

視 点

早産児の核黄疸

奥 村 彰 久

I. はじめに

核黄疸というと、何を今さらと思われる読者もお見えではないかと推測する。かつて脳性麻痺の三大原因は、仮死・未熟児・黄疸と言われていたが、現在では黄疸は脳性麻痺の主たる原因とは言い難い。しかし、超低出生体重児の生存率が80~90%を超えるようになった現在では、早産児の核黄疸が少なからず認められる^{1,2)}。このような事実は、広く認知されていないと思われる。著者らは、2017年からAMED 難治性疾患実用化研究事業として「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」の課題に取り組み始めた。本稿では、早産児の核黄疸の診断と予防への取り組みについて概説する。

II. 早産児の核黄疸との出会い

私が初めて早産児の核黄疸に遭遇したのは1995年であった。患児は生後6か月の児で、在胎33週で出生していた。初診時に明らかなアテトーゼを呈しており、1か月児健診で黄疸を指摘され光線療法を施行した既往があったことから、核黄疸を疑った。頭部MRIではT2強調像で両側淡蒼球に異常高信号を、ABRでは波形分離不良を認めた。半信半疑ではあったが、核黄疸と考えざるを得ないと結論した。この症例は黄疸の管理が不十分であった可能性があり、私は例外中の例外と考えていた。

しかし、1998年に名古屋大学小児科に異動した時に、類似した症状を呈する2例の早産児に遭遇した³⁾。や

はり、淡蒼球の高信号とABRの高度異常とを認めた。この2例も核黄疸と診断したが、新生児期の黄疸の管理は既存の基準に従って十分に施行されていた。私は早産児では既存の基準に従っても核黄疸になり得ると考え、同様の症例が増加すると予想した。この懸念は杞憂に終わり、2006年に順天堂大学に異動するまで新たな症例に遭遇することはなかった。しかし、順天堂大学に異動した後、理学療法士から早産児のアテトーゼ型脳性麻痺の症例が複数通院していることを知った。全例で淡蒼球の病変とABR異常とを確認し、核黄疸であると診断した⁴⁾。ほぼ同時期に荒井らは2000年以降に核黄疸と思われる早産児のアテトーゼ型脳性麻痺が増えていることを報告しており¹⁾、著者の経験と合致している。なお、海外では早産児の核黄疸の論文は少ない。これは、日本の超低出生体重児の生存率が世界で最も高いことと関連しているように思われる。

これらの症例を経験する過程で、大きな問題を実感した。それは、全ての症例が核黄疸と診断されていなかった点である。この問題を解決するには、ガイドラインを作成して情報を発信することが必要であると考えていた。ようやくAMEDの研究課題として採択され、現在準備を行っている。

III. 早産児の核黄疸の診断

現時点では、早産児の核黄疸の診断基準は確立していない。正期産児の核黄疸についてはPraaghの症状が古くから知られているが⁵⁾、早産児ではPraaghの

症状が確認された報告はない。これまでの早産児の核黄疸の症例では、既存の基準による黄疸の管理が適切に行われている。したがって、著しい高ビリルビン血症を呈した症例は皆無であり、高ビリルビン血症の存在を診断の根拠にすることは困難である。

核黄疸の後障害としての神経症状は、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が知られている^{6,7)}。これらの神経症状は実際に患者を診た経験がある医師には、比較的容易に診断できると思われる。しかし、発達期の運動障害を的確に診断するスキルを持つ専門医は、少数に限られるのが現実である。この問題を改善しない限り、早産児の核黄疸は未診断のまま放置されることになりかねない。何らかの方法でこの問題の解決を図るべく、研究班で検討中である。

核黄疸の診断を支持する検査としては、頭部 MRI と ABR とが挙げられる。前述のごとく、頭部 MRI では T2 強調像における両側淡蒼球の高信号が特徴的である (図)^{3,4,8)}。この所見は修正 4 か月から 12 か月ごろまでには比較的判読しやすい。しかし、新生児期あるいは修正 2 歳過ぎでは異常の認識が困難である。したがって、頭部 MRI を適切な時期に撮像することが望ましい。ABR では、平坦や著しい低振幅、波形分離不良などの著明な異常を呈する (図)^{3,7)}。しかし、音声には通常に反応することができ、ABR 異常と日常における聴力との間に著しい乖離を認める。このような所見は、auditory neuropathy で説明される⁷⁾。Auditory neuropathy では単回の ABR 波形は再現性が乏しい。ABR は単回の波形を 1,000 回分加算して表示する。したがって、バラバラの波形が出た場合には、

表 1 早産児の核黄疸の診断基準案

1. 在胎週数 37 週未満で出生
2. アテトーゼ型脳性麻痺を呈する
3. 乳児期の頭部 MRI (T2 強調像) で両側淡蒼球に異常高信号を認める
4. 聴性脳幹反応で異常を認めるが、聴覚反応は保たれている
5. 他の粗大な脳病変、脳奇形、先天異常など精神運動発達遅滞を来し得る疾患を除外できる

確実例：1～5の全てを満たす

疑い例：1～5のうち、3または4のどちらか1つを欠く

加算によって波形が相殺されることになる。自験例では ABR 異常は年齢にかかわらず認められるので、核黄疸が否定できない場合には施行すべきである。

これらの事実に基づき、著者は表 1 のような暫定診断基準案を考えている。今後、この診断基準案の妥当性の検討を行う必要がある。診断基準を確立することにより、未診断例が正しく診断されるようになることを期待している。

IV. 早産児の核黄疸の予防

早産児の核黄疸で今後最も重要なのは、新たな症例の発症を予防することである。既存の新生児黄疸の管理方法では不十分であることは明らかであるので、新たな管理方法が必要である。

