新生児の蓄積型黄疸

馬 場 一 雄*

新生児の黄疸を、年長児や成人の黄疸と同様に溶血性、肝細胞性、うつ滞性の3群に類別することも不可能ではないが、新生児期にはいわば生理的に溶血が起こること、およびいわゆる肝機能検査によつて肝障害の有無を推定することが困難であることの2つの理由によつて、溶血性黄疸と肝細胞性黄疸との間に鮮明な一線を引くことが難しい。

そこで、ビリルビン代謝の面から、間接ビリルビンのみの増加する蓄積型と、直接ビリルビンの増加を伴つた逆流型もしくは閉塞型の2型に分けるのが一般である。

筆者もまた、この分類法に賛成であるから、蓄積型黄疸なる題名のもとに新生児溶血性疾患のような病的溶血を伴うものまで含めて、血清間接ビリルビンだけが増加する諸病型を概説してみたいと考える。

I. ビリルビン抱合不全に基づく黄疸

A. 特発性新生児黄疸（いわゆる生理的新生児黄疸）

大部分の新生児に一過性に認められる黄疸は、一般には生理的新生児黄疸（*Icterus physiologicus neonatorum*）と呼ばれているが、生理的という形容詞を付けることは、現在ではもはや不適当と考えられる。すなわち、生理的ということばは、無害な、したがつて無処置のまま放置しても差つかえないという意味に受けとれるが、いわゆる生理的黄疸でも時には核黄疸を併発し、新生児死亡や脳性麻痺の原因となる場合のあることが明

らかにされている。したがつて、特別な原因なしに新生児の大部分に起こつてくる黄疸を、「特発性新生児黄疸」と名づけておいた方が、より適切であろうと筆者は考えている。

このような特発性新生児黄疸の成因に関しては古くからいろいろの学説が唱えられ、ことに新生児期の溶血が主因をなしているのか、肝機能不全が主役を演じているのかという点については比較的最近まで論議があつた。しかしながら、新生児期の溶血によつて作られるビリルビンの量は、新生児が成人と同等のビリルビン処理能を保有していれば、体内に蓄積されることなく容易に排泄されうる量であることから、現在では、新生児の肝のグルクロン酸抱合能が不十分であることが、黄疸ないし高ビリルビン血症発現の主要原因と考えられるに至つた。すなわち、細網内皮系細胞によつて色素から作られたビリルビンが胆汁となつて胆道系へ排泄されるためには、グルクロン酸抱合を受ける必要があり、このためにはグルクロン酸転位酵素の存在が必要である。しかるに、このグルクロン酸転位酵素の活性度が新生児期に低値を示すことは、動物実験でも、人体についても、すでに立証されている。すなわち、Brown¹⁾はモルモットの肝について、新生児期にはグルクロン酸転位酵素の活性値が低いことを観察し、Vest²⁾は人の新生児について本酵素活性値の低下している事実を、アセトアニリドを用いて証明した。また、ビリルビンやアセトアニリドと同様に、肝でグルクロン酸抱合を受けて排泄されるクロラムフェニコールが、新生児期には時に体内に蓄積されて中毒を起こすことがあるという事実も、新生児のグルクロン酸抱合不全を示している。

新生児の特発性黄疸はこのようなグルクロン酸抱合不全によつて発現するものであるから、血中に増加するビリルビンの大部分は間接分画のビリルビンであつて、髄

* K. Baba (助教授): 東京大学医学部小児科学教室 (主任 高津忠夫教授)。

液、涙、鼻汁などには移行するが尿中にはほとんど排泄されない。

臨床的には、生後 2～4 日に皮膚や粘膜に可視黄疸を発し、数日ないし 1 週間の経過で自然に消失する。したがって、生後 24 時間以内の早期に黄疸の発現を見たり (Icterus praecox)、黄疸が生後 3 週以上を経過しても消えなかつたり (Icterus prolongatus) するのは、特発性黄疸としては例外的な経過で、このような場合には一応原因疾患の有無を検討すべきである。

血清ビリルビン濃度およびその消長についてみると、未熟児では生後 4～5 日で、成熟児では 3～4 日で最高レベルに達するが、この時期のビリルビン値は成熟児では 10 mg 以下、未熟児でも 15 mg/dl 以下のことが多い。すなわち、未熟児は成熟児にくらべて、ビリルビンの最高値に達する時期は遅れるが、高ビリルビン血症の程度は強いのが一般的傾向である。新生児の特発性黄疸ないし高ビリルビン血症を増強する因子としては、未熟以外にもいくつかの因子が知られている。そのうちで最も大切なものは無酸素症かと思われる。

