

〈総説〉

脳性麻痺(6) : 脳性麻痺の原因について

田巻義孝 ¹	関西福祉科学大学教育学部
堀田千絵	関西福祉科学大学教育学部
宮地弘一郎	信州大学学術研究院教育学系
加藤美朗	関西福祉科学大学教育学部

キーワード：脳性麻痺の三大原因（未熟性，仮死，核黄疸），低酸素虚血性脳症，
脳室周囲白質軟化症，ビリルビン代謝異常症，血液型不適合妊娠

1. はじめに

本稿の目的は，脳性麻痺（重症心身障害を含む）の原因について概観することである。

脳性麻痺の三大原因は，未熟性，仮死，核黄疸である（竹下ら，1971）。これらの内，仮死は新生児仮死を指す。これまで環境要因は胎生期要因と出生後要因に大別され，胎生期要因による障害（胎児病学）と新生児期における障害（新生児病学）に分けて扱われる傾向にあった。しかし，出生（産科婦人科領域では分娩）の前・中・後の三期は区別しにくい一続きの時間経過であり，三期をまとめた周生期（産科婦人科領域では周産期）という概念が導入された。1990年頃まで，周生期は在胎28週（ないし，在胎29週）から生後7日までの期間をいった。新生児医学などの進歩により，WHO（1991）は周生期を在胎22週（在胎週齢が不明の場合，出生体重500g以上）の時点に始まり，生後の7日までの期間と定めた。この国際定義は，在胎22週以降に出生した未熟児の後遺症なき生存 *intact survival* が期待できるようになったことを反映している。

周産期要因は環境要因に包括されるが，胎児病学における病態は新生児病学の一部か基礎の部分を構成することがある。すなわち，新生児は自らで呼吸し，栄養を摂取して老廃物を排泄し，新鮮な血液を全身に送る必要がある。これらは，陣痛に伴うストレスに新生児が耐えて，子宮内環境での受動的順応から子宮外環境に対する能動的順応に切り替わることで可能になる。それでも，ときに適応障害が起こり，出生後のしばらくの間は新生児医学領域か小児医学領域の特別な監視や治療の対象になることがある。

監視や治療を要する典型例が，（脳性麻痺の三大原因の一つである）新生児仮死である。新生児仮死は出生直後の事象であるが，後述するように，胎生期の子宮内発育遅延ないし胎児ジストレスと一続きの現象でもある。新生児仮死の背後に劣悪な子宮内環境があり，胎児発育が妨げられて胎児は死の直前の状態に陥っていたことが想定されている。

脳性麻痺の定義により，出生後の発病時期は新生児期に限られること（田巻ら，2016），

¹信州大学名誉教授

周生期要因に新生児仮死があることなどを根拠にして、脳性麻痺の原因は発生時期別に区分されている。すなわち、遺伝要因と胎生期要因は5～30%、周生期要因は70～80%、出生後要因は15～20%と推定されている(藤井, 1977)。いいかえれば、症例・対照調査により、脳性麻痺に罹患した子供の多くが未熟児として出生したり、核黄疸を発病したりしていることが明らかになった。また、コホート調査(別名・追跡調査)の結果から、未熟児は脳性麻痺に罹患するリスクの高いことが判明した。しかし、17～60%は周生期か新生児期の未知の原因に起因するという意見もある(Davis, 1997)。

脳性麻痺の三大原因の内、未熟性は主に遺伝要因と胎生期要因、仮死は主に胎生期要因と出生後要因、核黄疸は主に出生後要因に帰属する。これらの内、1955年頃に核黄疸を原因とする脳性麻痺(純粋アテトーゼ型)は予防できるようになった。また、脳性麻痺の他の原因に、①稀なメンデル遺伝病、②母子間血液型不適合妊娠(以下、血液型不適合妊娠)などがある。①項はビリルビン代謝異常症、②項は核黄疸で代表される。次に、三大原因(未熟性、仮死、核黄疸)と、ビリルビン代謝異常症、血液型不適合妊娠について概観する。なお、^{注)}を付した新生児仮死の解説は本文末に注記した。

2. 未熟性(未熟児)

脳性麻痺をもつ子供が未熟児であったか否かを問題視する事由は、知的障害、脳性麻痺、視覚・聴覚障害の未熟性の三主徴をもたらすリスクが高くなるといわれているためである。しかし、未熟児として生まれても健康に育つことが多い。たとえば、数学者・物理学者・天文学者である Isaac Newton, 進化論の提唱者である Charles Darwin, 政治家・著述家の Winston Churchill, 作家・啓蒙思想家の Jean Jacques Rousseau の各人は未熟児として生まれた。画家の Pablo Picasso, 政治家の Franklin D. Roosevelt は新生児仮死の既往がみられた(Desmond & Thurber, 竹内監訳, 1990)。あるいは、新生児医学の進歩と新生児集中治療ユニットの整備(例. 保育器による保温, 鼻孔内のチューブを介した栄養供給, 感染予防, 必要最小限の水分投与で管理する補液法を含む電解質代謝管理の改善)により、新生児期死亡率は1960年代の90%以上から1990年代の20%程度にまで大きく低下した。一方、1970年頃からの20年間で神経学的後遺症の出現率に著しい変化は認められていない(仁志田編, 1994)。すなわち、未熟児の生存率(有病率)が高くなるにつれて、知的障害、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害、学習障害などと診断される子供が多くなったという懸念はあたらない(高橋・馬場, 1987)。現在では、未熟児で生まれても後遺症なき生存が期待できるようになったのである。

未熟児の定義に関して、WHO(1950)は、①在胎週齢に関わりなく、出生体重が2,500g以下の場合、②出生体重が不明であれば、在胎28週から在胎37週までの間に生まれた場合、③出生体重や在胎週齢と無関係に、医師か助産婦が未熟児と判断した場合のいずれかに該当する新生児と定めた。この定義によれば、在胎39週で生まれた体重の軽い新生児を含む一方、ほぼ標準的な体重をもつ在胎35週で出生した新生児を含まないことになる(注。

脳性麻痺の原因

在胎 35 週男子〔経産婦〕の出生体重の中央値は 2,551 g : 多田, 2008)。このため、出生体重の観点だけで未熟児であるか否かを定めることは適切でないと考えられた。そこで、WHO (1961) は、①出生体重に関わりなく、在胎 37 週までに出生した新生児を未熟児とし、②在胎週齢と無関係に、出生体重が 2,500 g 以下の新生児を低出生体重児と呼称することを定めた。しかし、たとえば出生体重 2,322 g である新生児が在胎 34 週で出生したとしても、③呼吸器系、④循環器系、⑤内臓機能、⑥体温調整などに係る成熟徴候を認めれば、胎児発育はほぼ正常であると捉えて、未熟児でないと判断しても支障はないといわれている (戸荏, 2008a ; 他)。⑥項に関して、在胎 18 週頃に胎児の肺は (肺としての) 形態的特徴をもつものに分化し、在胎 28 週頃に出生後の自発呼吸の営むための最低限の機能を備えて、胎児の呼吸様・嚥下様運動が子宮内視鏡観察によって明瞭に認められるようになる。つまり、空気の代わりに、胎児は“羊水”で呼吸しているとみなされている (山口, 1968)。一方、体格の大きな新生児でも、子宮外環境に対する能動的順応に係る成熟徴候を欠けば未熟児である。なお、妊娠期間 (新生児科領域では在胎期間) は最終月経の初日を基点として 280 ±14 日と推定されている。人工授精などにより受精日を特定できる場合、妊娠日数は 267 ±14 日と報告されている。また、胎児と新生児のどちらを対象としているかが判別しにくい場合、胎児/新生児と表記している。

これらを踏まえて、未熟な新生児であることを表すために未熟児と呼称することは許容されている。いいかえれば、出生体重に関わりなく、未熟児は早期産児 (在胎 37 週までに出生した新生児) と同義であり、正期産児 (在胎 37~42 週までに出生した新生児) や過期産児 (在胎 42 週以降に出生した新生児) と区分される。新生児の出生体重を観点にした場合、在胎週齢と無関係に、低出生体重児と極小未熟児 (1,500 g 以上の新生児) に分類された (WHO, 1961)。1950 年代までは出生体重が 2,500 g 以上であれば後遺症なき生存を期待できたが、新生児の生育限界が 1,500 g に低下したことで極小未熟児の概念が提唱された。さらに、その後の新生児医学の進歩に伴って新生児の生育限界は 1,000 g 以下に低下した。1,000 g 以下の出生体重で生育した新生児は超未熟児と呼ばれた。

前述したように、WHO (1991) が周生期の始まりを在胎 22 週 (在胎週齢が不明の場合、出生体重 500 g 以上) に改めたことにより、早期産児の呼称を早産児に変更した。また、在胎 22~28 週までに出生した「超早産児」と、在胎 28~37 週に出生した「その他の早産児」に分けられた。同時に、生育限界を「以上」と「未満」に統一した上で、極小未熟児は極低出生体重児 (1,500 g 未満)、超未熟児は超低出生体重児 (1,000 g 未満) に呼称変更された。しかし、低出生体重児 (2,500 g 未満) の呼称は変更されなかった。

以上、述べたことは未熟性 (未熟児) に係る一般論である。脳性麻痺との関係に、1990 年に全国主要新生児医療機関で出生して退院した超低出生体重児 (193 施設の 1,115 人 : 三科, 2008) を対象とした追跡調査が行われ、脳性麻痺の占有率は 13~14% であると報告されたことがある。占有率に幅のある事情は、対象児の 3 歳時、6 歳時、9 歳時の調査結果が集約されたことによる。ちなみに、同じ追跡調査における知的障害の占有率は 13~17% であ

った。

3. 仮死（子宮内発育遅延，胎児ジストレス，新生児仮死）

3.1 子宮内発育遅延

Warkany *et al.* (1961) は、子宮内発育遅延（略記. IUGR）の概念を提唱して、正期産で出生体重 2,000 g 以下の新生児と定めた。しかし、子宮内発育遅延に関する統一的な定義はみられない。この理由は、出生体重に関して Warkany の提唱した 2,000 g と低出生体重児の 2,500 g の“対立”を解消できないためである。また、子宮内発育遅延をもたらす要因に関して、妊婦の遺伝的背景（遺伝的脆弱性）や社会・経済的要因などだけでなく、居住地の高度（大気中の酸素濃度）でさえも問題となるためでもある。

