

KERNICTERUS IN JAPANESE INFANTS

1. CLINICAL AND SEROLOGICAL DATA FROM 25 PATIENTS

日本人新生児における核黄疸

1. 25症例から得た臨床的ならびに血清学的データ

WATARU W. SUTOW, M. D.
WILLIAM C. MOLONEY, M.D.
CLARA MARGOLES, 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例の誌上発表に代わるものではない。

KERNICTERUS IN JAPANESE INFANTS

1. CLINICAL AND SEROLOGICAL DATA FROM 25 PATIENTS

日本人新生児における核黄疸

1. 25症例から得た臨床的ならびに血清学的データ

WATARU W. SUTOW, M.D.¹WILLIAM C. MOLONEY, M.D.²CLARA MARGOLES, M.D.³Departments of Pediatrics,¹ Medicine,² and Pathology³小児科,¹ 内科,² および病理部³

(Originally published in 1956 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

Material 材 料.....	1
Serological Studies 血清学的検査.....	2
Clinical Observation 臨床観察.....	4
Pathology 病理学的所見.....	9
Discussion 考 察.....	9
Summary 要 約.....	14
References 参考文献.....	14

KERNICTERUS IN JAPANESE INFANTS

1. Clinical and Serological Data from 25 Patients

日本人新生児における核黄疸

1. 25症例から得た臨床的ならびに血清学的データ

WATARU W. SUTOW M. D.
WILLIAM C. MOLONEY, M. D.
CLARA MARGOLES, M. D.

(Originally appeared in PEDIATRICS 17: 349-58, 1956. Reprinted and translated by permission of the senior author and publisher. © 1956 by American Academy of Pediatrics, Inc.)

Until recently kernicterus had been considered a rare disease in Japan. According to Kobayashi and Watanabe,^{1,2} this condition in Japanese infants was first reported in 1951. Since that time, 28 cases have been found among infants necropsied by the Atomic Bomb Casualty Commission in Japan. Descriptions of the pathological material on 8 of these cases have been published in the Japanese literature.^{3,4} Recently, these cases, together with 5 other cases of kernicterus, have been reviewed.⁵ The consistent finding of kernicterus in the course of routine necropsies, the accumulation of clinical and pathological data in an additional group of 12 infants and the performance of comprehensive serological procedures have provided material for this more extensive report on kernicterus in the Japanese.

MATERIAL

In conjunction with an extensive study of Hiroshima and Nagasaki survivors for possible genetic

日本においては最近まで、核黄疸はまれな疾病であると考えられていた。小林、渡辺^{1,2}によれば、1951年に日本人新生児における核黄疸が初めて報告された。それ以来 ABCC で行なった新生児の剖検例のうち、核黄疸が28例に認められた。これらの症例のうち8例については、その病理学的所見が日本の雑誌^{3,4}に報告された。最近、これらの症例に他の核黄疸5例を加えて検討が加えられた。⁵ その後も、通例の剖検において核黄疸が引続き発見され、今回新たに12例についての臨床的、病理学的データが集まり、さらに血清学的検査成績が入手されたのでこれらに基づいて、日本人の核黄疸についての、より詳細な報告ができることになった。

材 料

広島・長崎の被爆者における原爆放射線の遺伝学的影響を究明する目的の広範な調査の一環として、1948

(Submitted June 10, accepted September 19, 1955.)

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.

ADDRESS: (W. W. S.) Department of Pediatrics, University of Texas, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas.

本研究は、米国学士院・学術会議の現地調査機関で、米国原子力委員会からの研究費によって運営されている原爆傷害調査委員会の後援を得て行なわれた。

effects of atomic bomb radiation, the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) since April, 1948, has endeavored to obtain as many necropsies as possible in cases of prenatal, neonatal and infant deaths in the 2 cities. Through December 31, 1953, 1908 necropsies were performed in Hiroshima on babies under the age of 1 year. The vast majority of these necropsies were on infants under 1 month of age. The number of those necropsied represented approximately 60 per cent of all deaths occurring in Hiroshima in the age group mentioned.

Twenty-seven infants necropsied in Hiroshima and 1 from Nagasaki with gross and microscopic evidence of kernicterus comprise the cases discussed in this report. Three patients for whom adequate clinical and serological data were lacking were excluded from the analyses, leaving a total of 25 infants in the "kernicterus" group. Two other groups of necropsy cases were studied for comparison. One group consisted of 20 infants, selected at random, who, at necropsy, had visible jaundice but did not have any evidence of kernicterus. Another group of 56 infants was selected, also at random, from the total number of infants necropsied by the Commission between 1951 and 1953. In the last group, only infants between the ages of 3 days and 14 days at time of death were included. These 56 infants were considered to be a representative sample of the necropsy material and have been designated as the "necropsy population" in the various tables.

The details of pertinent clinical information on these cases were obtained from the parents after the death of the baby. No ante-mortem laboratory studies had been performed on these infants. Since November, 1952, post-mortem heart blood specimens have been obtained routinely from all babies who were jaundiced at time of necropsy.

SEROLOGICAL STUDIES

Only 0.3 per cent of the Japanese are Rh negative; therefore hemolytic disease of the newborn due to Rh iso-immunization is understandably rare in Japan. However, since hemolytic disease may be due to ABO

年4月以来、原爆傷害調査委員会 (ABCC) は、広島・長崎両市における死産、新生児死亡ならびに乳児死亡について、できるだけ多くの剖検を行なってきた。

1953年12月31日までに、広島において1歳未満の死亡児について1908例の剖検を実施した。これらの剖検例の大多数は、1か月未満の新生児であった。この剖検数は、広島でのこの年齢群における死亡例数の約60%に当たる。