低酸素血症が高ビリルビン血症を増強する事実は、Brown and Zuelzer⁹⁾ によつて初めて指摘され、Miller¹⁰⁾ もこれを追試確認している。

すなわち、血清ビリルビン値が異常高値を示す例の中には分娩時間の遷延、第 1 呼吸の開発障害、生後の呼吸困難などの既往歴が証明される場合も多い。筆者および藤井⁵⁾ も仮死で生れた新生児 10 例の血清ビリルビン値を測つて見たが、このうち 4 例は 10 mg 以上の高値を示していた。

低酸素血症と同様に低血糖症もまた特発性黄疸を増強する。すなわち、糖尿病の母親から生れた新生児は生後 1 両日の間、著明な低血糖を示すことが多いが、このような子供は同時に高いビリルビン値を示す傾向がある。そして、かかる症例に対して早期に大量のブドウ糖液を注射しておくこととビリルビン値の上昇が抑制されるように見える (Rudolph⁶⁾) という。以上のほか高度の脱水も黄疸を増強する傾向がある。

また、最近、甲状腺機能低下の際に特発性黄疸の経過が長びくことが報告され (Åkerrén⁷⁾, Christensen⁸⁾), Westphal⁹⁾ は健康新生児に甲状腺ホルモンを与えると血清ビリルビン値が対照に比していくぶん低値を示すといっている。さらに Zuelzer ら¹⁰⁾ によると蒙古症でも甲状腺機能低下症と同様に、新生児黄疸の経過が長びいたり、程度が強かつたりする場合が多いという。

特発性黄疸が未熟、低酸素血症、低血糖症などの因子で増強されたり、特別な原因はなくとも血清ビリルビン値が、はなはだしく高まると核黄疸を起こす場合が少なくない。核黄疸と血清ビリルビン値との関係については以前に^{5, 11, 12)} 再三詳述したことがあるので、ここには述べないが、血清ビリルビン値が 20 mg/dl 以下では核黄疸を起こすことは希であり、25 mg 以上では核黄疸合併の危険がはなはだ大きい。藤井^{13, 14)} は多年、新生児のビリルビン代謝を調べているが、核黄疸の発生はビリルビンのエーテル移行分画の増加によつて説明される。すなわち、(1) 血清総ビリルビンが 20 mg/dl を超過する症例には、ほとんど毎常、この分画が出現する。(2) 総ビリルビンが 20 mg/dl 以下の比較的低値でありながら、核黄疸を起こした例では、エーテル移行分画の増加が認められる。(3) 核黄疸患児の神経組織からエーテル移行分画のビリルビンが抽出される。以上の所見から、核黄疸は本分画が増加した場合に起こる疾患であることが考えられるが、藤井はその域値を 6 mg/dl と推定している。

B. Crigler-Najjar 症候群

1952 年 Crigler and Najjar¹⁵⁾ は Maryland 西部に住む同一家系の 3 家族に 7 例の特異な黄疸を発見し、さらにさかのぼつて本症であることが想像される 8 例を加えて、これらを “congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus” という病名で報告した。現在では、“familial non-hemolytic jaundice” すなわちいわゆる “Gilbert's disease” との混同を避けるために “Crigler-Najjar syndrome” あるいは、familial という形容詞を省いて “congenital non-hemolytic jaundice” と呼ぶのが普通である。

さて上記の 7 例が示した臨床症状を見ると黄疸は生後 2 日目から発現し、血中に増加するビリルビンはほとんど間接分画で、最高値は 25～45 mg に達し、その後はこのレベルを維持する。これに伴つて大部分の例では、後弓反張、四肢の痙直、筋強剛などの顕著な神経症状を示し、生後 1 年以内に死亡する。

本症の検査所見としては、赤血球抵抗や網状球数、骨髓像には著変を認めない。しかしビリルビン負荷試験²¹⁾ を行なつて見ると、ビリルビンの排泄がはなはだしく障害されていることがわかる。

