

NEONATAL JAUNDICE AND KERNICTERUS

新生児黄疸と核黄疸

B. BLACK-SCHAFFER, M. D.

S. KAMBE, M. D. (神部 誠一)

M. FURUTA, M. D. (古田 睦広)

W. C. MOLONEY, M. D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所—原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

EDITOR'S NOTE

編集者のことば

The ABCC Bilingual Technical Report series began in 1959. In order that manuscripts which have never been published or are available only in one language may be made a matter of record for reference purposes, the 1959 series is being kept open and items will be added from time to time.

1959年から日英両文による ABCC 業績報告書の作成を開始した。これまでに発表されなかった原稿、または一方の国語だけで作成されたものも、参考用記録とするために1959年度集の中に随時追加される。

TECHNICAL REPORT SERIES

業績報告書集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通常の誌上発表に代わるものではない。

NEONATAL JAUNDICE AND KERNICTERUS

新生児黄疸と核黄疸

B. BLACK-SCHAFFER, M. D.¹

S. KAMBE, M. D.¹ (神部 誠一)

M. FURUTA, M. D.¹ (古田 睦広)

W. C. MOLONEY, M. D.²

Departments of Pathology¹ and Medicine²

病理部¹ および臨床部²

(Originally published in 1954 既発表)



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

CONTENTS

目 次

Original Observations 原観察	2
General Comment 概 説	5
Kernicterus 核黄疸	10
Pigment of kernicterus 核黄疸の色素	19
Liver 肝 臓	19
Summary 要 約	20
References 参考文献	21
Table 1. Historical data	
既往歴資料	3
2. Pathologic data	
病理学的資料	4
3. Blood grouping and serological tests for maternal isoimmunization	
血液型と母親の同種免疫の血清試験	4

NEONATAL JAUNDICE AND KERNICTERUS

新生児黄疸と核黄疸

B. BLACK-SCHAFFER, S. KAMBE (神部誠一), M. FURUTA (古田睦広), W. C. MOLONEY

(Reprinted and translated from *American Journal of Diseases of Children* 87:737-751, 1954 with special permission of American Medical Association.)

The purpose of this paper is to examine critically the available data bearing on the pathogenesis of kernicterus. During the past decade and a half, knowledge of the etiologic importance of incompatibility between the blood groups of the fetus and the mother has expanded rapidly. Nevertheless, sporadic reports of an association between jaundice and kernicterus in infants without hemolytic disease have been published.¹⁻⁹ The work of Zuelzer and Mudgett¹ and that of Aidin, Corner, and Tovey² require special mention. Their data indicate that, in absolute numbers, kernicterus is probably more commonly a complication of physiologic jaundice† than of isoimmunization. Systematic attempts to correlate the jaundice

This work was sponsored by the Atomic Bomb Casualty Commission, Field Agency of the National Academy of Sciences-National Research Council, with funds supplied by the United States Atomic Energy Commission.

From the Departments of Pathology and Medicine of the Atomic Bomb Casualty Commission, Hiroshima, and the Department of Pathology, University of Cincinnati College of Medicine, and the Cincinnati General Hospital.

†There will be objections to the use of the term "physiologic jaundice" in connection with a phenomenon which may terminate in utterly "unphysiologic" cerebral damage. We have struggled without success to find a satisfactory substitute for the term. Wide ranges of variability are observable in the jaundice which results from the hepatic immaturity of normal newborn infants. That, occasionally, the extreme reaches of a normal variant may be harmful to certain tissues must be accepted until knowledge has been amplified or a more suitable descriptive word coined.

本報告は、核黄疸の病因に関する資料を詳細に検討することを目的としている。この15年間に、胎児の血液と母親の血液との不適合が、病因学的に重要であるという考えかたが急速に広がってきた。しかし、溶血性疾患のない新生児における黄疸と核黄疸との関連性については、少数の報告しか発表されていない。¹⁻⁹ Zuelzer と Mudgett¹ の研究、および Aidin, Corner と Tovey² の研究については特に言及を要する。かれらの資料は絶対数において、核黄疸は同種免疫の合併症であるよりも、むしろ生理的黄疸† 合併症のようであることを示す。黄疸とこの二つの新生児貯溜性黄疸の合併症とを関係づけようとする系統的研究の数はたい

本研究は、米国原子力委員会の研究費により、米国学士院一学術会議の現地調査機関である原爆傷害調査委員会 (ABCC) の支援によるものである。

広島ABCC病理部および臨床部、Cincinnati大学医学部およびCincinnati総合病院。

†最終的には「非生理的」脳損傷にまで進展する可能性のある現象に対して「生理的黄疸」という語を用いることには異論があると思われる。この語に代わるべき適当な語を見いだすべく努力したにもかかわらず、ついに見いだせなかった。正常な新生児において肝臓未熟のために起こる黄疸には、相当の差異が認められる。正常変種の極限は、時として特定の組織にとって有害であるかもしれない。ということは、知識が増大し、より適当な用語が作りだされるまではこれを容認しなければならないであろう。

and the complications of these two forms of neonatal retention icterus are conspicuous by their paucity.^{10,11} In the present communication, we shall first present additional evidence bearing on the lack of an obligatory association between kernicterus and hemolytic disease. Subsequently, pertinent data discovered in the literature will be appraised in the light of the conclusions suggested by the body of evidence.

ORIGINAL OBSERVATIONS

Within and about the city of Hiroshima, Japan, from April, 1948, to Aug. 31, 1952, a total of 732 autopsies were performed upon stillborn and newborn infants dying up to and including the second post-natal week. Almost all of the infants were born dead or died at home and were brought to our laboratory through the agency of the Midwives Association of Hiroshima. The subjects represent about 50% of all infants of this category dying during this period.

The governing principle in obtaining the material was a desire to investigate as many newborn deaths as possible, irrespective of exposure or nonexposure of the parents to the atomic bomb. Thus the material is, in effect, as complete a sample as could be obtained.

Of the 732 cases, 13 (1.7%) revealed kernicterus (Tables 1 and 2). This overall figure does not reflect the real incidence of the lesion, since from April, 1949, to Feb. 6, 1951, only 1 case was recognized, while between Feb. 6, 1951, and Aug. 31, 1952, 12 cases were recorded. During the calendar year of 1951, among 218 infant autopsies, 7 (3.2%) instances of kernicterus were recognized, and during the first eight months of 1952, there were six cases (3.4%) among 178 such autopsies. On the basis of the two years' experience, the statistical estimate of the incidence of kernicterus among the newborn and stillborn infants in Hiroshima and its immediate environs is $3.3 \pm 0.9\%$.

Blood from both parents of four of our subjects was sent to the United States Army 406th Medical General Laboratory,* in Tokyo, for blood group determinations and the performance of indirect

へん少ない。^{10,11}本報告では、最初に核黄疸と溶血性疾患との間に不可分の関連性が存在しないことを示す新事実を提示し、次に、文献中に発見された関係資料を、この事実から得られた結論に照らして評価する。

原 観 察

広島市内およびその近郊における1948年4月から1952年8月31日までの死産児および生後2週間以内に死亡した新生児732例の剖検を行なった。大部分は死産または家庭での死亡例で、広島の助産婦会を通じて当所に連絡のあったものである。対象者は、この範囲に属する新生児で、同期間に死亡したものの約50%に相当する。

資料収集の主要目的は、両親の被爆・非被爆にかかわらず、できるだけ多くの新生児死亡例について調査を行なうことであった。したがって、この資料は事実上、入手できる最も完全に近いものであった。

この732例のうち、13例(1.7%)に核黄疸が認められた(表1, 2)。1949年4月から1951年2月6日までには1例しか認められなかったが、1951年2月6日から1952年8月31日までには12例が認められているので、この数字は核黄疸の実際の発現率を示すものではない。1951年の1暦年間に剖検を行なった218例の新生児中7例(3.2%)に核黄疸が認められ、また1952年の初めの8か月間には178例中6例(3.4%)に認められた。この2年間の経験に基づいた広島市およびその周辺部の新生児および死産児における核黄疸発生率の統計的推定値は $3.3 \pm 0.9\%$ である。

この対象者中の4例の両親の血液を採取し、東京にある米軍406総合医療研究所(U. S. Army 406 Medical General Laboratory)*へ送り、血液型決定と母親の

*Dr. J. J. Stein and Col. R. P. Mason assisted in this study.
Dr. J. J. Stein と Col. R. P. Mason はこの調査に協力した。

TABLE 1 Historical Data
表 1 既往歴資料

Case No.	Sex	Gestation, Wk.	Age, Days	Preceding Siblings	Mother, A-Bomb Exp.	Father, A-Bomb Exp.	Mother, Previous Transfusion	Duration of Jaundice, Days
1	M	40	7	1. 8yr., † sepsis 2. 13yr., † A-bomb 3. L. & W. 4. 3mo. † 5. L. & W. 6. 1yr., † A-bomb 7. L. & W.	+	+	0	4
2	M	32	2	1. 13wk., † s. a. 2. 3days †	-	+	0	1
3	F	36	9	1. L. & W. 2. Stillbirth, 23wk. †	+	-	0	3
4	M	30	7	1. L. & W. 2. 8wk., † s. a. 3. 12wk., † s. a.	-	-	0	1
5	F	33	12	1. L. & W. 2. L. & W. 3. 12wk., † s. a.	+	-	0	9
6	M	32	7	1. 20wk., † s. a. 2. 1day †	-	-	0	4
7	F	28	7	1. 12wk., † s. a.	-	-	0	2
8	F	34	8	1. L. & W. 2. † a. a.	-	-	0	3
9	F	39	13	1. 48days, † severe jaundice 2. L. & W. 3. a. a. †	-	-	0	11
10	M	42	3	1. 9wk., s. a.	-	-
11	M	41	5	?	+	-
12	M	36	9	1. 9wk., † a. a.	+	-	...	6
13	M	31	13	1. L. & W. 2. L. & W. 3. L. & W. 4. L. & W. 5. 12wk., † s. a.	+	+	...	10

† indicates died; L. & W., living and well; s. a., spontaneous abortion; a. a., artificially induced abortion; +, exposed to A-bomb; -, not exposed to A-bomb; ?, not known.

Coombs's tests upon the maternal sera. Completely negative results were obtained, insofar as isoimmunization is concerned. With the arrival of a skilled hematologist (W.C.M.) in the Atomic Bomb Casualty Commission itself, similar but more extended procedures were carried out with the same results (Table 3). Since no blood specimens were available from the infants, serological investigation for maternal isoimmunization was carried out as follows:

血清についての間接的 Coombs 試験を行なった。同種免疫に関しては、完全に陰性の結果が得られた。経験豊かな血液学者 (W.C.M.) が ABCC に着任したので、同様の検査ながら内容を広げたものを行なったところ、上記と同一の結果が得られた (表 3)。子供からの血液標本は得られなかったので、母親の同種免疫についての血清学的検査は次のようにして行なった。

1. Using the mother's serum against the husband's cells (in which the husband was either Group O Rh + or of the same blood group as the mother), direct agglutination tests, with saline and serum-suspended husband's cells, and the indirect Coombs's test using the husband's cells, were negative in the eight cases tested.

