) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics*. 1999;103:1224-1227
- 5) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*. 2000;106:E59.
- 6) Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, Mori A, Sato H, Tukey RH, Takeuchi Y. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr*. 2014;165:36-41.
- 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) Hongjuan Li, Piqiang Zhang. 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, In press

# 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

- 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<sup>1, 2)</sup>。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、そのおもな原因である。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<sup>1)</sup>。わ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異常 (bilirubin-induced neurological dysfunction: BIND) という概念も提唱されており、中枢聴覚処理障害、感覚運動統合障害、筋緊張低下、運動失調、不器用などを含むより軽症な神経学的障害もビリルビンの神経毒性との関連がある可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。

これらの事情を鑑みて、早産児 BE 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 を参照していただきたい。

BE の診断を支持する検査としては、頭部 MRI と ABR があげられる。頭部 MRI では、T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号が重要である。頭部 MRI は適切な時期 (修正 6 か月～1 歳半) に撮像することが重要である。従来の研究から両側淡蒼球病変は修正 6 か月から 1 歳半までは

表 1 早産児ビリルビン脳症(核黄疽)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

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<sup>4)</sup>. 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, 無反応や著しい低振幅などの著しい異常が高頻度である<sup>4)</sup>. 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<sup>4)</sup>. 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あげられる. とくに, 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限局し, 被殻や視床に病変を認めることはない. その他, 様々な脳形成異常や進行性疾患の除外も重要である.

#### 文献

- 1) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, et al. The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: definitions, diagnosis and treatment of the kernicterus spectrum disorders (KSDs). Curr Pediatr Rev 2017; 13: 199–209.
- 2) Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus. Diagnostics 2019; 9: 24.

- 3) Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 6–13.
- 4) Okumura A, 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(核黄疽)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。

## 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

- 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、無反応や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<sup>1~4)</sup>。

頭部 MRI では、T2 強調像における両側淡蒼球の異常高信号が特徴的である。これまでの研究から、淡蒼球の病変は修正 6 か月～1 歳半の間は高率に認められる<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。したがって、早産児 BE の診断のための頭部 MRI は、生後 6 か月～1 歳半の間に撮像することが推奨される。早産児 BE 症例の頭部 MRI 所見の詳細については **CQ3-3** を参照していただきたい。

ABR では無反応・著明な低振幅・波形分離不良などの異常を認める<sup>5)</sup>。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<sup>1)</sup>。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 (otoacoustic emission: 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.





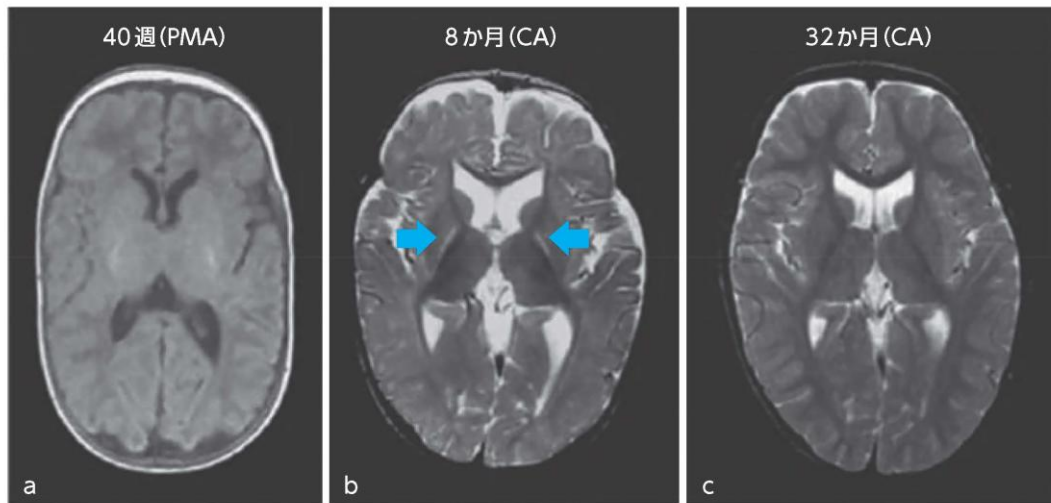
### CQ3-3 早産児ビリルビン脳症の頭部 MRI 所見はどのようなものか

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

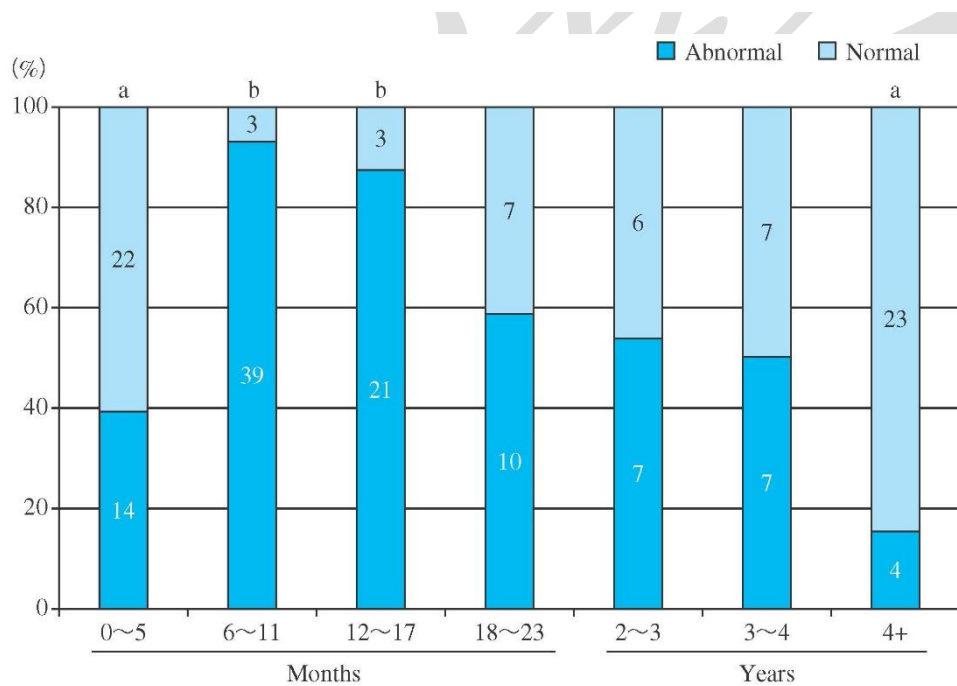
核黄疸の病理学的な研究では、剖検脳におけるビリルビンの沈着は淡蒼球・視床下核・海馬の CA2 および CA3 領域に顕著であることが明らかになっている<sup>1)</sup>。正期産児のビリルビン脳症(BE)では、慢性期に淡蒼球・視床下核、海馬、大脳白質に T2 強調像における異常高信号と萎縮を認める<sup>2,3)</sup>。これらの所見は早産児 BE にも共通する。

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<sup>4~6)</sup>。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)。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)<sup>7)</sup>。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(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<sup>8)</sup>。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。



**図1** 早産児ビリルビン脳症(核黄疸)の頭部MRI所見の経時的変化  
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(核黄疸)患児の修正月齢・年齢と頭部MRI所見(文献7より)  
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。



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)<sup>9~13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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画像では、歯状核—視床—皮質伝導路に合致する拡散低下を認めたと報告している<sup>9)</sup>。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)<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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。