本報告においては、核黄疸の肉眼的および顕微鏡的所見が認められた広島の剖検例27例および長崎の1例について考察する。3例については臨床データおよび血清学的データが不備であったので、解析の対象から除外した。したがって、「核黄疸群」に属するものは25例になった。比較対照のために、別に二つの剖検群を検討した。第1の対照群は、剖検で黄疸が肉眼的に認められたが核黄疸の所見のなかった無作為抽出の20例で構成された。第2の対照群は、1951～53年の間にABCCが剖検を行なった新生児から無作為に抽出した56例で構成された。この第2群には、3日から14日までの間に死亡した新生児のみが含まれている。これら新生児56例は剖検例の代表的なサンプルと考えられるので、後出の表には「剖検群」として示した。

これらの症例に関する臨床的資料は、新生児の死亡後に、その両親から入手した。これらの新生児についての生前の臨床検査成績はない。1952年11月以来、剖検時に黄疸が認められた新生児からは、死後の心臓血液標本を通例的に採取した。

血清学的検査

日本人の0.3%のみがRh陰性である。したがって、日本ではRh同種免疫に起因する新生児の溶血性疾患はまれである。しかし、溶血性疾患は、ABO不適合およびその他の末梢赤血球抗原に起因するので、こ

incompatibility and other less well known red cell antigens, efforts were made to rule out all possibilities of iso-immunization in these 25 cases. The results of the serological studies have been summarized in Table 1. In these 25 infants only 1 instance of iso-immunization was definitely demonstrated serologically. In Case 23, the mother was O, Rh positive and the father and infant A Rh positive. The infant's cells, obtained by cardiac puncture shortly after death, were positive by the direct Coombs test. The maternal serum contained high titer "immune" anti-A (1:512) and there were no antibodies for other known red cell antigens.

これらの25例における同種免疫のあらゆる可能性を除外しようと努力した。血清学的検査の結果は表1に要約した。これら25例の新生児のうち、同種免疫が1例においてのみ血清学的に明確に認められた。症例23においては母親はO型かつRh陽性で、父親および新生児はA型かつRh陽性であった。死後間もなく実施した心臓穿刺により入手した新生児の血球は、直接Coombs試験陽性であった。母親の血清には、高力価の「免疫」抗-A (1:512) が含まれており、他の既知赤血球抗原に対する抗体はなかった。

TABLE 1 DATA ON THE BLOOD GROUPS AND SEROLOGICAL TESTS FOR MATERNAL ISO-IMMUNIZATION IN 25 CASES OF KERNICTERUS

表1 核黄疸25例における母親の同種免疫を調べるための血液型および血清学的検査に関する資料

Case Number	Necropsy Number	Blood Groups			Direct Coombs Test	Indirect Coombs Test		Titration* Mother's Serum AB Serum and NS	
		Mother	Father	Infant	Infant's Cells	Father's Cells	Test Cells	A Cells	B Cells
1		O Rh +	A Rh +	—	—	—	Negative	Not increased	—
2		B Rh +	AB Rh +	—	—	—	Negative	Not increased	—
3		O Rh +	A Rh +	—	—	—	Negative	Not increased	—
4		O Rh +	A Rh +	—	—	—	Negative	Not increased	—
5		A Rh +	A Rh +	—	—	Negative	—	—	—
6		B Rh +	B Rh +	—	—	Negative	—	—	—
7		AB Rh +	AB Rh +	—	—	Negative	—	—	—
8		A Rh +	A Rh +	—	—	Negative	—	—	—
9		A Rh +	O Rh +	—	—	Negative	—	—	—
10		O Rh +	O Rh +	—	—	Negative	—	—	—
11		O Rh +	A Rh +	—	—	—	Negative	Not increased	—
12		O Rh +	A Rh +	—	—	—	Negative	Not increased	—
13		O Rh +	O Rh +	—	—	Negative	—	—	—
14		A Rh +	B Rh +	A Rh +	Negative	—	—	—	—
15		A Rh +	O Rh +	—	—	Negative	—	—	—
16		A Rh +	A Rh +	A Rh +	Negative	Negative	—	—	—
17		A Rh +	B Rh +	B Rh +	Negative	—	—	—	Not increased
18		A Rh +	A Rh +	A Rh +	Negative	—	—	—	—
19		O Rh +	A Rh +	A Rh +	Negative	—	—	Not increased	—
20		A Rh +	O Rh +	A Rh +	Negative	—	—	—	—
21		—	—	A Rh +	Negative	—	—	—	—
22		—	A Rh +	O Rh +	Negative	—	—	—	—
23		O Rh +	A Rh +	A Rh +	Positive	—	—	1:512	—
24		O Rh +	A Rh +	O Rh +	Negative	—	—	1:1024	—
25		O Rh +	A Rh +	A Rh +	Negative	—	—	—	—

*Titration of maternal serum for anti-A and anti-B in saline and AB serum showed no increase in immune anti-A or anti-B.

*食塩水中の抗-A, 抗-BおよびAB血清に対する母親の血清の滴定では、免疫抗-A, または免疫抗-Bに増加はなかった。

Of the other 24 cases, as shown in Table 1, heart blood was obtained in 10 cases and direct Coombs tests were negative in all instances. In 14 other cases the indirect Coombs test was employed using the father's cells and the mother's serum when compatibility of the major blood groups allowed this procedure. In the cases where major blood group incompatibility existed, indirect Coombs tests were carried out using maternal serum and a panel of O cells (Rh, MNS, kk, Jka, Fya, Le^b and Le^a)*. As shown in Table 1, there were 7 instances of possible anti-A iso-immunization and 1 of anti-B in which titration of the maternal serum revealed no evidence of immune anti-A or anti-B or an increase beyond the normal levels expected. In the remaining 16 of these 24 infants, hemolytic disease of the newborn due to iso-immunization appeared to have been definitely ruled out.

CLINICAL OBSERVATIONS

Analysis of the clinical data was carried out for the group of 24 infants with kernicterus in whom the results of the serologic examinations, described above, did not indicate iso-immunization. Comparisons were made with the findings in the group of 20 infants with jaundice but without kernicterus and with the findings in 56 infants representing the "necropsy population." The clinical data have been summarized in Table 2.

