

症例

在胎 30 週以降に出生した早産児の黄疸治療におけるアンバウンドビリルビン値の検討

吉田茉莉恵、渡邊浩司、加賀麻衣子、三浦舞子、目時嵩也、二瓶真人、渡邊庸平、野口里恵、大沼良一、鈴木陽、久間木悟

国立病院機構仙台医療センター 小児科

抄録

目的) 近年本邦では早産児の生存率が上がる一方で、乳児期に核黄疸と診断される症例が増加しており、従来の黄疸管理法を見直す必要が出てきている。最近本邦から在胎 30 週未満の早産児における核黄疸発症予測因子として血清アンバウンドビリルビン (UB) が有用であることが報告され、UB 値測定の重要性が認識されるようになってきた。今回我々は、これまでに詳細な報告がなかった在胎 30 週以降の早産児の UB 値について検討を行った。

方法) 2014 年 1 月～2016 年 5 月に当院 NICU へ入院した新生児のうち、黄疸治療を施行した在胎 30 週以降の早産児を対象とし、入院中の UB 値の最高値 (UB 頂値) を、UB 頂値時の血清総ビリルビン (TB) 値と比較した。

結果) UB 値が異常高値を示したにもかかわらず、その時点で TB 値が治療域に達しない症例が存在し、その相関は弱かった。また核黄疸のハイリスクとされる UB 1.0 μ g/dL 以上を示した児のうち TB 値が治療基準に達していたのは 5 例中 1 例のみであった。

結語) 在胎 30 週以降の早産児において、TB 値が治療基準に達していなくとも UB 値が高値を示す症例が存在した。これらの症例を放置することでのちに核黄疸を発症する可能性があり、UB 値を直接測定することが重要であると考えられた。

キーワード：早産児、黄疸治療、アンバウンドビリルビン値、核黄疸

1. はじめに

新生児期は生理的に間接ビリルビンが体内に蓄積し黄疸を呈しやすいが、ときに黄疸が強度になると血中ビリルビンが血液脳関門を通過し、病理学的に大脳基底核を黄染し核黄疸となる。核黄疸はビリルビン脳症とも呼ばれ、新生児期から乳児期にかけて発症する Auditory neuropathy 型聴覚障害やアテトーゼ型脳性麻痺の重要な原因とされる。これを予防するため、出生後一定期間、血清あるいは経皮的にビリルビン値を測定し、治療基準に達した際に治

療介入を行うことが一般的である。さらに核黄疸の早期発見を目的に自動聴性脳幹反応 (Automated auditory brainstem response、自動 ABR) 検査が広く活用されるようになった。

このような黄疸管理が日常的に広く行われるようになり、核黄疸は稀な疾患となった¹⁾。本邦では周産期医療の進歩にともない年々早産児の生存率が上がる一方、早産児がのちに核黄疸と診断される症例数が増加している^{2,3)}。その中で、新生児期の血清総ビリルビン (Total bilirubin; TB) が治療基準

に至らなかったにもかかわらず、のちに核黄疸と診断される症例が増加し臨床的に問題となっている^{4,7)}。このことから、最近では早産児の黄疸管理法が見直され、黄疸の新たな評価項目として、血清アンバウンドビリルビン (Unbound Bilirubin; UB) が注目されるようになった。ビリルビンは通常、血液中のアルブミンと結合した状態で存在しているが、アルブミンと結合していない遊離状態のビリルビンを UB と呼ぶ⁸⁾。UB は通常の結合型ビリルビンに比べて血液脳関門を通過しやすく、脳細胞に直接沈着し毒性を発揮するため、その血清値は TB より鋭敏な核黄疸の予測マーカーとして知られている⁹⁾。本邦からの報告では、在胎 30 週未満の核黄疸症例において、UB 値が異常高値を示していたにもかかわらず約半数で TB 値が治療基準値を下回っていたことから、UB 値が核黄疸を予測する上で TB 値よりも有用な指標であることが示され^{10, 11)}、UB 値測定の重要性が認識されるようになってきた。また、2000 年以降に報告された本邦の核黄疸症例の多くは在胎 30 週未満であったが、全体の約 25% は在胎 30 週以降の早産児であった³⁾。以上のことから核黄疸症例を減少させるためには、在胎 30 週以降の早産児における UB 値についても検討する必要があると考えられた。最近、重症黄疸を呈した在胎 34 週以降の新生児で、UB 値が TB 値よりビリルビンによる聴覚障害の予測に有用であるとの報告がなされた¹²⁾。そこで今回我々は、これまで十分な検討がなされてこなかった在胎 30 週以降の早産児について、UB 値を検討した。