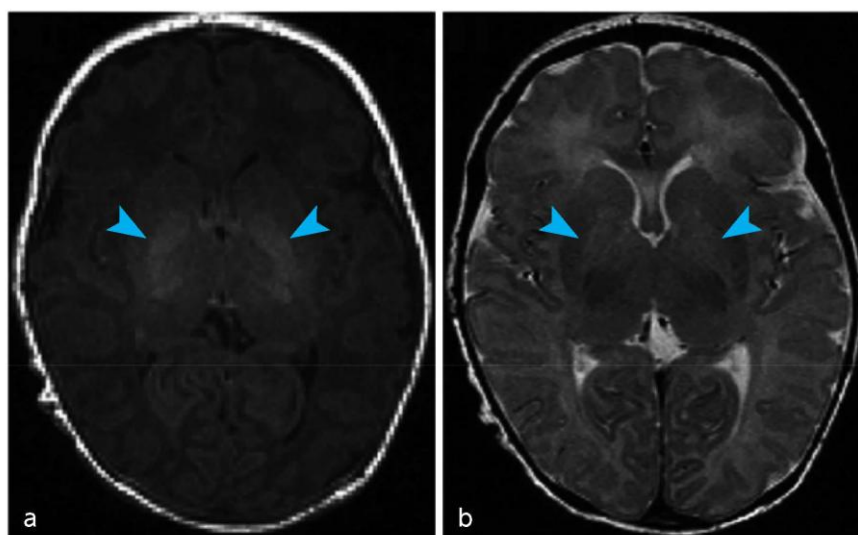


図 3 正期産児のビリルビン脳症の急性期の頭部 MRI 所見  
T1 強調像(a)および T2 強調像(b)で両側淡蒼球に異常高信号を認める。  
(文献 9 より)

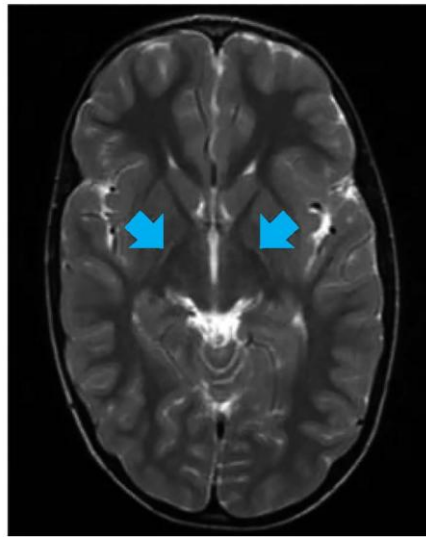


図4 年長児の早産児ビリルビン脳症の頭部MRI所見

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

- 1) Hayashi M, Satoh J, Sakamoto K, et al. Clinical and neuropathological findings in severe athetoid cerebral palsy: a comparative study of globus pallidus and thalamo-putaminal groups. *Brain Dev* 1991; 13: 47-51.
- 2) Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. *Am J Neuroradiol* 1995; 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* 2019; Oct 4: 1-7. doi: 10.1159/000502777.
- 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 Jul; 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 <sup>1</sup>H-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. *Am J Neuroradiol*. 2023; 44: 1090–1095.

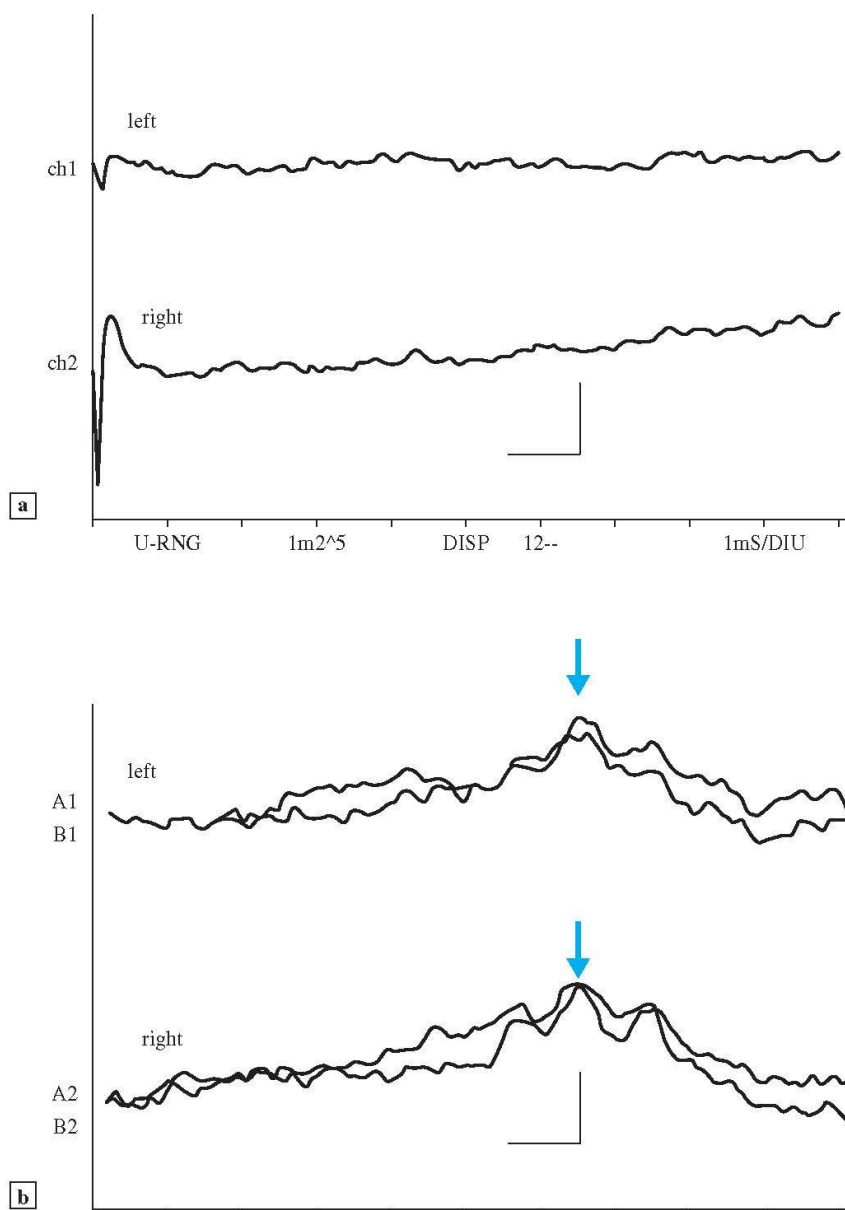
### CQ3-4 早産児ビリルビン脳症の聴性脳幹反応(ABR)所見は どのようなものか

- 聴性脳幹反応(ABR)では無反応や波形分離不良などの異常を呈する。
- ABR で高度の異常を呈しても、日常生活では明らかに聴力が保たれていることが多い。
- 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 による感音性難聴(sensorineural hearing loss)が特徴であることが知られている<sup>1~3)</sup>。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<sup>4, 5)</sup>。したがって、内耳機能を評価する耳音響放射(otoacoustic emission: OAE)では異常を検出できないが、蝸牛神経を含めた聴覚伝導路を評価する聴性脳幹反応(ABR)では異常所見を認める。ABR はクリック音に対する反応を微弱な遠隔電場電位(far field potentials)として検知し、それを一般に 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<sup>6)</sup>。

早産児 BE では、無反応や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)<sup>7, 8)</sup>。Kitai らは早産児 BE と診断された 93 例中 51 例(64%)に ABR 異常を認めたと述べている<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>11)</sup>。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良いであろう。



