

核黄疸 (Kernicterus) について

九州大学医学部産科婦人科学教室 (主任 古賀康八郎教授)

助 手 白川 光一 大学院学生 橋 本 祐

副 手 増野 規夫

I はしがき

核黄疸 (Kernicterus) とは脳実質、殊に脳底諸核に黄色色素の沈着をきたす疾患で、新生児期に高度黄疸を呈するものにみられる。これは新生児死亡の原因として重要であるのみならず、治癒生存しても種々の運動障害、さらには知能発育障害をもきたしうるものであつて、産科医にとつて重要なものである。かゝる病変を最初に記載したのは古く Orth¹⁾ (1875年) であるが、核黄疸という名称をはじめて使用したのは Schmorl²⁾ (1904年) である。

このように本症は、Rh 因子→新生児溶血性疾患の発見以前から既にその存在が知られていたものがあるが、新生児溶血性疾患発見以後は、特にその黄疸型 (新生児重症黄疸 (Icterus neonatorum gravis)) との関連において一層注目されるようになったものである。また他方、新生児死亡あるいは先天性～新生児期疾病による児の心身発育障害の原因等に関する研究が近年頃に盛になったことも、核黄疸についての関心を高める結果となつたものである。

著者等は過去7年間に、剖検により核黄疸を確認したもの (以下確認群と略記する) 11例および新生児期に高度黄疸に罹患し、一応治癒生存はするが、核黄疸による後遺症と思われる症状を呈したもの (以下疑群と略記する) 4例、計15例を経験したので、主としてその臨床的事項に関して述べる。

II 症 例

便宜上、確認群と疑群とにわけて述べる。

A. 確認群

その臨床的事項の概略は第1表に示す通りであり、その原因的検討は第2表に示す通りである。すなわち11例中6例は新生児溶血性疾患に合併したものであり、その6例中4例は交換輸血を施行した例であるが、他の2例は非施行例である。非溶血性疾患に合併したものの5例中4例は未熟児であり、他の1例は疑敗血症である。

B. 疑 群

その臨床的事項の概略は第3表に示す通りである。本群に属する症例は著者等産科医としての性格上、新生児期に溶血性疾患と診断されたもののみであつたことを附記する。

第1表 確認群の臨床的事項の概略

症 例 番 号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
性 别	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♀	
臨 床 診 断	新生児溶血性疾患	新生児溶血性疾患	新生児溶血性疾患	新生児溶血性疾患	新生児溶血性疾患	新生児溶血性疾患	疑敗血症	未熟児	未熟児	未熟児	未熟児	
不適合因子	Rh ₀ (D)	B	A	A	B	B						
母既往分娩数	6	2	2	6	3	4	5	5	2	3	1	
既往溶血性疾患児	3(1)	0(0)	1(0)	5(0)	2(0)	1(1)	0	0	0	0	0	
在 胎 月 数	10	10	10	9	9	8	10	9	9	9	9	
現妊娠分娩歴	正規	正規	鉗子	帯切	正規	正規	正規	正規	正規	正規	鉗子	
交 換 輸 血	+	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	
黄 疸	極 期	1日	3日	4日	3日	1日	3日	9日	9日	2日	4日	2日
	強 さ	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++
生 存 期 間	3日	4日	9日	5日	2日	5日	13日	12日	2日	6日	4日	

() : 核黄疸またはその後遺症を疑わしめる症状を呈した児の数

第2表 確認群に関する原因別検討

原 血 型 不 適 合	新生児溶 血性疾患	非溶血性疾患 早産 疑難症	計
Rh 系	1(3.44%)	0	1
		0 0	
ABO 式	5(8.33%)	3	8
		2 1	
不適合 なし		2	2
		2 0	
計	6(5.71%)	5(0.7%)	11(0.16%)
		4 1	

第3表 疑群の臨床的事項の概略

症 例 番 号	1	2	3	4
性 別	♀	♂	♂	♂
臨 床 診 断	新生児溶 血性疾患	新生児溶 血性疾患	新生児溶 血性疾患	新生児溶 血性疾患
不適合因子	rh ⁺ (E)	Rh ⁺ (D)	B	A
母既往分娩	1	6	3	1
既往溶血疾患児	0	4 (0)	1 (1)	0
在 胎 月 数	10	10	10	10
現妊娠分娩歴	正 規	骨 盤 位	正 規	正 規
交 換 輸 血	—	+	—	—
黄 疸	極 期	17	7	5
	強 さ	+++	+++	+++
備 考	単純輸血		藥物療法	単純輸血

III 考 按

A. 発生原因

根本的には新生児期に過ビリルビン血症が存在する場合、ビリルビンが血管外に濾出して脳実質に沈着するものであることは疑いない。しかし細部にわたっては、同じ新生児～乳児期の高度黄疸であつても、先天性胆管閉塞等による閉塞性黄疸のみで核黄疸を発生した例はいまだみられないこと³⁾、新生児期にのみ特有なものであること⁴⁾、黄疸の強度あるいは発生時期と核黄疸発生との間にも直接の関連性が見出されないこと⁵⁾⁶⁾、さらには色素沈着と該部に認められる諸種の退行性変性といずれが一次的であるか⁵⁾等々、未解決の問題が多く、Zuelzer and Mudgett⁴⁾が述べているように、核黄疸の真の原因はまだ不明であるといわざるをえない現状である。