現在では、子宮内発育遅延は胎児の発育や成熟が抑制され、在胎週齢相当に発達できない状態と理解されている。この頻度は出生総数の 4~7%程度と推定され、この過半数以上は低出生体重児である（北尾, 1987）。また、重度の妊娠高血圧症候群（旧称. 妊娠中毒症）の 30%に合併する。

子宮内発育遅延は、①胎生期初期から胎児発育が全般的な影響を受ける病態、②胎生期後期に影響を受ける病態に二分されている（Drillien, 1970）。①項を対称性子宮内発育遅延（別名. 低形成性子宮内発育遅延）、②項を非対称性子宮内発育遅延（別名. 栄養障害性子宮内発育遅延）という。①項よりも②項の方が起こりやすい（武田, 1980）。また、①項の「対称性」という用語は、胎児の頭部が小さく、身長が低く、体重が軽いという均衡して小さな体形となることを意味する。特に頭部の発育が抑制され、小頭症を示すことが多い。②項の「非対称性」は、頭部と身長は比較的保たれている一方、体重が著しく軽い不均衡な体形となることを示す。

対称性であれ非対称性であれ、子宮内発育遅延は胎児/新生児の予後に影響を及ぼす。新生児医学が進歩し、未熟児の後遺症なき生存を期待できるようになった現在でも、脳障害の発生は“ほぼ完全に”予防できない。合併症妊娠（例. 妊娠高血圧症候群，糖尿病合併妊娠）における母体疾患をできるだけ早期に診断して治療（妊婦の安静を含む）すること以外に、子宮内発育遅延に対する有効な治療法はまだ開発されていない。

(1) 対称性子宮内発育遅延

対称性子宮内発育遅延は、胎盤機能不全（日本産科婦人科学会編, 1997）による劣悪な子宮内環境のもとで、胎生期早期から全身的な胎児発育が障害されていることをいう。対称性子宮内発育遅延の 90%は主に心不全や急性腎不全によって周産期に死亡する（山口, 1991）。残りの 10%は脳を含む多臓器不全をきたして、予後不良である。胎児発育が障害されることは、次の 3 段階に分けて考えられている（高木, 1993 ; 仁志田編, 1994）。

- ①生理的範囲を超えつつある代償のステージ：この第 1 段階では、胎児の生存にとって不利な環境下でも胎児が生存できるための代償メカニズムが働いている。たとえば、インスリンの作用は代謝を調整することであるが、インスリン様増殖因子 2 は胎児の

脳性麻痺の原因

軟骨細胞に作用して、長骨を長軸方向に伸長させることによって体格の成長を促す。しかし、酸素や栄養が不足する劣悪な子宮内環境のもとで、胎児は（体格の成長を妨げる）インスリン様増殖因子結合タンパク質を合成する。インスリン増殖結合タンパク質が長骨先端に結合することでインスリン様増殖因子 2 の作用を阻害して、長骨の伸長を妨げる。このため、胎児の身長は低くなる（Price *et al.*, 1992）。このことは、胎児自身がサイズを小さくして生き延びるためにエネルギー需要を少なくして、エネルギー供給量の低下といった劣悪な子宮内環境に適応しようとしていることを示唆する。

②病的なレベルの代償のステージ：この第 2 段階では、生命維持に必要な組織に対する優先的な血流の再分配メカニズムが働いていると考えられるようになった。つまり、超音波ドップラー法を用いて胎児の血流動態を調べたところ、胎児の下行大動脈などの血流速度が低下することなどから、右室拍出量（酸素飽和度が低く、腎臓、胃腸、筋肉を灌流）に比して、左室拍出量（酸素飽和度が高く、脳、心臓、肝臓と脾臓を灌流）が確保されていることが明らかになった。

③代償不能のステージ：それでも、脳を保護するための血流の変化が破綻すれば、代償不能の段階に至る。すなわち、最大限の血流の再分配メカニズムが機能したとしても、胎児の健康状態 **well being** は著しく障害される。たとえば、低い身長に加えて皮下脂肪や筋肉が乏しく、手足が細くやせた体形となる。つまり、やせているために、臀部から大腿にかけて縦に走る深い皺がみられる（皮下脂肪と筋肉に乏しいので、だぶついた皮膚が深い皺となって残る）。このことに電解質代謝異常が加わり、脱水による皮膚亀裂や老人様顔貌などを示す。

ともかく、胎盤機能不全により、胎児細胞の酸素のとり込みや二酸化炭素の排出、栄養補給が妨げられて、胎児は対称性子宮内発育遅延に陥る。また、ガス交換の阻害による胎児の低酸素血症や高二酸化炭素血症は胎児ジストレス（後述）をひき起こす。このことは、対称性子宮内発育遅延に胎児ジストレスが合併することを示唆している。

(2) 非対称性子宮内発育遅延

胎生期後期（在胎 20 週齡以降）において胎児発育が加速され、正常例では週 100 g 以上の体重増加を示す。つまり、胎生期後期に胎児体重の約 80% が獲得されるといわれている。非対称性子宮内発育遅延は、胎生期後期に加わった胎児発育の阻害要因（胎盤血流の破綻によるガス交換の障害や栄養欠乏）により、体重増加を犠牲にした胎児発育の状態にあることをいう。体重増加の犠牲は、母体からのエネルギー供給が不足するため、胎生期早期に蓄えられた胎児の皮下脂肪の分解によるエネルギー産出に加えて、筋肉タンパク質がアミノ酸に分解されて糖新生によるエネルギー産出に供されることに由来する。このため、新生児の頭部や身長は比較的保たれているが、皮下脂肪や筋肉が乏しいことは前述した。なお、筋肉タンパク質は筋収縮を司る機能タンパク質である。エネルギー不足に備えてアミノ酸を貯蔵しておくものではない。

非対称性子宮内発育遅延の予後は比較的良好である（山口, 1991）。しかし、非対称性子

宮内発育遅延から（陣痛に伴うストレスを経て）新生児仮死に移行すれば、頭蓋内出血、呼吸窮迫症候群、アシドーシス、低血糖症、低カルシウム血症などを招来して不良な転帰をたどることがある。また、非対称性子宮内発育遅延による慢性的な低酸素血症を代償するためか、赤血球系の造血因子（エリスロポエチン）の分泌が亢進され、多血症を招いて出血しやすくなる。しかも、生後 1 分間で胎盤内血液の約半量が胎児血に流入することが起こりうる（Yao *et al.*, 1969）。そうすれば、播種性血管内凝固症候群（略記. DIC）を惹起して、出血傾向や多臓器不全が助長されることになる。

(3) 子宮内発育遅延の原因

子宮内発育遅延の三大原因は、①TORCH 感染、②染色体異常や奇形症候群を含む先天異常、③妊娠高血圧症候群である（Hack & Fanaroff, 竹内監訳, 1990）。対称性子宮内発育遅延の主因は①項と②項、非対称性子宮内発育遅延の主因は③項である。それぞれの主因（三大原因）以外に、次のような原因もある。すなわち、対称性子宮内発育遅延では、妊婦の飲酒や喫煙、コカイン依存症（旧称. コカイン中毒）などがある。非対称性子宮内発育遅延の場合、合併症妊娠（例. 糖尿病合併妊娠、心疾患合併妊娠）、多胎、胎盤の異常（例. 付着異常、梗塞）、母体の栄養不良や貧血などがある。さらに対称性でも非対称性でも、少なくとも社会・経済的要因が関わっている可能性もある。

なお、糖尿病合併妊娠によって低出生体重児でなく、超巨大児が生まれることもある。非対称性子宮内発育遅延（つまり、低出生体重児の出生）は、重度の糖尿病に妊婦が罹患してケトアシドーシスに陥っている場合に限られる。超巨大児は、在胎週齢と無関係に、出生体重 4,500 g 以上の新生児をいい（WHO, 1991）、血管系や骨格系などの奇形（例. 心奇形、口唇・口蓋裂）、高血糖・高インスリン血症、循環血液量過多症などを併発する。また、母体要因と胎児要因が複合的に関わって在胎 20 週以前から胎児発育が障害されれば、対称性子宮内発育遅延に類似した症状や徴候を招来する。この例に、妊娠高血圧症候群を妊娠前期に妊婦が発病することがある。妊娠高血圧症候群の場合、胎児の身長は低く、体重も軽くなる。しかし理由は不明であるが、対称性子宮内発育遅延の場合と異なり、稀にしか小頭症を示さないといわれている（猪谷, 1997）。

3.2 胎児ジストレスあるいは胎児仮死

古典的な産科医療の対象は母体疾患であり、胎児については生存しているか死亡したかを区別できる程度であった。すなわち、胎児ジストレス（ないし胎児仮死）の病態は明確でなかった。このような状況は、「病態の不明なあらゆる胎児疾患は、その原因が異なるにもかかわらず胎児仮死という単一の範中に無造作に押し込められ、まさにはきだめの様相を呈していた」（神崎ら, 1991）と称されている。

現在では、胎盤循環（絨毛間腔に開口している母体の子宮動脈、胎児循環の一部としての臍静脈）の破綻が原因となり、この結果としての低酸素血症や高二酸化炭素血症から始まる病態を胎児ジストレスの状態として捉えることができるようになった。このことは、概念的にしか理解できなかった胎児ジストレスの病態が明確になりつつあることを意味す

脳性麻痺の原因

る。たとえば、低酸素血症や高二酸化炭素症による組織の虚血に伴うアシドーシス、心不全などの観点から、胎児ジストレスの病態が分析されている。

胎児ジストレスの概念は、次のように解説されている（日本産科婦人科学会編，1997）。つまり、胎児ジストレスと胎児仮死の意味の違いなどが説明されている。

胎児が子宮内において、呼吸ならびに循環機能が障害された状態をいう。妊娠中・分娩中いずれの場合にもみられるが、顕性胎児仮死と潜在性 latent 胎児仮死に分類される。顕性の場合には胎児心拍数基線の異常をきたすが、潜在性の場合には子宮内発育遅延を伴うことが多く、また母体尿中 E3 値の低値など、化学的方法で推定される場合のほか、各種負荷試験（オキシトシン投与など）により顕性となるものをいう。

