

6) 新生児黄疸の実態調査

分担研究者

大西 鐘 壽

研究協力者

| | | |
|----|-------|-------|
| 赤松 | 洋, 藤 | 掛 守 彦 |
| 船戸 | 正久, 橋 | 本武 夫 |
| 井村 | 総一, 伊 | 藤 進 夫 |
| 磯部 | 健一, 柏 | 俣重 夫 |
| 鬼頭 | 秀行, 中 | 村 肇 豊 |
| 長瀬 | すみ, 西 | 村 政 也 |
| 竹峰 | 久雄, 館 | 野 政 也 |
| 渡辺 | 勇, 山 | 内 芳 忠 |

研究目的

昨年度は全国の主要新生児施設116ヶ所から得られたアンケートを基に、血清ビリルビンの測定法、光療法開始基準及び交換輸血適応基準、核黄疸症例及びbronze baby syndromeの経験等について分析した成績を報告した。今年度も引き続き全国の主要施設へ血清ビリルビン濃度の各種測定法による値の差異、核黄疸及びbronze baby syndromeの症例毎の詳細な調査を依頼し、その分析を行なうと共に新生児高ビリルビン血症の治療基準作成の可能性を検討した。

調査施設及び方法

大学病院小児科80施設及び新生児医療を充実に行なっている一般病院136施設の合計216施設を調査対象とした。(1)標準血清(交換輸血時にプールした血清)を予め承諾が得られた95施設において日常診療と同様のルチーンの方法で測定した総ビリルビン濃度、間接及び直接ビリルビン濃度について、(2)昭和56年1月から昭和59年12月までの4年間の核黄疸症例について、①核黄疸の診断法及び剖検所見、②臨床症状・徴候、③核黄疸の危険因子、④治療法、⑤臨床検査所見等について、(3)過去4年間のbronze baby syndromeについて、①診断方法、②predisposing factor、③治療法、④臨床検査所見等、について調査した。アンケートの回収率は、核黄疸については大学病院90施設中27施設、一般病院126施設中42施設の

計69施設で31.9%であり、bronze baby syndromeについては大学病院30施設、一般病院42施設の計72施設で33.3%であった。

調査結果

1. 標準血清のビリルビン濃度について

我々が各施設へ凍結・遮光して送付した標準血清の総ビリルビン濃度はHPLC法によると12.24 mg/100 mlであり、グルクロン酸抱合型ビリルビンは総ビリルビン濃度の0.1%と極めて少量しか含有していなかった。しかしジアゾ法で直接ビリルビンとして約半分が反応する(ZE)-及び(EZ)-bilirubinが血清中に1.52 mg/100 ml(総ビリルビンの12%)存在していた。

(1) 総ビリルビン濃度

標準血清を2種類以上の方法で測定した施設がある為95施設で125の回答が得られた。従って図表では125施設として示した。図1に示す如く7~17 mg/100 mlの広範囲に正規分布し、13 mg/100 ml台であった施設が36施設(29.3%)と一番多かった。総ビリルビン濃度は約半数の施設において、bed sideで簡便に使用できる機種によりspectrophotometry法で測定されている。各種測定法による総ビリルビン濃度(平均と標準偏差)の結果を表1に示した。ホワイト法が12.9±0.9 mg/100 mlと一番低値を示し、14.2±1.5 mg/100 mlと高値を示したアンパウンドアナライザー法との間に5%以下の危険率で有意差が認められ、毛

細管法とジアゾ法はこれらの中間の値を示した。

(2) 直接ビリルビン濃度

90施設より回答が得られ0.5~2.0mg/100 mlの範囲を示した施設は70施設(77.6%)であった(図2)。

2. bronze baby syndromeについて

光療法の副作用としてのbronze baby syndromeが大学病院11施設、一般病院17施設の計28施設で78例が経験されている。

(1) 診断法：皮膚の色或いは皮膚の色と血清の色で診断されたのが49例(63%)で、血清の吸収スペクトルが診断に用いられているのは16例(20%)のみである。

(2) 治療法：光療法中止が78例中46例(59%)に、交換輸血は78例中17例(22%)に、その他光療法の蛍光灯の本数の減少やフェノバルビタールの投与等が行なわれている。