これらの点に関し、胆汁塩等による障害説⁷⁾、凝血塊による栓塞説⁸⁾、局所貧血説³⁾⁵⁾¹⁰⁾（正常にも脈管の少い部分に好発する⁵⁾、あるいは脈管系発育に異常のある部に発生する³⁾ということ等から）、酸素欠乏説⁵⁾¹⁰⁾、発生学的に発達の最もおそい脳部分に発生するという説⁶⁾、Antihypoxidin 説¹¹⁾等あまたの説が提唱されているが

詳細は省略する。

生後短時間死亡例 (Zuelzer and Mudgett⁴⁾ によれば48時間以内) にはみられないということも発生機転上何等かの関連を有するのではないかと考えられる。

血清ビリルビン値と核黄疸発生との関係について、Hsia 他¹²⁾は30mg/dl 以上の場合に発生しやすく、20mg/dl 以下では発生し難いとしている。馬場¹³⁾は20mg/dl を境界としている。

新生児溶血性疾患が解明されて以来、本症、特に黄疸型に合併するものが多いことから、一時核黄疸の原因をすべて新生児溶血性疾患によつて説明せんとする人もあつた⁵⁾⁸⁾¹⁴⁾。しかしその後の諸家の報告⁴⁾¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾をみて、新生児溶血疾患を確実に否定出来る例が多数あり、著者等の症例においても、確認群11例中5例は非溶血性疾患児である。特にZuelzer and Mudgett⁴⁾、Aidin¹⁰⁾、古田他¹⁶⁾等は核黄疸と新生児溶血性疾患との特異的關係を否定している。

以下核黄疸を併発することの多い疾患の主なものを列挙し、それらと核黄疸発生との関係について述べる。

1. 新生児溶血性疾患

本症の本態は溶血であつて最も過ビリルビン血症を起しやすいものである。従つて本症が核黄疸を併発する疾患として代表的なものであることは当然である。なお教室安藤¹⁷⁾が強調する如く、本症児のすべての組織に未熟像が認められることは、脈管系においてもその発達が未熟であり、ビリルビンの透過を容易ならしめ、核黄疸発生に拍車をかけるのではないかと考えられる。

本症における核黄疸合併率に関し、Vaughan⁵⁾は本症児72例について、死亡25例中20例(80%)に核黄疸を認め、生存児47例中4例(8.5%)に疑核黄疸症状を認めたとしており、Doctor³⁾は本症児20例について、12例(55%)に核黄疸の症状を認め、生存児13例中5例(13%)にも同様に核黄疸による後遺症と思われる症状を認めたと述べている。

他方 Zuelzer and Mudgett⁴⁾は、55例の核黄疸中23例(41.8%)は新生児溶血性疾患に合併したものであつたと述べている。

2. 児の未熟性

核黄疸の発生に関し、児の未熟性が新生児溶血性疾患に次いで重要な因子であることは Zuelzer and Mudgett⁴⁾、Vaughan⁵⁾、Doctor³⁾、Aidin 他¹⁰⁾、馬場¹³⁾等を始めとする諸家のひとしく認めるところであり、著者等の確認群においても、非溶血性疾患児群5例中4例は未

熟児であり、かつ溶血性疾患児群についても、6例中3例は未熟をも合併するものであった。

未熟児に核黄疸を発生しやすい理由に関しては

i 肝機能未熟性：これは本症発生の根底である過ビリルビン血症を惹起しやすいことを考えると容易に理解される。

ii 血管系未熟性：これによつて比較的軽度の過ビリルビン血症でも容易にその血管外濾出をきたしやすいことが考えられる。この他、本症発生の素地～誘因をなすと考えられる脳組織の局所性貧血→酸素供給の障害という面に対しても、未熟児ほど循環障害を発生しやすいものと考えられる。Vaughan⁵⁾は、浮腫を伴う小さい児に核黄疸の発生率が高い事実を指摘し、両者間の因果関係の存在を考えている。

3. 感染性疾患

諸家の報告³⁾⁴⁾¹⁰⁾をみると、敗血症、肺炎、腹膜炎、脳膜炎等の感染性疾患に合併した例が少なくない。Schmorl¹²⁾が核黄疸と呼ぶべき脳所見を発見した例も敗血症児であつて、以後 Zimmermann and Yannet¹⁸⁾, De Bruyne 他¹⁹⁾, Vaughan⁵⁾, Lande⁶⁾等も感染症は核黄疸の原因因子であると考えている。しかし感染というものは、新生児、殊に未熟児、さらには溶血性疾患児には合併症として普通にもみられうるものであるから、上記 Zimmermann and Yannet 等の意見に関する決定は慎重を要するところである。

ともあれ感染が核黄疸に対し助成的因子であることは否定出来ないようである。

著者等の症例においても、非溶血性疾患児中の1例は、未熟児でもなく、敗血症が主因と考えられるものであつた。

4. 下痢性疾患

感染と同様に Zuelzer and Mudgett⁴⁾等の諸家によつて、核黄疸児には下痢性疾患を伴うことが多いと報告されている。下痢による脱水の結果、血清ビリルビンが濃縮されることは考えられるが、両者間の因果関係について結論付けることは、感染と同様にむづかしい。

5. 先天性消化管閉塞

Zuelzer and Mudgett⁴⁾は非溶血性疾患児で核黄疸を有するもの32例について、3例に先天性消化管閉塞を認めたと報告している。しかし彼等は両者間の因果関係についてはさらに多数例に関する検討が必要であるとして言及を控えている。(先天性)消化管閉塞の場合、ビリルビンをはじめとする諸種排泄物の消化管よりの排泄