**図 1** 早産児ビリルビン脳症(核黄疸)の ABR 所見  
a: 有意な波形を認めない(無反応).  
b: ころうじて V 波が同定できる程度(波形分離不良).  
(文献 7 より)

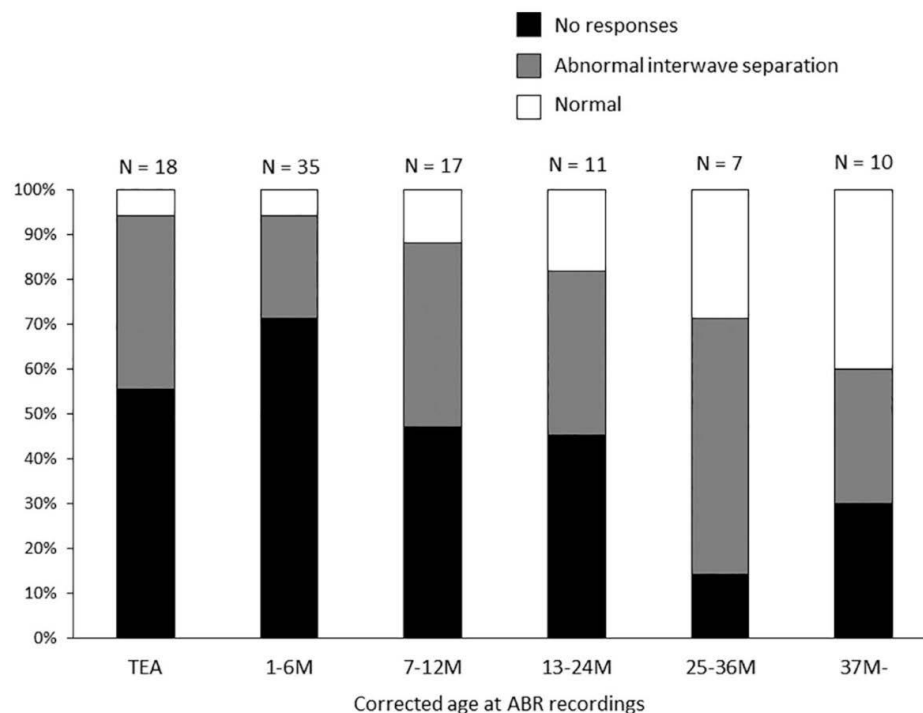


図2 早産児ビリルビン脳症症例の ABR 記録月齢と異常所見

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)

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 でなかった<sup>11)</sup>。両側 Pass だった 5 例中 4 例での中に 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 も念頭に置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, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1196; 191: 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* 2019 Oct 4; 1–7. doi: 10.1159/000502777
- 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.

# 新生児期の黄疸管理



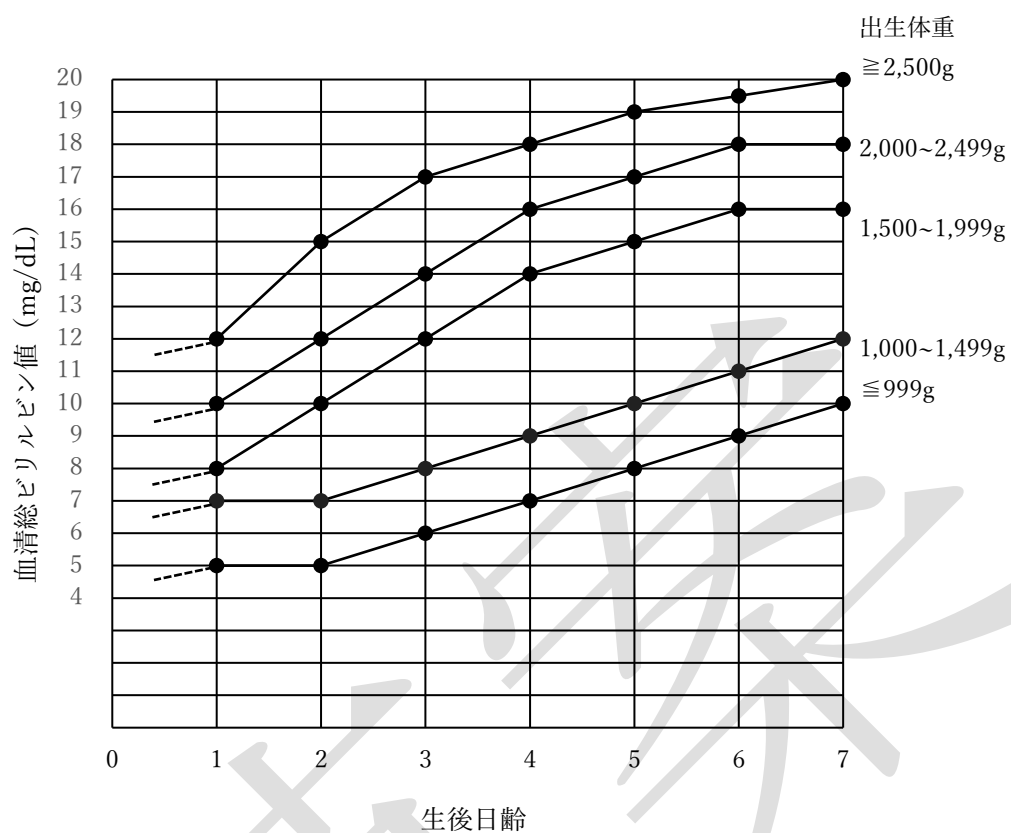
## CQ4-1 早産児ビリルビン脳症を予防するために適切な黄疸管理法はどのようなものか？

- 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」・「神戸大学(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、三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が顕在化した経緯を踏まえると、その予防には「森岡の基準」が適していると考えられる。

### 1. 治療適応基準の歴史

わが国では 1955 年頃にビリルビン脳症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)<sup>1)</sup>。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<sup>®</sup>, 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「神戸大学(中村)の基準」が確立された(表 1)<sup>2)</sup>。この「神戸大学(中村)の基準」は、TB 値と UB 値を組み合わせる交換輸血基準を明示した点が特徴である。以降、国内では主にこの二つの基準が黄疸管理に用いられ、正期産児ビリルビン脳症の減少に大きく貢献した。



**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時に光線療法を開始する

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時に光線療法を考慮する

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 神戸大学(中村)の基準

出生体重	TB, mg/dL						UB, µg/dL
	<24 時間	<48 時間	<72 時間	<96 時間	<120 時間	≥120 時間	生後時間に関わらず
< 1,000 g	5/8	6/10	6/12	8/12	8/15	10/15	0.3/0.8
< 1,500 g	6/10	8/12	8/15	10/15	10/18	12/18	
< 2,500 g	8/10	10/15	12/18	15/20	15/20	15/20	0.6/1.0
≥ 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)

## 2. 早産児ビリルビン脳症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, 早産児ビリルビン脳症が顕在化してきた<sup>3,4)</sup>. Okumura らは早産児ビリルビン脳症 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<sup>3)</sup>. 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<sup>4)</sup>. これらの知見から, 早産児では生後 1 から 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 値でもビリルビン脳症が発症することが知られている<sup>4~8)</sup>. 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<sup>9)</sup>, 在胎週数が小さいほどアルブミン濃度は低く<sup>10)</sup>, さらにアルブミンのビリルビン結合能も低いこと<sup>11)</sup>が挙げられる. 実際に, 超早産児では生後 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<sup>12)</sup>. 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<sup>9)12)</sup>. したがって, 早産児ビリルビン脳症の予防には, 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<sup>13)</sup>. 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<sup>14~16)</sup>. 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.