英語圏では胎児の状態を示すのに healthy-stress-distress-death の順になり、distress は死の直前の状態と解されている。一方「仮死」は新生児仮死の如く、心拍はあるが呼吸障害のある状態とされていて、fetal distress の訳語として好ましい用語ではない。そこで、当初は正式名として「胎児ジストレス」と記載するように決めたが、何時の間にか胎児仮死が復活し通用してしまっただけである。しかし過去に用いた「切迫仮死」という用語は用いないことが申し合わされている。

このように胎児ジストレスの概念は、原因の如何に拘わらず、ガス交換の阻害によって低酸素血症と高二酸化炭素血症に代謝性アシドーシスなどが加わった死の直前の状態に胎児が陥ったことを示す。ガス交換が阻害されたことの一因に胎盤機能不全がある。すなわち、胎盤機能不全による胎児の低酸素血症と高二酸化炭素血症は、子宮内発育遅延と胎児ジストレス（ないし潜在性胎児仮死）に共通している。

しかし、子宮内発育遅延と胎児ジストレスは互いに異なった病態であると捉える意見もある。すなわち、胎児ジストレスで頭部は大きい、やせた体形になることは血流の再分配メカニズムが過度に作用した結果であると考えられている。胎児組織の虚血がさらに進展すれば、臓器不全を惹起する。たとえば、胎児の腎血流が低下し、胎児尿の排泄量も減って羊水量は少なくなる（池ノ上，1993）。羊水の少ない状態（1000以下）が羊水過少症である（注：羊水量は胎盤がほぼ完成する妊娠 4 ヶ月末頃から急増して、妊娠 7 ヶ月頃に約 8000 [最大量] に達したのち減少して妊娠 9 ヶ月には約 5000になる）。また、分娩予定日より早く羊膜絨毛膜が破れて、羊水が漏れ出ることがある。羊水の漏出は妊娠総数の 10% に起こり、羊水過少症の原因として最も多い。羊水過少症の他の原因に、胎盤機能不全によって胎児が低酸素血症に陥って腎血流量の低下（尿量の低下）を起こしたり、腎欠損や尿路閉鎖などによって胎児尿が羊水中に排出されなかったりすることがある。胎生期早期から羊水過少症に至れば、染色体異常、肺低形成や腎無形成などをしばしばひき起こす（Moore & Persaud, 2003）。理由はわからないが、染色体異常は胎児細胞の有糸分裂が障害されることを示唆する。また羊水過少症は、四肢の変形（例：内反足）などを誘発したり、臍帯の圧迫によって胎児ジストレスを招いたりすることがある。

上述したように、胎児ジストレスは潜在性胎児仮死と顕性胎児仮死に二分されている。

その際、陣痛（子宮収縮）のたびに短時間であるが胎児への血行が途絶えて、胎児は一過性の低酸素血症に陥る。この陣痛に伴うストレスではなく、出生中の低酸素（例．微弱陣痛や回旋異常や軽度の狭骨盤などによる遷延分娩）や胎盤・臍帯血流の障害（例．胎盤・臍帯の異常，過強陣痛，硬膜外麻酔）などによって胎児/新生児の低酸素血症が持続すれば，顕性胎児仮死に陥る蓋然性がある。ともかく，潜在性胎児仮死が先行したか否かに拘わらず，出生中の顕性胎児仮死から新生児仮死に移行すれば，低酸素虚血性脳症あるいは脳室周囲白質軟化症，アシドーシス，低血糖症などをもたらすことがある。

現在のところ，潜在性胎児仮死に陥った胎児を子宮内で蘇生させる有効な治療法は開発されていない。このため，胎児ジストレスと診断されれば，急速遂娩（吸引分娩，鉗子分娩，帝王切開）と新生児集中治療ユニットでの人工保育が基本的な対応策となろう。

3.3 新生児仮死

新生児は，陣痛に伴う一過性の低酸素血症を経験して出生する。しかし，大多数の新生児に障害はみられない。いいかえれば，陣痛に伴うストレスと経過は生理的であり，支障なく経過する。それでも，前述したように潜在性胎児仮死と新生児仮死の間に連続性が認められることもある。潜在性胎児仮死から（陣痛に伴うストレスを経て）新生児仮死に移行したものが新生児仮死全体の約 90%を占める。残余は，潜在性胎児仮死の既往がなく胎生期の胎児発育は正常であったが，胎盤早期剥離や臍帯巻絡などの出生中の原因によって仮死状態に陥ったものか，出生直後の稀な呼吸障害に伴う新生児仮死である。

新生児仮死は，出生から 1 分を超えて新生児の自発呼吸（別名．肺呼吸）が起こらないことをいう。自発呼吸を開始させるきっかけは，動物実験結果などに基づいて臍帯血流が一定以上減少することであると考えられている。臍帯血流の一定以上の減少は，臍帯結紮や娩出後の子宮収縮によって生理的に誘発される。また，低酸素・高二酸化炭素血症，寒冷刺激，皮膚への機械的刺激，胸郭圧迫がなくなり胸郭が拡張することなどが自発呼吸の開始に関与している可能性がある。一方，過度のアシドーシスは強力な呼吸抑制因子である。胎児ジストレスの場合，臍帯血流の減少よりも強力な呼吸抑制因子がみられるので，自発呼吸が開始されなかつたり遷延したりすることが考えられる（戸苺, 2008a）。

次に，仁志田（1997）を参考にして新生児仮死の概要を述べる。

出生中の胎児/新生児への酸素供給が絶たれた場合，一時的に呼吸が速くなる。次に一次性の無呼吸が起こるが，心拍数と血圧はやや高めである。この状態で出生した新生児はチアノーゼを示すが，皮膚刺激，気道の確保，酸素投与（フェイス・マスクとバッグ）などによって蘇生させることができる。この状態の新生児仮死^{注1)}を青色仮死という。

無酸素の状態がさらに続けば，あえぎ呼吸が始まって心拍と血圧は低下し，7～8 分後に再び呼吸が停止して無呼吸状態に陥る。また，呼吸性アシドーシスから代謝性アシドーシスに移行していることが多い。この状態で出生した新生児は全身蒼白である。この重篤な新生児仮死を白色仮死という。新生児が白色仮死に陥る頻度は出生総数の約 5%と推定されている。この 25%（出生総数の約 1.25%：Robertson, 1986）が，気管内挿管（チューブとバ

脳性麻痺の原因

ッグ) や薬物投与などの蘇生法を必要とするといわれている。

このように、1分後と5分後のアプガ・スコアによって仮死の程度が測定されている。1分後のアプガ・スコアは出生時の状態を示し、蘇生法を必要とするか否かの判断に用いられている。5分後のアプガ・スコアは神経学的な予後と関連する (Drage *et al.*, 1964; Nelson & Ellenberg, 1981)。特に、アプガ・スコア3点以下の状態が15分以上持続すれば、予後は不良であることが多い。いいかえれば、蘇生までに時間を要すれば要するほど、転帰や予後は不良になる。

(1) 新生児仮死の原因

新生児仮死の原因は次のように出生前・中・後に区分されている (新飯田, 1994; 他)。

- ①出生前の原因 (相対占有率 約 90%) : 子宮内発育遅延ないし胎児ジストレス, 肺疾患や心疾患による母体の低酸素血症, 母体の低血圧症, 妊婦の服薬, 過期妊娠など
- ②出生中の原因 (相対占有率 約 10%) : 胎盤早期剥離, 臍帯巻絡, 臍帯脱出, 臍帯捻転, 前置胎盤, 臍帯の付着異常など
- ③出生後の原因 (稀) : 横隔膜ヘルニア, 筋緊張性ジストロフィ (先天型) など

これらの内、①項は潜在性胎児仮死、②項は顕性胎児仮死、③項は新生児仮死の原因である。また、①項の子宮内発育遅延と胎児ジストレスの原因が共通し、潜在性胎児仮死から (陣痛に伴うストレスを経て) 新生児仮死に移行する。なお、①項と②項を通じて呼吸窮迫症候群、②項に胎児水腫も含まれていた。1975年頃に呼吸窮迫症候群は治療できるようになった。また、胎児水腫による周生期死亡率は50~100%であったが (岡田, 1991)、現在では抗免疫グロブリン療法が開発されて、死亡率は激減した (高橋, 2011a)。

(2) 新生児仮死による障害

新生児仮死は、多臓器不全として、脳だけでなく、肺、心血管系、肝、腎、胃腸管などの障害を惹起する。それでも、新生児仮死に陥っても正常に成長する子供がいることを忘れてはならない。たとえば1982年以前の疫学調査で、正常発達例は62.6% (77/123例: 高橋, 1993) と報告されている。

正期産児も早期産児も、潜在性胎児仮死から陣痛に伴うストレスを経て新生児仮死を発現することが多い。しかし、新生児仮死による脳障害は正期産児と早期産児に分けて理解すべきである。この理由は、在胎期間の長短に応じて脳障害の発生メカニズムが異なるためであり、在胎週齢による脳発育の差異を考慮しなければならないためでもある。

正期産児では大脳皮質が主に障害を受ける。一方、早期産児では脳室周囲が損傷されることが多い (Robertson, 1986)。換言すれば、正期産児の新生児仮死による神経学的後遺症は低酸素虚血性脳症 (略記. HIE: 別名. 低酸素性脳症)、早期産児では脳室周囲白質軟化症 (略記. PVL: 別名. 低酸素性脳障害) に帰結する。なお、低酸素虚血性脳症は正期産児に好発するが、早期産児も低酸素虚血性脳症に罹患することもある。

[低酸素虚血性脳症]

低酸素虚血性脳症の病態は、基本的に、神経細胞の変性と死滅に起因する。それでは、

神経細胞はなぜ変性し、死滅するのかという問題がある。神経細胞の変性と死滅は、血中の酸素欠乏（低酸素血症）と脳組織に供給される血液量の低下か消失（虚血）によって引き起こされる。虚血によって酸素や栄養は供給されないし、老廃物は除去されにくいいため、全ての器官や組織にとって虚血は有害である。すなわち、虚血が持続することによって血液は徐々に酸性になり（アシドーシスを起こして）、器官や組織は損傷されやすくなる。全身状態が悪化すれば、強直間代発作重積状態を示すことが多い。これらの結果として神経細胞死に至る。この細胞死を遅発性神経細胞死といい、原因としての虚血から結果としての神経細胞死に至るまでに少なくとも十数時間を要する（桐野, 1996；他）。このことは、複数の要因が連鎖的に関わっていることを示す。