2. In five cases, the husband had red cell antigen A, while the wife was A negative. In these five cases,

1. 父親の血球（父親の血液型はO型Rh(+)すなわち母親の血液型と同じ）に母親の血清を作用させ生塩水と血清浮遊の父親血球とを用いての直接凝集反応および父親の血球を用いての間接的Coombs試験を試みた結果、検査された8例全部が陰性であった。

2. 5例では、父親は赤血球抗原Aを持っていたが、母親はA陰性であった。この5例において、母親

TABLE 2 Pathologic Data
表2 病理学的資料

Case No.	Jaundice	Weight, Gm.			Erythropoiesis		Hemosiderin		Liver Bile Thrombi	Gmelin Test, Brain
		Body	Liver	Spleen	Liver	Spleen	Liver	Spleen		
1	+	2,595	155	12	+	±	-	-	-	-
2	++	2,100	72	2.5	-	±	+	++	-	...
3	+++	1,465	64.5	2.5	-	-	++	+++	-	...
4	-	1,070	36	5	±	++	-	+	-	-
5	++	1,600	76	6.5	±	+	+	+++	+	-
6	+	1,320	48	4.5	-	+	+	++	-	...
7	+++	820	35.5	5.5	-	-	-	+	-	...
8	+++	1,540	67.5	4.2	+	+++	+++	++	+	...
9	+++	2,810	113.5	12.5	±	±	++	+++	+	+
10	+++	2,300	145	10	+	+	+	+	++	...
11	+++	2,850	142	19.8	+	-	++	+	-	+
12	++	2,000	99.6	6.5	+	+	++	++	+	+
13	++	1,270	59.4	5.0	-	-	+++	+++	+	+

TABLE 3 Blood Grouping and Serological Tests for Maternal Isoimmunization
表3 血液型と母親の同種免疫の血清試験

Case No.	Blood Groups		Indirect Coombs's Test, Mother's Serum		Titration, Mother's Serum in AB Serum and Normal Saline	
	Mother	Father	Father's Cells	Test Cells	A Cells	B Cells
1	O Rh+	A Rh+	Neg.	Not increased
2	B Rh+	AB Rh+	Neg.	Not increased
3	O Rh+	A Rh+	Neg.	Not increased
4	O Rh+	A Rh+	Neg.	Not increased
5	A Rh+	A Rh+	Neg.
6	B Rh+	B Rh+	Neg.
7	AB Rh+	AB Rh+	Neg.
8	A Rh+	A Rh+	Neg.
9	A Rh+	O Rh+	Neg.
10	A Rh+	O Rh+	Neg.
11	O Rh+	O Rh+	Neg.
12	O Rh+	A Rh+	Neg.	Not increased
13	O Rh+	O Rh+	Neg.

the maternal serum was tested against a panel of red cells containing nearly all the known red cell antigens (Rh, MNS, P, Kk, JK^a, Fy^a, Le^b, Le^a). Direct agglutination and indirect Coombs's tests were all negative. To rule out immune anti-A antigen, a titration of the maternal serum with saline and AB serum, employing the husband's A cells suspended in saline and in AB serum as test cells, failed to reveal increased titers of anti-A beyond the normal range in either saline or AB serum. The unfortunate fact that the AB serum was not first neutralized with AB substance may cast some doubt on the validity of conclusions in this segment of the data, but the over-all inferences are not thereby invalidated.

Before any of the serologic procedures (Table 3) were carried out, it was evident that hemolytic disease of the newborn could not be a factor in the production of the kernicterus for several reasons: The incidence of Rh negativity in the Japanese is 0.44%.¹² In 1951, 6,699 births were registered within the municipal limits of Hiroshima. If, during that year, the Rh-negative Japanese mothers had all borne living infants with hemolytic disease, and if 15% had developed kernicterus, of which 70% died, there would have occurred, among the 6,699, three fatal cases of hemolytic disease. Since fewer than 5% of the Rh-negative mothers give birth to infants with hemolytic disease, and only those who survive 24 hours or more develop kernicterus, it is reasonable to conclude that the observation of seven cases of kernicterus in only 50% of the newborn fatalities is highly significant evidence that hemolytic disease of the newborn was not an important factor in the pathogenesis of our cases. In addition, the pathologic anatomy (Table 2) was not characteristic of hemolytic disease.

GENERAL COMMENT

Because kernicterus is associated with both physiological jaundice and the icterus of hemolytic disease, it would appear desirable to examine the genesis of these two forms of neonatal jaundice.

The genesis of physiologic jaundice was reviewed by Weech,¹³ who concluded that physiologic jaundice

の血清を既知の赤血球抗原のほとんど全部 (Rh, MNS, P, Kk, JK^a, Fy^a, Le^b, Le^a) を持つ赤血球群について試験した。直接凝集反応および間接的 Coombs 試験はともに陰性であった。免疫抗A抗原血清について調べるために、試験血球として食塩水およびA B血清中に懸濁させた父親のA血球を用いて、生塩水およびA B血清を加えた母親の血清を検査したが、食塩水、A B血清のいずれにおいても、正常範囲を越える抗A値の増加は認められなかった。あいにく、A B血清を最初にA B物質で中和しなかったため、検査成績のこの領域における結論の信憑性に疑問が持たれるかもしれないが、全般的の推断の信憑性がこれによってそこなわれることはない。

血清学的試験(表3)が行なわれる以前に、すでに若干の理由によって新生児の溶血性疾患は核黄疸の発生要因ではありえないということが明らかであった。日本におけるRh因子陰性の発現率は0.44%¹²である。1951年の広島市の出生届は6699件であった。もし、この期間中にRh因子陰性の母親全員に溶血性疾患を持つ新生児の出産があり、そしてその15%が核黄疸を起こし、その70%が死亡したとすれば、6699例中に3例の溶血性疾患による死亡があったことになる。Rh因子陰性の母親の5%以下が溶血性疾患を持つ子供を生み、その子供のうち、24時間以上生存する者だけが核黄疸を起こすので、新生児死亡数のわずか50%中に7例の核黄疸が認められたことは、新生児の溶血性疾患が本調査対象症例の病因としては重要な因子ではなかったということを示すうえにおいて、きわめて有意な知見であるといつてさしつかえない。さらに、病理解剖学的所見(表2)にも溶血性疾患の特色は認められなかった。

概 説

核黄疸は生理的黄疸および溶血性疾患の黄疸に関係があるので、この二つの型の新生児黄疸の発生について検討することが望ましいと思われる。

生理的黄疸の発生について、Weech¹³は、生理的黄疸は肝臓が未熟なために、生理的に産生されるビリル

was largely due to retention by the immature liver of physiologically produced bilirubin, and, consequently, "the behavior of the infant with respect to bilirubinemia is already largely predetermined at the time of birth." The highest serum bilirubin among 94 term infants was 26.2mg. per 100cc. Weech, however, mentioned one case in which the serum bilirubin reached 40mg. per. 100cc., with no demonstrable anemia or hemolytic disease.* Concerning the origin of the bilirubin, London and his associates,^{14,15} have demonstrated that in adults, at least 11% of the circulating bilirubin is derived from sources other than mature erythrocytes. They suggest as possible sources, marrow cells, catalase, myoglobin, peroxidase, and the cytochromes. To what extent these play a role in neonatal jaundice is not known.

In 1930, Rich¹⁶ described neonatal icterus as a retention jaundice due to the inability of immature liver to excrete the bilirubin liberated by the destruction of the excess erythrocytes of fetal life. The fact that icterus neonatorum is especially common in premature infants was emphasized. Rich, furthermore, parenthetically underscored the observation that a normal liver is capable of excreting, without jaundice, far more bilirubin than it commonly receives.

In contrast to the above views, the pathogenesis of the jaundice of hemolytic disease is commonly ascribed to excessive hemolysis resulting from the action of the maternal Rh antibody upon the infant's Rh-positive red cells. This mechanism is important, but that it is the only, or even, necessarily, a significant, cause of hyperbilirubinemia in any given Rh-positive infant of a sensitized Rh-negative mother, is decidedly questionable. If the pathogenesis were as simple as sketched above, the Rh antibody adsorbed upon the infant red cells (Coombs's test) should always be demonstrable. Furthermore, the intensity of this test should be very closely related with both the degree of hemolytic anemia

ビンが貯溜して起こることが多く、したがって「ビリルビン血症の有無は多くの場合、出生時にすでに定まっている」という結論を出している。そして、94名の満期分娩児の最高血清ビリルビン値は100cc中26.2mgであったが、顕著な貧血や溶血性疾患の認められない1例において血清ビリルビンが100cc中40mgに達したものがあつたと述べている。* ビリルビンの発生源について London らは、^{14,15} 成人では循環ビリルビンの少なくとも11%が成熟赤血球以外のものから産生されていることを証明した。かれらはその発生源として、骨髓細胞、カタラーゼ、マイオグロビン、パーオキシダーゼ、およびサイトクロームが考えられるとしている。しかし、これらのものが新生児黄疸にどの程度影響を及ぼすかは明らかでない。

1930年に Rich¹⁶ は、新生児黄疸は胎児期における過剰な赤血球の破壊によって生ずる遊離ビリルビンが、肝臓未熟のため排泄されないことによって起こる貯溜性黄疸であると説明した。また、新生児黄疸は早産児に特に多く認められるという事実を強調した。さらに Rich は、正常な肝臓では通常受けいれるよりもはるかに多量のビリルビンを排泄するので黄疸が起こらないということをつけ加えて強調している。

上記の見解に対して、溶血性疾患における黄疸の病因は子供の Rh 陽性赤血球に及ぼす母親の Rh 抗体の作用の結果生ずるところの過度の溶血にあると一般には考えられている。この機序は重要であるがしかし、これが感作された Rh 因子陰性の母親よりの Rh 因子獲得陽性の幼児における過ビリルビン血症の唯一の、または有意な原因であるということには明らかに疑義がある。もし、病因が上記のように単純であるとすれば、幼児の赤血球に吸着されている Rh 抗体 (Coombs 試験) はいつでも証明できるはずである。さらに、この試験の反応の強さは、溶血性貧血の程度およびビリルビン血症の程度の双方にきわめて密接な関係を持って

*A personal communication from Dr. Weech revealed that this infant survived, with brain damage interpreted as a consequence of kernicterus.

Dr. Weech からの私信によると、この小児は生存したが核黄疸によると考えられる脳損傷があつた。

and the degree of bilirubinemia. Actually, these correlations are sometimes completely absent or of such a low order as to prohibit definitive conclusions.