「神戸大学(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「森岡の基準」が提唱された(表 2)<sup>17)</sup>。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. 早産児ビリルビン脳症の予防を目的とした「森岡の基準」の課題

2019 年に本邦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「森岡の基準」を使用しており<sup>18)</sup>、早産児ビリルビン脳症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、「神戸大学(中村)の基準」で管理した 128 例と比較して、「森岡の基準」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 や聴性脳幹反応で診断される早産児ビリルビン脳症は認められなかったと報告している<sup>19)</sup>。また、Imaizumi らも在胎 30 週未満 117 例を「森岡の基準」で管理し、同様に早産児ビリルビン脳症の発生はなかったとしている<sup>20)</sup>。ただし、早産児ビリルビン脳症の推定発生頻度 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<sup>18)</sup>。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ビリルビン脳症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、早産児ビリルビン脳症の克服に向けて不可欠である。

表 2.神戸大学(森岡)の治療基準

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	≥120 時間	
22-25 週	5/6/8	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	8/10/13	0.4/0.6/0.8
26-27 週	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	10/12/15	0.4/0.6/0.8
28-29 週	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	12/14/18	0.5/0.7/0.9
30-31 週	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	13/16/20	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32-34 週	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	15/19/22	16/19/22	0.7/0.9/1.2
35 週以降	10/11/12	12/16/18	14/18/20	16/20/22	17/22/25	18/22/25	0.8/1.0/1.5

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 モード光線療法 (Low PT) / High モード光線療法 (High PT) / 交換輸血 (ET) の適応基準値である.
- 3) 溶血性疾患の場合は, 症例の重症度に合わせてグロブリン投与なども含めて治療を行う.
- 4) Low モード光線療法は, 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 モード光線療法を開始し, 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 モード光線療法開始後 4-8 時間で血清 TB 値, UB 値の再検査を行う.
- 6) TB 値が 5mg/dL 以上で, 直接ビリルビン値がその 10%を超えているときには, 直接ビリルビンが原因で見かけ上の UB 高値を示すことから慎重に評価する(UB アナライザー, アローズ, 大阪を使用の場合).
- 7) 血清 TB 値, UB 値のいずれかが ET 基準値を超えているとき:
  - a) High モード光線療法を開始し, 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 基準以上であれば交換輸血を実施. ただし High モード光線療法開始後からの低下率を計算し, 12 時間で ET 基準を下回る予測であれば ET を差し控えもよいが, 基準値を下回るまで適宜再評価する.
    - 血清 TB 値, UB 値共に ET 基準値未満に下がっていれば High モード光線療法を続行する.
    - 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 30cm の距離で行い, Low モード光線療法ではアトムフォトセラピーアナライザ II (アトムメディカル, 東京) で約 10~15 µW/cm<sup>2</sup>/nm, High モード光線療法では約 30 µW/cm<sup>2</sup>/nm であることを確認する.
- 9) 光線療法中に, 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)

## 文献

- 1) 井村総一. 新生児黄疸の治療 光線療法に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 birth weight 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. *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: 223-30.
- 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 Jan-Dec;65(1)
- 19) Matsui S, Iwatani S, Nakamura H, et al. Revised treatment criteria for safe reduction of phototherapy for hyperbilirubinemia. *Pediatr Int*. 2025 Jan-Dec;67(1)
- 20) Imaizumi T, Nagano N, Sato Y, et al. Preterm infants managed for hyperbilirubinemia according to the Morioka's criteria. *Pediatr Int* 2025, in press.

## clinical question

### CQ4-2 新生児黄疸の管理のための検査にはどのようなものがあるか

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

血中のビリルビンは、大きく分けて、抱合型(直接)ビリルビン(Direct bilirubin, 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で存在する。これをアンバウンドビリルビン(unbound bilirubin, UB)という<sup>1)</sup>。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(Total bilirubin, 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<sup>2)</sup>。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。

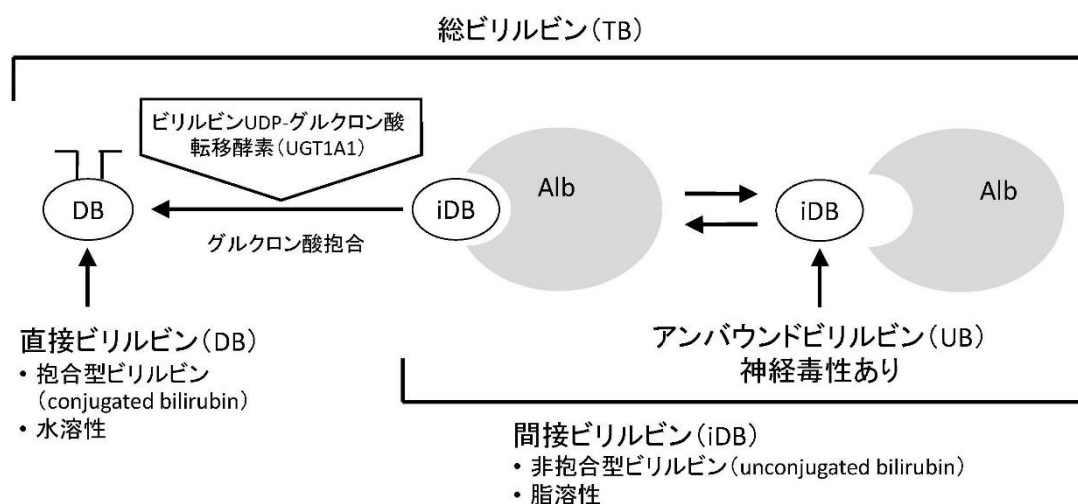


図 1 血液中に存在する主なビリルビン(ビリルビンの分類)

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)



## 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、中央検査で測定の TB 値と高い相関を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。

## 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>(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<sup>6,7)</sup>、その中に高 UB 血症が含まれているという特徴がある<sup>7)</sup>。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、早産児にあつては、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<sup>8)</sup>(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<sup>9)</sup>。現時点の我が国においては、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、出来る限り UB や DB、アルブミンを測定して判断することが望ましい。



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。

### 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<sup>10,11)</sup>、UB が高値の時は相関関係が悪くなる<sup>11)</sup>。まとめると、B/A 比は、総ビリルビン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<sup>12)</sup>。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, 黒川大輔ら: インタクトサバイバル時代の早産児の黄疸管理・治療とアンバウンドビリルビン. 日本小児科学会雑誌 2017; 121 (9): 1491-9.
- 2) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al: Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birth weight infants. Acta Paediatr Jpn 1992; 54: 642-7.
- 3) Nambara T, Katayama Y, Enomoto M, et al: Reliability of total bilirubin measurements in whole blood from preterm neonates using a blood gas analyzer. Clin Lab 2016; 62: 2285-9.
- 4) Lamola AA, Bhutani VK, Du L, et al: Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. Pediatr Res. 2015; 77: 334-9.
- 5) Morioka I, Iwatani S, Koda T, et al: Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Fetal Neonatal Med. 2015; 20: 31-6.
- 6) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al: Kernicterus in preterm infants. Pediatrics. 2009; 123: e1052-8.

- 7) Morioka I, Nakamura H, Koda T, et al. Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit. *Brain Dev.* 2015; 37: 753–7.
- 8) 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(18):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: 660–4
- 10) Sato Y, Morioka I, Miwa A, et al. Is the bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentrations? *Pediatr Int* 2012; 54 (1): 81–85
- 11) 田中伸久, 上田 正徳: 当院新生児におけるアンバウンドビリルビン値および総ビリルビン/アルブミン比の検討, *医学検査*, 2018;67:164–9
- 12) Iwatani S, Hagimoto S, Kobayashi T, et al. Bilirubin–albumin molar ratio for screening high unbound bilirubin levels across gestational ages.. *Pediatr Res.* 投稿中.