低酸素・虚血に対して他の器官・組織よりも脳組織が著しく脆弱であることは、脳虚血によって細胞外に流出するグルタミン酸に起因する。グルタミン酸受容体を豊富にもっている神経細胞において、グルタミン酸の細胞外流出はカルシウムイオンの細胞内濃度を上昇させ、遅発性の神経細胞死を誘発すると考えられている。この観点に基づいて、低酸素虚血性脳症は次の4つの病態に分類されている（Rorke, 1992）。換言すれば、海馬の錐体細胞、大脳皮質の神経細胞、小脳のプルキンエ細胞は脳虚血に対して脆弱であると理解されている（Greenstein & Greenstein, 1999）。

- 大脳皮質型：特に、大脳皮質第3層と第5層の神経細胞が選択的に障害されるもの
- 大脳基底核型：基底核（特に被殻、尾状核）と視床に特異的な大理石状態の病変がみられるもの
- 脳室周囲白質軟化症型：後述
 - この見解に従えば、脳室周囲白質軟化症は低酸素虚血性脳症の特殊型になる。
- 脳幹型：大脳皮質と小脳の神経細胞が選択的に障害されるもの

この病態分類との関係は不明であるが、低酸素虚血性脳症の三主徴は、筋緊張の変化、意識水準の低下、新生児けいれんである。三主徴以外に、代謝性アシドーシス、呼吸性アシドーシス、徐脈、低血圧、心拍出量低下、多臓器不全などを示す（大野, 2008）。

新生児仮死の頻度は約 20/1,000 出生児と推定されている。この内、重度低酸素虚血性脳症による新生児仮死の推定頻度は約 2~4/1,000 出生児である。また、重度低酸素虚血性脳症の予後に関して、15~25%は死亡し、25~30%は知的障害、脳性麻痺、難治性てんかんなどの永続的な脳障害を発現するといわれている（大野, 2008）。たとえば、正期産児の脳性麻痺の17~24%は低酸素虚血性脳症と新生児仮死に起因する（三科, 2008）。なお、低酸素虚血性脳症の本態は遅発性神経細胞死を惹起することである（桐野, 1996）。低酸素虚血性脳症はときに頭蓋内出血を招くといわれているが、低酸素虚血性脳症によるアシドーシスや低血圧などは血液凝固系を亢進させると報告されているので（Roberton, 1986）、頭蓋内出血は播種性血管内凝固症候群に起因することが考えられる。

[脳室周囲白質軟化症]

ヒト成人の脳に存在する神経細胞は胎生期に産出される。神経幹細胞が神経前駆細胞に

脳性麻痺の原因

分化する場合は脳室帯（別名．脳室上衣下胚層）である。脳室周囲白質軟化症の理解に係る要点は、大脳皮質を構成するのに十分な数の神経前駆細胞（将来の神経細胞）が分化すれば、脳室帯はその役割を終えて縮小することである。すなわち、在胎 26 週頃（脳室帯の容積が最大である時期）から徐々に縮小し、在胎 34 週以降は脳室に面した単層の上皮細胞になる。なお、脳室周囲白質軟化症は病理診断（つまり、病理解剖）に基づいた病理学的疾患名である。現在では、超音波断層法で診断できるようになった。

脳室周囲白質軟化症の病態は脳血管系の特異性に依存する。脳血管系の特異性とは、活発な細胞分裂のために脳室帯への血流は豊富で最小血管が多い一方、それらの血管壁は薄くて血管周囲の支持組織が少ないことである（Rorke, 1992）。このため、低酸素血症、無呼吸、あえぎ呼吸、けいれんなどに伴って脳血流量が変動すれば、脳室帯に血液を供給する最小血管が破れて出血し、脳室周囲に出血が及ぶ。そうすれば、脳室周囲の白質が融解壊死して、グリオシスを引き起こす。稀に、脳室周囲への出血に伴って血圧が急速に低下し、無呼吸状態に陥って全身症状が悪化することもある。なお、融解壊死という用語は、壊死（病理学的に死滅すること）に陥った組織が自己融解を起こして軟化し、液化する現象をいう。壊死組織に多量の脂質が含まれる場合などに起こりやすい。組織が融解して生じた“液体”は周辺組織などに吸収されるので、壊死した部位は空洞になる。グリア細胞が増殖して（融解壊死で生じた）空洞を満たすことをグリオシスという。

脳室周囲白質軟化症が早期産児に多いことは、脳室帯容積の減少に関係して在胎 35 週以降では脳室帯からの出血が起こりえないことによる。換言すれば、在胎 27～32 週に好発する脳室帯からの出血は脳室周囲（内包）に及ぶが、解剖学領域の用語である内包には視床放線が走行している。視床放線は、脊髄や脳幹からの感覚系の神経情報を視床で中継して大脳皮質に伝える繊維束と大脳皮質からの神経情報を中継する視床に伝える繊維束をいい、錐体路（錐体外路を含む）、視放線、聴放線などがある。すなわち、脳室周囲出血と融解壊死は内包を走行する神経伝達路を遮断して、神経学的後遺症をきたす。錐体路の損傷は脳性麻痺（痙性両麻痺か痙性四肢麻痺）、視放線の損傷は視覚障害、聴放線の損傷は聴覚障害をもたらす。大出血であれば、水頭症（44%：坂本, 1980）、知的障害、てんかんなどを合併する。特に脳性麻痺の半数は低出生体重児であるが、脳室周囲白質軟化症は低出生体重児の脳性麻痺の約 90%を占める（戸苺, 2008b）。麻痺の部位別分類が両麻痺か四肢麻痺であることは、脳室周囲でほぼ左右対称性の出血がみられることによる。

4. 核黄疸

核黄疸（別名．ビリルビン脳症）の原因物質はビリルビンである。ビリルビンの単体は自然界に存在しない。つまり、赤血球の新陳代謝によるヘモグロビンの中間代謝物質であり、主要な胆汁色素（黄色）である。たとえば、血清の黄色は主にビリルビンによる着色である。また、脳組織において RNA やタンパク質の合成や脂質代謝を阻害すること、ミトコンドリア機能に影響を及ぼすことから（McKee & McKee, 2009）、ビリルビンは神経毒性

物質とみなされている。次に、ビリルビンの生成と代謝、新生児黄疸（別名、生理的黄疸）と新生児高ビリルビン血症、核黄疸、核黄疸の予後と治療について概観する。

4.1 ビリルビンの生成（供給源）

ヒトでは、赤芽球（赤血球になる前段階の細胞）が主に胸骨や肋骨、寛骨の赤色骨髄で発生・分化して赤色骨髄から循環系の血管に移動する直前に核を押し出し、循環血液に流入してから 24 時間以内にミトコンドリアなどの細胞内小器官も失って赤血球に成熟する。すなわち、酸素運搬の機能に特化して赤血球のタンパク質総量の 97%はヘモグロビンが占めている。残余は、主に嫌気性解糖とこれに関与する酵素群である。

赤血球の寿命は 100～120 日であり、恒常的に 1/100～120 の老朽赤血球（寿命の尽きた赤血球）が破壊される。すなわち、ビリルビンの主な供給源は老朽赤血球であるが、無効造血などもある。いいかえれば、赤血球の破壊に見合って赤血球が骨髄で生成され、赤血球の破壊と生成のバランスは保たれている。このような生理的な状態（破壊＝生成の状態）における赤血球の破壊は溶血といわない。溶血という現象は、赤血球の生成を凌駕して赤血球が破壊されることである。溶血が亢進すれば、貧血を起こす。無効造血は、造血過程で生じた異常な構造の赤血球が破壊されることをいう。

溶血性貧血の原因は多種多様であるが（別所，2009），新生児期の溶血に関して一つの問題がある。それは、出生に伴って胎児赤血球が破壊されること、成人に比して新生児では循環血液中の赤血球が多いこと、無効造血の割合が高いことである（中村，2008；他）。これらの内、胎児赤血球の破壊は胎齢 10 週頃までは胚性ヘモグロビン、その後は胎児ヘモグロビンが胎児循環における酸素運搬を担っていることと関係する。胚性ヘモグロビンも胎児ヘモグロビンも、胎盤での酸素の受け渡しの関係で酸素親和性が高い（酸素と結合しやすい）ヘモグロビンである。一方、出生後の自発呼吸に備えて胎齢 32 週頃から成人ヘモグロビンが産出される。出生直後では胎児ヘモグロビンは約 80%を占めるが、酸素運搬の機能は成人ヘモグロビンに切り替えられる。この切替えにより、胎児ヘモグロビンを主体とする胎児赤血球が分解される。これが、新生児期に赤血球の破壊が亢進し、ビリルビンが増量していることの一因である。また、ビリルビンの増加（つまり、ビリルビンの代謝）に関して、肝細胞のグルクロン酸抱合機能と胆汁への分泌機能が未熟であること、新生児の哺乳量は乳児よりも相対的に少なく新生児の腸管蠕動が弱いことからビリルビンの腸肝循環が亢進していることも考えられる。

4.2 ビリルビンの代謝

ヘモグロビンの中間代謝物質であるビリルビンは有害物質であるので、代謝されて体外に排出されなければならない。その際、ビリルビンは脂溶性であるという問題がある。そこで、ビリルビンは肝臓に運ばれてグルクロン酸抱合を受ける。つまり、①グルクロン酸抱合を受ける前段階のビリルビン、②グルクロン酸と抱合したビリルビンに分けられる。①項を非抱合型ビリルビン、②項を抱合型ビリルビンという。このことは、肝臓で①項から②項に変換される（脂溶性〔疎水性〕から水溶性〔親水性〕になる）ことを示す。水溶

脳性麻痺の原因

性となった抱合型ビリルビンは肝臓から胆汁中に分泌され、小腸内に移行する。そして、腸管常在細菌によって抱合型ビリルビンはウロビリノーゲンに代謝される。次に、ウロビリノーゲンは腎臓でウロビリニンに代謝されて尿中に排泄される。あるいは、他の腸管常在細菌によって抱合型ビリルビンはステルコビリニンに代謝されて糞中に排泄される。

