

〔日常臨床で遭遇したら〕 新生児黄疸への対応

仙台市立病院
産婦人科医長
渡辺 孝紀

黄疸とは血液中にビリルビンが増加（高ビリルビン血症）した結果脂肪組織に沈着し皮膚、眼球結膜その他の組織が黄染してみえる状態である。新生児期に認められるものは大部分が生理的なものであるが病的なものもある。臨床的には高ビリルビン血症による中枢神経障害（核黄疸）の発生の予防と黄疸を症状の一つとする基礎疾患の発見、管理が重要である。

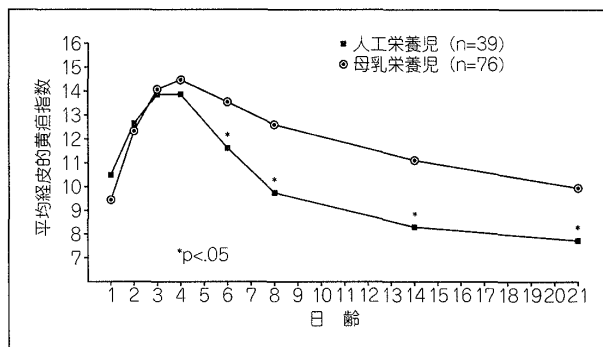
生理的黄疸

新生児期はビリルビン代謝の胎児期から成人期への移行期にあたり、新生児生理的黄疸はその移行期に生じる一過性の血中ビリルビン値の上昇である。

胎児期には赤血球中のヘモグロビンの代謝より生じたビリルビンは脂溶性の非抱合型（間接型）ビリルビンとして胎盤を通して母体側で処理される。成人ではビリルビンは肝細胞でグルクロン酸抱合を受け水溶性の抱合型（直接型）ビリルビンとなり胆汁を介し腸管に排泄される。一部は β -glucuronidase の作用により再度非抱合型（間接型）ビリルビンとなり肝で代謝されるべく循環血中に再吸収される（腸肝循環）。新生児期には表 1 に示すように血清ビリルビン値を上昇させるいくつかの因子がある。正常新生児のビリルビン産生は成人の約 2 倍（6～8mg/kg/日）であるがこれは高ヘマトクリット値と短い赤血球寿命（胎児赤血球）による。また新生児期には肝の未熟性によりグルクロン酸抱合酵素（bilirubin-UDP-glucuronyl transferase）の活性もまだ低く抱合型（直接型）ビリルビンとして排泄される量も少ない。また経口摂取の確立までは腸管運動も十分ではなく排泄され再度 β -glucuronidase により非抱合型（間接型）となったビリルビンの再吸収すなわちビリルビンの腸肝循環は旺盛である。これらの因子により生後血清ビリルビン値は高値をとりいわゆる生理的黄疸を呈する。生理的黄疸は生後 2, 3 日目から肉眼的に発現し 4, 5 日頃にピーク（12mg/dl）となり日齢 7 以降は自然に消退する（図 1）¹⁾。表 2 に生理的黄疸の限界を示す。

（表 1）新生児生理的黄疸の機構

1. ビリルビン産生の増大
2. 肝でのグルクロン酸抱合酵素の活性が低い
3. 腸肝循環が盛ん
4. その他



（図 1）母乳栄養児と人工栄養児の黄疸の自然経過
（Kivlahan and James, 1984¹⁾より改変）

（表 2）生理的黄疸の限界

1. 生後 24 時間以内に出現しない
2. 血清ビリルビン値の上昇が 1 日 5mg/dl を超えない
3. 血清ビリルビン値が 12mg/dl（成熟児）、15mg/dl（未熟児）を超えない
4. 抱合型（直接型）ビリルビン値が 2mg/dl を超えない
5. 黄疸が 2 週間を超えない

病的黄疸

新生児の血清ビリルビンが上記を上回る場合は病的黄疸又は高ビリルビン血症とされるがこの原因は三つに分けられる。すなわちビリルビン産生の過剰、ビリルビン排泄の低下、その両者である(表3)。これらのうちの主なものを中心に述べる。