### CQ4-3 新生児黄疸のモニタリングにはどのような方法があるか

- 早産児は目視や臨床症状での黄疸の重症度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 入院中は長期間に渡り黄疸のモニタリングを行う

新生児黄疸のモニタリングには、採血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<sup>1,2)</sup>。その1つに経皮ビリルビン(TcB)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)<sup>3)</sup>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TcB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<sup>4)</sup>。また、早産児にJM-105を用いた場合、測定部位によりTcBの正確性が異なり、胸部あるいは背部での測定ではTcB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、TcBが8 mg/dL以上の場合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<sup>5)</sup>。経皮黄疸計の特性を理解した上で、TcB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、TcB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<sup>6)</sup>。そのため早産児では生後2週以降も、NICUを退院するまでビリルビンのモニタリングをすることが望ましい。また、著しい高TB血症を呈さない例が存在するため、アルブミンやアンバウンドビリルビンも測定することが望まれる(詳細はQ4-2, Q4-4を参照)<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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。

生後1～2週:2～3日毎の血中ビリルビン測定の測定が望ましい。

生後2週～退院まで: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<sup>8)</sup>。

## 文献

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

#### 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

- 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。実際に、Nagano らは UB/血清総ビリルビン(TSB)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<sup>5)</sup>。

## 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置くべきである<sup>6, 7)</sup>。胆道閉鎖症や重篤な肝障害などで DB が総ビリルビン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<sup>8)</sup>。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<sup>9, 10)</sup>。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<sup>11)</sup>、侵襲によりタンパク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、「DB 値、もしくは DB/TB 比として、どの程度を超えると UB アナライザで算出される UB 値が不正確となるのか」、「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際、それが治療すべき黄疸なのか否かを判断するための UB 値の推定方法」に関するエビデンスを創出し、さらには明確化して周知することが重要と考えられる。くわえて、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乖離(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<sup>12, 13)</sup>(表 1, 2 参照)。主な薬剤とその影響は以下の通りである。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。Funato らの研究では、28 種類の新生児用薬剤を評価し、近年あまり使用されていないが、メフェ

ナム酸が最も高い Displacer 作用を示したと報告している。一方、セファゾリンやインドメタシンは治療濃度では比較的安全とされている<sup>13)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20, 21, 22, 23)</sup>、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 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、臨床現場におけるビリルビン脳症の予防の一助となると考えられる。

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	モキシラクトム	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 参照一部改変)



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	in vitro	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	in vitro・ in vivo	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	in vitro	競合的置換	高濃度で UB 増加	文献 15
フロセミド	in vitro・ 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	in vitro・臨 床	遊離脂肪酸(FFA)に よる間接的置換	FFA/Alb 比が 6 超でリ スク上昇も影響少	文献 19, 20, 21, 22

#### 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<sup>®</sup>)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<sup>24)</sup>。B/A 比は、総ビリルビン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<sup>25)</sup>。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(7):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;64(1):e15185.
- 3) Sugino M, Okada H, Kusaka T, et al. Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen in vitro. Ann Clin Biochem. 2015;52(4):476-480.
- 4) Iwatani S, Tamaki S, Hagimoto S, et al. Acetaminophen administration leads to unexpected high unbound bilirubin levels. Pediatr Int. 2022;64(1):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.* 投稿中.
  - 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(18):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(1):e70026.
  - 9) 江頭智子, 富野広通, 萩原俊, 他. 在胎週数を考慮した極低出生体重児における高直接ビリルビン血症の発症要因の検討. *日周産期新生児医学会誌.* 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・新生児医学会誌.* 2025;61(2):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(10):1571–1575.
  - 13) Funato M, Lee Y, Onishi S, et al. Influence of drugs on albumin and bilirubin interaction. *Acta Paediatr Jpn.* 1989;31(1):35–44.
  - 14) Shankaran S, Pantoja A, Poland RL. Indomethacin and bilirubin–albumin binding. *Dev Pharmacol Ther.* 1982;4(3–4):124–131.
  - 15) Soligard HT, Nilsen OG, Bratlid D. Displacement of bilirubin from albumin by ibuprofen in vitro. *Pediatr Res.* 2010;67(6):614–618.
  - 16) Shankaran S, Poland RL. The displacement of bilirubin from albumin by furosemide. *J Pediatr.* 1977;90(4):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(1):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, Shafir E. Displacement of albumin–bound bilirubin by free fatty acids: Implications for neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Chim Acta.* 1970;29(2):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(1):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(1):81–85.
- 25) Iwatani S, Hagimoto S, Kobayashi T, et al. Bilirubin–albumin molar ratio for screening high as an index of unbound bilirubin levels in preterm newborns across gestational ages. *Pediatr Res.* 投稿中.

## CQ4-5 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で構造を変化させ、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おも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、光立体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<sup>1)</sup>。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なのは、①照射面積、②光源からの距離、③放射照度である。強力なスポット光を用いても、その照射面積が狭く体表の一部しか照射できなければ、効果は減弱する。また、光エネルギーは光源からの距離の2乗に反比例するため、強力なLED光源でも遠い距離から照射するとその効果は著しく低下する。逆に光療法の効果を弱めたい場合(例:ブロンズベビー症候群の高リスク児など)には、距離を離して光療法を行うことができる。その際に注意すべきなのは放射照度である。以前は蛍光管のような寿命の短い光源の光エネルギー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<sup>2, 3)</sup>。主に早産児を対象する基準として、日本では新しい「神戸大学(森岡)の基準」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<sup>4)</sup>。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、アメリカ小児科学会のガイドラインにもあるように、治療の判断には、たとえ抱合型(直接)ビリルビンが優位であっても TB 値を用いる<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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、光立体兼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当たりの生成効率が最も高かった<sup>7)</sup>。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、オムツを着用することが推奨されるが、エビデンスはない<sup>8)</sup>。また、光療法の有害反応の一つであるブロンズベビー症候群にも注意が必要である。ブロンズベビー症候群は、光療法により生成されたサイクロビリルビンが排泄されずに重合し、特有のブロンズ色を呈することで発症すると考えられている<sup>9)</sup>。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、またその後に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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

#### d. 光療法の中止

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

## 4 早産児に対する光療法の考え方

光療法は TB 値が基準を上回ったからとりあえず照射する、というものではない。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<sup>6)</sup>。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立体兼構造異性体である(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)<sup>12)</sup>。水溶性となった光異性体はおもに胆汁中へ排泄され、そのうちヒト新生児血液中に最も多く存在する光立体異性体である(ZE)-ビリルビンは(ZZ)-ビリルビンに復帰し、腸肝循環をすると考えられている。また、光立体兼構造異性体であるサイクロビリルビンは胆汁および尿中に排泄され、これらの異性体は重合し黒色物質となり腸肝循環することなく体外へ排泄される。ヒト新生児高ビリルビン血症に対する光療法におけるビリルビン代謝は、①胆汁・尿中排泄はサイクロビリルビンが優位であること、②(ZE)-ビリルビンは(ZZ)-ビリルビンへ復帰し腸管循環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<sup>2)</sup>。

