

2021年12月14日放送

周産期のビリルビン脳症—早産児ビリルビン脳症の重要性

愛知医科大学 小児科
教授 奥村 彰久

ビリルビン脳症

ビリルビン脳症は、従来は核黄疸といわれていました。数十年前は、黄疸が新生児仮死・早産とならんで脳性麻痺の3大原因の一つであったことは皆様もご存じではないでしょうか。しかし、今の日本では、満期産の赤ちゃんではビリルビン脳症、すなわちかつての核黄疸による脳性麻痺は極めて例外的になりました。その理由は、先人の大変な努力によって新生児黄疸の管理法が確立したことによります。ビリルビンを適切に測定してモニタリングし、光療法や、場合によっては交換輸血を適切に施行することにより、満期産の赤ちゃんではビリルビン脳症を防ぐことができます。日本では満期産の赤ちゃんのビリルビン脳症は、撲滅されたといっても過言ではない状態になっています。

ビリルビンは、ヘモグロビンが分解されることによって作られます。ビリルビンはグルクロン酸抱合を受けると直接ビリルビンになり、胆汁中に排泄されます。グルクロン酸抱合を受ける前のビリルビンが間接ビリルビンであり、そのほとんどはアルブミンと結合しています。しかし、間接ビリルビンの一部は、アルブミンに結合していない状態で血液中に存在します。それが、遊離ビリルビンです。アルブミンと結合したビリルビンには脳に対する毒性はありませんが、遊離ビリルビンは神経細胞に障害をきたすことが知られています。したがって、何らかの理由で遊離ビリルビンが増えてしまうと、脳障害が起きます。これがビリルビン脳症です。ビリルビン脳症を起こしてしまうと、アテトーゼ型脳性麻痺などの後遺症が残ります。重度の運動障害が一般的で、寝たきりになることが少なくありません。その一方、知的には正常な方も稀でなく、寝たきりでありながら足の指でパソコンを使いこなすことができたりします。このような患者さんは、ビリルビン脳症にならなければもっと社会で活躍できていたのではないのでしょうか。

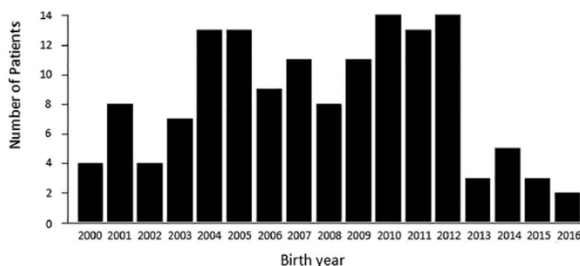
早産児ビリルビン脳症

ところが、最近になって早産児の子どもにビリルビン脳症がみられることがわかってきました。なぜ、満期産の子どもではみられなくなったビリルビン脳症が、早産児にはみられるのでしょうか。まず、日本では早産児の生存率が向上したことが挙げられます。現在、日本では出生体重 1000g 未満の超低出生体重児の生存率は 90%を超えます。さらに重要なのは、早産児では遊離ビリルビンによる神経障害が起きやすいことです。早産児では、未熟性と関連する様々な要因のため遊離ビリルビンが上昇しやすいこと、合併症などのためビリルビンの神経毒性を受けやすいことが分っています。実際に、満期産の子どもでは到底ビリルビン脳症にはならないような軽い黄疸であっても、早産児の子どもではビリルビン脳症になることがあります。これまでの新生児黄疸の管理法は満期産の赤ちゃん向けに作られており、早産児の赤ちゃんの黄疸には適合していなかった部分があったのです。

私は 1990 年代から早産児ビリルビン脳症のお子さんを診察する機会があり、その頃から早産児ビリルビン脳症について注目していました。2000 年代後半になって早産児ビリルビン脳症のお子さんを診る機会が増えてきました。以前から親交があったボバース記念病院の荒井洋先生も同じような印象を持ってお見えで、無視することができない問題であると感じ始めました。日本大学医学部小児科の教授である森岡一朗先生も、早産児ビリルビン脳症の問題に熱心に取り組んでお見えで、私たちと問題意識を共有していました。