～吸収の代謝機転に異常を生ずることは当然考えられるところであるが、著者等はかかる実験例を有しないので、如何ともいへない。

6. 肺出血

これに関し Zuelzer and Mudgett⁴⁾は、先天性消化管閉塞と同様にその頻度の高いことを指摘しながらも、結論を下すことをさけている。しかし Vaughan⁵⁾は核黄疸児と肺出血との関連を重視している。すなわち、彼は、核黄疸児が死亡前に呈する呼吸障害の症状はこの肺出血によるものであるとし、生存中核黄疸の症状は明瞭でなかつたが、肺出血による呼吸障害症状が顕著であつた例を報告し、さらに剖検時肺出血のあつた13例中12例には核黄疸も証明されたと述べている。しかし延髄も核黄疸好発部位の1つであることを考えると、呼吸障害は出血によるものか、呼吸中枢障害によるものかその判定がむづかしい。

7. 母の糖尿病

糖尿病の母から生れた児が、巨大胎児、赤芽球増多症、肝臓における造血巣の存在等の諸種異常所見を呈することは²⁰⁾²¹⁾近年注目されている。Zuelzer and Mudgett⁴⁾は非溶血性疾患児で核黄疸を有するもの32例中2例に母体の糖尿病を証明している。Vaughan⁵⁾も母体が約1年後に糖尿病を発生したもの、すなわち潜在性糖尿病であつたと考えられる1例を報告している。上述の如き糖尿病の母から生れた児にみられる諸症状には新生児溶血性疾患の症状と共通のものがあつた。核黄疸の発生に対しても何等かの共通な素因となるべきものがあるのではないかと考えられるが、確実なことは不明である。

8. ビタミンK過剰投与

未熟児、新生児溶血性疾患児等にみられる出血傾向に対し、肝機能不全による低プロトロンビン血症によるものであるとの考えから、Dam 他²²⁾, Warner 他²³⁾等以来ビタミンKの投与が広く行われてきた。しかし近年 Allison²⁴⁾, Moore 他²⁵⁾等によつてビタミンKの溶血亢進作用、ハイツ小体形成作用が唱えられた。これが事実であれば当然核黄疸発生にも影響を及ぼす可能性がある。その後実際に Laurence²⁶⁾, Crosse 他²⁷⁾, Meyer 他²⁸⁾, Schall²⁹⁾, 馬場¹³⁾等によつてビタミンKの過剰投与は核黄疸発生を促進する一因子であるとの報告がなされた。しかし Ströder 他³⁰⁾, Brown 他³¹⁾等の如くこれらの溶血亢進作用、核黄疸発生促進作用に対し否定的見解をとっている人もある。

従つてこの点に関してはいまだ結論がえられていない

現状であるが、近年上述の如き論議が盛であるということとは知っておくべきである。なお馬場¹³⁾は投与総量15mg以上の群において血清ビリルビン値の上昇も著明であり、核黄疸発生例はすべてこの群に属するものであつたと述べている。著者等の症例については、すべて相当量のビタミンKが投与されているが、それが核黄疸発生に寄与したか否かについては残念ながら意見を述べえない。

9. 体質的遺伝的素因

Lande⁶⁾は核黄疸発生の一因子としてこれを挙げ、種々の刺激に対し異常に興奮しやすい児が核黄疸を発生するとしている。そして彼の論拠は、核黄疸児の両親には、非常に知能の高い人、子癇の病歴のある人、非常に神経質な人、さらには種々の精神病の既往のある人等が多いということにある。しかし著者等はかかる素因は核黄疸によるけいれん、筋強直あるいは後弓反射等の神経症状の発現には関係するが、核黄疸発生には直接関係を有するものではないと考える。

著者等の症例に関してはかかる点の検討は行っていない。

以上の諸因子について、著者等の確認群11例では、過半数(6/11, 54.5%)は新生児溶血性疾患に合併したものであり、かつ6例中3例は早産児であること、残りの5例中4例は早産児に、他の1例は敗血症の疑いの児に合併したものであることは、Vaughan⁵⁾、Zuelzer and Mudgett⁴⁾、Aidin 他¹⁰⁾等の報告と一致している。なお疑群については著者等の症例は著者等の性格上すべて新生児溶血性疾患で治癒生存するもののみである。

B. 沈着色素の性状

胆汁色素系のものであることは現在疑いのないところであるが、詳細は不明である。Von Gierks³²⁾はビリルビノイドの1種であるとし、Vogel³³⁾はメゾビリルビンであるとしている。教室安藤³⁴⁾の実験によれば、矢張ビリルビノイドの1種であろうとされている。この他Pickles²⁰⁾はThannhauserのいうXanthorubinとの関連性を示唆している。詳細は省略する。

C. 発生頻度

第4表に示す通り、従来かなり多数の報告があるが、調査対象が区々であり、また同一対象についての調査成績も、必ずしも一致した数値を示していない。著者等の成績は、新生児剖検総数に対し9.09% (11/121)、分娩総数に対し0.16% (11/6,853)、新生児溶血性疾患総数に対し5.71% (11/105)である。