2. 方法

対象は、2014 年 1 月～2016 年 5 月に当院 NICU へ入院した新生児のうち、黄疸治療を行った在胎 30 週以降の早産児とした。当院では、院内出生または他院から搬送された未熟児や病児は全例 NICU 入院とし、病態が安定するまでは原則的に連日血液検査を行っている。これらすべての入院児のうち、黄疸治療を受けた児を今回の対象とした。UB 値未測定 (1 例)、日齢 1 以降の他院からの転院 (4 例)、溶血性黄疸 (1 例) の症例は除外した。

TB 値は PHOTO B-H METER (EIDIA 社、東京)、UB 値は UB analyzer (Arrows 社、大阪)、経皮的ビリルビン値は黄疸計 JM-103 (KONICA MINOLTA 社、東京) を用いて測定した。黄疸の治療基準としては、広く使用されている村田・井村の基準¹³⁾、中村の基準¹⁴⁾ を参考にした。また、核黄疸のリスクとなる UB 値として、極低出生体重児 0.8 μ g/dL 以上、低出生体重児および成熟児 1.0 μ g/dL 以上の報告があり、これも参考にした¹¹⁾。黄疸の治療方法は、第一選択として 1～4 方向の光線療法とし、その効果が認められない場合に交換輸血を検討した。

対象児の入院期間内における TB 値および UB 値を、入院診療録から後方視的に調査した。それぞれの UB 値の最高値 (UB 頂値) および UB 頂値時の TB 値、また初回黄疸治療開始時の TB 値、UB 値についてそれぞれ検討した。また UB 値が 1.0 μ g/dL 以上を示した児について、症例の特徴および TB 値について検討した。さらに、退院時に自動 ABR を施行した。統計学的検討は、Pearson の相関係数、Fisher の正確確率検定を用いた。

3. 結果

対象期間に当院 NICU へ入院した 496 人のうち 155 例が対象となった (表 1)。65% (100 例) が帝王切開術により出生していた。対象者には、多胎 (13 例、8%)、人工呼吸管理を要した症例 (24 例、15%)、抗生剤を投与した症例 (42 例、27%) を含んだ。

対象者それぞれの UB 頂値と、同時に測定した TB 値を比較すると、その相関関係は弱かった ($R^2=0.205818$ 、図 1)。UB 値が 1.0 μ g/dL 以上を示した 5 例はいずれも在胎 33 週以降、出生体重 2,000g 以上で、同時点での TB 値が治療基準に達していた症例は 1 例のみであった (表 2)。

対象患児において、すべての黄疸治療で光線療法による効果を認め、交換輸血を行った症例はなかった。初回黄疸治療開始時に TB 値は治療適応基準に達せず UB 値のみで治療適応となった症例が 155 例中 58 例 (37.4%) あった。

また、退院前に施行された自動 ABR では、対象

対象数	n=155
男児 (人)	98 (63%)
在胎週数 (週)	34.4 (33.2-35.6)*
出生体重 (g)	2,066 (1798-2332)*
極低出生体重児 (人)	14 (9%)
低出生体重児 (人)	136 (88%)
分娩様式	
帝王切開	100 (65%)
自然分娩	49 (32%)
吸引分娩	6 (4%)
多胎	13 (8%)
Apgar score 7未満	
1分値	11 (7%)
5分値	3 (2%)
介入処置	
酸素投与	80 (52%)
人工呼吸管理	24 (15%)
抗生剤投与	42 (27%)