私たちは早産児ビリルビン脳症のお子さんが増えているという印象を強く持っていましたが、最近まで新生児科医や小児神経科医にはそのような認識があまりなかったように思われます。その大きな理由の一つが、早産児ビリルビン脳症が正しく診断されていなかったことです。早産児ビリルビン脳症の子どもは、アテトーゼ型脳性麻痺を呈します。アテトーゼ型脳性麻痺はその特徴を理解していれば、それほど診断は難しくないと私は思います。しかし、脳性麻痺を見ていた医師の多くは患者さんのケアに関する知識と経験はあっても、脳性麻痺の原因やタイプごとの特徴などにはあまり関心がないよう

早産児ビリルビン脳症の実態

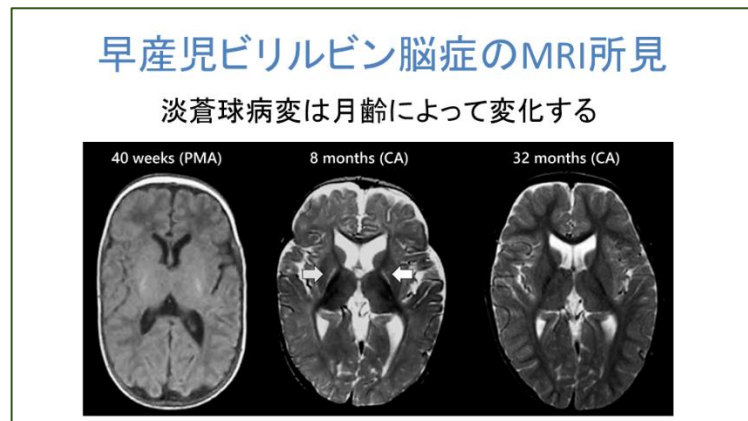


早産児ビリルビン脳症の診断基準

1. 非対称な姿勢、情動による筋緊張の変動、反り返りの3つを特徴とする脳性麻痺もしくは運動発達遅滞を呈する（別紙解説参照）
 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高信号を認める^{※1}
※1：異常の検出率が高い生後 6 カ月から 1 歳半の撮像で確認することが望ましい
 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、退行性疾患を除外できる^{※2}
※2：非特異的な脳室拡大、脳梁菲薄化、軽度の PVL は除外しない。両側視床および被殻に病変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

に見受けられました。私が診察した早産児ビリルビン脳症のお子さんで、アテトーゼ型脳性麻痺と正しく診断されていたことはほぼ皆無です。先ほど紹介した荒井洋先生も同じようなことをおっしゃっています。

早産児ビリルビン脳症の診断の問題は、他にもあります。それは、脳障害が画像検査で見逃されがちであることです。ビリルビン脳症では障害を受ける場所は決まっており、淡蒼球や視床下核など限られた場所だけに病変を認めます。なかでも淡蒼球の病変が一番わかりやすく、乳児期の頭部 MRI の T2 強調像で淡蒼球が高信号を呈します。とはいっても、淡蒼球の高信号の程度があまり目立たないことも稀でなく、十分に注意を払わないと見逃されても不思議ではありません。実際に私が診断した早産児ビリルビン脳症のお子さんでも、しばしば淡蒼球の病変が見逃されていました。このような理由などのために、早産児ビリルビン脳症はその存在が十分に認識されておらず、多くの医師は関心を持つ機会がなかったと思われる。



早産児ビリルビン脳症の全国調査

私たちは 2017 年に AMED の研究費を獲得して研究班を結成し、早産児ビリルビン脳症の調査研究を開始しました。最初に行ったのが、診断基準の作成です。早産児ビリルビン脳症については世界的にもまだ診断基準は確立していません。私たちの診断基準の要点は、早産児の子どもにアテトーゼ型脳性麻痺を認め、ビリルビン脳症に特有の MRI および聴性脳幹反応の異常を認める場合に、ビリルビン脳症と診断するというものです。既に申し上げましたようにアテトーゼ型脳性麻痺が十分に理解されていなかったため、患者さんの写真でその特徴を提示して診断の助けになるように配慮しました。