第4表 核黄疸発生頻度

報告者	発表年	調査対象	頻度
Schmorl ²⁾	1904	黄疸児	5.00% (6/120)
Doctor ³⁾	1945	全上	44.12% (15/34)
Ford ³⁵⁾	1944	重症黄疸児	40%
Lande ⁶⁾	1948	全上	10%
Vaughan ⁵⁾	1946	新生児溶血性疾患～重症黄疸児	64.00% (16/25)
Ginsberg ³⁶⁾	1950	全上	8.00% (4/50)
Doctor ³⁾	1945	新生児溶血性疾患	31.58% (6/19)
Leonard ³⁷⁾	1945	全上	29.41% (5/17)
Aidin 他 ¹⁰⁾	1950	新生児溶血性疾患以外の死に未熟児	10.46% (25/239)
著者等	1960	新生児剖検例	9.09% (11/121)
著者等	1960	分娩総数	0.16% (11/6,853)
著者等	1960	新生児溶血性疾患	5.71% (11/105)

しかし後述する如く、核黄疸の急性期症状は必ずしも顕著でなく、生存中は看過されやすく、剖検によつて始めて核黄疸の存在を知りうるものが少なくない。従つて新生児死亡例はすべて剖検するようにしないと真の発生頻度は知り難いと考えられる。殊に本邦においてはその感が強い。

発生頻度と性別との関係について、Zuelzer and Mudgett⁴⁾は性別による影響はないとしている。著者等の症例については、8例が男性、3例が女性であるが、これだけで男性に多いとはいへない。

D. 発生部位

脳底諸核に特に好発することは諸家の等しく認めるところである。

著者等の症例における色素沈着部の詳細は第5表に示す通りであつて、最も頻繁かつ著明に認められる部位は、海馬廻転、視丘、視丘下部、脳橋および延髄の脳神経核(主にIII, IV, V)および下橄欖核であり、次いでレンズ状核、歯状核その他の小脳灰白質、中脳の赤核および黒質等であり、この他には穹窿、小脳小葉部(脳底)、尾状核、大脳皮質、脳室上皮、乳頭体等である。これらの他、脊髄前核、軟脳膜にも及んでいるものもある。以上から脳底に近いほど、また脳室に近いほど頻繁に着色する傾向があるようであり、渡辺他¹⁵⁾も同様の傾向を認めている。

昭和35年7月1日

白 川 他

1315—239

第5表 著者等の症例における核黄疸発生部位

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
不適白因子	D	B	A	A	B	B	経路血症	未熟児	未熟児	未熟児	未熟児
臨床診断	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒	胎毒
軟脳症	○	○		○				○			
大脳全野				○						○	
大脳皮質				○					○		
海馬廻転	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
脳室上皮				○							
基底核		○	○	○				○	○		
視丘		○	○	○				○	○		
尾状核		○	○	○				○	○		
視丘核	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
間脳核	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
乳頭体			○				○	○	○		
穹			○				○	○	○		
中脳			○	○			○	○	○		
赤核			○				○	○	○		
皮質		○									
小脳	○	○		○			○	○			
小脳核	○	○		○			○	○			
延髄	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

なお症例4は、大脳全野、さらには軟脳膜までも瀰慢性黄色着色を示しており、これは Schmorl²⁾ の記載している第1の型（いわゆる核黄疸の限局性色素沈着と異なり、瀰慢性色素沈着をきたすもの）に近いものと考えられる。

従来の諸家の報告をみても多少の差異こそあれほぼ一致した順序が挙げられている。その主なものを述べると、Zuelzer and Mudgett⁴⁾ は第1に海馬廻転中特にアンモン核を指摘し、この他では被殻および蒼球といった脳底神経節、第4脳室底たる脳橋および延髄の諸核、視丘の中央部、小脳の小葉および歯状核、視丘下部特にルイス核の順序に頻繁に出現するとし、この他には、脊髓灰白質、小脳虫様体、尾状核、大脳皮質であり、さらに脳白質さえも黄染することがあると述べている。そして新生児溶血性疾患群と非新生児溶血性疾患群との間に著明な差はないという。Doctor³⁾ は尾状核、レンズ状核、下視丘核、歯状核、視丘、乳頭体、アンモン角、脳神経核、橄欖であり、さらに脊髓の前後両角はもちろん小脳皮質部までも着色するとしている。また馬場¹³⁾ は、海馬廻転、被核、赤核、橄欖としており、これらの着色部位に関しては、溶血性核黄疸(Hemolytic kernicterus)と非溶血性核黄疸(Non-hemolytic kernicterus)との間に差を認めえないとしている。

病理組織学的には、Nisslのいう Severe cell change (重篤性病変)、Demyelination、虎班融解、空泡形成、脂肪変性等、一般に Necrobiosis と称すべき状態が認められるとされているが、詳細は省略する。なおこれらの退行性病変を示す部位と色素沈着部位とに関し、よく一致するとする人³⁾²⁰⁾ と、必ずしも符合しないとする人⁵⁾³⁸⁾³⁹⁾ とがある。

E. 症 状

新生児期、すなわち急性期においては、強直性あるい

は逆に筋無力、後弓反射、けいれん、嗜眠性、嘔吐、哺乳困難等の脳症状を呈する他、Ⅲ、Aに述べた下痢がしばしば合併することが認められている。しかしこれらの症状はいずれも重篤な黄疸や貧血等におゝわれて気付かれずに終ることがある。著者等の症例においても、残念ながら観察不充分のためもあるかと思われるが、生存中にこれらの症状に気付いた例はむしろ少ない。

この急性期において死亡するもの(Lande⁶⁾によれば5日以内、Aidin¹⁰⁾によれば5～9日)が多いのであるが、これを脱した児は一般によく哺乳し発育も良好であるが、かゝる児の母がしばしば訴える“抱き難い子供であつた”ということからもうかゞわれるように hypotonish-hypokinetish な状態が半年ないし1年間継続する。