ビリルビン代謝の要点は、肝細胞によるビリルビンのグルクロン酸抱合が妨害されれば腸管常在細菌によって代謝されないことである。そうすれば、血中総ビリルビン濃度が上昇して高ビリルビン血症をひき起こす。話題提供を複雑にする意図はないが、血中“総”ビリルビン濃度と述べた。これは、非抱合型（疎水性）と抱合型（水溶性）の2つのビリルビンが血液中に存在するためである。赤血球の過剰生成と破壊（溶血）があれば、非抱合型ビリルビンが増量する。一方、抱合型ビリルビンの増量要因は肝臓から胆汁への分泌障害（例. 胆管閉鎖、胆管拡張）である。より重要なポイントに、脂溶性である非抱合型ビリルビンは細胞膜（血液脳関門を含む）を通過できることがある。したがって、脳組織への沈着と脳組織の黄染を誘発する。一方、水溶性である抱合型ビリルビンは細胞膜を通過できない。つまり、厳密に言えば、核黄疸の原因物質は非抱合型ビリルビンである。このため、新生児期の溶血による非抱合型ビリルビンの増量が問題になる。一方、核黄疸に関して、抱合型ビリルビンに特段の問題はない。しかし、抱合型ビリルビンの増量をもたらす胆管閉鎖や胆管拡張の予後はしばしば不良である。胆管閉鎖や胆管拡張の病態によっては、乳児期早期に手術されることがある。

さらに複雑なことに、非抱合型ビリルビンも抱合型ビリルビンも血液中ではアルブミンと結合し、ビリルビン-アルブミン複合体を形成して全身を循環していることがある。アルブミンは肝臓で合成される血漿タンパク質の一つで、血漿タンパク質総量の約60%を占める。また、アルブミンの性質に細胞膜を通過できないことがある。それゆえ、ビリルビン-アルブミン複合体を形成している非抱合型ビリルビンは細胞膜（血液脳関門を含む）を通過することができない。より厳密に言えば、核黄疸の原因物質はアルブミンと結合していない非抱合型ビリルビンである。この非抱合型ビリルビンを遊離ビリルビンという。

新生児期の溶血に、さまざまな原因によって肝機能障害を生じてアルブミンの合成が障害されれば（または、低アルブミン血症を起こせば）、非抱合型ビリルビンが正常値程度であっても遊離ビリルビンは増量する。極低出生体重児の場合、理由はわからないが、ビリルビンとアルブミンの結合が阻害される（遊離ビリルビンが増量している：中村, 2008）といわれている。付記すれば、ビリルビンの沈着により皮膚（眼球粘膜を含む）は黄染するが、①溶血による黄疸の場合、その黄染はレモン色調、②グルクロン酸抱合の障害による場合、オレンジ色調、③抱合型ビリルビンの排泄障害による場合、くすんだ緑褐色調をそれぞれ帯びやすいという違いがある。

4.3 新生児黄疸（別名. 生理的黄疸）

我が国では、正期産児の約60%、早期産児の約80%が新生児黄疸（別名. 生理的黄疸）をひき起こすと報告されている（中村, 2008）。新生児黄疸は、出生後の2~3日頃から始まり、

10～14 日頃に消褪する一過性の黄疸をいう。この診断基準は定められていないが、血中総ビリルビン濃度は 2～3 mg/dℓ以上で、10 mg/dℓを超えない程度と理解されている。また、症状はビリルビンの沈着による顔面と眼球粘膜の黄染だけである。この根拠に、血中総ビリルビン濃度が約 5 mg/dℓ以上であれば可視黄疸（顔面、眼球粘膜）を生じるが、ビリルビン濃度が上昇するにつれて、顔面・眼球粘膜、胸部・腹部、四肢の順に黄染することがある。いいかえれば、顔面・眼球粘膜以外の黄疸を招くほど、新生児黄疸での血中総ビリルビン濃度は上昇しないと述べることができる。

通常、新生児でみられる血中総ビリルビン濃度は、出生直後の日齢に従って、1 日目では 1～3 mg/dℓ、2～4 日目では 5～6 mg/dℓ以上（最大値）、5～7 日目では 2 mg/dℓ未満に低下し、10～14 日では（正常レベルの）0.2～1 mg/dℓになると報告されている（Behrman *et al.*, 衛藤監訳, 2005）。このような血中濃度の推移は、新生児黄疸が一過性であることを示し、新生児黄疸を規定するビリルビン濃度に係る理解と一致する。また、血中総ビリルビン濃度と記述したが、非抱合型ビリルビン（ないし、遊離ビリルビン）の血中濃度がキーポイントであることは前述した。

重要なことであるので繰り返し述べるが、新生児黄疸は主に顔面と眼球粘膜の黄染以外の症状を示さない。それでも、新生児黄疸（つまり生理的黄疸）の状態に何らかの病的要因が加わることにより、“病的な”黄疸に進行することがある。そこで、“病的な”黄疸に至った病態を新生児高ビリルビン血症と称して、新生児黄疸と区別されている。

4.4 新生児高ビリルビン血症

新生児高ビリルビン血症としての“病的な”黄疸という用語は明快であるが、この意味内容は不明である。ビリルビン濃度の程度や時間変化がどうであれば、病的であるとみなせるか（新生児高ビリルビン血症に罹患したといえるか）を明らかにする必要がある。しかし、病的な黄疸に係る病態は一様でない。すなわち、①早期黄疸（生後 24 時間以内に顕在化した黄疸）、②出生後の 1 週間以内に、血中総ビリルビン濃度が急速に上昇すること、③出生後の 1 週間以内に、血中総ビリルビン濃度が異常な高値を示すこと、④遷延性黄疸という 4 つの病態に分けられている。次に、それぞれの病態の規定要因（診断基準）を紹介する（Behrman *et al.*, 衛藤監訳, 2005；中村, 2008）。

- ①早期黄疸の場合、出生直後に測定された血中総ビリルビン濃度は 4 mg/dℓ以上、24 時間以内では 8 mg/dℓ以上であること
- ②急速な上昇の場合、血中総ビリルビン濃度が 5 mg/dℓ以上/日の上昇を示すこと
- ③異常な高値の場合、血中総ビリルビン濃度が正期産児であれば 15 mg/dℓ以上、早期産児では 12 mg/dℓ以上であること
- ④遷延性黄疸の場合、出生後の 1 週間以上にわたって黄疸が遷延すること

自明のことであるが、いずれかの診断基準に合致すれば新生児高ビリルビン血症と診断される。しかし、①項～④項が明示する（あるいは、病的な黄疸に係る病態は一様でない）と述べた）ように、これらの診断基準をまとめて新生児高ビリルビン血症の“包括的な”

脳性麻痺の原因

診断基準を定めることは困難である。

新生児高ビリルビン血症の概念を必要とすることは、血中総ビリルビン濃度が上昇すれば黄疸を呈するが、新生児高ビリルビン血症が核黄疸に帰結することがあるためである。そうすれば、どのような原因（状態を含む）が新生児高ビリルビン血症を発病させるのかということを確認にする必要がある。それらの原因（状態）は、前述したビリルビン代謝の観点に基づいて、㉑ビリルビンの過剰生成、㉒グルクロン酸抱合の障害、㉓腸肝循環の亢進、㉔抱合型ビリルビンの分泌障害の4つに類別されている（中村, 2008；他）。

表1に、㉑項～㉔項ごとに、新生児高ビリルビン血症をもたらす原因（状態）を例示した。また、㉑項～㉔項として類別した原因（状態）は次の2つの疾患単位に大別できる。

- ①非抱合型高ビリルビン血症（旧称．高間接ビリルビン血症）：上記の㉑項，㉒項，㉓項により，非抱合型ビリルビンが優位に増加するもの
- ②抱合型高ビリルビン血症（旧称．高直接ビリルビン血症）：上記の㉔項により，抱合型ビリルビンが優位に増加するもの

これら以外に、表1の㉔項中の新生児感染症では、抱合型高ビリルビンと非抱合型高ビリルビンが共に増加するという問題がある（Behrman *et al.*, 衛藤監訳, 2005）。このような例外もあるが、核黄疸の原因物質は非抱合型ビリルビン（遊離ビリルビン）であることから、①項の非抱合型高ビリルビン血症が問題となる。ただし、㉓腸肝循環の亢進の内、母乳性黄疸は次に述べる事由により除外される。

母乳性黄疸は、出生後10週頃まで黄疸は軽快しつつ持続する（中村, 2008）。このため、母乳性黄疸による新生児黄疸は遷延性黄疸に属する。この黄疸症状は、母乳に含まれるグルクロナダーゼが腸肝循環を亢進させること、母乳中のホルモン代謝物質が非抱合性ビリルビンのグルクロン酸抱合を妨げることに起因すると考えられている。母乳による哺育を

表1 ビリルビン代謝機序別の新生児高ビリルビン血症の原因・状態（中村, 2008；一部改変）

㉑ビリルビンの過剰生成	溶血性疾患（例．血液型不適合妊娠，赤血球酵素異常，赤血球膜異常症） 循環血液量過多症（例．双胎間輸血症候群，糖尿病合併妊娠） 閉鎖性出血（例．頭蓋内出血ないし脳内血腫） その他（例．赤血球寿命の短縮，骨髓外〔例．脾臓〕造血の亢進）
㉒グルクロン酸抱合の障害	グルクロン酸転移酵素欠損（例．クリグラ・ナジャ症候群1型） 低出生体重児
㉓腸肝循環の亢進	未熟な腸管蠕動 腸管常在細菌の未熟性 母乳性黄疸
㉔抱合型ビリルビンの排泄障害	新生児感染症（全身性炎症性反応症候群，新生児感染などによる肝機能障害） 新生児肝炎・乳児肝炎（例．TORCH感染，尿路感染） 胆管閉鎖（例．ウイルスによる肝機能障害，代謝性肝疾患） 先天性肝機能障害（例．高アンモニア血症1型，高アンモニア血症2型）