In 1947, Parsons⁵ wrote that kernicterus of hemolytic disease was a result of liver damage and not of hemolysis. This conclusion was based upon the lack of correlation between the degree of hemolysis on the one hand and the severity of jaundice or the presence of kernicterus on the other. Vaughn and co-workers¹⁷ wrote that the Coombs's test had not proved an accurate index of the severity of hemolytic disease and that in 'at least two cases of kernicterus with hemolytic disease, it had been repeatedly negative. The same group, in another paper,¹⁵ wrote that the incidence of kernicterus was virtually independent of the degree of anemia and that' "there is no evidence in this series of tests that the strength of the reaction of the baby's washed cells with undiluted anti-human rabbit serum has any relation to the severity of the disease encountered." The authors reported seeing babies with strongly positive Coombs's tests who had no clinical disease, as well as, "a few infants in whom a negative Coombs's test was associated with fatal erythroblastosis fetalis (kernicterus)."

In hemolytic anemia of the newborn, the converse has been observed repeatedly, namely, a progressive but self-limiting in Rh-positive infants of hypersensitized Rh-negative mothers, 'with the development of little or no jaundice.¹⁸

In the preceding short review of Weech's¹³ and Rich's¹⁶ monographs lies, at least in part, the explanation of these apparent paradoxes in hemolytic disease of the newborn. Approximately 50% of all infants develop physiological jaundice.²⁰ The hyperbilirubinemia reaches its peak between the second and fourth postnatal days, depending directly upon its initial height. This observation was made by Davidson, Merritt, and Weech, in 1941 (cited by Weech¹³), confirming with statistically significant data the work of Ylppö and Hirsch, in 1913 (cited by Weech¹³). It has been confirmed most recently by Mollison and Walker²¹ and by Hsia and co-workers.^{11, 22} This is true of infants, regardless of the presence

いるはずである。ところが、実際には、このような関連性は全くない場合もあり、また、それがはっきりした結論を出せないほどに低い場合もある。

1947年に, Parson⁵ は溶血性疾患の核黄疸は溶血のためではなく、肝臓障害の結果であると述べた。この結論は溶血の程度と黄疸の重篤度または核黄疸の有無との間に相関関係がないということに基づくものである。Vaughn¹⁷ は Coombs 試験が溶血性疾患の重篤度を正確に示すものではなく、少なくとも2例の溶血性疾患を伴う核黄疸患者では、この試験をくり返し行なったが反応陰性であったと述べている。また、かれらは別の報告で、核黄疸の発現率は実際には貧血の程度とは無関係で、「希釈されていない抗人家兎血清で洗った幼児の血球の反応の強さは、疾患の重篤度に関係があるという証拠は、この一連の試験においては認められなかった」と述べた。かれらは、臨床的には疾患はないのに Coombs 試験が強陽性であった幼児例および「Coombs 試験は陰性であったにもかかわらず胎児赤芽球症（核黄疸）のあった二、三の例」を認めたことを報告した。

新生児の溶血性貧血例には逆の場合もしばしば認められている。すなわち、過感作 Rh 因子陰性の母親からの Rh 因子陽性の幼児に進行性ではあっても自己限定性であるところの貧血が認められ、黄疸は軽度か、全く認められなかった例が認められたのである。¹⁸

さきに紹介した Weech および Rich の報告には新生児溶血性疾患に関する知見とは明らかに矛盾すると思われる点の少なくとも一部について説明がなされている。新生児総数の約50%は生理的黄疸を起こす。²⁰ 過ビリルビン血症は生後2日目から4日目の間に頂点に達するが、その時期は出生時のその値によって異なる。この観察は1941年(Weech¹³より引用)にDavidson, Merritt および Weech が、1913年(Weech¹³より引用)に Ylppö と Hirsch によって行なわれた研究を、統計的に有意な資料を用いて、確認したものである。これはまた、最近では、Mollison と Walker²¹ および Hsia らによっても確かめられた。^{11, 22} このことは同

or absence of isoimmunization. Thus, in about one-half of all cases of hemolytic disease, there exists, in addition, the probability of physiologic jaundice. If one keeps in mind the fact that physiologic jaundice may occasionally be severe, it becomes evident that an Rh-positive infant of a sensitized Rh-negative mother may develop intense jaundice and even kernicterus without actually having hemolytic disease of the newborn. In contrast, the occurrence of hemolytic disease of the newborn without significant jaundice^{19,20} may be interpreted as indicating that, in the presence of adequate liver function, jaundice need not develop.

Logic dictates the assumption that in hemolytic disease of the newborn, the more Rh antibodies adsorbed to the infant's red cells, the more severe the hemolysis and the greater the production of bilirubin. At this point, however, the chain of events leading to jaundice is interrupted by the liver. The degree of maturity of this organ determines to a large extent the presence or absence of neonatal jaundice in the premature infant, the term infant, or the infant with hemolytic disease. Thus, in hemolytic disease of the newborn, all degrees of correlation may exist between the Coombs's test, hemolytic anemia, and bilirubinemia without necessarily posing a paradox. On the whole, since the newborn liver tends, in the first postnatal days, to excrete bilirubin poorly, the more bilirubin produced, the greater the probability of developing marked jaundice. This is usually the case in hemolytic disease of the newborn. The more immature the liver, as in prematurity, the more intense is the jaundice, even without undue hemolysis,²⁴ and the more severe its complications. It is evident that the most unfavorable course will be followed by the premature infant with hemolytic disease. This has proved to be the case.²⁰

Grundorfer's²³ interesting cases of "latent hemolytic disease of the newborn infant" are illustrative of those described by others.²⁵ Certain Rh-positive children with 4+ direct Coombs's reactions, born of sensitized Rh-negative mothers, show no evidence of hemolysis until several days to weeks after birth, when the striking pallor of the child is noted and

種免疫の有無にかかわらず、乳幼児に認められるものである。したがって、溶血性疾患の全症例の約半数において生理的黄疸が存在する可能性もある。生理的黄疸は時によっては重篤なものもあるという事実を念頭におけば、感作 Rh 因子陰性の母親の子で Rh 因子陽性のものは、溶血性疾患がなくても、強度の黄疸を、そして場合によっては核黄疸さえも起こすことは明らかである。反対に、新生児溶血性疾患がありながら有意の黄疸の認められないということは、^{19,20} 肝機能がじゅうぶんである場合には黄疸は起こらないものであるということを物語るものとみてよからう。

理論的に考えると、新生児溶血性疾患においては小児の赤血球に吸着された Rh 抗体が多ければ多いほど、溶血はひどくなり、ビリルビン産生は増加すると推定される。しかし、この段階で、黄疸につながる一連の事象は肝臓によって中断される。早産児、満期分娩児または溶血性疾患をもつ幼児における新生児黄疸発現の有無は、大部分が肝臓の成熟度によって決まる。したがって、新生児溶血性疾患においては Coombs 試験、溶血性貧血およびビリルビン血症の間にいろいろの程度の相関性があり、これらは矛盾するものではないようである。全体的にみて、生後数日間は新生児の肝臓にはビリルビン排泄が悪い傾向があるので、ビリルビン産生量が増大すればするほど著明な黄疸を起こす可能性が大きくなる。これは新生児溶血性疾患例において普通認められることである。早産児の場合のように肝臓が未熟であればあるほど、過度の溶血がなくても黄疸は重篤となり、合併症もひどくなる。溶血性疾患のある早産児の場合に最悪の経過をとることは明らかである。これは事実として証明されている。²⁰

Grundorfer²³ の興味ある「新生児潜伏性溶血性疾患」の症例は他の研究者ら²⁵ によって記述されたものの例証となる。感作 Rh 因子陰性の母親から生まれた Rh 因子陽性で直接的 Coombs 試験が 4+ であるところの特定の子供の場合、生後すぐには溶血現象を示さないで、数日から数週間を経て著明な蒼白と溶血性貧

the hemolytic anemia recognized. These children characteristically develop no jaundice, regardless of the degree of blood destruction. The reason for the apparently delayed hemolysis is not known, but the absence of jaundice probably attests to the ability of the matured liver to excrete unusually large amounts of bilirubin without a significant rise in the serum level. A case²⁶ of congenital spherocytosis (acholuric jaundice) in a newborn infant illustrates admirably the ability of the matured liver to handle very large amounts of bilirubin without the production of jaundice. On the 10th postnatal day, the child's hemoglobin was 18.3gm. per 100cc. and the red cell count, 6,900,000 per cubic millimeter. The infant was discharged on the 14th day as perfectly well, only to return three days later with a hemoglobin of 7.1gm. per 100cc. and a red cell count of 1,890,000 per cubic millimeter. The infant was pale, but not jaundiced.

It is firmly held¹⁸ that at birth both physiologic and erythroblastic jaundice are usually absent. They develop hours to days after birth. Weech¹³ demonstrated that even with serum bilirubin levels above 12mg. per 100cc., occasional newborn infants do not develop jaundice and that a "critical level of serum bilirubin, above which icterus is present and below which it is absent, does not exist." Anselmino and Hoffmann²⁷ demonstrated in nonicteric normal newborn infants that the iontophoretic application of histamine resulted in the appearance of a jaundiced wheal. It appears, therefore, that for some reason the skin of the newborn does not stain as readily with bile pigment as it does shortly thereafter.

Case 4 of the present series, despite a survival period of seven days, had icterus of the aortic intima and kernicterus, but was not externally jaundiced. Two other patients, Cases 1 and 6, showed only mild cutaneous jaundice. This is of some significance in view of what has been written above and of Zuelzer's statement²⁸:

Several of the patients did not have clinical jaundice at any time, and even at autopsy none of the other organs was visibly jaundiced. That is not

血とが認められることがある。これらの子供は血液の破壊の度合いに関係なく、黄疸を起こさないのが特徴である。このように溶血現象が明らかに遅れる理由はわからないが、黄疸が起こらないのは、血清のビリルビン値の有意の上昇をもたらすことなしに、成熟した肝臓に非常に多量のビリルビンを排泄する能力のあることを示すものと思われる。新生児の先天性球状赤血球症（無胆汁尿性黄疸）の1例は、成熟した肝臓に黄疸を起こすことなく、非常に多量のビリルビンを処理する能力のあることをよく証明している。この小児の生後10日目のヘモグロビン値は100cc中18.3g、赤血球数は1cc中6,900,000であった。生後14日目に完全に健康であるとして退院したが、3日後にヘモグロビン値が100cc中7.1g、赤血球数は1cc中1,890,000で再び入院した。幼児は蒼白ではあったが黄疸はなかった。

出生時には生理的黄疸も赤芽球性黄疸もともに普通には認められないものと考えられている。¹⁸ これらは、いずれも生後数時間から数日で現われる。Weech¹³ は血清ビリルビン値が100cc中12mgを越える場合でさえも新生児は黄疸を起こさない場合があること、およびビリルビン値がある値以上になると黄疸が生じ、それ以下であれば黄疸は生じないという「血清ビリルビン臨界値」なるものは存在しないことを述べている。Anselmino と Hoffmann²⁷ は、黄疸のない正常な新生児にヒスタミンのイオン電気導入法を適用すると黄疸膨疹が現われたと述べた。したがって、新生児の皮膚はなんらかの理由で、初めのうちは胆汁色素で染まらないのに、しばらく経過すると容易に染まるようになることがわかる。

本調査の第4例は7日間生存した。大動脈内膜の黄疸と核黄疸とがあったが、外見上黄疸は認められなかった。他の2例、すなわち第1例と第6例は軽度の皮膚黄疸を示しただけであった。これは上記の記述およびZuelzerの発表²⁸からみるとかなりの意義がある。Zuelzerは次のように述べている：

「数名の患者では、臨床的に黄疸は認められず、剖検時においても他の臓器に黄疸は認められなかった。しかし、この患者に過ビリルビン血症がなかつた。

to say they did not have hyperbilirubinemia. The majority were icteric, but in the majority of the infants of group 2 (non-erythroblastotic kernicteric children) the icterus was not greater than that ordinarily classified as physiological jaundice, especially in a premature infant.