次いで Dystony, Dyscoordination, Dyskinesy の3症候を主とする定型的な核黄疸による後遺症状が出現する。

この3者中 Dystony は Spasmus mobilis とも称すべきもので、筋強直と筋弛緩とが混在してみられ、Dyscoordination は、坐り、立ち、歩き、発語等のおくれとして認められ、Dyskinesy は多くは Athetose あるいは Chorea 等の不随意運動として認められる。この Trias はすべて錐体外路性症候群であつて、錐体外路性症状は全く欠如しているのが特徴である。

この他、おし、つんばも認められるとされている⁶⁾。なお多くの場合知能発育障害もみられる。

以上の諸症状はすべて核黄疸好発部から考えてよく説明がつくようである。

新生児期に高度黄疸、殊に新生児溶血性疾患によるものまたは早産によるもの等を経過し、一応治癒生存する児が、上述の如き中枢神経障害の症状を呈する場合には、恐らく核黄疸による後遺症であろうとするのが現在の支配的考え方である。しかしこれは厳密にはなお不確実なものである。この両者間の関係を明確にするためには、Pickles²⁰⁾ のように多数例について、新生児期に高度黄疸に罹患し、かつ前述の核黄疸の急性期症状を呈したものがすべて後年にかゝる症状を呈するか否か、あるいは逆にかゝる症状を呈するものはすべてその新生児期に高度黄疸に罹患し、核黄疸の急性期症状を呈したか否かの追求、あるいはかゝる症状を呈し死亡した児(夭折することが多い)に関する剖検による検索、さらには疑わしい症例に対する血清学的追求等を行うことが必要である。しかし従来の諸家の報告ならびに著者等の成績よ

りみて、両者間に重大な関連性が存在することは否定出来ないようである。

このような観点から Pickles²⁰⁾ は上述の神経諸症状を「核黄疸の後遺症」と称するのはいさゝかはゞかられるとして、「新生児溶血性疾患による神経系後遺症」と称する方が適当であると述べている。しかし核黄疸は溶血性疾患以外の新生児期黄疸によつても発生することを考えると、Penteschew⁴⁰⁾ のいう Encephalopathia posticterica infantum という名称の方がより妥当と考えられる。

F. 診断

急性期においては、高度黄疸殊に新生児溶血性疾患、あるいは未熟によるものが存在し、かつ前述の核黄疸急性期症状を呈する場合には、まず核黄疸を考えるべきである。しかしそのような急性期諸症状は、前述の如く看過されることが少ないのみならず、また核黄疸のみに特有なものではないから、この時期に確診されることは少ない。

なおかゝる急性期症状を呈する場合に鑑別すべきものとしては、

分娩損傷（頭蓋内出血、分娩麻痺）、Winckel 氏病（敗血症の1種）、脳膜炎、脳炎、破傷風、鉛中毒等が主なものと考えられる。

次に、典型的後遺症状を呈する時期のものについては、その新生児期における黄疸の状況、あるいは血清学的検討等によつて比較的容易である。しかしEに述べた如き究極的には未解決の点が存在する。

この時期において鑑別診断上注意を要するものは Wilson 氏病 (Hepatolenticular degeneration) である。本症は症状そのものとしては核黄疸によるものと酷似するが、症状発現の時期、新生児期黄疸の状況、血清学的検索成績等より鑑別しうるものと思われる。

G. 治療

Ⅲ, Aに述べた如く、核黄疸の発生原因は不明であるから、根本的、適確な治療法もない。従つて同じくⅢ, Aに述べた如き核黄疸を併発する可能性の強い疾患がある場合には、それらに対する治療とともに、核黄疸発生に対し、極力予防的措置を講ずることが必要である。これには過ビリルビン血症の解消がまず第1と考えられる。このためには血球破壊防止と肝機能改善の2つが考えられる。

まず前者については、新生児溶血性疾患によるものに対する交換輸血以外には積極的手段は考えられない。ま

た Vaughan⁵⁾ が脾臓の大きさを指標として血球破壊の程度を検討した結果、核黄疸児における血球破壊は必ずしも高度でないとして述べている点からみると、血球の異常破壊よりも、肝機能不全の解消こそ先決問題ではないかと考えられる。

従つて後者すなわち肝機能改善に対しては充分の努力を払うべきである。具体的には、葡萄糖、メチオニン製剤、V.B₁₂、その他諸種ビタミン剤の投与等である。しかし卓効を奏することは難かしいと考えられる。

著者等の経験によれば、ポリビニールピロリドン製剤 (Pereston-N) の投与は黄疸の軽減にはある程度の効果を期待しうるようであり、新井他⁴¹⁾ もこれを認めている。

H. 新生児溶血性疾患に合併する核黄疸についての検討

以上述べたところから、核黄疸は新生児溶血性疾患のみに特異的なものではないが、核黄疸発生に本症が最も重要な関連を有することは否定出来ない。そこで両者間の関係について特に項を設けて検討する。