ビリルビン産生の過剰によるものとは母児間の血液型不適合、赤血球の酵素、形態の異常、血腫等による溶血が原因となるものである。生後早期(24時間以内)より黄疸を呈するいわゆる早発黄疸を呈することが多い。ABO 型不適合による溶血はほとんどの場合が母体がO型、児がA型あるいはB型の時である。すなわちO型の母体がIgG 分画の抗Aあるいは抗B抗体をもつ場合これが胎盤を通して児に移行し溶血を生じることがある。ABO 不適合妊娠の少数にこの溶血反応が起こるがRhD 不適合によるものより頻度は高い。重症例は少なく交換輸血が必要となることは少ない。Rh 不適合による場合はABO 不適合の場合より重症例が多く子宮内で溶血が生じる場合もある。胎児輸血、新生児期での交換輸血の適応となる例も多い。glucose-6-phosphate deficiency (G6PD) による溶血は外国ではRhD 不適合妊娠よりも頻度が高い。

ビリルビン排泄の低下による病的黄疸で最も頻度が高いものはいわゆる母乳性黄疸である。これは日齢7~10日頃より黄疸が増強、持続するものである。母乳を中止すると48時間以内にビリルビン値が急速に低下するのが特徴的である。その真の機構は不明であるが母乳中の脂肪酸やpregnandiol による児の肝でのビリルビンの取り込みやグルクロン酸抱合の抑制、母乳中の β -glucuronidase による児の小腸での非抱合型(間接型)への再転換によるビリルビンの再吸収の促進等が種々の程度に関与する。純粋な母乳性黄疸による核黄疸の発生はないとされるが直接ビリルビンの定量等による先天性胆道閉鎖等他の遷延性黄疸との鑑別が必要である。

ビリルビンの毒性

仮死、未熟児と並び核黄疸は脳性麻痺の三大原因の一つとして挙げられている。核黄疸は遊離型(アルブミンと結合していない)非抱合型(間接型)ビリルビンの上昇により大脳基底核(特に視床下核、淡蒼球、アンモン角)等を中心に黄染がみられ脳細胞が侵される病態である。その発生の機構には遊離型ビリルビンの上昇、血液脳関門の破綻、アシドーシス等の因子が関与する。表4に核黄疸の臨床症状²⁾を示す。今日ではその発生は稀ではあるが筋緊張低下、モロー反射の減弱等の症状のみられる時には核黄疸の可能性を考慮する必要がある。

核黄疸を生じるビリルビン値のはっきりした、閾値、危険域についてはいまだ不明の点が多いが溶血性疾患を合併していない正常成熟児では非抱合型(間接型)ビリルビン値が25mg/dl 以下の場合での報告はないという。溶血性疾患(ABO 型不適合、RhD 不適合、遺伝性球状赤血球症、G6PD 欠損症など)の成熟児では非抱合型(間接型)ビリルビンが20mg/dl 以下であれば核黄疸は発生しにくいとされる。表5にビリルビン値以外の核

(表3) 主な病的黄疸の原因

1. ビリルビン産生の過剰によるもの
 - 母児間血液型不適合
 - ABO 型不適合
 - RhD 不適合
 - glucose-6-phosphate deficiency (G6PD)
 - 血管外への出血(帽状腱膜下出血、脳室内出血等)
 - 多血症
 - 他の遺伝性疾患(遺伝性球状赤血球症、 α -thalassemia 等)
 - その他
2. ビリルビン排泄の低下によるもの
 - 母乳性黄疸
 - 胆道系の閉塞
 - 肝炎
 - 遺伝性疾患
 - Crigler-Najjar 症候群
 - Lucey-Driscoll 症候群など
 - 甲状腺機能低下症
 - その他
3. ビリルビン産生の過剰と排泄の低下
 - 未熟児
 - 感染(出生前、出生後)
 - その他

(表4) 核黄疸の臨床症状 (Van Praagh, 1961)²⁾

第1期	モロー反射減弱, 筋緊張低下, 嗜眠傾向, 哺乳不良
第2期	後弓反張, 痙攣, 発熱, 硬直, 甲高い鳴き声, 落陽現象
第3期	痙攣症状の消失
第4期	痙攣症状, アテトーゼ, 難聴, 上方凝視麻痺, 歯芽形成異常