Incidence of Kernicterus: Between March, 1950, and October, 1953, 451 infants under the age of 1 month (excluding stillbirths) were necropsied in Hiroshima. The number of cases of kernicterus among these infants was 27, an over-all incidence of 6 per cent or 1 in 16.7 infant necropsies. Only 1 case showed strong serologic evidence of iso-immunization. Inadequate data were available on 3 cases.

Parental Status (Table 3): The mean maternal age did not differ significantly among the 3 groups and compared closely with the mean maternal age of 26.8 to 30.8 years reported by the Genetics Section of the Commission from their 5 year Study of pregnancy terminations in Hiroshima.⁶

表1に示した前記の1例を除外した24例のうち10例から心臓血液を採取した。いずれも、直接Coombs試験の結果は陰性であった。その他の14例では、血液型の適合性が間接Coombs試験を行なうに支障のない場合には、父親の血球と母親の血清とを用いてその試験を実施した。また血液型の不適合性が認められた例については、母親の血清とO型血球(Rh, MNS, kk, Jka, Fya, Le^b, Le^a)*とを用いて、間接Coombs試験を実施した。表1に示したように、抗-A同種免疫および抗-B同種免疫の疑いのあるものがそれぞれ7例および1例あった。これらにおいては、母親の血清の滴定により、免疫抗-Aまたは免疫抗-Bは認められず、また、期待される正常値以上の増加もみられなかった。新生児24例のうち16例では、同種免疫に起因する溶血性疾患はほとんど確実に除外された。

臨床観察

核黄疸を有する新生児24例について行なった上述の血清学的検査の結果では同種免疫は認められなかったが、これらの例の臨床データを解析してみた。これらのデータと、黄疸はあるが核黄疸が認められなかった20例の所見、および「剖検群」に属する56例の所見とを比較した。これらの臨床データを表2に要約した。

核黄疸の頻度: 1950年3月から1953年10月までの間に、1か月未満の新生児451例(死産を除く)が広島において剖検されたが、そのうち、27例に核黄疸が認められた。これは16.7剖検例中1例の割合、すなわち6%という総合的頻度である。1例のみに同種免疫の明確な血清学的所見を認めた。3例ではデータ不足であった。

両親の状態(表3): 3群の間において、母親の平均年齢には有意の差はなかった。この平均年齢は、広島における妊娠終結に関するABCC遺伝学部の5年間にわたる調査⁶によって報告された母親の平均年齢26.8〜30.8とほとんど差はなかった。

*K cells were not available but sera were sent to Dr. F. H. Allen in Boston, and he kindly ruled out anti-K.

* K型血球は入手できなかったが、Boston市のF. H. Allen博士に血清を送付し、検査の結果抗-Kが除外された。

TABLE 2 CLINICAL SUMMARY OF INFANTS WITH KERNICTERUS

表2 核黄疸を有する乳児の臨床所見の要約

Case Number	Sex	Birth Order	Pregnancy and Birth History	Prematurity	Onset of Jaundice (days)	CNS Symptoms	Vomiting	Fever	Age at Death (days)	Past Pregnancy Record					
										Pregnancies	T.A.*	S.A.*	S.B.*	L.B.*	N.D.*
1	M	8/8	Normal	—	3	No	No	—	7	7	0	0	0	7	0
2	M	3/3	Normal	Yes	3	Yes	Yes	—	7	2	1	0	0	1	1
3	F	3/4	Normal	Yes	5	No	No	—	9	2	0	0	1	1	0
4	M	4/4	Hyperemesis	Yes	5-6	No	Yes	—	6	3	1	1	0	1	0
5	F	4/4	Toxemia	Yes	2-3	No	Yes	—	12	3	0	1	0	2	0
6	M	3/4	Normal	Yes	3	Yes	Yes	—	7	2	0	2	0	0	0
7	F	2/3	Mild neonatal asphyxia	Yes	4-5	No	No	—	7	1	1	0	0	0	0
8	F	2/3	Normal	Yes	3	No	Yes	Yes	8	(see case number 16 below)					
9	F	4/4	Normal	—	7	No	No	—	13	3	1	0	0	2	0
10	M	1/2	Hyperemesis	—	3	No	Yes	—	8	0	0	0	0	0	0
11	M	6/6	Normal	Yes	3	No	Yes	Mild	13	5	0	1	0	4	0
12	M	4/4	Normal	—	3	Yes	Yes	—	4	3	0	2	0	1	1
13	M	1/1	Hyperemesis; twins	Yes	2	Yes	Yes	—	9	0	0	0	0	0	0
14	M	2/3	Normal	Yes	4	Yes	Yes	—	6	1	1	0	0	0	0
15	M	2/2	Normal	—	7	No	Yes	?	8	1	0	0	0	1	0
16	F	3/3	Normal	—	3	No	Yes	Yes	10	2	0	0	0	2	1
17	M	1/1	Heart disease in mother; twins	Yes	4	No	Yes	—	7	0	0	0	0	0	0
18	M	3/3	Normal	Yes	2-3	No	No	—	7	2	1	0	0	1	0
19	F	2/2	Bleeding; neonatal asphyxia	Yes	2	No	Yes	—	4	1	0	0	0	1	1
20	M	2/2	Face presentation; mild asphyxia	Yes	3	Yes	No	—	5	1	0	0	0	1	0
21	F	3/3	Hyperemesis breech presentation	—	3	Yes	Yes	Yes	4	2	1	1	0	0	0
22	M	3/3	Atypical bleeding	Yes	2	No	Yes	—	6	2	0	2	0	0	0
24	M	3/3	Normal	Yes	5	No	No	—	5	2	0	1	1	0	0
25	M	1/1	Hyperemesis	Yes	5	Yes	Yes	—	5	0	0	0	0	0	0

*T.A. = Therapeutic Abortions; S.A. = Spontaneous Abortion; S.B. = Stillbirths, L.B. = Livebirths; N.D. = Neonatal Deaths.