本群に属する症例の諸種血清学的検査成績の概略は第6表に示す通りである。

第6表 新生児溶血性疾患に合併した核黄疸症加例に関する血清学的事項

No.	不適合因子	父血型	母血型	児血型	抗体価		Coombs' Test
					2価	1価	
1	D	ABCD	AcD	ABCD	4	32	++
2	B	BCDe	OCDe	BCD	128	1024	—
3	A	ACDe	OCDe	ACDe	64	2048	—
4	A	ACD	OCDe	ACD	256	2048	—
5	B	BCD	OcD	BCD	512	1024	—
6	B	BCD	OCD	BCD	16	512	—
7	E	BCDE	OCDe	OCDE	0	16	+
8	D	ACD	ABcd	BCD	0	16	++
9	B	BCD	OCD	BCD	128	1024	—
10	A	A D	O D	A D	1024	8192	—

1. 不適合因子別検討

確認群については、第6表に示す通り、6例中5例は ABO 式不適合、1例が Rh 系 (D) 不適合と前者が圧倒的に多い。また疑群4例においても、半数の2例は ABO 式不適合によるものである。これは、本邦においては新生児溶血性疾患の原因因子として最も重要とされている Rh₀ (D) 因子の陰性率が僅少（少なくとも1%

昭和35年7月1日

白 川 他

1317—241

前後⁴²⁾）であり、従つてその不適合による本症も稀有であることが第一の原因と思われるが、この他に、ABO式不適合による本症は一般的にRh系不適合によるものに比し軽症なものが多く看過されがちであり、早期診断が難かしいため、黄疸が異常に高度となつたときは既に交換輸血の時期を失っているという事態が少なくないことも有力な一因ではないかと考えられる。Zuelzer and Mudgett⁴⁾, Hummel und Grohmann⁴³⁾ 等もABO式不適合例に核黄疸が発生しやすいという傾向を認めている。

従つてこの事実は注目すべきところであり、ABO式不適合による新生児溶血性疾患の処置に関して考慮を払うべき重要な点を考えられる。

2. 治療法との関係

著者等の10例（確認群6例、疑群4例）について、治療法との関係をみると第7表の通りである。

第7表 新生児溶血性疾患に合併した核黄疸発症例に関する治療別、不適合因子別検討

	例 数	治 療 方 法			
		交換輸血	単純輸血	薬物療法	無処置
Rh系不適合	3 (2)	2 (1)	1 (1)	0	0
ABO式不適合	7 (2)	3* (0)	1 (1)	1 (1)	2 (0)
計	10 (4)	5 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (0)

() 内は、生存するが核黄疸を疑わしめる症状を呈するもの、すなわち疑群に属するものの数を示す。

* この3例はすべて新生児溶血性疾患とともに、未熟(体重2,740gr. および1,820gr.)をも合併するものであった。

まず全般的には、交換輸血施行例は5例で半数に過ぎず、教室症例115例における交換輸血施行率74.04%に比し遙かに低率である。理論的に考えても、未感作陰性血液による交換輸血は、既存の過ビリルビン血症の軽減にはもちろん、児体内における抗原抗体反応の材料を可及的に除去することによつて、以後発生すべき過ビリルビン血症を未然に防止しうるものである。これによつて肝臓の負担は軽減され、その機能の回復も期待されうるわけである。Lande⁶⁾ も陰性血液による交換輸血によつて核黄疸の発生を減少せしめるべきであると主張しており、著者等も上述の如く交換輸血施行群における核黄疸発生率が低いことから、その発生防止にも本療法が最善であると考えている。Ginsberg 他³⁹⁾ も早期交換輸血施行例には核黄疸発生は皆無であつたと述べている。ただし馬場¹³⁾ は交換輸血によるビリルビン除去作用は、理論的に考えられる率よりも低率であると述べている。

次に交換輸血非施行群についてみるに、無処置のものに発生した2例を除く他の3例はすべて疑群、すなわち新生児溶血性疾患は治癒し生存するものである。これより考えてもこれらの溶血性疾患の程度は余り高度ではなく、姑息的療法にとどめたものである。これらの事実をみる時、新生児溶血性疾患児はすべて交換輸血を行へというのは行き過ぎであろうが、少なくとも交換輸血の適応を余りにも厳重にし過ぎることは一考を要するものと考えられる。

次に不適合因子と治療法との両者を加味して発生率を検討するとRh系不適合では交換輸血を行つてもなお核黄疸を発生する可能性が強いのに反し、ABO式不適合では交換輸血を行えば核黄疸の発生をより強く阻止するという傾向が第7表よりうかがわれる。特にABO式不適合で交換輸血を行つてなお核黄疸を発生したものの3例はすべて未熟児でもあつたことを考慮すると、さらにこの感が強い。事実両不適合群毎に、交換輸血施行群と非施行群とに分類して核黄疸発生率を検討した成績（第8表）をみればこの傾向が明瞭である。

第8表 交換輸血施行、非施行と核黄疸発生との関係（不適合因子別）

不適合因子	総数に対する交換輸血施行率	核黄疸発生例に対する交換輸血施行率
Rh系	72.41%	66.67%
ABO式	72.58%	42.86%

以上から、Rh系不適合によるものは重症なものが多いため、交換輸血を行つてもなお核黄疸の発生を防止しえないものが比較的多いが、ABO式不適合によるものは、交換輸血を行えば大部分は核黄疸の発生を防止しうるのはのではないかと考えられる。

3. 使用血液について

交換輸血に関連して使用血液の問題がある。すなわち新生児溶血性疾患に対しては現在一般的には、陽性血液使用による交換輸血は止むをえない特殊の場合以外は行われていないようである。しかし核黄疸の問題を特に考慮すると、陽性血液使用法がよいとする論者もある。