(表5) 核黄疸の危険増強因子

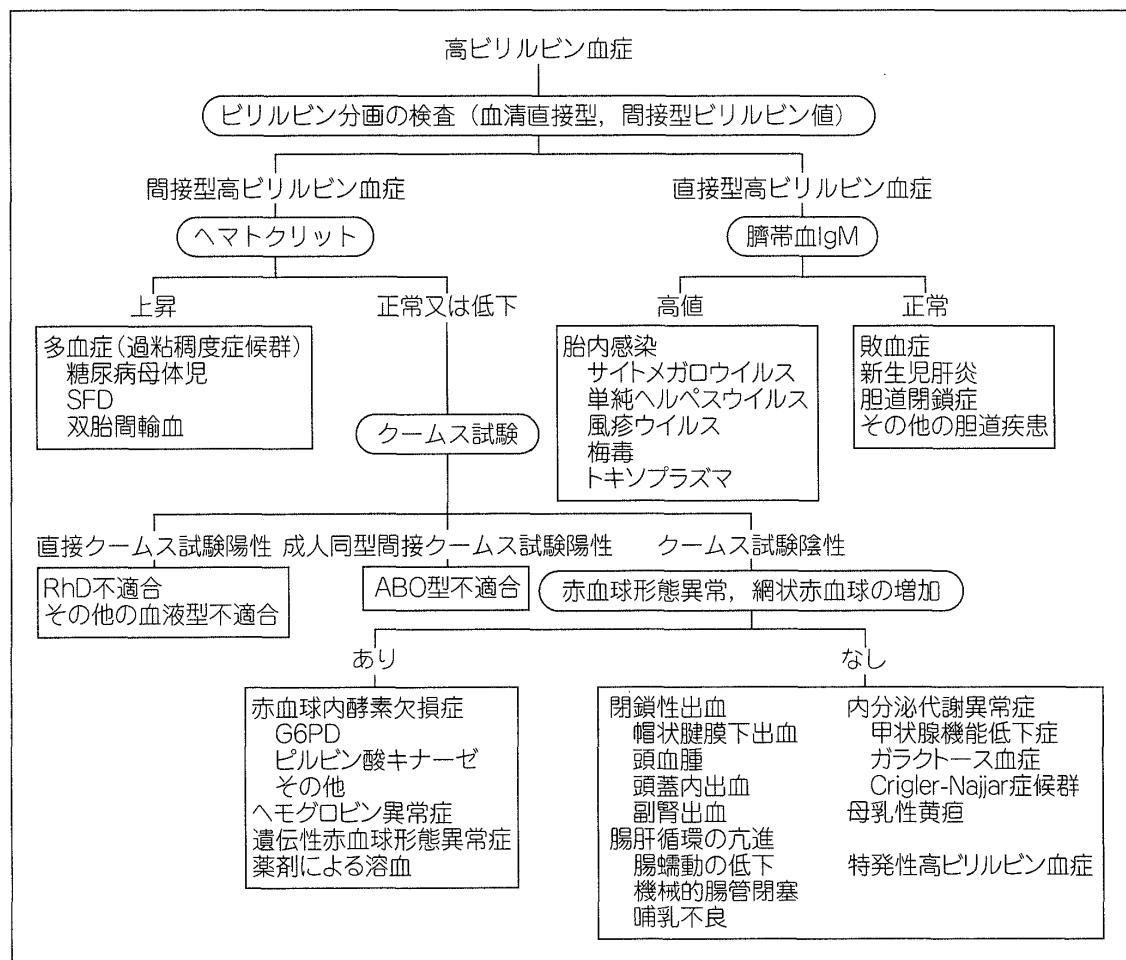
溶血
仮死
アシドーシス
呼吸窮迫
低体温
低蛋白血症
低血糖
感染

黄疸発生のリスクを増す因子を示した。成熟児に対して未熟児ではビリルビン代謝や血液脳関門の未成熟, 他の合併症等により成熟児の場合よりも低いビリルビン値で核黄疸を生じる(低ビリルビン性核黄疸)可能性があり, そのビリルビン値については確立されていない。