中断すれば新生児か乳児の黄疸は消褪するが、母子関係や生後 10 週以降の母乳栄養の継続に支障をきたす可能性があることを考慮すれば、母乳栄養は安易に中断すべきでない。しかも、母乳性黄疸は治療の必要がないといわれている（高橋, 2011b）。このことは、核黄疸のリスクがある非抱合型高ビリルビン血症を遷延性に発現するにも拘わらず、母乳性黄疸は核黄疸との関わりに乏しいことを示す。それでも、生後の 2 週間までの母乳性黄疸が高度であれば、光線療法（別名．紫外線療法）の必要があるといわれている。

4.5 核黄疸（別名．ビリルビン脳症）

核黄疸の問題は、発病時期が新生児期（厳密に言えば、生後の 2 週間）に限られていることである。また、核黄疸は非抱合型高ビリルビン血症（新生児期）に起因するが、一般的な（肝機能障害や胆管閉鎖に起因する）黄疸とは異なった病態である。

核黄疸における「核」は基底核を指す。すなわち、基底核にビリルビンが沈着し黄染しているのが核黄疸と名づけられた。その際、大脳半球深部に局在する核群（尾状核、被殻、淡蒼球、視床下核、黒質）を総称して基底核と呼ばれている。これらの内、尾状核は主に前頭前野（多種類連合皮質）、被殻は主に運動連合皮質（単一連合皮質）に投射している。このことは、尾状核は主として思考を司り被殻は不随意運動の調整を担っていることを示す（Carter, 1998）。また、基底核の病変はアテトーゼを誘発すると報告されているので（Bear *et al.*, 2007）、核黄疸による脳性麻痺の類型は純粋アテトーゼ型である。

核黄疸の急性期には、基底核（特に被殻、淡蒼球、視床下核）に加えて、海馬、視床（外側核）が左右対称性に強く黄染する傾向がある。また、外側膝状体、脳神経核（第 3 脳神経 [動眼神経]、第 8 脳神経 [内耳神経]、第 12 脳神経 [舌下神経]）、下オリーブ核、小脳核（例．歯状核）、後束核、脊髄前角なども黄染することが報告されている（水口, 2006）。このようにビリルビンの沈着は基底核に限らないので、核黄疸ではなく、ビリルビン脳症と呼称すべきであるという意見もある。

病名のことはさておき、脳組織にビリルビンが侵入することを阻止する障壁がある。この障壁の主体は血液脳関門である。血液脳関門は脳機能の破綻を防止するために、血液内外の物質交換を制限する仕組みをいう。しかし、脈絡叢と脳室周囲器官群（例．松果体、下垂体後葉、正中隆起）に血液脳関門は存在しない。脈絡叢は脳脊髄液の産出部位であるが、血液脳関門を欠く理由は脳を環流する血液から電解質などの水溶性物質をとり込まなければならないためである。脳室周囲器官群はホルモンを合成して血液中に放出することによる。これらの例外はあるが、血液脳関門が通過障壁として機能していれば、脳を灌流する血管から脳組織へのビリルビンの侵入は阻止されるはずである（中村, 2008）。それにも拘わらず、神経毒性物質である非抱合型ビリルビン（遊離ビリルビン）が被殻（基底核）などに侵入して沈着し、神経学的後遺症（例．核黄疸）を発現させることがある。

脳組織へのビリルビン侵入に係る不一致を“解消”する前提に、次世代の生命（胎児）を護るために、妊娠に伴って血液胎盤関門が形成されるといわれていることがある。すなわち、胎盤循環を介して胎児に移行し、胎児発育に悪影響を及ぼす有害な物質は血液胎盤

脳性麻痺の原因

関門を通過できないと考えられている。自明のことであるが、出生すれば血液胎盤関門は無効になる。そこで、次世代自身（新生児～成人）を護るために、出生から約 2 週間をかけて血液脳関門が形成されると考察されている。しかし、出生からの約 2 週間は血液脳関門は未熟である。血液脳関門が成熟すれば、血液脳関門は通過障壁として機能する。換言すれば、核黄疸の発病に関して、新生児の脳を環流する血液中に非結合ビリルビン（遊離ビリルビン）が過剰に存在することが必要条件、血液脳関門の未熟性が十分条件である。この必要十分条件が成立する場合に限って核黄疸を発病する蓋然性がある。念のために述べるが、出生から約 2 週間が経過すれば、たとえ顔面・眼球粘膜以外に、胸部・腹部、四肢もひどく黄染されても、循環血液中の非抱合型ビリルビン（遊離ビリルビン）は血液脳関門を通過できない。このため、基底核の黄染は生じないし、核黄疸に罹患しない。これが、核黄疸が一般的な黄疸（新生児黄疸を含む）と異なると述べた所以である。

これまで、核黄疸は **yellow baby**（顔面と眼球粘膜の黄染を示す新生児）の問題として扱われてきた。しかし、新生児医学の進歩に伴って **white baby**（黄疸を示さない新生児）でありながら、核黄疸が疑われることが明らかになった。すなわち、非抱合型高ビリルビン症と診断されない（非抱合型ビリルビンの増量は認められない）にも拘わらず、低アルブミン血症、低酸素血症（虚血を含む）、低血糖症、アシドーシスなどによるアルブミンの不足に起因して遊離ビリルビン濃度が著しく増量し、核黄疸を発病するリスクのあることが判明した。そこで、**white baby** で核黄疸が疑われる場合、注意深い観察と診断を経て低アルブミン血症などに対する治療が必要になった。念のために述べるが、血液脳関門が未熟であれば、ビリルビン-アルブミン複合体としての非抱合型ビリルビンも (**yellow baby** の場合)、遊離ビリルビンも (**white baby** の場合) 核黄疸の原因物質である。また、非抱合型ビリルビン、遊離ビリルビンは一般的な黄疸（注．血液脳関門の成熟後に発症）の原因物質でもある。

4.6 核黄疸の予後、治療

未治療の核黄疸の場合、2 歳頃に脳性麻痺と診断されることになる子供は、新生児期に、啼泣（カン高い声をあげて泣くこと）、哺乳不良、傾眠などを示す。乳児期に、フロップ・インファント症候群、運動発達遅滞、嗜眠、哺乳不良、緊張性頸反応の残存、深部腱反応の消失、後弓反張などを呈する。これらは、非特異的な症状である（核黄疸の発病を予想させるものではない）ことが多く、新生児全身性炎症性反応症候群、新生児仮死、低血糖症、頭蓋内出血などに伴う症状と鑑別することはむずかしい（中村, 2008 ; 他）。

未治療の核黄疸の予後（慢性期の神経学的徴候）は、純粋アテトーゼ型の脳性麻痺で代表される。これ以外に、知的障害（約 25% : Perlstein, 1960）、感音難聴、軽微な視覚認知障害がある。なお、歯のエナメル質形成異常も示すといわれていたが、現在では歯牙の形成異常は核黄疸に特有な症状でないと考察されている。

既に述べたように、核黄疸は非抱合型ビリルビンないし遊離ビリルビンに起因する。そこで、核黄疸の治療は、新生児の血液中から非抱合型ビリルビンもしくは遊離ビリルビン

を除去することである。この除去を図るために、光線療法、交換輸血が行われている。

光線療法は、非抱合型高ビリルビン血症と診断された新生児に対して、ビリルビンの光線吸収最大域である青色域（420～470 ナノメートル）の光線を照射することにより、ビリルビンの変性破壊を誘発することをいう。変性破壊されたビリルビンは肝臓や腎臓で代謝されて排泄される。光線療法の副作用がみられれば、交換輸血療法を直ちに行うべきであるといわれている（中村, 2008 ; 他）。

光線療法の副作用に、不感蒸泄の増加、輻射熱による体温上昇、網膜障害、性腺への影響がある。不感蒸泄という用語は、身体からの水分蒸発の内、発汗によらないものであり、不感蒸泄による脱水は患者自身に意識されないことから“不感”と形容されている。

交換輸血により、非抱合型ビリルビンを最も確実かつ即効的に除去することができるが、低出生体重児、全身状態の不良な新生児の場合、循環動態の変動による心不全、頭蓋内出血、虚血性病変などの合併を考慮して慎重に行わなければならないといわれている。交換輸血の副作用に、アシドーシス、電解質異常、低血糖、血小板減少、不整脈などがある。

5. 脳性麻痺（重症心身障害を含む）に特有な遺伝疾患

脳性麻痺に特有な遺伝疾患に、①稀なメンデル遺伝病、②血液型不適合妊娠がある。この内、①項はビリルビン代謝異常症で代表される。次に、これらの概要を述べる。

5.1 ビリルビン代謝異常症

ビリルビン代謝異常症はビリルビンの分解障害をいうが、グルクロン酸抱合の障害により、非抱合型ビリルビンの蓄積がみられる遺伝性の非抱合型高ビリルビン血症（別名、高間接ビリルビン血症）、胆汁への分泌の障害（肝細胞へのとり込み障害を含む）により、抱合型ビリルビンの蓄積がみられる遺伝性の抱合型高ビリルビン血症（別名、高直接ビリルビン血症）に二分されている。どちらの黄疸も溶血（赤血球の破壊）の亢進に起因しないので、非溶血性疾患である。なお、非抱合型高ビリルビン血症はクリグラ・ナジャ症候群1型（大西・伊東, 1995）で代表されるが、対立遺伝子異質性により、クリグラ・ナジャ症候群2型（小祝・足立, 1955）、ジルベール症候群（佐藤, 1995）も報告されている。

5.2 血液型不適合妊娠

血液型不適合妊娠の特徴は、抗体（ないし免疫グロブリン）によって胎児の赤血球が破壊されることである。このため、赤血球の破壊が亢進して溶血をきたして貧血を呈する。そして、溶血性貧血に刺激されて胎児の肝臓は未熟な赤芽球を増殖することから、胎児血中に赤芽球がみられることが多い。このため、血液型不適合妊娠による溶血性疾患は胎児赤芽球症と呼ばれている。胎児赤芽球症の重症例が胎児水腫である（浜田, 1987 ; 他）。

実は、ヒトの血液型に ABO 式, Rh 式, Lewis 式, MN・Ss, Kell-Cellano, P, Lutheran, Duffy, Kidd などがある。理論的に、血液型不適合妊娠は全ての血液型で成立する。しかし、ABO 式血液型（略記、ABO 型）、Rh 式血液型の D 因子（略記、RhD 型）による血液型不適合が臨床的に重視されている。溶血性疾患の 90% は血液型不適合妊娠に起因する。この内、70%

