

【平成 22 年 委託研究報告】
新生児高ビリルビン血症の病態解明

山形大学医学部小児科学教室
佐藤裕子, 豊田健太郎, 橋本多恵子, 簡野美弥子, 早坂清
山形県立中央病院 NICU
内田 俊彦, 渡辺眞史

【緒言】

新生児期には, 生理的多血症, 短い赤血球寿命や髄外造血の停止などによるビリルビン産生の増加, 胎盤を介した母体によるビリルビン処理の途絶や肝のビリルビン代謝の未熟性, 腸肝循環の亢進によるビリルビン排泄の低下など様々な機序により生理的に高ビリルビン血症をきたしやすい。このいわゆる新生児高ビリルビン血症の重症度には人種差があり, 特に日本人を含めた東南アジア人やアメリカインディアンでは重篤な症例が多く, 光線療法や交換輸血を必要とするものが多い。この大きな原因として, 我々はビリルビンを代謝するビリルビン UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼ (B-UGT) の遺伝子多型 (Gly71Arg) が関与している事を明らかにしてきた。しかし, この多型のみでは約半数の病態を説明できず, 他の因子の関与が考えられる。我々は, B-UGT 遺伝子多型に加えて, 栄養による影響を検討し, 日本人における新生児高ビリルビン血症の病態の解明を試みており, 途中経過を報告する。

【材料と方法】

調査対象は山形県立中央病院にて 2008 年 6 月～2010 年 6 月に出生した満期産新生児 (BW 2,500g 以上, Apgar score 8 点以上), 567 名である。対象者を体重減少率別に分類し(A 群 10%未満:417 人, B 群 10%以上:150 人), 臨床データを解析した。在胎週数, 出生体重, 母の年齢, 初産率, 分娩様式, 出生後の哺乳回数, 栄養補足率 (入院中にミルクや糖水を使用), 排尿・便回数, 光線療法施行率を臨床データとした。さらに, 遺伝子解析について説明し, 保護者から書面で承諾を得られた児 (412 名) を対象とし, 先天代謝異常のマス・スクリーニングに用いた濾紙血の残りから DNA を抽出し, B-UGT の遺伝子解析を施行している (解析中)。

【結果】

最初に、体重の減少率に従い A, B 群に分類すると、生理的体重減少の後に、A 群では早期に体重の増加がみられるのに対し、B 群では体重増加が緩慢であった（図 1）。B 群では初産/高齢出産率が高く自然分娩率が低い傾向にあり、母乳分泌への影響が推察された（表 1, 2）。即ち児の体重減少は、母体が 35 歳以上、初産、そして自然分娩以外の分娩（帝王切開など）で出生した児で、著明なことが明らかにされた。こうした母体では、母乳分泌が悪く、ミルクや糖水を補充する率が有意に高かった。

光線療法を受けた児と受けなかった児の 2 群に分けてと比較すると、受けた児の群では体重減少率がより大きい傾向が認められた（図 2）。現在、B-UGT 遺伝子多型との関係については解析中である。

【表 1 体重減少率による分類と臨床データ】

	A 群 417名	B 群 150名	P 値
在胎日数*（日）	277	274	0.02
出生体重*（g）	3,075	3,087	0.16
男女比（男：女）	1.2：1	0.9：1	0.37
体重減少率*（%）	7.2	11.8	<0.01
自然分娩*（%）	76	61	0.14
初産率*（%）	43.6	57	0.11
年齢*（歳）	29.7	31.5	0.24
35歳以上*（%）	14.6	28.6	<0.01