(3) predisposing factor：表2に頻度の高い順に列挙すると約半数の症例に輸血又は交換輸血の既応が認められている。predisposing factorの個数を1~3個有する症例が全体の65%を占めている。又逆にpredisposing factorが0であっても15例(19%)にbronze baby syndromeが発症している。投与薬剤との関係についてはフロセマイド、テオフェリン、ドーパミンなどの使用例に比較的多く発症する傾向が見られる。

3. 核黄疸について

今回は調査期間を4年間としたが、この期間以外の症例の報告もあり、それらをも含めると大学病院2施設、一般病院13施設の計15施設より症例83例の回答が得られた。調査期間内の症例は54例であった。昨年度の調査で核黄疸の経験があった12施設(24例)から今年度は回答が得られなかった。従って今年度の83例に昨年度の24例を加え、計107例の核黄疸症例について検討した。体重別に分類すると1500g未満の極小未熟児38例、1500g以上2500g未満の低出生体重児34例、2500g以上の成熟児33例、不明2例であった。

(1) 核黄疸の診断法及び剖検所見(表3)

107例中25例(成熟児20例)が臨床所見、79例(成熟児12例)が剖検所見、3例がその両方により診断されている。82例の剖検所見で72例(88%)

に典型的核黄疸の所見が見られている。

(2) 核黄疸症例に見られた臨床症状・徴候(表4)

今年度回答が得られた83例について体重別に比較した。但し各項目について記載のない症例は除外した。活動力及び哺乳力の低下は大多数の症例に見られた。2500g未満の児に呼吸不全、筋緊張低下、無呼吸、硬性浮腫の出現頻度が高くなり、嘔吐は1500g以上の児に、かん高い泣き声、後弓反張は2500g以上の児に出現し易かった。症例毎の症状及び徴候の個数について体重別での差は殆ど見られなかった。

(3) 今年度回答が得られた83例における核黄疸の危険因子(表5)

アンドーシスは全体に高頻度に見られ、2500g未満では低アルブミン血症が、1500g未満では頭蓋内出血、RDS、低体温が、2500g以上ではRh(D)以外の血液型不適合が原因因子と考えられる。核黄疸症例における体重別の危険因子の個数を4個以上と3個以下の2群に分けると、5%以下の危険率で体重の重い群ほど有意に危険因子の個数が少ないことが明らかとなった。

(4) 核黄疸症例の最高ビリルビン濃度と日令との関係(図3)

94例中33例が成熟児で全例院外出生の児であり、そのうち30例(91%)来院時に最高値を示し、出生後早期に非常に高値を示す症例に血液型不適合の頻度が高いことが明らかとなった。1500~2500gの25症例中で総ビリルビン濃度が15mg/100ml以上を示したのは8例で、大部分の症例は光療法適応の基準内に入っていた。一部には光療法適応基準以下の症例も見られた。1500g未満についても同様であった。

総 括

今回は調査対象216施設のうち95施設から標準血清のビリルビン濃度の測定結果が得られ、総ビリルビン濃度は7~17mg/dlの範囲に正規分布し、平均±標準偏差は133±1.5mg/100mlであった。測定法及び施設間でかなりのバラツキが認められたが、この標準血清の正確な総ビリルビン濃度がHPLC法で測定した12.24mg/100mlであるとすれば、ホワイト法がより近い値を示すと考えられ

る。直接ビリルビンの測定値に関しては、標準血清中に0.1mg/100mlしかグルクロン酸抱合型ビリルビンが含まれていないにも拘らずかなり高値が得られていることが明らかとなった。

核黄疸症例は昨年度も含めて27施設から107例の回答が得られ、その82%が院外出生児であり、33例の成熟児は全例院外出生児であった。

核黄疸と血清総ビリルビン値との関係において成熟児例では33例中30例が来院時、既に最高を呈し、これらの症例にRh(D)以外の血液型不適合の頻度が高いことが明らかとなった。これらの症例の発症を予防するには、臍帯血及びその後の血清ビリルビン測定を頻回に行ない高ビリルビン血症を早期に発見し治療を行なうことが必要である。未熟児例については、橋本先生の報告と同様であった。