は ABO 型不適合妊娠, 20%は RhD 型不適合妊娠に起因する (高橋, 2011b)。ABO 型不適合妊娠の占有率が高率であるにも拘わらず, 前述した免疫病理学的反応が関係して, ABO 型不適合妊娠による溶血性疾患は RhD 型によりも発病しにくいといわれている。溶血性疾患の残りの 10%の原因に, 赤芽球酵素異常症 (例. グルコース 6-リン酸脱水素欠損症), 赤血球膜異常症 (例. 遺伝性鎌状赤血球症), ヘモグロビン異常症 (例. サラセミア症候群) などがある (Kumar *et al.*, 2013 ; 他)。

また, 胎児赤芽球症に関して一つの問題がある。それは, 初回妊娠において少量の胎児血が母体血に流入することは稀であることである。この理由は, ガス交換や栄養供給の場である胎盤絨毛膜において母体血は絨毛間腔, 胎児血は絨毛血管内をそれぞれ環流し, 母体血流と胎児血流は絨毛血管壁で分離されているためである。それゆえ, 第一子が胎児赤芽球症に罹患することは考えにくい。しかし, 第一子の分娩時に胎盤絨毛膜の一部が破綻して胎児血が母体血に流入する。そうすれば, 母体血に流入した胎児血は (母子間で血液型が異なるので) 非自己の異物であり, 異物除去のために母体の免疫系は抗体 (ないし免疫グロブリン) を産出して胎児血を攻撃し破壊する。胎児血を破壊し終えても (免疫記憶と呼ばれている現象によって) 母体の免疫系は抗体を産出し続ける。そして, 第二子を妊娠すれば, 母体血中の抗体は胎盤を通過して胎児血に移行するので, 第二子の胎児血は抗体によって攻撃され破壊される。すなわち, 第二子は胎児赤芽球症を発病する。この状況は第三子以降の妊娠の場合も同じであり, いずれの胎児も胎児赤芽球症に罹患する。

(1) ABO 型不適合妊娠

ABO 式血液型では, A 遺伝子と B 遺伝子は O 遺伝子に対して優性, A 遺伝子と B 遺伝子は共優性の関係にある。そこで, ABO 型不適合妊娠は, 母の表現型が O 型 (遺伝子型は OO), 胎児が A 型 (遺伝子型は AO) ないし B 型 (遺伝子型は BO) であることで成立する。通常, 初回妊娠で胎児血が母体血に流入することは稀である。しかるに, 出産時を含む何らの原因によって胎児血が母体血に流入すれば, 自然に備わった防御反応により, 流入した胎児血の A 型赤血球 (B 型赤血球) を母体の免疫系は抗原 (非自己の異物) と認識して, その抗原を排除するために抗体 (または, 免疫グロブリン) を産出する。

抗体と免疫グロブリンと抗原受容体は同じ物質である。つまり, 抗体を構成するタンパク質はグロブリンである。このグロブリンは免疫を担っているので免疫グロブリンと命名された。免疫グロブリン (抗体) には免疫グロブリン M, 免疫グロブリン D, 免疫グロブリン G, 免疫グロブリン A, 免疫グロブリン E の 5 種類がある (Janeway, *et al.*, 2001 ; 他)。これらの内, 免疫グロブリン D は僅少のため機能未知である。また, 免疫グロブリン M と免疫グロブリン D が骨髄でまず産出される。その後, 血流やリンパ流を介して免疫グロブリン M は全身を循環し, 新たに遭遇した抗原 (主に病原体) の種類や特性などに応じて, 二次クラスの免疫グロブリン (免疫グロブリン G, 免疫グロブリン A, 免疫グロブリン E) にシフトする。さらに, 胎盤絨毛膜の絨毛血管の細胞膜に免疫グロブリン G を絨毛血管内にとり込む受容体が局在するので, 既に母体血に存在したり妊娠中に産出されたりした免

疫グロブリン G は胎盤を通過して胎児血に移行する。一方、免疫グロブリン M, 免疫グロブリン A, 免疫グロブリン E は胎盤を通過しない。これらが、血液型不適合妊娠の理解にとって重要なポイントである。

ABO 型不適合妊娠の場合、母体血に流入した少量の胎児 A 型赤血球の A 型抗原ないし B 型赤血球の B 型抗原によって生成される抗 A 抗体ないし抗 B 抗体の種類は免疫グロブリン M である。前述したように、免疫グロブリン M は胎盤通過性を欠く。それゆえ、免疫グロブリン M を有する母親が妊娠しても、免疫グロブリン M (抗 A 抗体か抗 B 抗体) は胎児に移行しないので、胎児の A 型赤血球か B 型赤血球が抗 A 抗体か抗 B 抗体によって破壊されることは起こらない。しかし詳細は不明であるが、母体の免疫グロブリン M の一部が免疫グロブリン G (抗 A 抗体か抗 B 抗体) に二次的にシフトすることも稀に起こると考えられている。つまり、稀な免疫グロブリン G は胎児血に移行して、胎児血中の A 型赤血球か B 型赤血球と結合する。免疫グロブリン G が結合した A 型赤血球か B 型赤血球は破壊・排除の対象となり、主に細胞傷害性 T 細胞によって攻撃され破壊される。破壊された胎児赤血球はマクロファージや好中球などによって貪食される。

全ての ABO 型不適合妊娠の内、免疫グロブリン G が産出されるリスクは約 0.5% と推定されている。このことが、RhD 型不適合妊娠に比して、ABO 型不適合妊娠による新生児血の溶血は起こりにくいといわれている所以である (DeFranco *et al.*, 2007 ; 他)。

(2) RhD 型不適合妊娠

Rh 式血液型を決める主な因子に D, d, C, c, E, e の 6 種類がある。これらの内、抗原性が最も強いものは D 因子である。これは優性遺伝形質で、D 因子をもてば RhD 陽性 (遺伝子型 Dd) , もたなければ RhD 陰性 (遺伝子型 dd) である。そこで、RhD 型不適合妊娠は父が RhD 陽性、母が RhD 陰性、その胎児が RhD 陽性 (ただし、ヘテロ接合体) の場合に限られる。また、RhD 陰性の保有率に人種差がある。英語圏に多いアングロサクソン人の D 陰性保有率は 15%、日本人での保有率は 2% と推定されている (神保・佐藤, 1984)。このため、我が国では RhD 型不適合妊娠は問題になりにくい。

ABO 型の場合と同様に、胎児血が母体血に流入したことで、新たな抗原である D 陽性赤血球に対する抗 D 抗体が母体で産出される。抗 D 抗体の種類は免疫グロブリン M から二次的にシフトした免疫グロブリン G である。免疫グロブリン G は胎盤を通過するので、母体で産出された免疫グロブリン G (抗 D 抗体) は胎児血に移行して、D 陽性赤血球と結合する。その D 陽性赤血球は、主に細胞傷害性 T 細胞によって攻撃され破壊される。このため、前述したように第二子以降の胎児 (ヘテロ接合体) が胎児水腫を含む胎児赤芽球症に罹患する。

現在、RhD 型不適合妊娠による胎児赤芽球症は、抗 RhD- γ 免疫グロブリン (免疫グロブリン G に対する抗体 : 注. γ は免疫グロブリン G の略記) を原則として妊娠 28 週目と出産 72 時間後に妊婦 (母) に投与することで、予防できるようになった。すなわち、母体の産出した免疫グロブリン G に (治療薬物として妊婦に投与された) 抗免疫グロブリン G が結

脳性麻痺の原因

合する。このため、母体の産出した免疫グロブリン G は破壊・排除の標的となり、主に細胞傷害性 T 細胞によって破壊される。いいかえれば、母体血中の免疫グロブリン G が破壊されることから、新たに妊娠しても胎児の D 型赤血球が破壊されることは起こらない。つまり、第二子以降の胎児は胎児赤芽球症を発病しない。

注

注¹ 新生児仮死：下表に示すように、青色仮死（別名．第 1 度仮死，中等度仮死）と白色仮死（別名．第 2 度仮死，重度仮死）に大別されている。アプガ・スコアが 4～6 点であれば青色仮死，アプガ・スコアが 3 点以下であれば白色仮死とみなされている。7 点以上であれば，正常である。

青色仮死	呼吸を欠くか、あえぎ呼吸がみられ、皮膚はチアノーゼを示す。筋緊張が保たれ、四肢を屈曲し、肛門括約筋が機能して肛門は閉じている。心拍動は緩徐であるが比較的しっかりしており、臍帯動脈の拍動を感知できる。 ●皮膚刺激を与えれば、新生児は四肢を屈曲し、顔をしかめる。
白色仮死	呼吸を欠き、皮膚は蒼白で、四肢は弛緩し、肛門括約筋は機能しておらず肛門は開いている。心臓の拍動は緩徐かつ微弱または不規則で、臍帯動脈の拍動は感知できない。また、皮膚刺激に対する反応も消失している。つまり、心拍動が弱く認められるだけで、新生児ジストレス(死の直前)の状態にある。

アプガ・スコアは、心拍数、呼吸、筋緊張、外部刺激（カテーテルによる鼻腔刺激）に対する反応、皮膚の色調の各項目ごとに 3 段階（0 点、1 点、2 点）で評価して、各評価点を合計したものをいう。つまり、この合計点がアプガ・スコア（満点 15 点）である。なお、母体に投与された麻酔薬や鎮痛薬などの影響が新生児に及んだ場合、新生児が神経・筋疾患をもつ場合、早期産児で筋緊張や反射が低下している場合、アプガ・スコアは低くなり、より重い仮死とみなされる（Catlin *et al.*, 1986）。

文 献

- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. 2007 *Neurosciences: exploring the brain*, 3rd ed. Williams & Wilkins. (加藤宏司, 後藤薫, 藤井聡, 山崎良彦訳 2007 「神経科学—脳の探求—」. 西村書店.)
- Behrman, R.E., Kleigman, R.M., Jenson, H.B., 衛藤義勝監訳 2005 「ネルソン小児科学, 原著第 17 版」. エルゼビア・ジャパン.
- 別所正美 2009 溶血性貧血. 高久史廣, 緒方悦郎, 黒川清, 矢崎義男監「新臨床内科学, 第 9 版」. 医学書院, 863-886.
- Carter, R. 1998 *Mapping the mind*. University of California Press. (藤井留美訳 1999 「脳と心の地形図—思考・感情・意識の深淵に向かって」. 原書房.)
- Catlin, E.A., Carpenter, M.W., Brann, B.S., IV., Mayfield, S.R., Shaul, P.W., Goldstein, M., Oh, W. 1986 The Apgar score revisited: influence of gestational age. *Journal of Pediatrics*, **109**, 865-868.
- Davis, D.W. 1997 Review of cerebral palsy. Part 1: description, incidence, and etiology. *Neonatal Network*, **16**, 7-12.