The hiatus between the serum bilirubin level and the intensity of cutaneous jaundice in the newborn infant, particularly the premature infant, may be much greater than has been suspected. Furthermore, in some newborn infants, the impervious quality of the skin to the bilirubin may persist longer than the high liver bilirubin threshold. Thus, despite the presence of unusually high bilirubin serum levels, cutaneous jaundice may be mild or entirely absent.

Kernicterus. In respect to the pathogenesis of kernicterus, many theories have been elaborated.^{25, 29} Some are projected back from experience with the adult brain and from experimental data suggesting that the basal nuclei are initially injured by hypoxemia, either through birth trauma, apnea, severe anemia, vascular occlusion, or unknown mechanisms. Another thesis advances the possibility that the brain injury is due to an antigen-antibody reaction. Regardless of the exact mechanism hypothesized, all theories are uniform in suggesting that the nervous tissue is first, seriously injured and second, stained.

Alternately, it has been hypothesized that bilirubin or its products are the primary injurious agents. None of the advocates of this theory have specified the nature of the process until quite recently, when Najjar³⁰ advanced the interesting suggestion as follows:

Bilirubin is a molecule that is similar to heme in shape and structure even though it is not a completely closed ring and lacks iron. In this sense, it can be considered as an analogue of heme and, therefore, can compete with it at the active surface of the heme containing enzymes, such as the cytochromes. This interference in the function of the cytochrome system, when large concentration of bilirubin are present in blood and tissue, may be sufficiently great to produce damage to the

たということではない。大部分の者に黄疸はあったが、第2群（非赤芽球性核黄疸児）の子供の大半、特に早産児においては、黄疸の程度は生理的黄疸として普通に分類されるものよりもひどくはなかった。」

新生児、特に早産児の血清ビリルビン値と皮膚黄疸の程度との間の差異は、想像以上に大きいようである。さらに若干の新生児では、ビリルビンの皮膚非透過性は肝臓ビリルビン高閾値よりも長く持続すると考えられる。このようにして、ビリルビン血清値が異常に高いにもかかわらず、皮膚黄疸は軽いか、あるいは全く認められないこともありうる。

核黄疸—核黄疸の病因に関しては、数多くの学説がある。^{25, 29}あるものは成人の脳についての経験から出ており、また、あるものは分娩時外傷、無呼吸、強度の貧血、血管閉塞その他、未知の機序のために血中酸素の減少をきたし、その結果、基底神経節が最初に損傷を受けるためであるという実験所見に基づいている。別の学説では、脳損傷は抗原—抗体反応によって起こるという可能性を示している。関与する正確な機序に関する仮説はあるけれども、それは別として、神経組織が最初にひどく損傷を受け、次に着色されている点では全学説とも一致している。

時によって意見は異なるが、ビリルビンまたはその生成物がおもな有害因子であると考えられてきた。この説を唱える研究者たちは、その過程の性質を明らかにしなかったが、ごく最近、これにつき Najjar³⁰ は次のような興味ある示唆を行なった：

「ビリルビンは結合した完全な環でなく、また鉄を欠いているが、形態、構造ともにヘムに類似した分子である。この意味でヘムの同族体と考えられる。ゆえにチトクロームのような酵素を有するヘムの活動面においてヘムに対抗できる。濃度の高いビリルビンが血液や組織の中に存在する時、チトクローム系の機能に対する阻害は、呼吸作用の障害に対して特に敏感な組織であるところの脳の呼吸活動に

respiratory activity of the brain, a tissue which is particularly sensitive to derangement of the respiratory processes. The fact that the early newborn period is the most favorable time for the development of kernicterus may be related to the greater permeability of this young tissue to bilirubin.

Two of the concepts of the causation of kernicterus may be discarded. There has been no histologic evidence or experimental confirmation that vascular occlusion plays a role in kernicterus.³¹ Nor has evidence in support of the etiology of the antigen-antibody reaction been reported, other than the occurrence of kernicterus in hemolytic disease of the newborn.

The possibility that anemia, especially in hemolytic disease of the newborn, may be a significant factor in the genesis of kernicterus is effectively denied by almost all who have inquired into this possibility. Thus, for example, Claireaux²⁹ observed that among his kernicteric babies the hemoglobin concentration ranged from 70 to 120% (Sahli). Day and Perry³¹ stated that there was little or no correlation between the degree of anemia and the occurrence of kernicterus. Very significantly, Pickles²⁵ pointed out that in the most anemic newborn and stillborn infants with hemolytic disease of the newborn, the hydropic babies, there was neither jaundice nor kernicterus.

Birth trauma may result in severe hypoxemia, with permanent brain damage. The greatest hazard in this respect is to the firstborn. Craig³² and Asher and Schonell,³³ in their studies of birth trauma, found that the percentage of firstborn children among their patients was 75 and 56.4%, respectively. In contrast to this, the vast majority of all children with hemolytic disease are preceded by at least one sibling among the 11 infants without hemolytic disease in the present report, none were firstborn and 9 were preceded by full-term siblings.

Among the 368 patients of Asher and Schonell,³³ there were 55 "athetoids." Nineteen of these were known to have had severe hemolytic disease of the

害を及ぼすほど大きいと考えられる。新生児初期は核黄疸が最も現われやすい時期であるという事実は、この若い組織のビリルビン透過性が大きいことに関係があるようである。]

核黄疸の原因と考えられているもののうち、二つは除外できるであろう。血管閉塞が核黄疸に関与しているということには組織学的証拠もなければ、実験上確認されてもいない。³¹ また新生児溶血性疾患における核黄疸以外には、抗原-抗体反応の病因の異つげとなるような所見は報告されていない。

貧血、特に新生児溶血性疾患における貧血が核黄疸発生の重要な要因であるという可能性は、これを調査した者のほとんど全員によって事実上否定されている。たとえば、Claireaux²⁹によると、かれが調べた核黄疸新生児のヘモグロビン濃度は70~120% (Sahli)であった。また、DayとPerry³¹は貧血の程度と核黄疸の出現との間にはほとんど、または全然相関関係はなかったと述べている。Pickles²⁵が、新生児溶血性疾患を伴っているところの最重症貧血新生児および死産児、すなわち水腫性児に、黄疸や核黄疸は認められなかったと指摘したのはきわめて重要なことである。

分娩時外傷は永久的な脳損傷を伴う高度の血中酸素減少をひき起こす場合がある。このような事態は初産時に最も起こりやすい。Craig³²ならびに Asher と Schonell³³の分娩時外傷の研究では、患者中初産児の割合はそれぞれ75%と56.4%であった。これとは対照的に、溶血性疾患を持つ小児の大多数は少なくとも1名の兄または姉を持っている。本報告の溶血性疾患に罹患していない11名の新生児中、初産児は1例もなく、満期分娩の兄または姉を持ったものが9例あった。

Asher と Schonell³³の368例の患者中に、55例の「アテトイド」患者が認められた。このうち19例に重篤な新生児溶血性疾患が認められたが、これらは核黄

newborn, and were believed to be survivors of kernicterus. Of the remaining 36 "athetoids," 12 gave a history of severe neonatal jaundice without evidence of hemolytic disease. Among the 313 other nonathetoid cases of birth trauma, only 7 had a history of neonatal jaundice. The authors were led by these data to make the following statement:

This suggests that neurological complications of icterus neonatorum are not peculiar to cases of Rh incompatibility and cannot therefore be the result of antibody fixation in the tissues. The jaundice itself, or the hepatic insufficiency of which it is the sign, appears to cause the nuclear damage which results in athetosis.

This material is the only evidence encountered that the late neurological sequelae of kernicterus without hemolytic disease may be identical with those of hemolytic disease.

In regard to the theory of the anoxic causation of kernicterus, it is of interest to note, if we may draw an analogy from experimental work, that the very infants who supposedly show the greatest evidence of such damage, the premature infants without hemolytic disease, belong to the group of infants probably most resistant to such injury. In animal experiments,²⁰ it has been demonstrated that newborn mice, rats, rabbits, and dogs are capable of surviving anoxia for periods fortyfold greater than those fatal to adults of the same species. This ability to survive anoxia is quickly lost, so that, for example, by the 10th to the 16th postnatal day, newborn rats have achieved parity with adults. Hicks³⁴ detected "virtually no damage or rarely damaged cortical neurons" in the brains of his newborn rats after exposure up to 50 minutes in a nitrogen atmosphere containing 0.03% oxygen. His description of the effects of this atmosphere were as follows:

When immersed in nitrogen the newborn animal continued to breathe regularly for a few moments, then gasped and struggled irregularly for a minute or two, urinated and turned cyanotic. From the onset of cyanosis, it remained motionless except for a gasp every few minutes. If jostled, it gasped

疸に罹患しても生存したものであると考えられた。残りの36例の「アテトイド」患者のうち、12例には溶血性疾患を伴わない高度の新生児黄疸の病歴があった。分娩時外傷を受けた残りの313例の非アテトイド例のうち、7例に新生児黄疸の病歴があった。上記の資料から、かれらは次のように述べている：

「このことは新生児黄疸の神経学的合併症はRh因子不適合例に特有なものではなく、したがって組織に抗体結合があった結果ではないことを示唆する。黄疸それ自体、またはその原因である肝機能不全が核損傷を起し、アテトイドを招来するようである。」

溶血性疾患を伴わない核黄疸の神経学的後遺症が溶血病疾患のそれと同じようでありうると述べているのはこの文献だけである：

核黄疸の原因が酸素欠乏にあるとの説に関し、実験研究に基づいて類推できるとすれば、最も大きい障害を示すはずである新生児、すなわち溶血性疾患のない早産児がその障害に最も大きい抵抗力を示すと思われるグループに属するということは興味あることである。動物実験では、²⁰ マウス、ラット、ウサギおよびイヌの新生児の酸素欠乏状態下の生存時間は同種族の成熟動物のその40倍であることが示されている。この酸素欠乏状態下の生存能力は急速に失われるので、たとえば、ラットの新生児の場合についてみると、生後10日目から16日目までで成熟動物におけると同じ程度になった。Hicks³⁴は、ラットの新生児を0.03%酸素含有窒素中に50分間曝露した場合、その脳において「皮質ニューロンによる事実上損傷はないか、またはまれに損傷がみられるにすぎない」ことを認めた。かれはこの気体環境の影響について次のように述べている：

「窒素の中に入れると新生児動物は、数秒間正常に呼吸を続けたが、それから一、二分間不規則にあえぎ、もがき、そして排尿し、チアノーゼ状になった。チアノーゼ発現後は、二、三分ごとにあえぐ以外は動かなくなった。つつくとあえいで四肢が少し動いた。

and moved its limbs briefly. The heart rate during asphyxia was slower than normal.