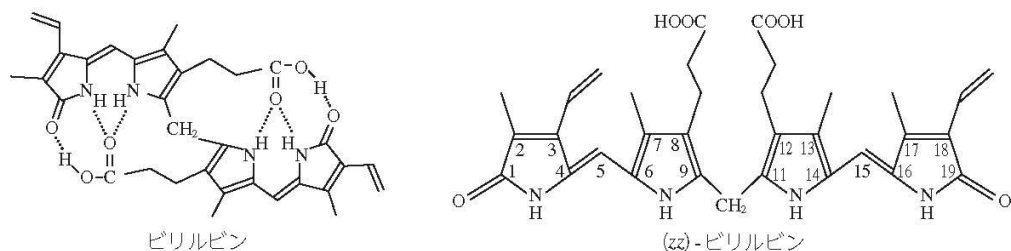


図1 (ZZ)-ビリルビンⅩαの構造式

左：分子内水素結合を加味した構造式 右：平面構造式

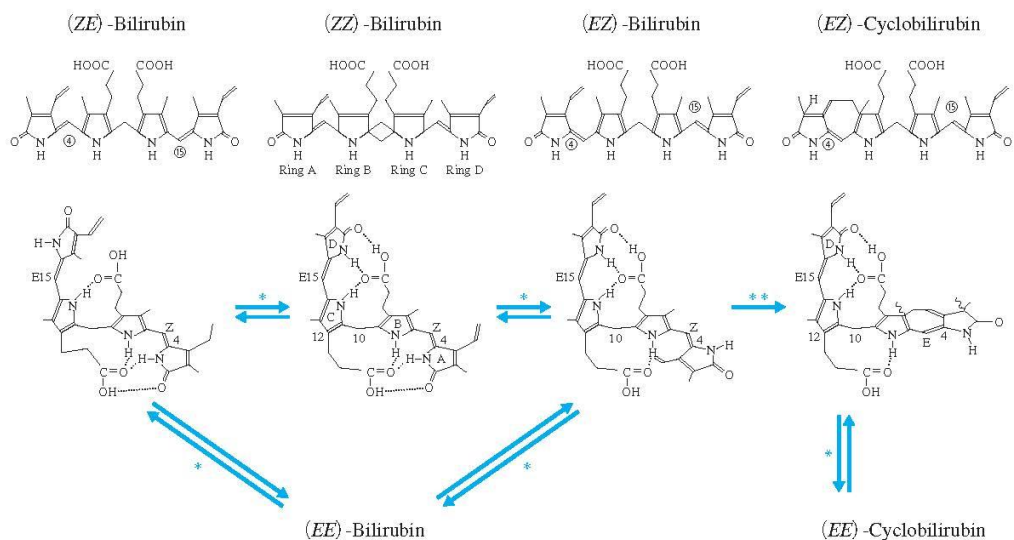


図2 ビリルビンの光立体異性体と光構造異性体(文献12より一部改変)

\*光立体異性化反応

\*\*光構造異性化反応

## 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, 井村総一, 木内巻男ら. 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. 神戸大学医学部小児科編. 高ビリルビン血症の管理. 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 and Committee of Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. 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 $\alpha$ . Biochem J 1984; 218: 667–676.



**CQ4-6 光療法で効果が不十分な時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。
- 同種免疫性溶血性貧血では、交換輸血に伴う合併症リスクを回避するため、または交換輸血の実施が困難な場合に免疫グロブリン投与を検討する。
- 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なか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学異性体は尿及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、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<sup>1)</sup>、ビリルビン値をより低下させるとい研究報告は複数ある<sup>2~4)</sup>。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<sup>5, 6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。しかし、同種免疫性溶血性貧血は抗 D 抗体以外によって引き起こされることもあり新生児治療の必要性を包括的に予防することはできない<sup>10)</sup>。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<sup>11, 12)</sup>。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<sup>13)</sup>。2022 年に出版された米国小児科学会からのガイドラインにおいても、IVIg 投与は、免疫性溶血性疾患(すなわち直接クームス試験陽性)を有する児で、



光療法により総ビリルビンが低下しない場合に限って検討され得るとされている<sup>14)</sup>。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<sup>12)</sup>。

本邦における投与量の明確な基準はないが米國小児科学会のガイドラインによれば 0.5～1.0g/kg を2時間以上かけて投与し、必要に応じて12時間毎の投与が推奨される<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。

低アルブミン血症は早産児ビリルビン脳症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<sup>17)</sup>、ヒトにおける有効性を支持する十分な臨床エビデンスはなく、標準治療として推奨されるものではない。

## 文献

- 1) Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2017(8).
- 2) Aradhana, Panda SK, Jena P, Nayak MK, Biswal S, Sahoo M, et al. Intravenous fluid supplementation in management of severe unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates—a randomized controlled trial. European Journal of Pediatrics. 2025;184(6).
- 3) Al-Wassia H, Garrada S. Intravenous Fluid Supplementation for Preterm Infants With Hyperbilirubinemia: A Retrospective Cohort Study. Adv Neonatal Care. 2022;22(4):E126–e30.
- 4) Goyal P, Mehta A, Kaur J, Jain S, Guglani V, Chawla D. Fluid supplementation in management of neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. The journal of maternal–fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2018;31(20):2678–84.
- 5) Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. Pediatrics. 1985;75(2 Pt 2):417–21.
- 6) Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. Neonatology. 2013;103(2):141–7.
- 7) Zwiers C, Scheffer–Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD003313.
- 8) Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Rev. 2000;14(1):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(2):315–25.
- 10) van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to

- red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988–1999. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(8):731–7.
- 11) Zwiers C, Scheffer–Rath ME, Lopriore E, De Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018(3).
- 12) 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(3).
- 13) Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, Zhou XY, Cheng R, Hu YH. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis – a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(18):3902–10.
- 14) Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2022;150(3).
- 15) Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion.* 1986;26(5):410–2.
- 16) Magny JF, Bremard–Oury C, Brault D, Menguy C, Voyer M, Landais P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics.* 1991;88(3):437–43.
- 17) Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB, Jasprova J, Vitek L, Verkade HJ, et al. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep.* 2015;5:16203.

## CQ4-7 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)。
- 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考慮する必要があるかもしれない。[弱い推奨]
- 早産児の栄養としては母乳栄養を優先する。[推奨]
- 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。[弱い推奨]
- ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型, *UGT1A1\*6* (p.G71R)は母乳性黄疸の原因である。
- 早産児においても *UGT1A1\*6* は遷延性黄疸の原因となる。

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<sup>1, 2, 3)</sup>。母乳性黄疸児では時に血清ビリルビン値が 30mg/dL に達することもあり<sup>4, 5)</sup>、そのような症例では脳血流関門の完成した新生児でもビリルビン脳症の危険性がある<sup>6)</sup>。

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<sup>7, 8)</sup>。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<sup>9)</sup>。出生時は TLR が刺激されていないためその下流の IKK 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<sup>10)</sup>。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。

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(HMOs)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 TLR 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<sup>11)</sup>。

早産児の母乳栄養と人工乳の有用性を検討した比較対照試験はないが、これまでの研究結果

では、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<sup>12)</sup>。

母乳栄養にこだわりすぎて母乳不足が起きる場合には、カロリー不足や脱水に起因する血液濃縮で高ビリルビン血症の増強が見られるため注意が必要である<sup>13)</sup>。UGT1A1 によるビリルビンの抱合には UDP-グルクロン酸が必要で、UDP-グルクロン酸はグルコースより作られるため、飢餓やエネルギー不足の場合には高ビリルビン血症が増強する<sup>14)</sup>。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。

母乳性黄疸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* の遺伝子頻度は 0.16 と高いが<sup>15)</sup>、これ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ある。東アジアには新生児早期の高ビリルビン血症が白人の 2 倍、黒人の 4 倍多いことが知られている<sup>16)</sup> *UGT1A1\*6* が存在することが東アジアに新生児高ビリルビン血症が多いことの原因である<sup>15,17)</sup>。

また、*UGT1A1\*6* は正期産児の母乳性黄疸の原因でもある。*UGT1A1\*6* をホモ接合性を持つ新生児が母乳栄養を受けると血清ビリルビンが 30mg/dL 前後にまで達することがあるため<sup>4, 5)</sup>。このような児では母乳の一時中止や光療法による黄疸管理が必要になる。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<sup>18, 19)</sup>。

日本人においては遺伝的な背景として *UGT1A1\*6* が重要であるが、台湾以南の東南アジアを含む地域においては glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠損症による溶血性黄疸も新生児期の重症黄疸に関わる<sup>17)</sup>。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。

早産児における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<sup>20)</sup>。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、現時点ではエビデンスとして発表されているものはない。

## 文献

- 1) Arias IM, Gartner LM, Seifter S. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast-feeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1963;42:913
- 2) Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics.* 1963;32:995-1001.
- 3) Fujiwara R, Chen S, Karin M, and Tukey RH. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF-κB leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 2012;142:109-118.e2.
- 4) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics.* 2000

Nov;106(5):E59.