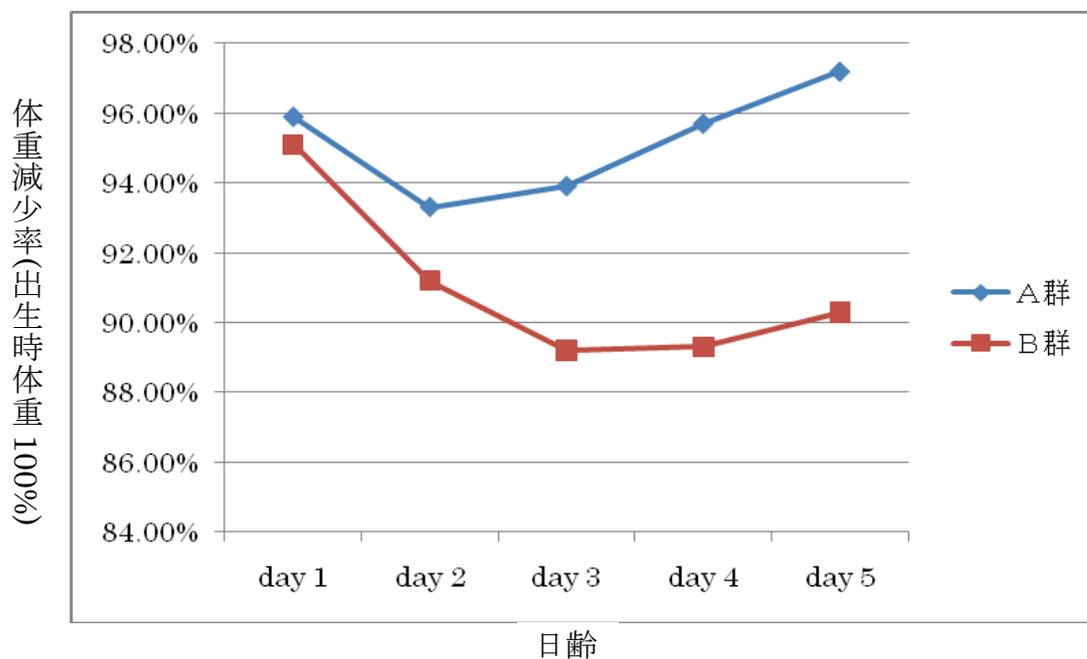
*平均値を表す。

【表 2 体重減少率と栄養，生理学的データおよび光線療法との関係】

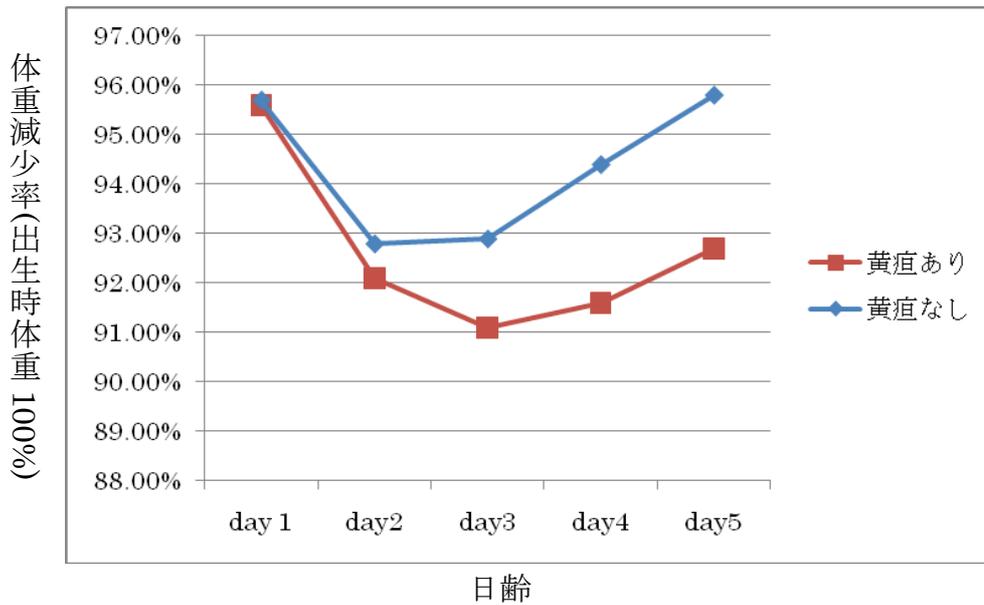
	A 群 417名	B 群 150名	P 値
哺乳回数* (回/48hr)	27	25	0.65
排尿回数* (回/48hr)	6.9	6	0.33
排便回数* (回/48hr)	8	6.3	< 0.01
糖水補足率*(%)	14.9	30.7	< 0.01
ミルク補足率*(%)	1.2	7.3	< 0.01
光線療法率*(%)	12	22.6	< 0.01

*平均値を表す.

【図 1 2群における体重減少率】



【図2 光線療法の有無と体重減少率との関係】



【結語】

日本人における重篤な新生児黄疸の発症には、B-UGT 遺伝子多型との関係が明らかにされているが、今回の研究から、生理的体重減少の著明な群で強い黄疸が認められることが明らかにされた。即ち、出生後の環境的要因とくに栄養状態が大きく関与するものと考え、出生後に十分な栄養を摂取出来なければ、ビリルビンの腸肝循環を亢進するとともに、グルクロン酸が生成出来ずビリルビンのグルクロン酸抱合能の低下が予測される。現在、B-UGT 遺伝子多型の解析をしており、遺伝的素因と栄養などの環境因子と高ビリルビン血症発症との関係について検討する。

著明な生理的体重減少については、母体が 35 歳以上、初産、そして自然分娩以外の分娩（帝王切開など）で出生した児で、著明なことが明らかにされた。こうした母体では、母乳分泌が悪いことが予測され、母乳分泌の促進に努めるとともに慎重に経過を観察し、必要に応じてミルクを補充し、重篤な新生児高ビリルビン血症の発症を予防することが可能と考える。