そもそも陽性血液使用法はHubinont and Massart-Guiot⁴⁴⁾ によつて提唱されたものであり、彼等の論拠は、第一には本症においては不適合抗体は赤血球のみならず、組織、細胞内の抗原とも作用して直接に障害を及ぼすものであるから、陽性血液で交換するとこれらの抗体が除去されてしまい、組織に対する直接作用が防止さ

れうとするものである。核黄疸発生機転の一つとして脳組織～細胞内における抗原抗体反応説があることは前述(Ⅲ, A)の通りであるから、上述の機転が認められうるものであれば、本法は核黄疸発生防止上すぐれた方法と考えられる。しかし上述の機転の存在は Mollison 他⁴⁵⁾により否定されている。

第二には、陽性血球注入によつて児体内の不適合抗体を消費させてしまい、溶血機転を早く終結せしめるといふことにある。しかしこれも交換率を余程高率としない限り、かえつて溶血を高度にし、逆に悪い結果を招来する可能性がある。

しかし Vaughan⁴⁶⁾⁵⁾ は、ともに本症である双胎児に対し、1児は陽性血液により、他児は陰性血液により交換輸血を行い、前者には核黄疸が発生しなかつたが、後者には核黄疸が発生したという例を報告⁴⁶⁾するほか、単純輸血療法においても、早期の陽性血液輸血は、母体よりの移行不適合抗体に対し緩衝的役割を果すものである⁵⁾との観点より、陽性血液使用を強く主張している。これらに対して Darrow⁴⁷⁾ の如き賛成者もあるが、Mollison 他⁴⁵⁾、Diamond 他⁴⁸⁾ 等はいずれも反対を唱えている。

著者等は本症に対しては未感作陰性血液の使用を原則としており、陽性血液による交換例は少なく、両使用血液の核黄疸防止に関する優劣を論ずることははゞかれるのであるが、諸種の観点よりみて、陽性血液使用法はやゝ冒険的であるとの感をもっている。

4. 血清学的検査を希望して来院した患者についての調査

母児間血液型不適合による同種免疫の疑いをもつて血清学的検査を希望して来院した患者1,508 例の病歴を調査した結果、第9表に示す通り、既往に核黄疸が確認された児を有するもの9例、核黄疸を疑わしめる症状を呈

した児を有するもの30例、計39例をえた。その頻度(第9表参照)はいずれも前掲第4表中の著者等の分娩総数に対する頻度に比し相当に高率である。

これらを夫婦間血液型不適合の有無別にみると、不適合のないものは僅か4例(10.3%)に過ぎず、これは、前述の核黄疸は新生児溶血性疾患に合併するものが最も多いという傾向を肯定するものである。さらに不適合のあるもの35例について因子別にみると、ABO式不適合が29例(82.9%)と圧倒的多数を占め、殊に Rh 系不適合は僅か1例(2.9%)に過ぎない。これまた前述の核黄疸発生とABO式不適合との関係を肯定するものである。

5. 4.に述べた患者の次回児における核黄疸の生否
4.に述べた39例中次回の分娩に際し著者等の教室に入院し、児の経過を観察しえたものが22例ある。これらについて、その診断、処置、核黄疸の生否等を検討してみた。

まず22例中の半数11例は新生児溶血性疾患と診断され、残り半数11例は正常児と診断された。

後者は何等処置を行わなかつたが全例正常に発育しつゝある。

次に新生児溶血性疾患と診断されたもの11例に関する検討成績は第10表に示す通りである。

第10表 第9表の39例中次回分娩を著者等の教室で行つた22例中新生児溶血性疾患と診断されたものに関する検討

治療因子	交換輸血			単純輸血			薬物療法			計		
	例数	生	死	例数	生	死	例数	生	死	例数	生	死
Rh	3	2	1(1)	0	0	0	0	0	0	3	2	1(1)
不明因子	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0
ABO	4	3	1(1)	1	1(1)	0	1	1(1)	0	6	5(2)	1(1)
計	9	7	2(2)	1	1(1)	0	1	1(1)	0	11	9(2)	2(2)

()内の数字が核黄疸によると思われる症状または後遺症を呈した例数を示す。

これよりわかることは、核黄疸ないしはそれを疑わしめる症状を呈したものの発生率は36.4%(4/11)と激減している(たゞし4例とも剖検により確認したものではない)。これらの症状を発生した4例について検討すると、まず治療法別には絶対数においても交換輸血施行群と非施行群(姑息的療法群)とではおのおの2例宛と匹敵しており、発生率をみると非施行群では100%である

第9表 血清学的検査希望患者の既往児における核黄疸発生率

夫婦間 血型組合せ	核黄疸	疑核黄疸		計
		黄疸 → 死	脳性小児まひ	
Rh系不適合	1	2	1	4
不明因子不適合	0	2	0	2
ABO不適合	6	11	12	29
不適合なきもの	2	2	0	4
計	9 (0.60%)	17 30 (1.99%)	13 (2.59%)	39

のに反し、施行群では22.2% (2/9) と遙かに低率である。この数値からも交換輸血が核黄疸発生防止上にも最善であることが明らかである。

次に施行群において発生したものは2例とも死亡しているが、非施行群の2例はいずれも生存するものである。従つて最善の療法たる交換輸血を行つても死亡あるいは核黄疸を発生するものは現在いかんともなし難いとして、交換輸血の適応を過度に厳重にして多少軽症であるからとしてその施行をためらうことは、新生児溶血性疾患は治癒しても神経性後遺症を有する真の治癒とはいへない状態の児を多く残すという結果を招来する可能性がある。