T.A. = 人工流産; S.A. = 自然流産; S.B. = 死産; L.B. = 生産; N.D. = 新生児死亡

None of the mothers of infants with kernicterus had a positive serologic test for syphilis. Four of the twenty-four (16.6 per cent) among the kernicterus group were first-born. Approximately 20 per cent in each of the other 2 groups were first-born. Only 1 infant among the kernicterus group was a product of consanguineous marriage. In none of the mothers was there a history of blood transfusions.

核黄疸の認められた新生児の母親の中には、血清梅毒反応陽性の者はなかった。核黄疸群24例中4例(16.6%)は長子であった。他の二つの群では、約20%が長子であった。核黄疸群に血族結婚の両親の間に生まれた新生児1例が認められた。輸血を受けた母親は1例もなかった。

TABLE 3

表 3

Features of Parental Health	Kernicterus Group	Jaundice Group without Kernicterus	Necropsy Population
Total number of infants	24	20	56
Average age of mothers	26.5yr. (20-39)	27.5yr. (18-36)	27.5yr. (18-48)
First pregnancy case	4 (16.6%)	5 (20%)	12 (21.4%)
Serological test for syphilis in mother			
Positive	0	1	6
Negative	22	19	47
Not known	2	0	1
Consanguinity	1	0	3
Exposure to A-bomb			
Father only	3	1	2
Mother only	7	7	19
Both parents	3	0	3
Neither parent	11	12	32

Pregnancy Record (Tables 4 and 5): The past pregnancy records of the mothers were examined to compare the fetal and neonatal mortality among the 3 groups. The pregnancy which resulted in the selection of the case for the study was excluded from the analysis of past pregnancy records. All primiparae, therefore, were automatically eliminated.

妊娠記録 (表 4 および 5): 三つの群における胎児死亡および新生児死亡を比較するため、母親の過去の妊娠記録を検討した。本調査のための症例選択において分った妊娠例は過去の妊娠記録の解析から除外した。したがって、初産婦は自動的に除かれた。

TABLE 4 PAST PREGNANCY RECORD IN MOTHERS
(Excluding pregnancies used for selection of cases)

表 4 母親の過去の妊娠記録 (症例選択に用いた妊娠を除く)

	Kernicterus Group	Jaundice Group without Kernicterus	Necropsy Population
Number of mothers with previous pregnancies	20	15	44
Number of pregnancies (excluding therapeutic abortions)	40	33	98
Spontaneous abortions	11	8	15
Stillbirths	2	0	8
Livebirths	27	26	75
Neonatal deaths	5	6	5
Neonatal survivors	22	20	70

For the purposes of this study, deaths occurring during the first 2 weeks of postnatal existence have been included under "neonatal death."

本調査では生後 2 週間以内の死亡を「新生児死亡」として取り扱った。

TABLE 5 PRENATAL AND NEONATAL MORTALITY AMONG PAST PREGNANCIES

表5 過去の妊娠における胎児死亡および新生児死亡

	Kernicterus Group	Jaundice Group without Kernicterus	Necropsy Population
Prenatal mortality (per cent of pregnancies)			
Spontaneous abortions	27.5% (11/40)	24.2% (8/33)	15.3% (15/98)
Stillbirths	5.0% (2/40)	0	8.2% (8/89)
Neonatal mortality: (per cent of livebirths)	18.5% (5/27)	23.1% (6/26)	6.7% (7/75)

Analysis of the data showed no statistically significant difference in either prenatal or neonatal mortality between the kernicterus group and either of the other 2 groups of infants.

One mother in the kernicterus group had 2 consecutive babies, born 13 months apart, with necropsy findings of kernicterus. Of the mothers in the kernicterus group, 6 had had subsequent pregnancies. Four of these resulted in normal infants, now living and well. One liveborn infant died a few hours after birth. One pregnancy ended in spontaneous abortion in the third month.

Pregnancy and Birth History: History of some abnormality in the mother during pregnancy was obtained in 9 out of the 24 kernicterus cases (37.5 per cent). Of these 9 cases, 2 occurred among 7 full-term deliveries and 7 among 17 premature deliveries. In the group with jaundice but without kernicterus, pregnancy abnormalities occurred in 11 out of 17 cases (in 3 cases, complete pregnancy histories could not be obtained). Of these 11 cases, 3 occurred among 7 full-term deliveries and 8 among 10 premature births. Asphyxia at time of delivery was reported in 3 out of 24 kernicterus cases. History of neonatal asphyxia was also obtained 3 out of 17 infants with jaundice but without kernicterus.

Sex Distribution (Table 6): Although the group with kernicterus had a proportionately greater number of boys, the differences in sex distribution among the 3 groups were not statistically significant.

この解析によると、核黄疸群と他の2群との間には、胎児死亡および新生児死亡において統計的に有意差はなかった。

核黄疸群の母親1例は、13か月間に2児を出産したが、それらにはいずれも剖検の結果、核黄疸が認められた。核黄疸群の母親のうち、6例はその後妊娠し、そのうち4例に正常な子供が生まれ、健在であるが、1例は生後3時間で死亡し、残りの妊娠例では、妊娠第3か月で自然流産した。

妊娠歴および出産歴：核黄疸24例中9例（37.5%）に妊娠異常を認めた。すなわち、満期分娩7例のうち2例および早産17例のうち7例に妊娠異常が認められた。核黄疸を伴わない黄疸群では、17例中11例に妊娠異常があった（3例では、妊娠歴が入手できなかった）。これら11例のうち、満期分娩の7例中3例に、また早産の10例中8例に妊娠異常があった。核黄疸の24例中3例に分娩時の仮死が報告された。核黄疸を伴わない黄疸17例中3例に分娩時仮死が認められた。

性比（表6）：核黄疸群には男児が多かったが、3つの群の間の性比分布の差は統計学的に有意ではなかった。

Prematurity (Table 7): Prematurity was defined primarily in terms of birth weight under 2500 gm. and crown-heel length under 47 cm. Head circumference under 33 cm. and absence of proximal tibial and/or cuboid epiphyseal centers on roentgenograms were used as additional criteria.