*Median (IQR1-IQR3)

表1. 対象児背景

在胎週数	出生体重 (g)	UB頂値 (μg/dL)	TB値 (mg/dL) (治療基準値)	UB頂値 日齢
33w1d	2,104	1.13	15.3 (14)	3
33w5d	2,340	1.11	14.2 (16)	4
34w2d	2,440	1.23	13.0 (17)	5
33w4d	2,104	1.00	14.4 (18)	6
36w0d	2,714	1.29	14.0 (18)	4

表2. UB 1.0 μg/dL 以上を示した例

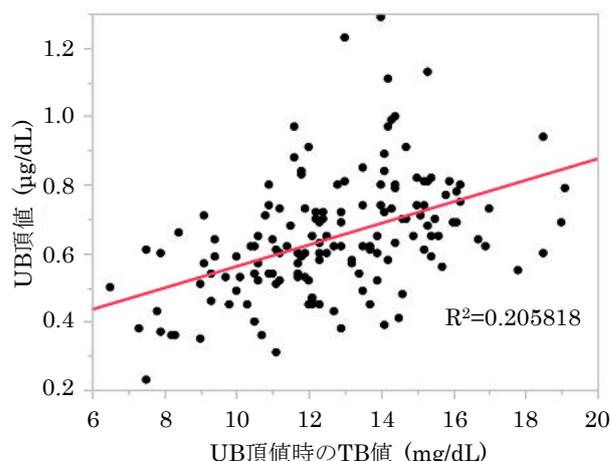


図. UB 頂値と TB 値

対象者それぞれの UB 頂値と、UB 頂値時の TB 値の相関関係は弱かった ($R^2=0.205818$)。

者全員が正常所見であり、神経学的異常を認めた児はいなかった。

4. 考察

黄疸の診断は従来 TB 値を用いて行われてきたが、核黄疸を発症した児の解析から、実際には核黄疸症例でも TB 値が治療基準以下の場合が多いことがわかり、臨床的に大きな問題となっている。TB 値はアルブミンと結合したビリルビン値と UB 値との総和であり、神経細胞に直接結合して毒性を示すことが知られている UB 値と必ずしも相関しない。このため UB 値を直接測定する方法が注目されるようになってきた。これまでの核黄疸症例の解析では、在胎 30 週未満で UB 値が異常高値を示しても、TB 値が治療基準値を下回る症例が約半数存在したことから、在胎 30 週未満の児で核黄疸を予測

するためには UB 値が有用であることが示されている^{10,11)}。また、在胎 34 週以降の新生児でも、UB 値が TB 値よりビリルビンによる聴覚障害出現の予測に有用であるとの報告がなされて¹²⁾、TB 値だけでなく UB 値測定の重要性が認識されるようになってきている。今回我々は、これまでに解析が行われてこなかった在胎 30 週以降の早産児における UB 値と TB 値の関係について調べた。その結果、在胎 30 週以降の早産児では UB 値が異常高値となった時点で TB 値が治療域に達しない症例が約 3 割存在することがわかった。また今回の検討において、核黄疸のリスク値とされる UB 1.0 μg/dL 以上を呈した症例 5 例のうち、TB 値が治療基準値に達している症例は 1 例のみであった。以上のことより、在胎 30 週以降の早産児においても、従来の方法で TB 値だけを評価した場合、脳細胞に直接沈着する UB