IV むすび

最近7年間に核黄疸15例(確認群11例, 疑群4例)を経験したので、著者等の教室の血清学的検査希望患者の病歴ならびに内外の文献に関する考察をも加えて、主としてその臨床的事項について述べた。

御校閱を頂いた古賀教授ならびに御援助を頂いた病理学教室遠城寺助教授、高松助手に深謝致します。

参考文献

- 1) Orth, J.: Virchow's Arch. f. path. Anat., Physiol. u. klin. Med., 63 : 447 (1875). —2) Schmorr, W.: Verhdlg. Deut. Path. Gessellschaft, 6 : 109 (1904). —3) Doctor, J.M.: J. Pediat., 27 : 327 (1945). —4) Zuelzer, W.W. and Mudgett, R.T.: Pediatrics, 6 : 452 (1950). —5) Vaughan, V.C.: J. Pediat., 29 : 462 (1946). —6) Lande, L.: J. Pediat., 32 : 693 (1948). —7) Benzke: 3より引用。 —8) Wiener, A.S. and Brody, M.: Science, 103 : 570 (1946). —9) Gilmour, J.R.: Arch. Dis. Childh., 19 : 1, 12 and 21 (1944). —10) Aidin, R., Corner, B. and Tovey, G.: Lancet, 258 : 1153 (1950). —11) 黒丸征四郎: 脳と神経, 7 : 52 (1955). —12) Hsia, D.Y., Allen, F.H., Gellis, S.S. and Diamond, L.K.: 世界産婦人科総覧, 2 : 417 (1954) より引用。 —13) 馬場一雄: 日本の医学の1959年(第15回日本医学会総会学術集会記録), IV : 208 (1959). —14) Becker, P.F.L. and Vogel, P.: J. Neuropath. and Exp. Neurol., 7 : 190 (1948). —15) 渡辺陽之輔, 小林勇, 坂口弘: 日本病理学会々誌, 40 : (地方会号) 57 (1951). —16) 古田睦広, 神部誠一: 日本病理学会々誌, 40 : (地方会号) 249 (1951). —17) 安藤正俊: 医学研

- 究, 25 : 1967 (1955). —18) Zimmerman, H.M. and Yanmet, H.: Am. J. Dis. Childr., 45 : 740, (1933). —19) De Bruyne, J.I. and Creveld, S.: Arch. Dis. Childh., 23 : 84 (1948). —20) Pickles, M.M.: Haemolytic Disease of the Newborn, 1-st Ed., 1949. Blackwell Scientific Publications, Oxford. —21) Miller, H.C., Johnson, R.D. and Durlacher, S. H.: J. Pediat., 24 : 603 (1944). —22) Dam, H.: Bioch. J., 29 : 1273 (1935). —23) Warner, E.D., Brinkhouse, K.M. and Smith, H.P.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37 : 628 (1938). —24) Allison, A.C.: Lancet, 1 : 669 (1955). —25) Moore, T. and Sharman, I.M.: Lancet, 1 : 819 (1955). —26) Lawrence, B.: Lancet, 1 : 819 (1955). —27) Crosse, V.M., Meyer, T.C. and Gerrard, J.M.: Arch. Dis. Childh., 30 : 501 (1955). —28) Meyer, Th., and Angus, J.: Arch. Dis. Childh., 31 : 212 (1956). —29) Schall, L.: Münch. Med. Wschr., 100 : 932 (1958). —30) Ströder, J., Künzler, W. und Mülke, G.: Klin. Wschr., 35 : 857 (1957). —31) Brown, A.K. and Zuelzer, W.W.: Am. J. Dis. Childr., 93 : 263 (1957). —32) Gerke, G.: Verhdlg. Deut. Path. Gessellschaft, 18 : 322 (1921). —33) Vogel, P.: J. Exp. Med., 98 : 509 (1953). —34) 田中健蔵, 安藤正俊: 日病理誌, 44 : 497 (1955). —35) Ford, F.R.: 6より引用。 —36) Ginsberg, V. and Feldman, F.: Am. J. OB.-GY., 59 : 618 (1950). —37) Leonard, M.F.: J. Pediat., 27 : 249 (1945). —38) Broman, B.: 20より引用。 —39) De Lange, C.: Jahrbuch f. Kinderh., 145 : 273 (1935). (3より引用)。 —40) Ponteschew : 11より引用。 —41) 新井大作, 一宮勝也, 稲田裕, 寺門運雄, 片山初雄, 八木文夫, 尾崎純広, 村越惇七: 臨婦産, 11 : 875 (1957). —42) 古賀康八郎, 白川光一: 日本産婦人科全書(新生児の生理および病理), 金原出版株式会社(投稿中)。 —43) Hummel, K. und Grohmann, E.O.: Zschr. f. Ghilfe u. Gynäk., 140 : 205 (1954). —44) Hubinont, P.O. and Massart-Griott, T.: 45より引用。 —45) Mollison, P.L., Mourant, A.E. and Race, R.R.: Blood Transfusior in Clinical Medicine, 2-nd Ed., 1956. Blackwell Scientific Publications, Oxford. —46) Vaughan, V.C.: Report of the 7-th M and R Pediatric Research Conference, U.S.A. (1954). —47) Darrow, R.R.: J.A.M.A., 127 : 1146 (1945). —48) Diamond, L.K. and Denton, R.L.: J.A.M.A., 128 : 686 (1945).

(No. 1250 昭35・4・15受付)