Statistical analysis showed no significant differences in the incidence of prematurity among the 3 groups of infants.

Clinical Course—Kernicterus Group: In the kernicterus group, the jaundice was first noted by the mothers, on the average, between the third and fourth postnatal days. The degree of jaundice was estimated to be moderate to severe in 17 cases and slight in 7 cases.

Varying signs suggestive of neurological involvement occurred in 8 infants and consisted of opisthotonus, spasticity and rolling eye movements. Convulsions occurred in 2 cases; vomiting beginning generally 1 or 2 days preceding death was reported in 17 of the 24 infants. From the data available, it was not possible to define with any accuracy the time of onset of the neurological manifestations.

In 4 infants, the mothers believed fever was present. Cyanotic episodes and respiratory irregularities preceded death in most of the infants.

Age at Death (Table 8): Age at death was calculated by counting the day following the date of birth as day 1 and including the day of death. The mean age at death in the kernicteric group was 7.4

TABLE 6 Sex Distribution
表6 性 比

	Kernicterus Group	Jaundice Group without Kernicterus	Necropsy Population
Male	16	9	28
Female	8	11	28
	24	20	56

早産 (表7) 早産とは主として出生時体重が2500 g未満で身長(頭頂からかかとまで)が47cm未満のものをいうのであるが、さらにその追加判定基準として、頭囲33cm未満およびX線写真における脛骨または立方骨の隣接骨端核欠如をも用いた。

統計学的解析では、三つの群の間に早産の頻度について有意な差を示さなかった。

臨床経過—核黄疸群: 核黄疸群においては、黄疸は平均して生後3~4日の間に母親によって認められている。黄疸の程度は、17例では中等度ないし重篤で、7例では軽度であった。

反弓緊張、けいれんおよび眼球回転運動の神経障害を思わせる徴候が8例に認められた。2例にけいれんがあった。一般に死亡の1~2日前に始まる嘔吐が24例中17例に認められた。入手した資料からは、神経障害の発現時期を正確に判定できなかった。

4例の母親は新生児に発熱があったと報告した。ほとんどの新生児において、死亡前にチアノーゼおよび不整呼吸がみられた。

死亡時の年齢 (表8): 死亡時の年齢は出生日の翌日を1日としそして死亡の日をも含めて計算した。核黄疸群の死亡時平均年齢は7.4日で、その範囲は4日

TABLE 7 Prematurity
表7 早 産

	Kernicterus Group	Jaundice Group without Kernicterus	Necropsy Population
Premature infants	17	12	37
Term infants	7	8	19
	24	20	56

TABLE 8 Age at Death
表8 死亡時年齢

	Kernicterus Group	Jaundice Group without Kernicterus
(Days)	(No. of Cases)	(No. of Cases)
2 or under	—	8
3	—	2
4	3	2
5	3	2
6	3	2
7	6	2
8	3	1
9	2	—
10	1	—
Over 10	3	1

days with a range of 4 to 13 days. In the group of infants who were jaundiced at death but who did not show necropsy findings of kernicterus, the average age at death was 4.15 days with a range of 1 to 12 days.

Status of Living Sibs—Kernicterus Group (Table 9): Twelve of the twenty four kernicteric infants had a total of 19 living sibs (8 males and 11 females). Diagnostic examinations, including neurological, psychometric and anthropometric procedures, were conducted on each of the sibs.

The results of the examinations showed no outstanding abnormalities in these children.

PATHOLOGY

The results of gross and microscopic pathologic studies on these infants will be reported in detail in a separate paper.⁷ In general, the findings demonstrated no difference in distribution of the staining or the pathologic features from those found in cases of kernicterus reported from the United States and the British Isles.

DISCUSSION

Numerous reports of kernicterus occurring in the absence of hemolytic disease due to iso-immuniza-

TABLE 9 Clinical Status of Living Sibs of Kernicterus Cases

表9 核黄疸例の生存中の同胞の臨床的狀態

Number of families with living sibs	12
Number of living sibs	M 8 F 11
History of neonatal Jaundice	
Prolonged jaundice	0
Physiologic jaundice	12
Not noted	7
History of neurological symptoms	
Clinical examination (present status)	
Physical abnormalities	0
Neurological abnormalities	0
Psychometric defects	1*
Deviation in physical measurements	0

*Questionable.

から13日までであった。死亡時には黄疸が認められたが、剖検では核黄疸が認められなかった群の死亡時平均年齢は4.15日で、その範囲は1日から12日までであった。

核黄疸群における生存同胞の状態(表9): 核黄疸が認められた24例中12例には合計19例の同胞(男8, 女11)がいた。これらの同胞に神経学的検査, 心理学的検査および人体計測法の診断学的検査を行なった。

その結果, これらの同胞には, 著明な異常所見はみられなかった。

病理学的所見

これら新生児について行なった肉眼的および顕微鏡的病理学検査の結果は, 別に詳しく報告した。⁷ 要約すれば, 米国および英国の核黄疸例において認められた染色像ないし, 病理学的所見と相違するような所見は認められなかった。

考 察

同種免疫による溶血性疾患を伴わない核黄疸に関する研究,⁸⁻¹⁴ ならびに核黄疸の病源に関する実験的お

tion⁸⁻¹⁴ and of experimental and clinical investigations on the pathogenesis of kernicterus¹⁴⁻¹⁶ indicate both the frequency and the complexity of the problem. Comparison of the clinical features among the 24 cases of kernicterus in this study with those reported in the literature showed striking points of similarity and also of dissimilarity (Table 10).

In this series, the excess number of type O mothers over type O fathers emphasized the possibility of ABO incompatibility. In only 1 case was serological evidence of iso-immunization found. In 8 other instances ABO erythroblastosis could not be excluded absolutely although the serological tests produced negative results.