- DeFranco, A.L., Locksley, R.M., Robertson, M. 2007 *Immunity: the immune response in infectious and inflammatory disease*. New Science Press. (笹月健彦監訳 2009 「免疫：感染症と炎症性疾患における免疫応答」. メディカル・サイエンス・インターナショナル.)
- Desmond, M.M., Thurbar, S.D., 竹内徹監訳 1990 歴史的展望. Ballard, R.A., Ed., 竹内徹監訳「NICU 退院時のフォローアップ」. メディカ社, 21-32.
- Drage, J.S., Kennedy, C., Schwaarz, B.K. 1964 The Apgar score as an index of neonatal mortality: a report from the collaborative study of cerebral palsy. *Obstetrical Gynecology*, **24**, 222-230.
- Drillien, C.M. 1970 The small-for-date infant: etiology and prognosis. *Pediatric Clinics of North America*, **17**, 9-24.
- 藤井とし 1977 脳性麻痺の予防—新生児学の立場から—. 小児科診療, **40**, 765-776.
- Greenstein, B., Greenstein, A. 1999 *Color atlas of neuroscience: neuroanatomy and neurophysiology*. Thieme. (大石実訳 カラー図解 神経の解剖と生理. メディカル・サイエンス・インターナショナル.)
- Hack, M., Fanaroff, A.A., 竹内徹監訳 1990 NICU 退院児の発育パターン. R.A. Ballard 編, 竹内徹監訳「NICU 退院児のフォローアップ」. メディカ出版, 62-78.
- 浜田宏 1987 母児間血液型不適合. 小川重雄編「必修産婦人科学, 改訂第3版」. 南江堂, 245-250.
- 猪谷泰史 1997 IUGR/新生児科から. ペリネイタル・ケア, 第 **16** 卷新春増刊号 (通巻第 191 号: 母性内科からみた周産期医療), 134-141.
- 池ノ上克 1993 胎児ジストレス. 佐藤潔, 高嶋幸男, 中野仁雄編「胎児・新生児の医学」. メディカ出版, 408-416.
- Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M. 2001 *Immunobiology: the immune system in health and disease*, 5th ed. Garland Publishing. (笹月健彦監訳 2003 「免疫生物学—免疫系の正常と病理—, 原著第5版」. 南江堂.)
- 神保利春, 佐藤孝道. 1984. 血液型不適合妊娠とその管理. 坂元正一, 小林登編「胎児科学」. 同文書院, 561-587.
- 神崎徹, 村上雅義, 千葉喜英 1991 胎児ジストレスと超音波血流計測. ペリネイタル・ケア, 第 **9** 卷冬季増刊号 (通巻 108 号: 胎児ジストレスへの最新アプローチ), 45-51.
- 北尾学 1987 新生児の異常. 小川重男編「必修産婦人科学, 改訂第3版」. 南江堂, 216-244.
- 桐野高明 1996 脳虚血とニューロンの死. 中外医学社.
- 小祝修, 足立幸彦 1995 Crigler-Najjar 症候群 II 型. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 上巻」. 中山書店 (Molecular Medicine, **32** 卷: 臨時増刊号), 200-201.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. 2013 *Robbins basic pathology*, 9th ed. Elsevier. (豊國伸哉, 高橋雅英監訳 2014 ロビンス基礎病理学, 原書9版. 丸善.)
- McKee, T., McKee, J.R. 2009 *Biochemistry: the molecular basis of life*, 4th ed. Oxford University Press. (福岡伸一監訳 2010 「マッキー生化学: 分子から解き明かす生命, 第 4

- 版」。化学同人.)
- 三科潤 2008 新生児疾患の予後とフォローアップ. 大関武彦, 近藤直実総編集「小児科学, 第3版」. 医学書院, 654-658.
- 水口雅 2006 核黄疸, ビリルビン脳症. 朝長正徳, 桶田理喜編「神経病理学—基礎と臨床(普及版)」. 朝倉書店, 441.
- Moore, K.L., Presaud, T.V.N. 2003 *The developing human: clinically oriented embryology*, 7th ed. Saunders.(山村英樹, 瀬口春道訳 2007 「ムーア人体発生学, 第7版」. 医歯薬出版.)
- 中村肇 2008 黄疸. 大関武彦, 近藤直実総編集「小児科学, 第3版」. 医学書院, 605-610.
- Nelson, K.B., Ellenberg, J.H. 1981 Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*, **68**, 36-44.
- 新飯田裕一 1994 仮死. *NICU*, 第7巻春季増刊, 20-23.
- 日本産科婦人科学会編 1997 「産科婦人科用語解説集, 第2版」. 金原出版.
- 仁志田博司編 1994 「超未熟児—その実践的医療と管理」. メディカルビュー社.
- 仁志田博司 1997 新生児疾患. 前川喜平, 辻芳郎, 倉繁隆信編「標準小児科学, 第3版」. 医学書院, 81-132.
- 岡田崇. 1991 胎児水腫. 「新小児医学大系, 年刊版: 小児医学の進歩 '91 B」. 中山書店 3-16.
- 大西鐘壽, 伊東進 1995 Crigler-Najjar 症候群 I 型. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 上巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, **32** 巻: 臨時増刊号), 198-199.
- 大野勉 2008 低酸素性虚血性脳症. 大関武彦, 近藤直実総編集「小児科学, 第3版」. 医学書院, 573-574.
- Perlstein, M.A. 1960 The late clinical syndrome of posterior encephalopathy. *Pediatric Clinics of North America*, **7**, 665-687.
- Price, W.A., Rong, L., Stiles, A.D., D'Ercole, A.J. 1992 Changes in IGF- I and - II: IGF binding protein, and IGF receptor transcript abundance after uterine artery ligation. *Pediatric Research*, **32**, 291-295.
- Roberton, N.R.C. 1986 *A manual of neonatal intensive care*, 2nd ed. Edward Arnold.(竹内 徹 監訳 1996 「ロバートン新生児集中治療マニュアル」. メヂカ出版.)
- Rorke, L.B. 1992 *Pathology of perinatal brain injury*. Raven.(渡辺一功監訳 1990 周生期脳障害の病理学. 中央洋書出版部.
- 坂本吉正 1980 低出生体重児と中枢神経障害. 島田信宏編集企画「産婦人科 MOOK, 9 巻: 低出生体重児」. 金原出版, 207-215.
- 佐藤浩 1995 Gilbert 症候群. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 上巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, **32** 巻: 臨時増刊号), 202-203.
- 多田裕 2008 新生児の定義と分類. 大関武彦, 近藤直実総編集「小児科学, 第3版」. 医学書院, 541-544.

- 高橋尚人 2011a 母体要因による疾患. 五十嵐隆編「小児科学, 改訂第 10 版」. 文光堂, 292-295.
- 高橋尚人 2011b 黄疸. 五十嵐隆編「小児科学, 改訂第 10 版」. 文光堂, 309-314.
- 高橋滋 1993 蘇生後, 回復後の観察と処置. 小川亮之助, 佐藤章編集企画「NEW MOOK 産婦人科, 5 巻: 胎児・新生児仮死」. 金原出版, 145-155.
- 高橋滋, 馬場一雄 1987 周生期と小児疾患. 小林登, 多田啓也, 藪内百治責任編集「新小児医学大系, 4 巻: 小児病因論」. 中山書店, 98-137.
- 高木耕一郎 1993 胎内発育障害児の胎内発育限度. 日本産科婦人科学会誌, **45**, 808-814.
- 武田佳彦 1980 子宮内発育遅延と妊娠合併症. 島田信宏編集企画「産婦人科 MOOK, 9 巻: 低出生体重児」. 金原出版, 60-67.
- 竹下研三, 高嶋幸男, 満留昭久, 横田清. 1971. 脳性麻痺の原因と予防. 脳と発達, **3**, 475-482.
- 田巻義孝, 加藤美朗, 堀田千絵, 宮地弘一郎 2016 脳性麻痺(1): 肢体不自由, 脳性麻痺の定義と関連事項. 信州大学教育学部研究論集, **9**, 227-248.
- 戸苅創 2008a 新生児の適応生理. 大関武彦, 近藤直実総編集「小児科学, 第 3 版」. 医学書院, 544-549.
- 戸苅創 2008b 脳室周囲白質軟化症. 大関武彦, 近藤直実総編集「小児科学, 第 3 版」. 医学書院, 574-575.
- 山口規容子 1991 IUGR 児の長期予後. 小児科診療, **54**, 1763-1765.
- 山口龍二 1968 胎児・胎盤・子宮系の生理. 村上氏廣, 馬場一雄, 鈴木雅洲編「出生前の医学—先天異常の基礎と臨床—」(155-170 頁). 医学書院.
- Yao, A.C., Moinian, M., Lind, J. 1969 Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*, **ii**, 871-873.
- Warkany, J., Monroe, B.B., Sutherland, B.S. 1961 Intrauterine growth retardation. *American Journal of Diseases in Children*, **102**, 249-279.
- WHO. 1950 ——『井村総一, 馬場一雄 1984 低出生体重児の分類. 小林登, 多田啓也, 藪内百治責任編集「新生児医学大系, 第 8 巻 A: 新生児学 I」. 医学書院, 312-319.』より引用.
- WHO. 1961 *Expert committee on maternal and child health: Public health aspects of low birth weight*. own.
- WHO. 1991 *The international classification of diseases*, 10th. revised. own.

(2018年10月19日 受付)
(2019年 3月19日 受理)