When Hicks prepared the animals with iodoacetate, the anaerobic survival was reduced to about three minutes, which is characteristic of adult behavior in nitrogen.

In man, the maximum anaerobic survival time of the newborn consistent with little or no detectable cerebral damage is unknown. It is well known, however, that the newly born infant shows a remarkable resistance to anoxia. This is believed to be due to the persistence, as in the rat, from the fetal into the neonatal period of a relatively more anaerobic carbohydrate metabolism than exists in the postnewborn period. The administration to human newborn infants of iodoacetate eliminates the pyruvic acid excretion characteristic of anaerobic carbohydrate metabolism.²⁰

Among the animal groups, the greater the prematurity, the greater is the resistance to anoxia. If this relation should be true of man, it seems improbable that anoxia, in the absence of other injury, would damage the brain of the premature infant more readily and frequently than that of the mature infant.

The presumed sequence of severe anoxia or other brain injury followed by staining of damaged neurons received support from at least two experiments. Day³⁵ produced kernicterus by injuring one of the cerebral lobes of rats with roentgen radiation. Jaundice was then produced by the occlusion of the common bile duct and intravenous injections of bilirubin. The most recent similar experiment was reported by Vogel,³⁶ who injected bilirubin into the umbilical veins of rat fetuses. Kernicterus developed in the younger animals, following partial occlusion of the umbilical circulation for periods of 30 to 40 minutes. Kernicterus could not be obtained without impairment of circulation.

Such experiments indicate that if brain tissue is sufficiently damaged, it will be stained by circulating bilirubin, probably in much the same manner that

仮死状態に陥ってからは、心拍数は正常な状態の時より少なかった……」

Hicks が実験動物をヨードアセテートで処置したときには、空気なしで生存できる時間が約3分間に低下した。これは窒素中の成熟動物が示す特徴的狀態である。

ヒトの場合、新生児が脳の損傷を全くまたはほとんど受けないで空気のない状態で生存できる最長時間は不明である。しかし、新生児が酸素欠乏に対し著しい抵抗力のあることはよく知られている。これはラットの場合と同じく、出生後よりも胎児期から新生児期までの間に無気性炭水化物同化作用がかなり強く存在するためと考えられる。ヒトの新生児にヨードアセテートを投与すると、無気性炭水化物同化作用の特徴である焦性ブドウ酸の排泄がなくなる。

動物では、早産時期が早ければ早いほど、酸素欠乏に対する抵抗は大である。この関係がヒトについてもいえるとするれば、他に障害のない場合、早産児の脳が成熟児のそれよりも容易に、かつ、より頻繁に酸素欠乏によっておかされるとは考えられない。

高度の酸素欠乏またはその他の脳損傷によって障害されたノイロンが着色されるということは少なくとも二つの実験によって支持されている。Day³⁵ はラットの脳葉の一つにレントゲン線で損傷を与え、核黄疸を発現させ、総胆管の閉塞およびビリルビンの静注によって黄疸を発現させた。類似の実験で最も新しいのはVogel³⁶ によって報告されたものである。かれはラットの胎児の臍静脈にビリルビンを注射し、臍循環を30～40分間、部分的に閉塞することによって核黄疸を生じさせた。核黄疸は循環障害なしでは起こらなかった。

以上のような実験によって、脳組織が相当の損傷を受けると、おそらくはあたかも血管内のトリパン青が皮膚炎症部分に集まったり、または前黄疸状態におい

intravascular trypan blue will localize in a cutaneous area of inflammation³⁷ or as a histamine wheal will selectively accumulate bile pigment in subicteric states.³⁷ These experiments only partially illuminate the problem of kernicterus. It is reasonable to credit the proposition that severe hypoxemia will aid in the production of kernicterus, but there is no good evidence that, in man, it is a necessary precursor. Indirectly, severe hypoxemia may contribute to the production of kernicterus through the impairment of liver function and the elevation of the serum bilirubin level. This mechanism may be extremely significant in prematurity, where periods of apnea and cyanosis are not uncommon.

Other experiments, much more physiologic than the preceding, are not so uniformly successful. Perhaps the first experimental kernicterus, a by-product of investigations on the hematoencephalic barrier, was produced by Froehlich and Mirsky,³⁸ who injected bile intraperitoneally into newborn rats. Up to the 10th postnatal day, the bile elicited severe protracted convulsion, and, in some animals, there was pigmentation of Ammon's horn. Beyond the 10th day, the bile was ineffective. Whether the convulsions may have resulted in severe apnea and cerebral hypoxemia was not discussed.

Experiments designed to simulate hemolytic disease of the newborn of man are exemplified by those of Eyquem.³⁹ Dogs and cats from 2 to 4 months of age were given graded doses of heteroimmune (rabbit) antiglobulin. In the largest dose group, severe hemolysis appeared and was accompanied by hemoglobinemia, hemoglobinuria, and intense shock and dehydration. The animals died by the fourth postinjection day, with icterus gravis; some proved to have kernicterus. The author stated his belief that the best explanation of the kernicterus lay in presuming the fixation of antibodies on the brain cells, with resultant necrosis and staining. Eyquem's use of a nonspecific antiglobulin to produce hemolysis is a severe restriction when comparing his lesions to those resulting from specific hemolysin. Dereyemaker⁴⁰ reported similar findings in rats and dogs, utilizing the same approach. Day and Perry⁴¹ could not confirm Dereyemaker's findings. Young and co-

てヒスタミン膨疹が胆汁色素を選択的に蓄積したりするようなくあいに、脳組織が循環ビリルビンによって着色されるようになることが明らかになった。³⁷ これらの実験は核黄疸の問題点のうちの一部を解明したにすぎない。高度の酸素欠乏が黄疸の発現を促進させるという説は妥当なものであるが、ヒトの場合、これが必ず先行するという明白な証拠はない。高度の酸素欠乏は肝機能障害および血清ビリルビン値の上昇をきたし、間接的に核黄疸の発現に寄与すると思われる。この機序は無呼吸およびチアノーゼがしばしばみられる早産の場合、非常に有意義であろう。

以上の実験よりも生理学的面に重点をおいて行なわれた他の実験では、上記の実験におけるほどの成功は得られなかった。最初の実験の核黄疸は、血液・脳関門に関する研究の副産物として Froehlich および Mirsky³⁸によって作り出された。かれらは胆汁をラット新生児の腹腔内に注射した。生後10日目までは激しい長時間にわたるけいれんが起り、あるものにはアンモン角の色素沈着が認められた。10日目以後は胆汁はその効力を失った。けいれんの結果高度の無呼吸および酸素欠乏を起こしたか否かについては論及されなかった。

ヒトの新生児溶血性疾患に類似した症状をつくるための実験の例としては、Eyquem³⁹のものがある。生後2～4か月のイヌおよびネコに種々の量の異種免疫グロブリン沈降素(ウサギ)を与えた。最少量を与えられた群では高度の溶血現象が現われ、血色素血症、血色素尿症、強いショックおよび脱水症が認められた。実験動物は注射後4日目までに重症黄疸で死亡し、核黄疸が認められたものも若干あった。著者は核黄疸の原因として抗体が脳細胞に定着し、壊死と着色とをもたらすと推定すれば、これを最もよく説明できると述べている。Eyquemが溶血現象を起こすために、非特異性の血色素沈降素を用いたことは、その病変を他の特異性溶血素によって生じた病変と比較するうえで非常に制約となる。Dereyemaker⁴⁰はラットとイヌについて同一方法により同様な所見を得たと報告した。Day および Perry⁴¹は Dereyemaker の得た所見を確認することができなかった。Young とその共同

workers⁴¹ suckled pups with Type A antigen erythrocytes to dams secreting A antibodies in their milk. Despite severe hemolysis, neither jaundice nor kernicterus could be produced. They suggested that the bilirubin-excreting power of the newborn dog liver is too great to permit more than mild hyperbilirubinemia. In respect to the brain they stated, "Autopsy revealed.....questionable evidence of specific injury of the nerve cells of the basal nuclei of the brain."

It is evident that the experimental approach to the problem of kernicterus leaves much to be desired. It is significant, however, that there is no clear-cut and confirmed evidence of injury to the basal nuclei in the absence of severe jaundice, without which the thesis of injury preceding bile staining cannot be sustained.

Each hypothesis in explanation of the genesis of kernicterus^{25, 29} has its merits. However, it would appear that several well-documented observations must be adequately explained before any one proposal may be considered correct. These are as follows:

1. Kernicterus does not develop before birth.
2. Kernicterus does not develop after the first few neonatal days.
3. Premature and some term children without hemolytic disease of the newborn may develop kernicterus.
4. Exchange transfusions have effectively reduced the incidence of kernicterus in hemolytic disease of the newborn.

If kernicterus is the result of a mass action effect of the bilirubin, obviously kernicterus cannot occur when the bilirubin blood level is low. All studies of cord blood bilirubin levels^{11, 13, 22, 24} show that it rarely rises above 10mg. per 100cc. There is evidence, although inconclusive, that this limitation is due to placental excretion of bilirubin.²⁴ Since kernicterus is most apt to occur when the bilirubin rises above 30mg. per 100cc. and is unlikely to occur if it remains below 20mg. per 100cc.,^{11, 22} it is apparent that kernicterus will not occur in utero.

研究者ら⁴¹はA抗体を母乳に分泌する母イヌを使ってA型抗原赤血球を持つ子イヌに授乳させた。高度の溶血現象があったにもかかわらず、黄疸も核黄疸も発現しなかった。かれらは、イヌの新生児肝臓のビリルビン排泄能はかなり強いので、軽度の過ビリルビン血症しか現われないのだということを示唆した。脳については「剖検の結果、脳の基底神経節の神経細胞に特異的傷害を示すと思われる所見が認められた」と述べている。

核黄疸に関する問題に関する実験方法には改良の余地が多いことは明らかである。しかし、高度の黄疸を欠如する場合、基底神経節損傷の明白で確実な形跡は認められないということは重要なことである。この所見がなかったならば、胆汁着色に先だって損傷があるという説は支持されえない。

核黄疸発症の起因を説明する各仮説^{25, 29}にはそれぞれ長所がある。しかし、どの仮説にしてもそれが正しいと考えられるまでにはじゅうぶんに記録の整った観察結果があって、それについて適切な説明がなされていなければならないと思われる。これらの観察結果は次のとおりである：

1. 核黄疸は出生前には発現しない。
2. 核黄疸は生後数日を経ると発現しない。
3. 新生児溶血性疾患を有しない早産児および若干の満期分娩児が核黄疸を起こす場合がありうる。
4. 交換輸血は新生児溶血性疾患中の核黄疸発病率を効果的に低下させる。

核黄疸がビリルビンの質量作用効果の結果生ずるものであるとすれば、ビリルビン血値が低いときは当然核黄疸は起こりえない。臍帯血中ビリルビン値に関するすべての研究^{11, 13, 22, 24}は血中ビリルビン値が100cc中10mg以上に上昇することはまれであることを明らかにしている。確定的ではないが、この限界値は一応ビリルビンの胎盤からの排泄によるということが証明されている。²⁴核黄疸はビリルビンが100cc中30mg以上に上昇したときに最も現われやすく、また100cc中20mg以下になるとほとんど現われることはない^{11, 22}ので、核黄疸は胎内では発現しないことは明らかである。

Considering the second observation, that kernicterus does not develop after the first few neonatal days, it must be recorded that Rutledge and Neuberger⁴² did report, in a 74-year-old woman with severe obstructive jaundice, bile-staining of an encephalomalacic area. Nonetheless, in man, kernicterus, as it occurs in the newborn, has never been described as developing in the postnewborn period.