It has been suggested that prematurity predisposes infants with erythroblastosis fetalis to kernicterus.^{17,18} Likewise, prematurity has been emphasized as an important contributing factor in the occurrence of kernicterus unrelated to blood iso-immunization.^{8,10,13,14} The great majority of infants with kernicterus in this series were prematures. Examination of the 2 "control" groups, however, showed the same preponderance of premature infants. Statistically, there was no significant difference in incidence of prematurity among the 3 groups. We were not able to establish prematurity as a distinguishing feature in any of the groups investigated. Our data merely indicate that the necropsy material from infants coming to the Commission's Pathology Section consisted mostly of premature infants, and consequently, the kernicterus group also consisted largely of premature infants.

Studies on erythroblastosis fetalis have demonstrated a close relationship between the degree of hyperbilirubinemia and the occurrence of kernicterus.^{19,20} The elevation in bile pigment in the serum appears to be limited primarily to the indirect-reacting fraction.¹⁹ Elevation of the direct reacting pigment occurs only with "inspissated bile syndrome."^{19,21} No "threshold level" at which kernicterus occurs has been demonstrated. Claireaux, Cole and Lathe¹⁴ suggest that the pathogenesis of kernicterus is dependent on the level of the indirect reacting bilirubin. It is interesting that in the series of cases

よび臨床的研究¹⁴⁻¹⁶については数多くの論文が発表されていることは、この疾病の複雑性と頻発性を物語るものである。本研究における核黄疸24例にみられる臨床像と文献に報告されたそれとを比較したところ、顕著な類似点および相違点が認められた(表10)。

本研究において、O型の父親よりもO型の母親が多かったことは、ABO不適合の可能性を強く示すものであった。1例のみに同種免疫の血清学的所見が認められた。他の8例の場合では、血清学的検査結果は陰性であったが、ABO赤芽球症を完全に除外することはできなかった。

赤芽球症の新生児が核黄疸に罹患するには、早産が関与することが示唆されている。^{17,18} また、早産は同種免疫が関与しない核黄疸の発生に寄与する重要因子であることが強調されてきた。^{8,10,13,14} 本調査における核黄疸例は、主として早産児であった。しかし、二つの「対照」群にも、早産児が同じように多かった。3群の間には、早産の頻度に統計学的に有意の差はなかった。早産をこれらの調査群のいずれかにおける一つの特徴であるとすることはできなかった。ただ言えることは、ABCC病理部において剖検している小児は主として早産児であり、そのために、核黄疸群も主として早産児であったということである。

胎児赤芽球症に関する研究により、過ビリルビン血症の程度と核黄疸の発生との間には密接な関係があることがわかった。^{19,20} 血清中の胆汁色素の上昇は、主として間接反応性分画に限定されているようである。¹⁹ 直接反応性胆汁色素の上昇は、「稠厚性胆汁症候群」を伴ってのみ発現する。^{19,21} 核黄疸が発現するときの「閾値」は明らかにされていない。Claireaux, Cole および Lathe¹⁴ は、核黄疸の発現は間接反応性ビリルビンの値に依存することを示唆している。本研究

TABLE 10 Kernicterus Without Hemolytic Disease Due to Iso-Immunization
表 10 同種免疫による溶血性疾患を伴わない核黄疸

	Zuelzer and Mudgett ⁹	Aidin et al. ¹⁰	Gerrard ¹²	ABCC Data
Number of cases	32	25	44	24
Positive F.H.	0		1	1
First pregnancies	5			4
Prematurity	23	24	Av. B.W. 3.7 lb. in 28 deaths; 6.1 lb. in 16 survivors	17
Sex: M/F	14/18			16/8
Onset of jaundice	4.7 days (1-11)		4-6 days	3-4 days (2-7)
Average age at death	7.7 days (3-13)	5-9 days	6 days	7.4 days (4-13)

TABLE 11 Stillbirth and Neonatal Deaths in Hiroshima Genetics Data (1948-1952)

表11 広島県の遺伝学的調査で認められた死産および新生児死亡 (1948-52年)

Births recorded	31,074
Stillbirths	829 (2.67%)
9-month sample	13,698
Neonatal deaths	335 (2.45%)

with kernicterus presented here, only "slight" jaundice was reported during the course of the disease in 29 per cent.

If the pathogenesis of kernicterus depends, among other things, on the concomitant occurrence of hyperbilirubinemia and injury to the central nervous system, then those conditions which prenatally or postnatally predispose to organic damage to the brain in the newborn become important considerations. All 10 infants in Govan and Scott's report¹³ were resuscitated with difficulty and the mothers in all cases had complications at delivery or during pregnancy. In the 9 cases discussed by Claireaux, Cole, and Lathe,¹⁴ 5 were primiparae; among the 9, only 4 had uncomplicated pregnancies. However, the authors commented that "the incidence of abnormalities during pregnancy in the group was not higher than would be expected in any series of premature deliveries."

の核黄疸例の29%において、この「軽度」の黄疸のみであったことは興味深い。

もし、核黄疸の病因が、特に過ビリルビン血症と中枢神経系障害との共存によるものであれば、新生児の脳に出生の前または後において器質的障害を起こすところの条件は、考慮されるべき重要な要因になる。Govan および Scott¹³ が報告した新生児10例は、いずれもかろうじて蘇生した例であるが、その母親全員に分娩時または妊娠中に合併症があった。Claireaux, Cole および Lathe¹⁴ が考察した妊娠9例のうち、5例は初産婦であり、また、妊娠に合併症を認めなかったのは4例のみであった。しかし、その著者らは、「調査群に認めた妊娠の合併症の頻度は、早産例において期待される異常の頻度よりも高くなかった」と述べた。

Data accumulated by us did not indicate a significantly higher occurrence of abnormalities in pregnancy among the kernicterus group than among the groups of infants in whom kernicterus did not occur. Unfortunately, the incidence of abnormalities in pregnancy in a Japanese infant population with a high proportion of prematures was not known.

Zuelzer and Mudgett⁸ emphasized the frequent occurrence of sepsis and particularly diarrhea among their cases. In our study, no cases of diarrhea occurred. Four of the infants reportedly had fever.