- 5) Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, Mori A, Sato H, Tukey RH, Takeuchi Y. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr*. 2014;165:36–41.e1.
- 6) Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics*. 1995;96:730–733
- 7) Onishi S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronosyltransferase activity toward bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J*. 1979;184: 705–707
- 8) Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J*. 1981 ;196 :257–60.
- 9) Chen S, Tukey RH. Humanized *UGT1* Mice, Regulation of *UGT1A1*, and the Role of the Intestinal Tract in Neonatal Hyperbilirubinemia and Breast Milk-Induced Jaundice. *Drug Metab Dispos*. 2018;46:1745–1755.
- 10) Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev* 2015;91: 619–622.
- 11) He Y, Lawlor NT, and Newburg DS. Human milk components modulate toll-like receptormediated inflammation. *Adv Nutr* 2016;7:102–111.
- 12) Brown JVE, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 12;8:CD002972. doi: 10.1002/14651858.CD002972.pub3.
- 13) Tarcan A, Tiker F, Vatandaş NS, Haberal A, Gürakan B. Weight loss and hypernatremia in breast-fed babies: frequency in neonates with non-hemolytic jaundice. *J Paediatr Child Health*. 2005;41:484–7.
- 14) Ishihara T, Gabazza EC, Adachi Y, Sato H, Maruo Y. Genetic basis of fasting hyperbilirubinemia. *Gastroenterology*. 1999;116:1272
- 15) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics*. 1999;103:1224–1227
- 16) Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child*. 1990 ;144 :364–8.
- 17) Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*. 2004 ;56:682–9.
- 18) Maruo Y, Verma IC, Matsui K, Takahashi H, Mimura Y, Ota Y, Mori A, Saxena R, Sato H, Takeuchi Y. Conformational change of UGT1A1 by a novel missense mutation (p.L131P) causing Crigler-Najjar syndrome type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:308–11.
- 19) Maruo Y, Ozgenc F, Mimura Y, Ota Y, Matsui K, Takahashi H, Mori A, Taga T, Takano T, Sato H, Takeuchi Y. Compound heterozygote of a novel missense mutation (p.K402T) and a double missense mutation (p.[G71R;Y486D]) in type II Crigler-Najjar syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:362–5.
- 20) Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin Uridine Diphosphate-glucuronosyltransferase Polymorphism as a Risk Factor for Prolonged Hyperbilirubinemia in Japanese Preterm Infants. *J Pediatr* 2017; 190: 159–162.

# 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

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

### 1. リハビリテーション

早産児ビリルビン脳症による運動障害の特徴の一つは、筋緊張が部位によって異なることである。過緊張には必ず対になる低緊張の部位があり、薬物療法で緊張を緩めるだけでは望ましい姿勢コントロールが発達しない。そのため、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<sup>1)</sup>。

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進を行い、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

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<sup>2)</sup>。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。我が国で早産ビリルビン脳症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<sup>1)</sup>。

### 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<sup>2)</sup>、髄腔内バクロフェン持続注入(ITB)や脳深部刺激(DBS)と比較して侵襲が少なく、施行可能な施設も多いため、現実的には試みられることが多い治療法である<sup>1)</sup>。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行う必要がある<sup>3)</sup>。

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、ビリルビン脳症は 4 名(12%)のみであった<sup>4)</sup>。しかし、早産児ビリルビン脳症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(CQ 2-3)、より有効である可能性は高い。本邦の早産児ビリルビン脳症 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<sup>1)</sup>、全国調査における 126 例中には 33 例(22%)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。早産児ビリルビン脳症に対する ITB 療法の治療目標は、運動機能向上というよりは、臥位や坐位姿勢への適応向上、介助量軽減、睡眠や栄養状態の改善、痛みの軽減などによる生活の質改善であり、加えて二次的合併症の進行予防が挙げられる。各症例の機能レベルに応じた現実的な目標設定が不可欠である。

アテトーゼ型脳性麻痺に対する DBS の有効性に関する論文は散見されるが、小児に対する報告は少ない。特発性ジストニアに比べて二次性ジストニアへの有効性は低く、DBS の刺激部位となる淡蒼球がビリルビン脳症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<sup>5)</sup>。背景病態も考慮したアテトーゼ型脳性麻痺に対する有効性の検討が必要である。

早産児ビリルビン脳症によるアテトーゼ型脳性麻痺の多くは過緊張或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<sup>2)</sup>。また、精神的ストレスや環境の変化によって筋緊張が大きく増悪または改善することもしばしば経験するため、医療的介入だけでなく、家庭でがんばりすぎていないか、学校での支援は適切か、など日常生活に目を向けることや精神面への介入を考慮することも重要である。

#### 文献

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

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

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

### 1. 消化器合併症

#### a. 誤嚥, 摂食障害

早産児ビリルビン脳症(核黄疸)における誤嚥は、過緊張による頸部、顎のアライメント不良、および重症例では口腔や咽頭喉頭周囲筋のジスキネジアが原因となる<sup>1)</sup>。そのため、第一の治療は後頸部の過緊張を緩めるようなリハビリテーションと姿勢設定である。薬物療法も要することが多いが、後頸部の過緊張は体幹・頸部前面筋群の低緊張と対を成しており、全身的な緊張を緩める経口薬物療法だけでは十分な効果が得られず、しばしば薬剤の過量投与に陥り、かえって口腔咽頭機能を低下させる結果となる<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

#### b. 胃食道逆流症(GER)

長時間の臥位姿勢・過緊張・便秘による胃の軸捻と GER に対しては、まず坐位・立位時間の確保と緊張の軽減が必要である。乳児期後期から抱っこ以外の坐位がとれるような姿勢を設定し、可能ならば立位台を用いた立位時間をとるようにする。経管(胃瘻)栄養の導入後は速やかにトロミの付加や半固形物の注入を指導して逆流を予防することが重要である。薬物療法としては、バクロフェンを代表とする筋弛緩作用がある薬剤、酸化マグネシウム等の緩下剤、胃排泄促進剤、腸蠕動促進剤が GER の軽減に有効である。逆流性食道炎の予防のために胃酸分泌抑制剤も使

用される。食道裂孔ヘルニアを伴う重症例は胃噴門形成術などの外科的治療の適応となる。誤嚥に GER を伴う場合は重度の誤嚥性肺炎をきたす危険性が高いため、早期の積極的な介入が必要である<sup>4)</sup>。

## 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<sup>4,5)</sup>。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療法(NPPV)の適応となる。

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

## 4. 整形外科的合併症

### a. 股関節脱臼・亜脱臼

股関節脱臼の予防には、乳児期から家族に対して日常的に股関節外転姿勢をとるように指導する。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年の間隔で股関節レントゲン検査を行い、亜脱臼の早期発見を心がける<sup>6)</sup>。

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垂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<sup>7)</sup>。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。早産児ビリルビン脳症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 年の間隔でレントゲン検査を行い、側弯の有無と程度を評価する。体幹装具は姿勢の安定を助け、日常生活の介助量を減らすことができるが、側弯の進行を予防することはできない。10 歳未満で 30 度、15 歳未満で 40 度を超える側弯は成人期以降も進行するため、適切な時期に椎体固定術を要する<sup>8)</sup>。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<sup>9,10)</sup>。

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

#### b. 突然死

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

#### 文献

- 1) Seo HG, Yi YG, Choi YA, Leigh JH, Yi Y, Kim K, Bang MS. Oropharyngeal Dysphagia in Adults With Dyskinetic Cerebral Palsy and Cervical Dystonia: A Preliminary Study. Arch Phys Med Rehabil. 2019 100(3):495–500.
- 2) Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Ujihara I, Tsuji K, Magara J, Canning BJ, Inoue M. Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anaesthetized rats. Am J Physiol

Gastrointest Liver Physiol. 2017 312(5):G498–G507.