高ビリルビン血症治療基準作成における問題点としては上述の調査結果より明らかな如く、①ビ

リルビン測定値の施設間のバラツキが大であること、②1500g未満の極小未熟児で、ビリルビン値及びアンバウンドビリルビン値のいずれの値も核黄疸症例との間に関係が認められないこと、③成熟児の核黄疸の成因と未熟児特に極小未熟児のそれとの間に本質的な差異が存在する可能性があること、④核黄疸の危険因子の評価が特に極小未熟児では極めて困難であること、⑤新生児医療において病的新生児をチェックして選び出す体制が不完全であること、⑥剖検による核黄疸の診断の体制が不完全であること等の問題点が今回の調査よりクローズアップされた。従って高ビリルビン血症の治療基準作成には、今後更に基礎的研究を含めた詳細な検討が必要であろう。

最後に昨年度のアンケート調査の表4は、コンピュータミスのため、核黄疸の経験の有と無が逆転しており、謹んで訂正します。

表1

各測定法における総ビリルビン濃度 (mg/100ml)

| 測定法 | 施設数 | 平均±標準偏差 |
|--------------|-----|-----------|
| 比色法(毛細管法) | 56 | 13.1±1.6 |
| ジアゾ法 | 49 | 13.5±1.4 |
| ホワイト法 | 10 | 12.9±0.9* |
| アンバウンドアナライザー | 8 | 14.2±1.5* |
| 総数 | 123 | 13.3±1.5 |

* : p<0.05

表2

Predisposing factor of bronze baby syndrome

| | |
|-------------|-------------|
| 交換輸血又は輸血の既往 | 35/78 (45%) |
| 閉塞性黄疸 | 24/76 (32%) |
| 出血ないし出血傾向 | 22/74 (30%) |
| 肝機能障害 | 21/72 (29%) |
| 染色体異常 | 18/76 (24%) |
| 重症感染症 | 16/76 (21%) |
| 開腹手術 | 13/76 (17%) |
| 溶血又は赤芽球症 | 7/76 (9%) |

表 3

核黄疸の診断方法及び剖検所見

| 診断方法 | 例数 | 剖検所見 | 例数 |
|------|-----|------------|----|
| 総数 | 107 | 総数 | 82 |
| 臨床診断 | 25 | 典型的核黄疸 | 70 |
| 剖検診断 | 79 | 脳のビマン性黄染のみ | 10 |
| その両方 | 3 | その両方 | 2 |

表 4

核黄疸症例の臨床症状・徴候

| | ~1499g | 1500~2499g | 2500g~ | 総計 |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 症例数 | 32 | 29 | 22 | 83 |
| 活動力低下 | 8/8(100%) | 7/7(100%) | 17/17(100%) | 32/32(100%) |
| 哺乳力低下 | 4/4(100%) | 3/3(100%) | 10/11(91%) | 17/18(94%) |
| 呼吸不全 | 29/29(100%) | 22/22(100%) | 14/21(67%) | 65/72(92%) |
| モロー反射減弱 | 7/8(88%) | 5/5(100%) | 13/15(87%) | 25/28(89%) |
| 筋緊張低下 | 13/16(81%) | 11/11(100%) | 10/16(63%) | 34/43(79%) |
| 無呼吸 | 21/27(78%) | 20/27(74%) | 12/20(60%) | 53/74(72%) |
| 硬性浮腫 | 25/31(81%) | 21/25(84%) | 3/17(18%) | 49/73(67%) |
| 痙攣 | 20/31(65%) | 14/29(48%) | 14/21(67%) | 48/81(59%) |
| アテトーゼ | 6/6(100%) | 0/3(0%) | 6/14(43%) | 12/23(52%) |
| 落陽現象 | 12/30(40%) | 6/29(21%) | 6/20(30%) | 24/79(30%) |
| 嘔吐 | 0/23(0%) | 9/16(56%) | 8/17(47%) | 17/56(30%) |
| かん高い泣き声 | 0/7(0%) | 0/3(0%) | 6/16(38%) | 6/25(24%) |
| 後弓反張 | 0/31(0%) | 1/14(7%) | 8/18(44%) | 9/63(14%) |
| その他 | 2/32(6%) | 2/29(7%) | 9/22(41%) | 13/83(16%) |