It would appear that the common finding of kernicterus in the premature infant and in the infant with hemolytic disease must depend upon some factor or factors characteristic of the neonatal period.

As already mentioned, Froehlich and Mirsky,³⁸ in 1942, demonstrated a definite correlation between age and susceptibility of the brain to the effects of bile. This was also true of acid fuchsin. The pre-treatment of animals with theophylline, which increases the permeability of isolated blood vessels, increased the susceptibility to acid fuchsin. Similar pretreatment with vitamin D⁴³ protected young rats from the convulsant effects of both acid fuchsin and bile. The author⁴³ concluded that "these findings are consistent with the hypothesis of the development of a functional type of hematoencephalic barrier in older animals which controls the transfer of some agents from blood to brain." Vogel's work³⁶ led him to the conclusion that, "prematurity and anoxia may alter the blood-brain barrier so that bilirubin, when present in excess, in the blood, may pass into the cerebral tissues....."

Bile giving the indirect van den Bergh reaction is uniformly demonstrable in the spinal fluid of all newborns.⁴⁴ While its absolute concentration was not determined, it was found to fluctuate directly with the serum bilirubin in a proportion of about 1:125. In adults, information on spinal fluid bilirubin in icteric states is incomplete and in part, contradictory.⁴⁵⁻⁴⁷ The most authoritative statement⁴⁸ indicates that, while in adults, "no correlation between amount of bilirubin in fluid and degree of hyperbilirubinemia" existed, among 21 jaundiced persons, 20 showed bile in the spinal fluid. Several of the patients had hepatitis; the majority had portal cirrhosis. The

生後数日たつと核黄疸は現われぬという第二の観察結果に関連して、Rutledge および Neuberger⁴² が74歳の高度の閉塞性黄疸の女性患者にみられた脳軟化部位の胆汁着色例を報告していることは特筆されなければならない。しかしながら、ヒトにおいては、新生児に現われるような核黄疸が新生児期以後に現われたと報告されたことはない。

早産児における、および溶血性疾患を持つ幼児における核黄疸の共通した所見は、新生児期特有の一つまたはいくつかの要因によって決まると考えられる。

既述のとおり、1942年に Froehlich および Mirsky³⁸ は年齢と胆汁の影響に対する脳の感受性との間に明らかな相関関係があることを示した。これは酸性フクシンについても同じであったが、個々の血管の透過性を高める theophylline で前もって動物を処置した場合、酸性フクシンに対する感受性は増加した。同様にビタミンDで前処置すると、⁴³ 幼若なラットは酸性フクシンと胆汁との双方のけいれん効果から保護された。著者⁴³ は「これらの所見は、成熟した動物においては、ある種の物質の血液から脳への移行を制限するある機能的な血液・脳関門が出現するとの仮説に一致する」と結論づけた。Vogelはその研究³⁶の結果「早産と酸素欠乏とは血液・脳関門を変化させ、そのためビリルビンが血中に過度に存在する場合には、ビリルビンが脳組織中にはいることもある……」という結論に達した。

間接的 van den Bergh 反応を示すような胆汁は全新生児の髄液中に一様にみられる。⁴⁴ この絶対濃度は測定されなかったが、約 1 : 125の比率で血清ビリルビンによって直接変動することがわかった。黄疸状態にある成人における髄液ビリルビンに関する資料は不完全で、一部は矛盾している。^{45,47} 最も権威ある記述によると、成人の場合「髄液中のビリルビン量と過ビリルビン血症の程度との間には相関関係はない」となっているが、21名の黄疸患者のうち、20名の髄液中に胆汁が認められた。この患者のうち数名は肝炎に罹患し、大多数は肝硬変に罹患していた。ビリルビンはす

bilirubin was invariably of the prompt-reacting type. Studies on the correlation of spinal fluid bilirubin levels with bilirubinemia in purely hemolytic states could not be found in the literature available to us. Since data concerning the concentration of spinal fluid bilirubin in kernicteric babies is lacking, the importance of the degree of permeability of the hemoencephalic barrier in the causation of kernicterus cannot be properly evaluated. From the occurrence of kernicterus only during the first days of the neonatal period, however, and from experimental data typified by that of Froehlich and Mirsky,³⁸ it would appear very probable that the increased permeability of the barrier during this period, subject to individual variations, is one of the principal limiting temporal factors in the pathogenesis of the lesion.

Concerning the third observation, that premature and some term infants develop kernicterus without the mediation of undue hemolysis, it may again be pointed out that in the infant with hemolytic disease there exists a high correlation between the intensity of the bilirubinemia and kernicterus.^{4, 21} In addition, it has been demonstrated²¹ that the birth serum bilirubin levels of premature infants without hemolytic disease parallel those in hemolytic disease.

That hyperbilirubinemia is, of itself, associated with kernicterus is demonstrated by the case of Crigler and Najjar,⁸ who discovered within a family group an inherited bilirubin excretion defect of the liver. Among the children of this family, one case of kernicterus was demonstrated and a number of those affected developed the neurologic signs characteristic of kernicterus. All members of the family were Rh positive and isoimmunization could not be demonstrated.

Examination of Table 1 reveals that 8 of our 13 infants were, by weight, premature, each weighing 2,000 gm. or less.* Of the remainder, three were immature and only two were mature term children. Zuelzer and Mudgett¹ reported a 25% prematurity

べて迅速反応型であった。純粋な溶血状態における髄液ビリルビン値とビリルビン血症との相関関係についての研究は、われわれが入手できた文献のうちには見いだせなかった。核黄疸小児の髄液ビリルビン濃度に関する資料がないので、核黄疸の原因としての血液・脳関門の透過性の重要性はじゅうぶんには評価できない。しかし、核黄疸の発現が新生児期の最初の数日間に限られることならびに Fraehlich および Mirsky³⁸の研究によって示された実験資料から判断すると、個人差はあるけれども、この期間中の関門の透過性の上昇は核黄疸の病因における主要な時制的要因の一つであらうと考えられる。

早産児および若干の満期分娩児に過度の溶血がなくても、核黄疸を起こすという第三の観察結果に関しては、溶血性疾患を持つ小児のビリルビン血症度と核黄疸との間には高い相関関係があるということが再び指摘できるであろう。^{4, 21}さらに、溶血性疾患を有しない早産児の出生時血清ビリルビン値は、溶血性疾患例の血清ビリルビン値とほぼ同じであることが明らかにされている。

過ビリルビン血症それ自体が核黄疸と関係が深いということは、一家族内に遺伝学的に肝臓のビリルビン排泄欠如症を発見した Crigler と Najjar⁸の症例によって証明された。この家族の子供の1人に核黄疸が、また他の数人には核黄疸特有の神経徴候が認められた。家族全員が Rh 因子陽性で、同種免疫は証明できなかった。

表1によると、本調査における13名の幼児のうち8名は体重がそれぞれ2000g以下の早産児であった。*残りのうちの3名は未熟児で、成熟した満期分娩児はわずかに2名だった。Zuelzer および Mudgett¹は溶血性疾患を有しない核黄疸児のうち25%は早産児であ

*The range and median of Japanese birth weights seem to be identical with those of Occidental infants
日本人と西洋人の出生時体重の範囲および中央値は同じようである。

among their kernicteric infants without hemolytic disease. Aidin, Corner, and Tovey² had 23 premature and only 1 mature infant in their group. Ahvenainen and Nevanlinna³ noted among 28 similar icteric infants that 18 were premature and 10, mature.

It is pertinent to the discussion to recall the previously cited case of Weech, that is, a full-term infant who developed severe "physiological jaundice," with a serum bilirubin level of 40 mg. per 100 cc. The child was Rh compatible with its mother and was never anemic. There was no demonstrable ABO incompatibility. The infant developed the neurologic signs of kernicterus and was permanently crippled. This case indicates the heights which bilirubin may occasionally reach without the added hemolysis of isoimmunization. Full-term mature children without hemolytic disease of the various series with kernicterus may be analogous to this instance.

The reduction in the number of kernicteric babies resulting from exchange transfusions in hemolytic disease of the newborn¹¹ can only be explained by a mechanism which precludes severe brain injury preceding the bile staining of the nuclear masses. Obviously, if the brain were severely injured prior to staining, this injury should persist despite exchange transfusion, and the incidence of dead and neurologically damaged babies would remain unaffected. The effective reduction in the morbidity and fatality rate of kernicterus is a powerful negation of the "preceding anoxia" school of thought.

Thus it would appear that kernicterus occurs in the newborn group with the greatest bilirubinemia. Among full-term infants, it is most often a complication of the jaundice associated with hemolytic disease of the newborn. Among the premature infants, it is most commonly a complication of "physiologic jaundice." The latter group constitutes a clear-cut majority of all cases of kernicterus. In addition, the presence of any lesion tending to reduce the level of liver function, for example, pneumonia, might well contribute to a further rise of serum bilirubin, increasing the possibility of kernicterus without any known or demonstrable direct effect upon the brain. Such lesions or states were not noted in our cases.