Age at death has been stressed as an important clinical difference between infants with kernicterus related to iso-immunization and infants with kernicterus in the absence of blood incompatibility. The age at death in this series closely approximated the means reported by other investigators in cases with kernicterus unassociated with blood iso-immunization. The mean age at death was significantly later than that commonly reported in cases of erythroblastosis fetalis with kernicterus.^{9,12,17}

The past pregnancy record of the mothers was examined to determine, if possible, whether or not the factors which predisposed to the occurrence of kernicterus also manifested themselves by higher prenatal and postnatal mortality in preceding pregnancies. Reliable data accumulated by the Genetics Section²² have established the neonatal death rate as 2.45 per cent of liveborn infants and the stillbirth rate as 2.67 per cent of total births in Hiroshima City (Table 11). Neonatal death was defined as occurring during the first 7 days after birth.

The calculated neonatal mortality rates for all groups of necropsied infants (Table 5) therefore were significantly higher than the average for the general population. Accurate data on the abortion rate in Japan were not available. There was, however, no selective rise in rate in any of the 3 groups. Stillbirth rates showed no significant differences.

In a similar study on mothers of infants with erythroblastosis, Claireaux¹⁷ has analyzed data from

われわれの資料では、核黄疸群における妊娠異常の頻度は、核黄疸がみられなかった群における妊娠異常の頻度よりも有意には高くなかった。残念なことには、早産の多い日本人小児群における妊娠異常の頻度は判明していない。

Zuelzer および Mudgett⁸ は、その症例においては敗血症、特に下痢の頻度が高かったことを強調している。われわれの調査では、下痢はみられなかったが、4人の新生児に発熱があった。

同種免疫がみられる核黄疸を有する新生児と血液不適合性のない核黄疸を有する新生児との重要な臨床上の差異の一つとして死亡時の年齢が強調されている。本調査で認めた死亡時の年齢は、他の研究者が報告した同種免疫のみられない核黄疸例の平均死亡時年齢に近似している。死亡時の平均年齢は、核黄疸を合併した胎児赤芽球症例のそれよりも有意に高かった。^{9,12,17}

核黄疸を起こす因子が以前の妊娠における周産期死亡率をも高めたか否かを調べるため、母親の過去の妊娠記録を検討した。ABCC 遺伝学部が集めた信頼のできる資料²²によれば、広島市の新生児死亡率は生産児の2.45%で、また死産率は全出生例の2.67%であった(表11)。なお、新生児死亡とは、生後7日以内の死亡をいうことにされている。

したがって、新生児の剖検群における新生児死亡率(表5)は、一般集団の平均新生児死亡率よりも有意に高かった。日本における流産の頻度についての正確な資料は入手できなかったが、三つの群において、特に増加はなかった。死産率においても有意の差はなかった。

赤芽球症を有する新生児の母親を対象に行なった同様な調査において、Claireaux¹⁷は女性128例の278回

128 women, 278 pregnancies before the birth of the first baby with erythroblastosis fetalis. In that study 37 pregnancies (13.3 per cent), resulted in abortions, 23 in stillbirths (8.3 per cent) and 14 in neonatal deaths (6.4 per cent of livebirths).

The present series paralleled the cases reported by others in the average time of onset of jaundice, lack of positive family history, small but definite incidence among first borns and average age at death.

The living sibs of the kernicterus cases were examined to determine whether or not neurological sequelae of kernicterus^{12, 23-25} could be clinically demonstrated among them. It seemed possible that any familial tendency for the occurrence of kernicterus would be reflected by an increased incidence of suggestive neurological and psychometric abnormalities in the living sibs. Our data did not bear this out. However, review of the histories on dead sibs of kernicterus cases revealed that in 3 instances (Cases 1, 2 and 8) jaundice was prominent in the clinical picture. Unfortunately, only 1 of these infants was necropsied. This infant demonstrated evidence of kernicterus (Case 16) and has been included in this report.

The data presented here indicate that kernicterus may not be a rare condition in Japanese infants. Yet it does not seem logical to assume that the incidence of kernicterus has increased suddenly. Why, then, has there been a paucity of reports on this condition in the Japanese literature? Hemolytic disease due to Rh iso-immunization is extremely uncommon in Japan. Until recently, the occurrence of kernicterus in the absence of erythroblastosis fetalis has been considered highly unlikely.²⁶ It is possible, therefore, that kernicterus was overlooked or was not specifically sought by Japanese pathologists. The brain tissues may not have been sectioned until the pigment had faded or may not have been examined at all.

Permission for necropsy is difficult to obtain in Japan. Even in large university medical centers, the necropsy rate is low. In addition, the large majority of Japanese infants are delivered at home by midwives and thus are not accessible to medical centers.

の妊娠中1例の胎児赤芽球症の出生をみた報告した。278例の妊娠のうち、流産が37例(13.3%)、死産が23例(8.3%)、新生児死亡が14例(生産の6.4%)認められた。

黄疸の平均発生時間、有意な家族歴の欠如、第一子における低い発生率および死亡時の平均年齢については、本調査の成績は他の報告例と相違しなかった。

核黄疸患者の生存同胞について、核黄疸による神経障害^{12, 23-25}があるか否かを臨床的に確認する目的で検診した。核黄疸発生の家族的傾向は、生きている同胞における神経学的および心理学的異常の増加として現われることが考えられる。本調査では、そのような所見は認められなかった。しかし、核黄疸例における死亡同胞の病歴を検討したところ、3例(症例1, 2および8)において黄疸の臨床像が顕著であった。残念なことには、これら3例のうち1例しか剖検できなかった。この新生児(症例16)は核黄疸の明確な所見を示したので、この報告に含めた。

ここに提示した資料によれば、核黄疸は日本人新生児において、まれではないかもしれない。しかし、核黄疸の頻度が急に増加したと考えることは論理的ではない。それでは、どうして、日本の雑誌に発表される核黄疸の報告は少ないのであろうか。日本では、Rh同種免疫による溶血性疾患はきわめて少ない。最近まで胎児赤芽球症を随伴しない核黄疸の発生は全く考えられないほどであった。²⁶日本の病理学者が核黄疸を見のがしていたか、特に研究していなかったかとも考えられる。脳組織の切片が色素の消えた後に作られていたかもしれないし、または全然検査されなかったのかもしれない。

日本においては、剖検承諾を得ることは困難である。大きな大学病院でも、剖検率は低い。さらに、日本では大部分の分娩が助産婦の介助で家庭において行なわれているので、大学における出産例は少ない。新

One can assume that very few infants, even those developing kernicterus, are hospitalized. In Japan, the number of necropsies of infants dying outside of large hospitals is practically nil. Without proper necropsy, the existence of kernicterus would escape discovery.