核黄疸症例の臨床症状・徴候の個数とその例数(その他は除く)

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 計 |
|------------|---|---|----|----|----|---|---|---|---|----|----|----|----|
| ~1499g | | 2 | 9 | 5 | 10 | 5 | 1 | | | | | | 32 |
| 1500~2499g | 1 | 1 | 13 | 5 | 4 | 1 | 3 | | | 1 | | | 29 |
| 2500g~ | | 1 | 3 | 4 | 3 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 22 |
| 計 | 1 | 4 | 25 | 14 | 17 | 9 | 8 | 1 | 1 | 2 | | 1 | 83 |

表 5

核黄疸症例の危険因子

| | ~1499g | 1500~2499g | 2500g~ | 総計 |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 症例数 | 32 | 29 | 22 | 83 |
| アチドーシス | 30/31(97%) | 27/29(93%) | 14/19(74%) | 71/79(90%) |
| 低アルブミン血症 | 26/29(90%) | 19/22(83%) | 7/18(39%) | 52/69(75%) |
| 感染症 | 17/30(57%) | 17/28(61%) | 8/19(42%) | 42/77(55%) |
| 頭蓋内出血 | 23/32(72%) | 11/28(39%) | 6/20(30%) | 40/80(50%) |
| RDS | 18/32(56%) | 10/29(34%) | 1/20(5%) | 29/81(36%) |
| 仮死 | 12/30(40%) | 4/27(15%) | 5/19(26%) | 27/78(35%) |
| 低体温 | 16/32(50%) | 7/28(25%) | 2/19(11%) | 25/79(32%) |
| 低血糖 | 13/32(41%) | 10/27(37%) | 2/19(11%) | 25/78(32%) |
| 血液型不適合 | 1/23(4%) | 0/19(0%) | 8/21(38%) | 9/63(14%) |
| Displacer | 1/ 5(20%) | 0/ 2(0%) | 0/ 8(0%) | 1/15(7%) |
| 高浸透圧血症 | 1/ 8(13%) | 0/ 3(0%) | 0/10(0%) | 1/21(5%) |
| 高遊離脂肪酸血症 | 0/ 2(0%) | 0/ 2(0%) | 0/ 6(0%) | 0/10(0%) |
| その他 | 3/32(9%) | 8/29(10%) | 6/22(27%) | 17/83(20%) |

核黄疸症例における危険因子の個数 (その他のを除く)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 計 |
|------------|---|---|---|----|----|----|----|---|---|---|----|
| ~1499g | | | | 4 | 6 | 8 | 12 | 1 | | 1 | 32 |
| 1500~2499g | 2 | | 2 | 9 | 9 | 5 | 1 | 1 | | | 29 |
| 2500g~ | 3 | 5 | 4 | 5 | 2 | 2 | | 1 | | | 22 |
| 計 | 5 | 5 | 6 | 18 | 17 | 15 | 13 | 3 | | 1 | 83 |

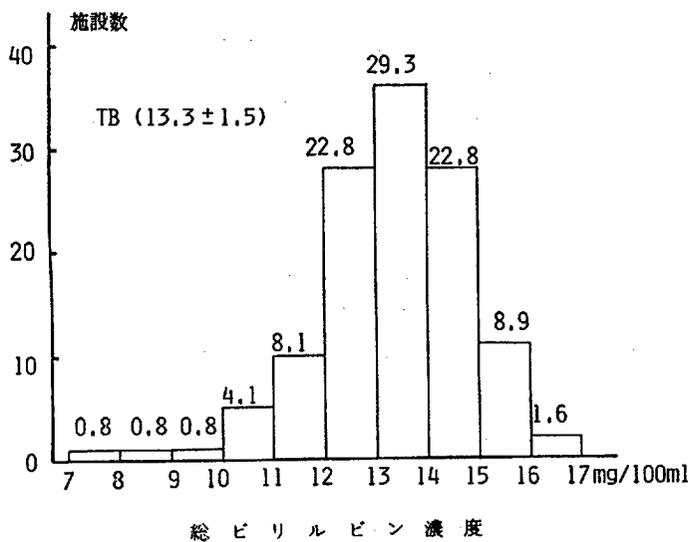


図 1.