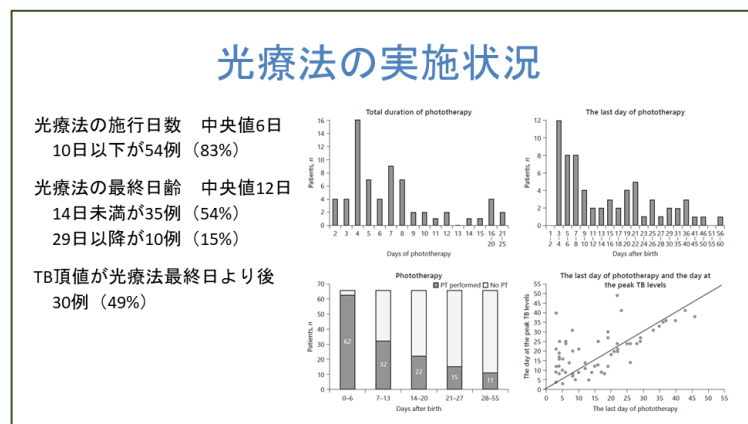
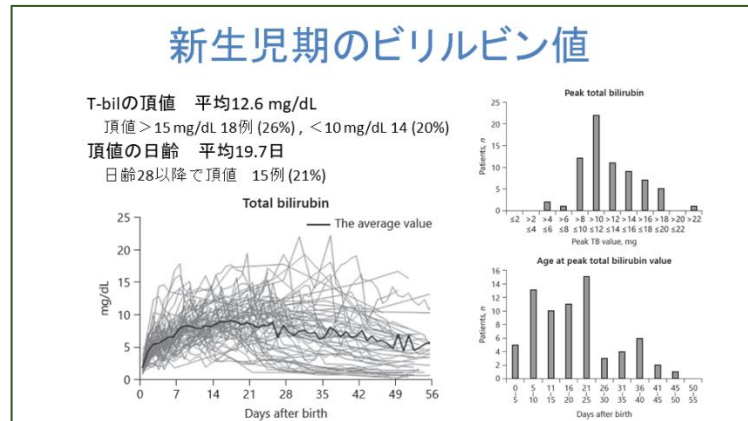
研究班では全国調査を行って、早産児ビリルビン脳症の実態を明らかにしました。調査では 142 例の情報を得ることができました。このことから、早産児ビリルビン脳症の子どもが少なくなることがお分かりいただけると思います。早産児ビリルビン脳症の子どもの大半は超低出生体重児で、在胎 30 週以下が 91%、出生体重 1500g 未満が 90%でした。これらの子どもは新生児期の合併症が特に多かったわけではなく、特別なリスク因子がない早産児でした。後遺症では運動障害は重度で、大半の子どもが寝たきりの状態です。しかし、手をある程度うまく使ったり、言葉によるコミュニケーションができたりする子どもは少なくありませんでした。頭部 MRI および聴性脳幹反応は診断の客観的根拠として有用でしたが、MRI 異常の検出率は、修正 2 歳を過ぎると低下していました。アテトーゼ型脳性麻痺の症状は乳児期の半ばにははっきりしますので、疑っ

たらずぐに MRI を撮像するのがよいことが示唆されます。

私たちは、早産児ビリルビン脳症の子どもの黄疸の状況についても調査しました。総ビリルビンのピーク値は平均 12.6 mg/dL で、あまり高くありませんでした。総ビリルビンがピークに達した日齢は平均 19.7 日で、日齢 28 以降にピークに達した症例は 21% でした。一方、黄疸の主たる治療法である光療法が最後に施行された日齢は中央値 12 日で、日齢 28 以降に光療法が施行された症例は 15% でした。したがって、約半数の子どもで、光療法を最後に施行した日よりも後に総ビリルビンがピークに達していました。これらの結果から、早産児ビリルビン脳症の子どもでは、黄疸が長く続いていた一方で、光療法は比較的早く打ち切られている傾向が窺われました。

全国調査の結果から、従来の新生児黄疸の管理法では、早産児については結果的には十分な管理ができなかった可能性が考えられました。また、遊離ビリルビンの扱いについても従来の黄疸管理法にはあまり

詳しく書かれていませんでした。このような問題を背景に、日本大学の森岡教授が新しい黄疸管理法を提案しました。現在、その有効性や安全性の検証が行われています。新しい黄疸管理法では、黄疸の管理を従来よりも長く行うこと、遊離ビリルビンの活用法を明示したこと、光療法の強さについて述べたこと、などが主な特徴です。新しい黄疸管理法が普及することによって、早産児ビリルビン脳症の子どもが新たに現れないことを強く願っています。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>