ったと報告している。Aidin, Corner および Tovey² の調査群中には、23例の早産児と1例の成熟児とがいた。Ahvenainen および Nevanlinna³ は28例の黄疸小児のうち18例は早産児で、10例は成熟児だったと記している。

さきあげた Weech の例、すなわち高度の「生理的黄疸」にかかった満期分娩児で血清ビリルビン値が 40mg/100cc であった例を思い出して、ここで検討を加えることは適当であると考えられる。この子供と母親の Rh 血液型は適合し、子供は貧血を経験したことがなく、ABO 血液型不適合も証明されなかった。子供は核黄疸の神経学的徴候を示し、永久的に不具者となった。この例は同種免疫による溶血がなくてもビリルビンが時として高い値に達することを示している。いろいろと報告されている核黄疸例で溶血性疾患のない満期分娩成熟児はこの例に類似していると思われる。

新生児溶血性疾患における交換輸血の結果、核黄疸児数が減少するという事は、核物質の胆汁着色以前に高度の脳損傷をはばむところの機序によってのみ説明できる。着色前に脳がひどく損傷しているのであれば、損傷は交換輸血に関係なく持続し、死亡児および神経障害児の発現率は変化を受けないであろう。核黄疸の罹患率および致死率の明らかな低下は「酸素欠乏症先行」説を強く否定するものである。

であるから、核黄疸は最も重篤なビリルビン血症を有する新生児群に発現するように思われる。満期分娩児では、核黄疸は新生児溶血性疾患に関連した黄疸の合併症として起こる場合が最も多い。早産児では「生理的黄疸」の合併症として起こるのが最も普通である。早産児群が明らかに核黄疸症例の大部分を占めている。加うるに、肝機能を低下させる疾病、たとえば肺炎があると、血清ビリルビンがさらに増加して、脳に対する既知の、またはなんらかの直接作用はなくても、核黄疸発現の可能性が増大することが考えられる。そのような疾病または状態はわれわれの症例には認められなかった。

Pigment of Kernicterus.—The nature of the pigment in kernicterus is not yet firmly established.^{24,25} The working assumption has been that it is bilirubin or a derivative. The most recent information on this subject is a study on the nature and deposition of kernicterus pigment.²⁶ Extraction of the kernicterus pigment from three infant brains gave a diazopositive material which electrophotometrically showed the characteristics of crystalline mesobilirubin. The injection of bilirubin into the umbilical veins of living rat fetuses, the flow of placental blood having been diminished for a period of 30 to 40 minutes, resulted in pigmentation of the brains of the less mature animals. Since it had been demonstrated⁴⁹ that the brain, in vitro, may convert bilirubin to mesobilirubin, Vogel²⁶ concluded that kernicteric pigment is composed of mesobilirubin. It would have been of some interest had the author studied the nature of the pigment in his experimentally stained brains.

Other forms of bile pigment have been suggested.²⁵ Among the brains of our material, four gave positive and three, negative Gmelin reactions. Of the four positive brains, two were very clear-cut, and two were less so but, nonetheless, showed a color change to nitric acid application. This small series indicates that at least in some brains with kernicterus, the pigment, or an appreciable part of it, is bilirubin.

Liver.—Hsia and co-workers⁵⁰ have most recently investigated the syndrome of prolonged obstructive jaundice in infants. Of 156 such patients, 23 (15%) had associated hemolytic disease of the newborn; in 30 (19%) the etiology was unknown. Not pertinent to the present study were 94 (60%) instances of bile-duct atresia and 9 (6%) with other causes of jaundice. The two groups of 23 and 30 cases were believed to have the syndrome of "inspissated bile" as the basis for the biliary obstruction. Twenty of the second group were operated upon and liver biopsy specimens examined. The operations were undertaken in the hope of repairing the presumed bile-duct obstructions. In 16, the ducts were normal, in 4, they were thought to be small and stenotic, although not atretic. The livers revealed marked plugging of bile capillaries by bile thrombi. All the children

核黄疽の色素—核黄疽色素の性状はまだ確定されていない。^{24,25} 現在、それはビリルビンまたはその誘導体であると考えられている。この問題に関する最新の知見は核黄疽色素の性状および沈着についての研究の結果である。²⁶ 3人の小児の脳から抽出した核黄疽色素は、光電比色法による検査の結果、結晶性メソビリルビンの特徴を示すジアゾ基陽性物質であった。ラット胎児の胎盤血液の流れを30~40分間減少させて臍静脈にビリルビンを注射したところ、成熟度の比較のおくれたものの脳に色素沈着が認められた。試験管内では脳はビリルビンをメソビリルビンに変える可能性のあることが証明されていたので、⁴⁹ Vogel²⁶ は核黄疽色素はメソビリルビンで構成されていると断定した。著者が実験的に着色した脳の色素の性状を調べていたなら興味ある所見が得られたであろうと思う。

他にいくつかの型の胆汁色素が考えられる。²⁵ われわれが用いた脳標本のうち、Gmelin 反応陽性は4例、陰性は3例であった。陽性の4例のうち2例は非常にはっきりしており、他の2例はさほどではなかったが、硝酸を加えると変色した。この少数の症例からの結果では、少なくとも若干の核黄疽例の脳においては、色素の全部または大部分がビリルビンであることを示している。

肝臓—Hsiaら⁵⁰ は、最近小児の持続性閉塞性黄疽の症候群について調査した。156例中、23例 (15%) に新生児溶血性疾患が認められ、30例 (19%) では病因は不明であった。本調査とは関係はないが、胆管閉塞を示した例は94例 (60%) で、他の原因による黄疽を示したものは9例 (6%) であった。それぞれ、23例および30例からなる二つの群には胆管閉塞の原因としての「濃厚化胆汁」の症候があったと考えられた。第2群中20例は手術を受け、肝臓の生検標本が検査された。この手術は胆管閉塞が推測されたため、これを治療する目的で行なわれた。16例の胆管は正常であり、4例では胆管は閉塞状ではなかったが、小さく狭窄していた。肝臓には胆汁栓による毛細胆管の著しい栓塞が認められた。全溶血性疾患児ならびに病因不明群の約60%の黄疽は、その後自然に治癒した。著者らは病

with hemolytic disease and about 60% of the group without known etiology were later spontaneously relieved of their jaundice. The authors, discussing pathogenesis, suggest, among other possibilities, a decreased bilirubin excretion as a result of liver immaturity. Additional factors in the case of the infants with hemolytic disease were the overloading of the liver with bilirubin and in the others, dehydration. Among the 30 infants without hemolytic disease of this series, 9 were premature and several others had low birth weights. It would appear reasonable to suggest that some, if not all, might have been instances of severe "physiologic" jaundice.

SUMMARY

Definite evidence of the central nervous system toxicity of bilirubin or some related compound in man has not yet been reported, but the preceding data appear to support such an assumption.

Thirteen cases of kernicterus without hemolytic disease were recorded among the dead newborn infants of a Japanese community. These cases, in every way, are comparable to those described in the Occident. Occurring among a people whose Rh-negative members constitute only 0.44% of the total population, they confirm the conclusion that physiologic jaundice is responsible for more cases of kernicterus than is hemolytic disease of the newborn.

Both physiologic jaundice and hemolytic disease of the newborn are examples of retention jaundice characterized by an increase of indirect bilirubin. The jaundice is due to the inability of the immature neonatal liver to excrete, in the former syndrome, the normal load of bilirubin, and, in the latter, bilirubin of the same source and quantity plus that contributed by the hemolytic system.

Premature infants, and some full-term children with greater hepatic immaturity than usual, develop bilirubinemia levels comparable to those of hemolytic disease. Several sequelae may occur, namely, kernicterus, probably the syndrome of "inspissated bile," and chronic obstructive jaundice.

Kernicterus is probably a result of the increased

因の各種可能性について検討した結果、肝臓が未熟なためビリルビンの排泄が減少することが原因の一つであろうということを示唆するものである。溶血性疾患児症例における付加的要因はある者ではビリルビン過剰によって肝臓に負担がかかり過ぎることにあり、他の例では脱水症にあった。この調査の対象となった30例の溶血性疾患を有しない小児のうち、9例は早産児であり、他の数例は出生時低体重であった。全例にとはいえないにしても若干の例においては、高度の「生理的」黄疸があったと考えるのが妥当ではないかと思われる。

要 約

ヒトにおけるビリルビンまたはそれに関係ある化合物の中樞神経系に対する毒性についての明確な知見はまだ報告されていないが、前述の所見はこのような事象があるという仮説を支持するものようである。

溶血性疾患を伴わない13例の核黄疸症が日本の一地方の新生児死亡例中に記録された。この13例は西歐で記録されている症例とあらゆる点で比較の可能性がある。これらの例はRh因子陰性率が総人口のわずか0.44%にすぎない国民にみられたことから、核黄疸の原因が新生児溶血性疾患よりも生理的黄疸にあることが多いという結論を確実にするものである。

新生児の生理的黄疸も溶血性疾患もともに間接ビリルビン値の上昇を特徴とする貯溜性黄疸の例である。生理的黄疸では、未熟な新生児の肝臓が正常量のビリルビンを排泄する能力がないことにより、また溶血性疾患では未熟な新生児の肝臓がそれより正常量のビリルビンのほか、溶血系によるビリルビンを排泄する能力を欠如することによって生ずる。

早産児および普通よりも肝臓が未熟な満期分娩児におけるビリルビン血症値は溶血性疾患例における値と同程度である。後遺症として核黄疸、すなわち「濃厚化胆汁」による症候群と思われるものおよび慢性閉塞性黄疸が起こる場合がある。

核黄疸はおそらくは、新生児状態の血液・脳関門の

permeability to bilirubin of the hematoencephalic barrier of the neonatal state. The bilirubin may possibly, by mass action, replace one or more vital substances which may damage or kill the involved cells.

While severe hypoxemia or periods of anoxia may promote directly or, more probably, indirectly the production of kernicterus, it is doubtful if they are a necessary precursor of the lesion.

There is indirect evidence in the literature that the late manifestations of kernicterus of physiologic jaundice may be identical to those of kernicterus with hemolytic disease.

The recognition of two components in some instances of jaundice with hemolytic disease, physiologic jaundice and a specific hemolytic jaundice, as well as the realization of the potential gravity of physiologic jaundice, makes it possible to explain several of the apparent inconsistencies described in hemolytic disease of the newborn.

ビリルビン透過性の上昇の結果と考えられる。ビリルビンは質量作用によって一つまたはそれ以上の活性物質と置換することにより関連細胞を損傷したり、致死させたりするものと思われる。

重篤な低酸素症または酸素欠乏症の期間が直接的にまたは間接的に核黄疽の発現を促進すると思われるが、この疾病にとって必要な前駆状態であるか否かは疑問である。

生理的黄疽による核黄疽の後発性症状は溶血性疾患を伴う核黄疽のそれと軌を一にするものであるという間接的知見が文献に報告されている。

溶血性疾患、生理的黄疽および特異性溶血性黄疽を伴う若干の黄疽例に二つの要素が認められること、ならびに生理的黄疽の潜在的重要性を認識することによって、新生児の溶血性疾患において記載されている明らかな盾矛点のいくつかを説明することができる。

REFERENCES

参 考 文 献

1. Zuelzer, W. W., and Mudgett, R. T.: Kernicterus: Etiologic Study Based on Analysis of 55 Cases, *Pediatrics* 6 : 452-474, 1950.
(核黄疽—55症例の解析に基づく病因学的研究)
2. Aidin, R.; Corner, B., and Tovey, G.: Kernicterus and Prematurity *Lancet* 1 : 1153-1154, 1950.
(核黄疽と早産)
3. Forster, F. M., and McCormack, R. A.: Kernicterus Unassociated with Erythroblastosis Fetalis, *J. Neuropath. & Exper. Neurol.* 3 : 379-385, 1944.
(胎児赤芽球症と無関係の核黄疽)
4. Vaughan, V. C.: Kernicterus in Erythroblastosis Fetalis, *J. Pediat.* 29 : 462-473, 1946.
(胎児赤芽球症における核黄疽)
5. Parsons, L.: The Clinician and the Rh Factor, *Lancet* 1 : 815-820, 1947.
(臨床医と Rh 因子)
6. Arey, J. B., and Dent, J.: Pathologic Findings in Premature Infants, *Am. J. Clin. Path.* 20 : 1016-1025, 1950.
(早産児における病理学的所見)
7. Butler, N. R., and Spector, W. G.: Kernicterus With Prematurity or Blood Group Incompatibility, *Brit. M. J.* 1 : 1168-1170, 1952.
(早産または血液型不適合を伴う核黄疽)
8. Crigler, J. F., Jr., and Najjar, V. A.: Congenital Familial Nonhemolytic Jaundice with Kernicterus, *Pediatrics* 10 : 169-180, 1952.
(先天性家族性非溶血性黄疽を伴う核黄疽)
9. Ahvenainen, E. K., and Nevanlinna, H. R.: The Occurrence of "Kernicterus" in an Autopsy Material, *Trans. 10th Scand. Congress of Path. & Bact., Acta path. et microbiol. scandinav. Supp.* 93, p. 206, 1952.