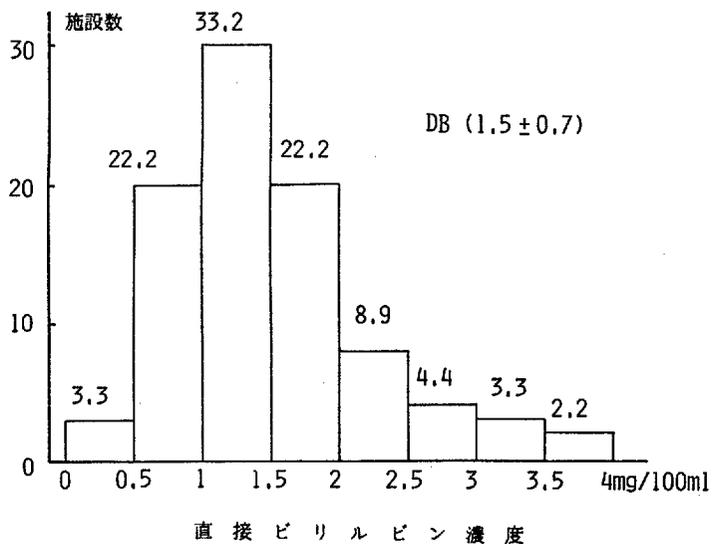


図 2.

核黄疸症例の最高ビリルビン濃度

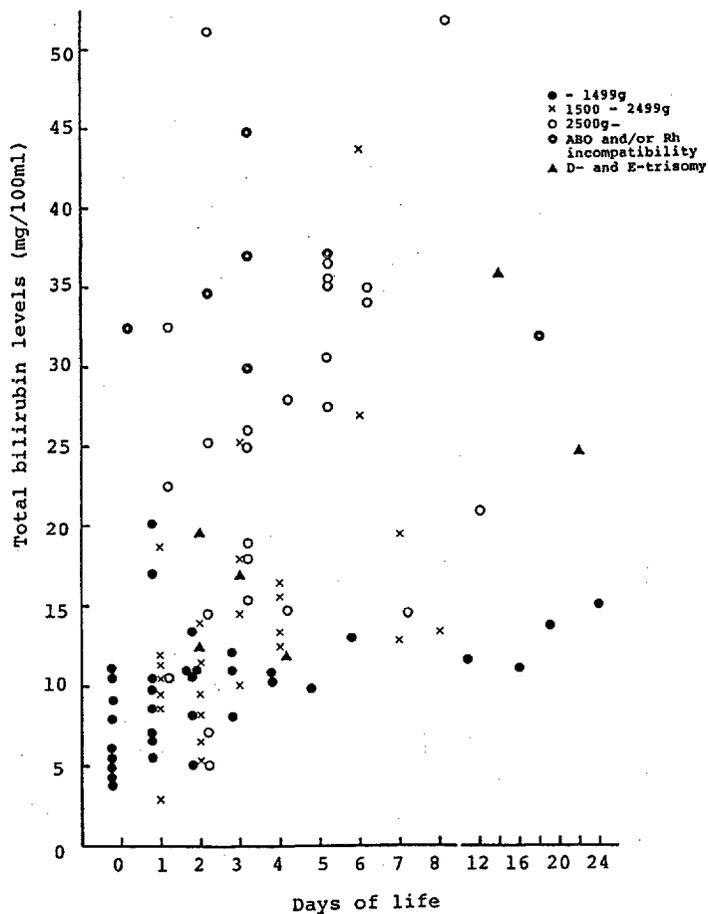
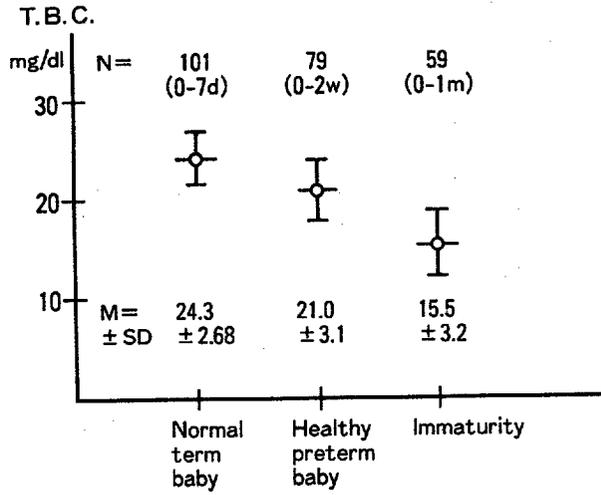
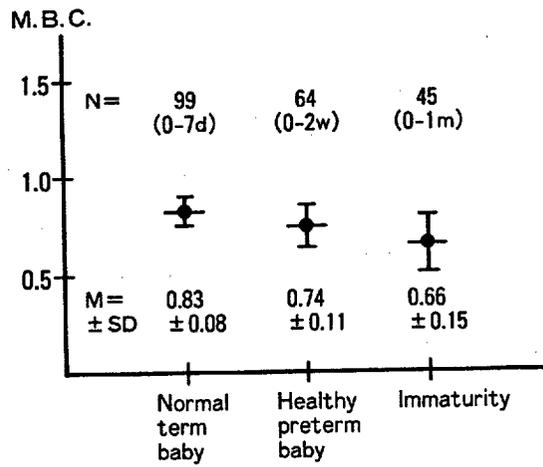