核黄疸の神経毒性に関与しているのは、アルブミンと結合せず血中に遊離しているアンバウンドビリルビン (UB) であると推定されている。UB は血液脳関門を通過することができ、脳細胞に直接毒性を示す。一般に UB 値は総ビリルビン値と相関するため、総ビリルビン値を治療の基準に用いることが多い。しかし、近年総ビリルビン値に比して高い UB 値を認める症例が確認された^{9,10)}。したがって、早産児の核黄疸の予防には、UB 測定を取り入れる必要があると思われる。現在 UB を測定する方法としては、日本で開発された UB アナライザー (UA-2, アローズ社, 大阪) を使用することができる。しかし、UB を日常的に測定して早産児の黄疸の管理に適用している NICU は、未だ多くないと思われる。また、直接ビリルビンが高値を示す場合には、UB アナライザーの測定値が見かけ上高値を示すことも知られている。UB 測定を黄疸管理に取り入れるには、このような問題を解決する必要がある。

新生児黄疸の治療に最も用いられる頻度が高いの

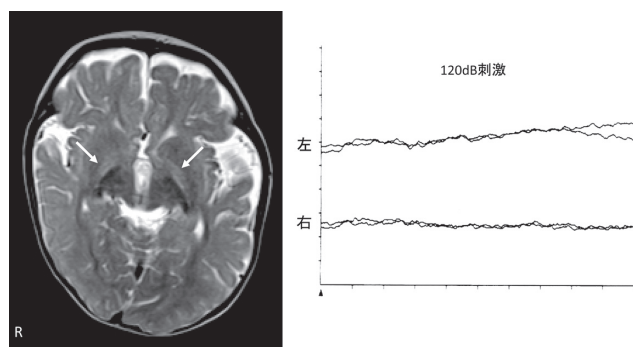


図 早産児の核黄疸の MRI および ABR 所見
左：頭部 MRI (T2 強調像)
両側淡蒼球が淡い高信号を呈している (矢印)
右：ABR (120dB) 刺激
両側とも有意な波形を認めない

表2 光線療法・交換輸血の治療のための新基準案（文献¹²⁾から引用）

GA or CGA	TB 値の基準 mg/dL						UB 値の基準 μ g/dL
	<24hr	<48hr	<72hr	<96hr	<120hr	120hr ~	
22~25w	5/6/8	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	8/10/13	0.4/0.6/0.8
26~27w	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	10/12/15	0.4/0.6/0.8
28~29w	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	12/14/18	0.5/0.7/0.9
30~31w	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	13/16/20	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32~34w	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	15/19/22	16/19/22	0.7/0.9/1.2
35w ~	10/11/12	12/16/18	14/18/20	16/20/22	17/22/25	18/22/25	0.8/1.0/1.5

修正週数に従って、治療基準値が変わる

数値は、Low モード光線療法 / High モード光線療法 / 交換輸血の適応基準値

GA：在胎週，hr：時間，CGA：修正在胎週，TB：総ビリルビン，UB：アンバウンドビリルビン，w：週

は、言うまでもなく光線療法である。光線療法には目の保護は必要であるが、それ以外には有害事象は起きないと考えられがちである。しかし米国のコホート研究で、超低出生体重児に積極的光線療法を施行したところ、死亡や神経学的後障害の発生率は変化せず、むしろ出生体重501~750gの児では死亡率が上昇したという結果が報告された¹¹⁾。死亡率上昇の原因ははっきりしないが、光線療法が必ずしも安全とは限らないことを示す研究結果であると考えざるを得ない。したがって、黄疸が問題であれば漫然と光線療法を施行するのは不適切であり、過不足なく行うことが必要であろう。

黄疸の管理を行う期間も検討する必要がある。既存の黄疸管理の方法は出生後2週間までの管理を目的としていたため、それ以降の管理については不明瞭であった。しかし、自験例検査値を経時的に見てみると、総ビリルビンの頂値が記録された時期が遅い症例が稀でなく、最も遅い例では日齢47に頂値を認めた症例もあった⁴⁾。早産児の核黄疸の受傷時期を決定するのは困難であるが、出生後2週間以上経過してからも受傷する可能性が十分にあると考えざるを得ない。

現在、表2に示す新しい黄疸管理法が提唱されている¹²⁾。新しい管理法は、在胎週数と修正在胎週数とを組み合わせ適用する点、アンバウンドビリルビン値の基準を提示した点、光線療法・強化光線療法・アルブミン療法および交換輸血の3段階の治療基準を示した点で、従来のものと大きく異なる。現在、多施設共同研究で検証が行われている。

V. おわりに

現時点では、早産児の核黄疸は見逃されている難病と言わざるを得ない状況である。早産児の核黄疸が広

く認識され、その予防法を確立することができるようAMED 研究班を挙げて取り組みたい。

文 献

- 1) 荒井 洋. 極低出生体重児のアテトーゼ型脳性麻痺と核黄疸. 日本未熟児新生児学会誌 2010; 22: 399.
- 2) 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雑誌 2014; 26: 57-66.
- 3) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Preterm infants with athetoid cerebral palsy: kernicterus? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F136-F137.
- 4) Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. Pediatrics 2009; 123: e1052-e1058.
- 5) van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. Pediatrics 1961; 28: 870-876.
- 6) Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20: 20-25.
- 7) Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20: 42-46.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 森岡一朗, 岩谷壮太, 香田 翼, 他. 早産児の黄疸管理～新しい管理方法と治療基準の考案. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2017 ; 53 : 1-9.