- (剖検材料中に認められた核黄疸)
10. Wiener, A. S.: Aetiology of Physiological Jaundice of the Newborn, Brit. M. J. 1 : 435-436, 1951.
(新生児の生理的黄疸の病因)
 11. Hsia, D. Y.-Y.; Allen, F. H. Jr.; Diamond, L. K., and Gellis, S. S.: Serum Bilirubin Levels in the Newborn Infant, J. Pediat. 42 : 227-285, 1953.
(新生児における血清ビリルビン)
 12. Stein, G. J.; Hilton, K. C.; Gelsing, H. P., and Mason, R. P.: Rh and ABO Blood Group Distributions in Japanese and Ethiopians, Science 117 : 100-102, 1953.
(日本人およびエチオピア人におけるRhおよびABC血液型の分布)
 13. Weech, A. A.: The Genesis of Physiologic Hyperbilirubinemia, in Advances in Pediatrics, edited by S. G. Levine, A. M. Butler, L. E. Holt Jr., and A. A. Weech, New York, Interscience Publishers, Inc., 1947, Vol. 2.
(生理的過ビリルビン血症の病因)
 14. London, I. M.; West, R.; Shemin, D., and Rittenberg, D.: On the Origin of Bile Pigment in Normal Man, J. Biol. Chem. 184 : 351-358, 1950.
(正常人における胆汁色素の発生源)
 15. London, I. M.: The Conversion of Hematin to Bile Pigment, J. Biol. Chem. 184 : 373-376, 1950.
(ヘマチンの胆汁色素への転換)
 16. Rich, A. R.: The Pathogenesis of the Forms of Jaundice, Bull. Johns Hopkins Hosp. 47 : 338-377, 1930.
(各種黄疸の病因)
 17. Vaughn, V. C., III; Allen, F. H., Jr., and Diamond, L. K.: Erythroblastosis Fetalis: IV. Further Observations on Kernicterus, Pediatrics 6 : 706-716, 1950.
(胎児赤芽球症. IV. 核黄疸についての追加観察)
 18. Diamond, L. K.; Vaughn, V. C., III; and Allen, F. H., Jr.: Erythroblastosis Fetalis: III. Prognosis in Relation to Clinical and Serologic Manifestations at Birth, Pediatrics 6 : 630-637, 1950.
(胎児赤芽球症. III. 出生時における臨床的および血清学的症状に関連しての予後)
 19. Cathie, I. A. B.: The Treatment of Erythroblastosis Foetalis, Arch. Dis. Childhood 21 : 229-234, 1946.
(胎児赤芽球症の治療)
 20. Smith, C. A.: The Physiology of the Newborn Infant, Ed. 2, Springfield, Ill., Charles C Thomas, Publisher, 1951, p. 141, 152.
(新生児の生理学)
 21. Mollison, P. L., and Walker, W.: Controlled Trials of the Treatment of Hemolytic Disease of the Newborn, Lancet 1 : 429-433, 1952.
(新生児の溶血性疾患に対する治療の対照試験)
 22. Hsia, D. Y.-Y.; Allen, F. H. Jr.; Gellis, S. S., and Diamond, L. K.: Erythroblastosis Fetalis: VIII. Studies of Serum Bilirubin in Relation to Kernicterus, New England J. Med. 247 : 668-671, 1952.
(胎児赤芽球症—VIII核黄疸に関連しての血清ビリルビンに関する研究)
 23. Grundorfer, J.: Latent Hemolytic Disease of the Newborn Infant: Variable Quantitative Relationship Between Amount of Maternal Rh Antibodies and Extent of Damage to Rh Positive Infant, J. Pediat. 40 : 172-179, 1952.
(新生児における潜在性溶血性疾患—母体Rh抗体量とRh陽性児に対する障害の程度との間の変量関係)
 24. Findlay, L.; Higgins, G., and Stanier, M. W.: Icterus Neonatorum: Its Incidence and Cause, Arch. Dis. Childhood 22 : 65-74, 1947.
(新生児黄疸)
 25. Pickles, M. M.: Haemolytic Disease of the Newborn, Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1950.
(新生児の溶血性疾患)
 26. Macaulay, D.: Acholuric Jaundice in a Newborn Infant, Arch. Dis. Childhood 26 : 241-244, 1951.
(新生児における無胆色素尿性黄疸)
 27. Anselmino, K. J., and Hoffmann, F.: Die Entstehung des Icterus neonatorum, München.med. Wchnschr. 79 : 1226-1229, 1932.
(新生児黄疸の発症)

28. Zuelzer, W. W., in Perlstein, M. A., and McDonald, E. T.: Nature Recognition, and Management of Neuromuscular Disabilities in Children, Pediatrics 11 : 166-173, 1953.
(小児における神経筋肉性障害の性状, 認識および管理)
29. Claireaux, A.: Haemolytic Disease of the Newborn: Part II. Nuclear Jaundice (Kernicterus), Arch. Dis. Childhood 25 : 71-80, 1950.
(新生児の溶血性疾患)
30. Najjar, V. A.: Personal communication to the authors.
(著者に対する私信)
31. Day, R., Perry, E.: Intravascular Hemagglutination: Experimental and Clinical Observations, with Special Reference to Pathogenesis of Kernicterus, Blood 5 : 1114-1124, 1950.
(血管内血球凝集—実験的臨床的観察, 特に核黄疸の病因に関連して)
32. Craig, W. S.: Intracranial Irritation in the Newborn: Immediate and Long Term Prognosis, Arch. Dis. Childhood 25 : 325-350, 1950.
(新生児における頭蓋内刺激)
33. Asher, P., and Schonell, F. E.: A Survey of 400 Cases of Cerebral Palsy in Childhood. Arch. Dis. Childhood 25 : 360-379, 1950.
(小児期の脳性麻痺400例についての調査)
34. Hicks, S. P.: Developmental Brain Metabolism: Effects of Cortisone, Anoxia, Fluoroacetate, Radiation, Insulin, and Other Inhibitors on the Embryo, Newborn, and Adult, A. M. A. Arch. Path. 55 : 302-327, 1953.
(発育脳代謝—コルチゾン, 酸素欠乏, フロロアセテート, 放射線, インシュリン, その他の抑制因子の胎児, 新生児および成人に及ぼす影響)
35. Day, R.: Kernicterus Problem: Experimental in Vivo and in Vitro Staining of Brain Tissue with Bilirubin, Am. J. Dis. Child. 73 : 241-242, 1947.
(核黄疸の問題—脳組織のビリルビンによる生体内および試験管内着色に関する実験)
36. Vogel, F. S.: Studies on the Nature and Deposition of Kernicteric Pigment, Am. J. Path. 29 : 582-583, 1953.
(核黄疸色素の性質および沈着に関する研究)
37. Menkin, V.: Dynamics of Inflammation: An Inquiry into the Mechanism of Infectious Processes, New York, The Macmillan Company, 1940.
(炎症の動力学—感染機序の探求)
38. Froehlich, A., and Mirsky, I. A.: Susceptibility to Convulsions in Relation to Age: II. Influence of Bile in Rats, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 50 : 25-28, 1942.
(痙攣に対する罹患性と年齢との関係—(II)ラットにおける胆汁の影響)
39. Eyquem, A.: L'ictère nucléaire expérimental, Acta neurol. et psychiat. belg. 49 : 965-986, 1949.
(実験的核黄疸)
40. Report on Discussion of Kernicterus by the Belgium Society of Neurology and the Society of Mental Hygiene of Belgium, Foreign Letters, J. A. M. A. 142 : 1005-1006, 1950
(ベルギー神経学会および精神衛生学会における核黄疸に関する討議についての報告)
41. Young, L. E.; Christian, R. M.; Ervin, D. M.; Davis, R. W.; O'Brien, W. A.; Swisher, S. N., and Yuile, C. L.: Hemolytic Disease in Newborn Dogs, Blood 6 : 291-313, 1951.
(イヌの新生児における溶血性疾患)
42. Rutledge, E. K., and Neubuerger, K. T.: Icterus of the Adult Brain: Report of Case, Am. J. Path. 18 : 153-157, 1942 .
(成人における脳の黄疸—症例報告)
43. Froehlich, A.: Susceptibility to Convulsions in Relation to Age, J. Mt. Sinai Hosp. 19 : 4-7, 1952.
(痙攣に対する罹患性と年齢との関係)
44. Roberts, M. H.: Relation of Pigment Content in Serum and Spinal Fluid of Newborn Infants, South. M. J. 21 : 460-464, 1928.
(新生児の血清中の色素量と髄液との関係)
45. Levinson, A.: Cerebrospinal Fluid in Health and Disease, St. Louis, C. V. Mosby Company, 1929
(健常時および疾病時の脳脊髄液)
46. The Human Cerebral Fluid, Association for Research in Nervous and Mental Diseases, edited by C. L. Dana and others, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1924, Vol. 4, p. 52.

- (ヒトの脳髄液)
47. Merritt, H. H., and Fremont-Smith, F.: The Cerebrospinal Fluid, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1937.
(脳脊髄液)
48. Amatuzio, D. S.; Weber, L. J., and Nesbitt, S.: Bilirubin and Protein in the Cerebrospinal Fluid of Jaundiced Patients with Severe Liver Disease with and without hepatic coma, J. Lab. & Clin. Med. 41 : 615-618, 1953.
(肝性昏睡を伴い, または伴わない重症肝疾患黄疸患者の脳脊髄液中のビリルビンと蛋白)
49. Baumgärtel, T.: Zur Kenntniss der biologischen Gallenfarbstoffreduktion, Klin. Wchnschr. 24-25 : 184-185, 1946.
(胆汁色素の生物学的減少に関する知見)
50. Hsia, D. Y.-Y.; Patterson, P.; Allen, F. H. Jr.; Diamond, L. K., and Gellis, S. S.: Prolonged Obstructive Jaundice in Infancy: I. General Survey of 156 Cases, Pediatrics 10 : 243-252, 1952.
(乳幼児期における長期閉塞性黄疸)