図 3.

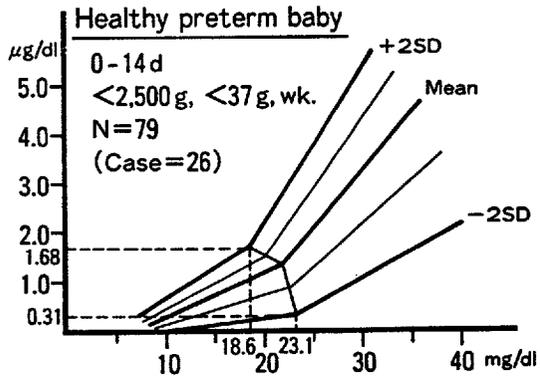
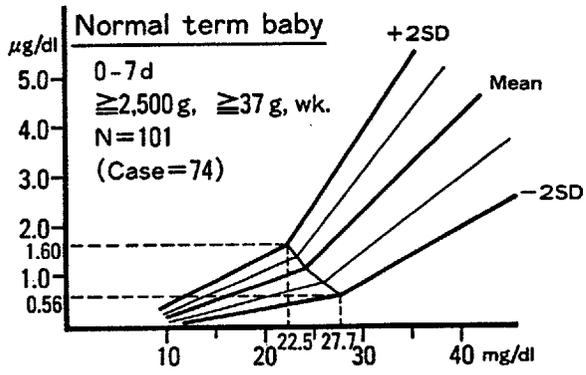


⊠ 4.

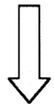


⊠ 5.

U.B. (unbound bilirubin)

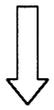


⊗ 6.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

昨年度は全国の主要新生児施設 116 ヶ所から得られたアンケートを基に、血清ビリルビンの測定法、光療法開始基準及び交換輸血適応基準、核黄疸症例及び bronze baby syndrome の経験等について分析した成績を報告した。今年度も引き続き全国の主要施設へ血清ビリルビン濃度の各種測定法による値の差異、核黄疸及び bronze ba-by syndrome の症例毎の詳細な調査を依頼し、その分析を行なうと共に新生児高ビリルビン血症の治療基準作成の可能性を検討した。