値の上昇を予測できずに、核黄疸のリスク児を見逃す可能性があると考えられた。

早産児では、TB 値が高値でないにもかかわらず核黄疸を発症する原因がいくつか挙げられている。低アルブミン血症やアシドーシス、感染症、薬剤が原因で血中 UB 濃度が高値となる場合があること¹⁵⁻¹⁷⁾、早産児で起こりやすい炭酸ガス血症、仮死などによって血液脳関門が破綻すること、早産児では血液脳関門が未熟であり、また脳組織のビリルビンへの感受性が大きく¹⁸⁾、ビリルビンの神経毒性の影響が強く出現しやすいことなどである。これらのことから、従来のような出生体重だけでなく、在胎週数を考慮した治療基準が必要とされ始めている。

光線療法は核黄疸を予防する上で重要な治療であるが、最近、積極的な光線療法で超早産児の死亡率がやや上昇することが報告された¹⁹⁾。従来 TB 値および UB 値を用いた黄疸治療基準はオーバートリートメントになる可能性があると考えられ、適正な治療を行うための治療開始基準について現在再検討が行われている²⁰⁾。

今回の解析対象者の中には退院時の自動 ABR や神経学的所見から、乳児期までに核黄疸と診断された症例は我々の知りうる範囲ではなかった。UB 値が $1.0 \mu\text{g/dL}$ の核黄疸リスク値を超えた症例が 5 例あったにもかかわらず核黄疸に至らなかったのは、TB 値だけでなく UB 値を継続的に測定することで、早期介入が実現できたことによると考えられた。

5. 結語

在胎 30 週以降の早産児において、TB 値が治療基準に達していなくとも UB 値が高値を示す症例が存在した。このような症例を放置すると核黄疸の発症につながる可能性があり、UB 値を直接測定することが重要であると考えられた。

6. 文献

- 1) Pearlman MA, Gartner LM, Lee K. Absence of kernicterus in low-birth weight infants from 1971 through 1976: comparison with findings in 1966 and 1967. *Pediatrics* 1978;12:46-464
- 2) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e1052-e1058
- 3) 中村肇、森岡一朗、米谷昌彦、他：早産児の黄疸管理の現状と課題 日本未熟児新生児学会誌 2014;26:57-66
- 4) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Preterm infants with athetoid cerebral palsy: kernicterus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F136-137
- 5) Sugama S, Soeda A, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol* 2001;25:328-331
- 6) Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre) term kernicterus. *Pediatrics* 2003;112:1256-1263
- 7) 神農英雄、廣瀬悦子、白井憲司、他：新生児期に高度の高ビリルビン血症を認めず乳児期にアテトーゼ様の神経症状を呈した早産児の 3 例 日本未熟児新生児学会誌 2009;21:113-119
- 8) 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
- 9) Nakamura II, Yonetani M, Uetani Y. et al. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:642-647
- 10) Morioka I, Nakamura H, Iwatani S, et al. International Perspectives: Clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *NeoReviews* 2016;17 (3), e124-e130
- 11) 米谷昌彦、李容桂、船戸正久、他：血清アンバウンドビリルビン濃度測定の臨床的有用性とカットオフ値の検討 小児科臨床 1991;44:2244-2250
- 12) Sanjiv B. Amin, Hongyue Wang, Nirupama Laroia, et al. Unbound Bilirubin and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Late Preterm and Term Infants with Severe

- Jaundice. *J Pediatr* 2016;173:84-89
- 13) 井村総一：新生児黄疸の治療 光線療法の適応基準と副作用の防止 *日本臨床* 1985;43(8):1741-1748
- 14) Nakamura II, Yonetani M, Uetani Y, et al. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr JPn* 1992;34:642-647
- 15) Meisel P, J iihrig D, Beyersdoff E, et al. Bilirubin binding and acid-base equilibrium in newborn infants with low birthweight. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:496-501
- 16) Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994;93:488-494
- 17) Cashore WJ. Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. *J Pediatr* 1980;96:521-527
- 18) Wennberg RP. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol* 2000;20:97-109
- 19) 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
- 20) 森岡一朗、岩谷壮太、黒川大輔、中村肇：インタクトサバイバル時代の早産児の黄疸管理・治療とアンバウンドビリルビン *日本小児科学会雑誌* 2017;121:1491-1499