- 3) 椎名英貴. 脳性麻痺による摂食・嚥下障害の治療的介入: 脳血管障害との比較. コミュニケーション障害学 2007 24:138–145
- 4) Fernando T, Goldman RD. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with cerebral palsy. *Can Fam Physician*. 2019 65(11):796–798.
- 5) Reyes FI, Salemi JL, Dongarwar D, Magazine CB, Salihu HM. Prevalence, trends, and correlates of malnutrition among hospitalized children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 61(12):1432–1438.
- 6) Shrader MW, Wimberly L, Thompson R. Hip Surveillance in Children with Cerebral Palsy. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2019 27(20):760–768.
- 7) Shaw KA, Hire MJ, Cearley MD. Salvage treatment options for painful hip dislocations in nonambulatory cerebral palsy patients. *J Am Acad Orthopaed Surg* in press.
- 8) Cloake T, Gardner A. The management of scoliosis in children with cerebral palsy: a review. *J Spine Surg*. 2016 2(4):299–309.
- 9) Lumsden DE, King MD, Allen NM. Status dystonicus in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2017 29(6):674–682.
- 10) Combe L, Abu-Arafeh I. Status dystonicus in children: Early recognition and treatment prevent serious complications. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 20(6):966–970.

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

- 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<sup>1)</sup>。(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<sup>2)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

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1に示す。

障害者手帳では主に経済的支援が行われるが、障害者総合支援法に基づくサービスや自治体のサービス、さらに教育や就労に対する支援を受けるためにも、手帳の取得が前提となることが多い。早産児ビリルビン脳症の患者(児)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づくサービスとして, 未就学児の通所による発達支援, 学齢期児童の放課後や休日の通所(レスパイトケアとしての役割も担う), 保育所や自宅への訪問による発達支援などを受けられる。これらのサービスを受けるためには, 市区町村に申請して障害支援区分の認定を受ける必要がある。

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

福祉制度ではないが, 学校における医療的ケアは障害児ならびに家族の支援のために非常に重要である。従来から, 特別支援学校への看護師配置や, 学校教職員による特定医療行為(吸引・経管栄養など)の実施がなされてきた。最近では, 先駆的な地域においては, これ以外の医療的ケアへの取り組みや医療的ケア児のスクールバス乗車などが行われている。平成 31 年には, 文科省から「学校における医療的ケアの今後の対応について」という通知がなされ, 医療的ケアをより充実させていく方針が示された<sup>4)</sup>。

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

#### 文献

- 1) <https://www.shouman.jp/>, 厚生労働省ホームページ「小児慢性特定疾病情報センター」(2025 年 9 月 1 日閲覧)
- 2) 渡部伸, 監修. 障害のある子が将来にわたって受けられるサービスのすべて. 自由国民社, 2019 年.
- 3) 東京都. 2019 社会福祉の手引.
- 4) 学校における医療的ケアの今後の対応について(通知)30 文科初第 1769 号 平成 31 年 3 月 20 日.  
[http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shotou/tokubetu/material/1414596.htm](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. MC メディカ出版, 2016 年.



表 1 早産児ビリルビン脳症(核黄疽)の患児(者)が利用できる福祉制度一覧

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)

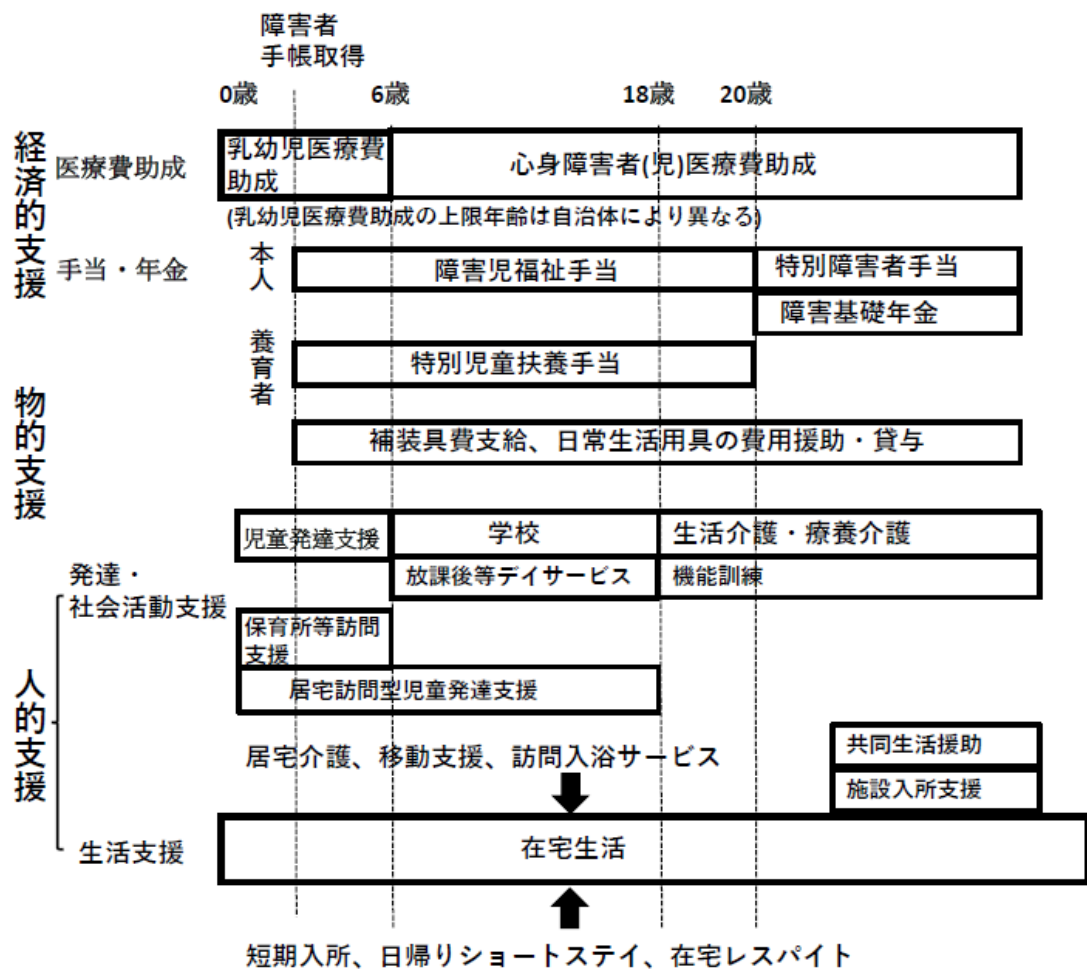


図1 ライフステージに合わせた福祉制度の活用  
(文献5より)

## 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？

- 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 年以降に産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、緩やかに繋がりを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。