The findings on these 25 cases of kernicterus have been presented here with the hope that they may be of some practical value in further investigation of the occurrence and pathogenesis of kernicterus in Japanese infants. These data did not suggest any relationship of kernicterus to the biological effects of atomic bomb radiation.

SUMMARY

Between 1948 and 1953, 28 instances of kernicterus have been found among Japanese infants necropsied by the Atomic Bomb Casualty Commission in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Clinical and serological data from 25 cases are presented.

With the exception of 1 infant, kernicterus in this series occurred in the absence of serologic evidence of hemolytic disease due to iso-immunization.

The clinical findings in 24 cases of kernicterus in whom iso-immunization could not be demonstrated were compared with those in similar cases reported recently in the literature.

生児核黄疸が起きた例においても入院の率はきわめて低い。日本では、大病院以外で死亡する新生児の剖検は、ほとんど皆無である。剖検なくしては、核黄疸の発見はおぼつかない。

日本人の新生児における核黄疸の発生と病因について今後追及するうえに实际的な価値があるかもしれないと考えて、ここに核黄疸の25例に関する所見を提示した。本調査のデータでは、原爆放射線の生物学的影響と核黄疸との間に関係のあることは示唆されなかった。

要 約

1948年～53年の間に、広島および長崎のABCCにおいて行なった新生児の剖検例のうち、核黄疸の28例が認められた。ここに、25例から得た臨床的および血清学的データを提示した。

新生児1名を除いて、本研究における核黄疸例には、同種免疫による溶血性疾患の血清学的所見は認められなかった。

同種免疫が認められなかった核黄疸の24例における臨床的所見を、最近文献に報告された同種症例と比較した。

REFERENCES

参 考 文 献

1. Watanabe, Y., Kobayashi, T., and Sakaguchi, H.: Report on 4 cases of so-called "kernicterus." *Tr. Soc. Path. Jap.*, 40:57, 1951 (quoted in reference 2).
2. Kobayashi, T., and Watanabe, Y.: Kernicterus in Japan—a report of four cases. *Keio J. Med.*, 1:215, 1952.
3. Furuta, M., and Kambe, S.: Five cases of kernicterus without demonstrable erythroblastosis. *Tr. Soc. Path. Jap.*, 40: 249, 1951.
4. Furuta, M., and Kambe, S.: 41st Committee of the Japanese Pathological Society, 1952.
5. Black-Schaffer, B., Kambe, S., Furuta, M. and Moloney, W. C.: Neonatal jaundice and kernicterus. *Am. J. Dis. Child.*, 87: 737, 1954.
6. Morton, N. E.: Present status of the genetics analysis (Research project GE. 3). Report to ABCC, 20 May 1953.
7. Observations on 25 cases of kernicterus occurring in Japanese infants. II. Pathologic data. In preparation.

8. Zuelzer, W. W.: Current trends in hematology. *Pediatrics*, 4:269, 1949.
9. Zuelzer, W. W., and Mudgett, R. T.: Kernicterus. Etiologic study based on an analysis of 55 cases. *Pediatrics*, 6:452, 1950.
10. Aidin, R., Corner, B., and Tovey, G.: Kernicterus and prematurity. *Lancet*, 1: 1153, 1950.
11. Crigler, J. F., Jr., and Najjar, V. A.: Congenital, familial, nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*, 10:169, 1952.
12. Gerrard, J.: Kernicterus. *Brain*, 75:526, 1952.
13. Govan, A. D. T., and Scott, J. M.: Kernicterus and prematurity. *Lancet*, 1:611, 1953.
14. Claireaux, A.E., Cole, P. G., and Lathe, G. H.: Icterus of the brain in the newborn. *Lancet*, 2: 1226, 1953.
15. Vogel, F. S.: Studies on the pathogenesis of kernicterus, with special reference to the nature of kernicterus pigment and its disposition under natural and experimental conditions. *J. Exper. Med.*, 98: 509, 1953.
16. Bevis, D.C.A.: The mechanism of production of kernicterus. *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.*, 59: 857, 1952.
17. Claireaux, A.: Haemolytic disease of the newborn. II. Nuclear jaundice (kernicterus). *Arch. Dis. Childhood*, 25: 71, 1950.
18. Vaughan, V.C., III, Allen, F.H., Jr., and Diamond, L.K.: Erythroblastosis fetalis. IV. Further observations on kernicterus. *Pediatrics*, 6: 706, 1950.
19. 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, 1952.
20. 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: 277, 1953.
21. 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, 1952.
22. Unpublished data, Genetics Department, ABCC.
23. Yannet, H., and Lieberman, R.: Central nervous system complications associated with kernicterus. *J.A.M.A.*, 130: 335, 1946.
24. Stiller, R.: Kernicterus. A follow-up study of thirty-five erythroblastotic infants. *Am. J. Dis. Child*, 73: 651, 1947.
25. Gerver, J.M., and Day, R.: Intelligence quotient of children who have recovered from erythroblastosis fetalis. *J. Pediat.*, 36: 343, 1950.
26. Potter, E.L.: *Pathology of the Fetus and Newborn*. Chicago, Yr. Bk. Pub., 1952.