直接型(抱合型)ビリルビンには中枢神経系に対する毒性はないとされる。

黄疸の診断

黄疸のスクリーニングは原則的には視診による。黄疸は顔面より始まり体幹, 腹部そして大腿部, 四肢へと進行する。足底部で黄疸を認める場合は10mg/dl 以上の場合が多い。ミノルタ黄疸計のルーチンの使用も一つの方法であろう。治療の必要なビリルビン値が疑

(図2) 新生児黄疸の鑑別診断 (米谷と中村, 1997³⁾より改変)

(表6) 血清総ビリルビン濃度による光線療法、交換輸血の適応基準

(単位 mg/dl) (神戸大学小児科, 1993⁶⁾より)

出生体重	< 24 時間	< 48 時間	< 72 時間	< 96 時間	< 120 時間	> 5 日
	光線 / 交換	光線 / 交換	光線 / 交換	光線 / 交換	光線 / 交換	光線 / 交換
< 1,000g	5/8	6/10	6/12	8/12	8/15	10/15
< 1,500g	6/10	8/12	8/15	10/15	10/18	12/18
< 2,500g	8/10	10/15	12/18	15/20	15/20	15/20
≥ 2,500g	10/12	12/18	15/20	18/22	18/25	18/25

われる場合あるいは多血症、末梢循環不全、未熟児など皮膚の色調での判断が困難な場合は血漿総ビリルビン値の測定を行う。次に黄疸の鑑別診断を行うが図2³⁾にビリルビン分画、血液学的検査(ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球像等)、クームス試験、IgM等の検査を用いたフローチャート例を示す。臨床の実際では発症の時期による原因の推定も大切である。すなわち生後24時間以内に始まる黄疸は血液型不適合による溶血性黄疸を、また生後2週間以上経過してからのものは母乳性黄疸、胆道系の閉塞、肝炎等を考慮しなければならない。

黄疸の治療

新生児黄疸の治療には交換輸血療法、光線療法、薬物療法がある。薬物療法については現在のところ確実性、副作用の面より確立されたものはないのが現状である。新生児期の黄疸の治療の目的はビリルビン値の上昇を防ぎ核黄疸の発生を防止することにある。

交換輸血療法は血中よりビリルビンを除去することのみではなく、溶血性疾患では感作赤血球の除去、抗体の除去さらに未感作赤血球による置換、貧血の改善を目的とする優れた治療法である。

光線療法は1958年 Cremer et al.⁴⁾により開始され広く行われている。その機構は光エネルギーにより皮膚、皮下及び皮膚毛細管内のビリルビンが構造異性体(サイクロビリルビン)に変化し⁵⁾血管内へ拡散、肝で速やかに胆汁中に分泌され重合して便中に排泄されるというものである。光線療法を行ううえで注意すべき点は交換輸血療法の時期を失わぬようにすることである。

表6に交換輸血療法、光線療法の適応基準⁶⁾を示す。これらに加えビリルビンの上昇速度や表5に挙げた核黄疸危険増強因子等も考慮に入れ個別にその適応について検討することが必要である。交換輸血療法、光線療法の詳細については文献⁷⁾を参照されたい。

まとめ

新生児黄疸は分娩を取り扱う産婦人科医がいつでも遭遇しうる病態である。生後早期では溶血性黄疸の早期発見、van Praaghの第一期の症状のチェックが必要であり、遷延性の黄疸では母乳黄疸と鑑別すべき疾患の診断が大切である。

《参考文献》

- 1) Kivlahan C, James EJP. The natural history of neonatal jaundice. Pediatrics 1984; 74: 364—370
- 2) Van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. Pediatrics 1961; 28: 870—876
- 3) 米谷昌彦, 中村 肇. 新生児の黄疸. 白木和夫, 前川善平編 小児科学, 東京: 医学書院 1997; 428—435
- 4) Cremer RJ, et al. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. Lancet 1958; 1: 1094—1097
- 5) 大西鐘寿. ビリルビンの光異性体. 日臨 1985; 43: 1557—1565
- 6) 神戸大学医学部小児科編 未熟児新生児の管理. 1993: 205—224
- 7) 村田文也. 交換輸血 光線療法 周産期医学 1981; 11: 2059—2061