Crigler and Najjar は 6 例を剖検したが、全例に肝の胆汁栓を認め、脳をしらべることできた 1 例では核黄疸の存在が確認された。

本症については現在までのところ Crigler and Najjar の報告例のほか Rosenthal ら¹⁸⁾ が別の一家系を報告している。これらの家系を見ると常染色体性劣性遺伝を営む疾患と考えられる。すなわち、臨床症状は homozygous の個体だけに現われる。しかしながら、最近 Childs¹⁷⁾ は、患児の両親にサルチル酸剤その他グルクロン酸抱合によつて排泄される薬物を与えて、これらの排泄が障害されている事実を見出した。このことはおそらく患児の両親が heterozygous carrier であることにもとづく現象と思われる。

本症患児の血清中に増加するビリルビンは間接分画のビリルビンであり、また、メントール、サルチル酸剤、ハイドロコチゾンなどの排泄が著明に障害されている点から考えて、本症ではビリルビンの抱合過程が阻害されており、おそらくはこれに必要な酵素、すなわち glucuronyl transferase の先天的欠損が本症の原因と考えられる。

本症の報告例としては既述の Crigler らおよび Rosenthal らの家族発症例のほかに Rai ら¹⁹⁾ および Whittington ら¹⁹⁾ の散発例の報告がある。また Lucey ら²⁰⁾ の報告している家族性の、しかし一過性の新生児黄疸も本症と類似の疾患と考えられるが、その本態は不明である。

本症と Gilbert の報告した Familial non-hemolytic jaundice (Gilbert's disease) との異同について考えると、Gilbert 病でも glucuronyl transferase の欠損が Arias and London によつて立証されているが、後者の遺伝様式としては浸透度の低い優性因子による遺伝が考えやすく、また、現在までのところでは両疾患が同一家族内に発生したという報告が見当たらないから、両者を異種の疾患と考えるのが隠当であろう。

いずれにしても、これらの疾患を確実に診断するためには、前述のビリルビン負荷試験のほか、肝の切片について glucuronyl transferase の欠損を証明する²¹⁾ ことが必要である。

II. 溶血亢進を伴う黄疸

A. 遺伝性溶血症候群(Hereditary hemolytic syndromes)

Hereditary hemolytic syndromes あるいは素質的溶血性貧血 (konstitutionelle hämolytische Anämie) のうち、新生児期に溶血発作を起こし、したがつて黄疸の原因となる可能性のある疾患は遺伝性球状赤血球症、遺

伝性橢円赤血球症、遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血の3者である。

Koch²²⁾ は新生児期に問題となりうる素質的溶血性貧血として以上のほか Drepanocytosis および Thalassemia major et minor をあげ Erlandson²³⁾ もまた、新生児および幼若乳児に見られる溶血性疾患のうちに Thalassemia や鎌状赤血球貧血をも分類している。

しかしながら Zuelzer¹⁰⁾ はその綜説の中で、Thalassemia や hemoglobinopathy が生後まもない時期に症状を現わした事実はないと述べ、この理由を新生児赤血球が比較的多量の胎児ヘモグロビンを含有することに帰した Watson の説を引用している。

Hereditary spherocytosis は、疾患自体としてはそれほど希なものではないが、新生児期に症状を現わす^{25, 26)} ことはきわめて少ない。また、Hereditary elliptocytosis²⁷⁾ や Hereditary nonspherocytic hemolytic anemia²⁸⁾ に至つてはさらに少数の症例が報告されているにすぎない。いずれにしても、これらの疾患が生後1~2週以内の早期に溶血発作を起こすと、新生児のグルクロン酸抱合不全のゆえに重い黄疸を伴う可能性がある。

B. 新生児溶血性疾患(Morbus hemolyticus neonatorum)

新生児溶血性疾患もしくは胎児赤芽球症は溶血亢進を伴う新生児黄疸の原因として最も重要な疾患ではあるが、紙面に制限があるので、ここには臨床とくに重要と考えられる1, 2の点を略述するに止めたい。

その第1は ABO 式血液型の不適合妊娠にもとづく新生児溶血性疾患の重要性である。Rh 式血液型の不適合妊娠、ことに抗D抗体にもとづく溶血性疾患はしばしば重篤な症状を現わし新生児死亡を起こす場合が多いために、早くから注目されてきた。そしてその診断は新生児の血球について直接 Coombs 試験を行なうことによつて比較的容易に確定しうる。これに反して抗Aあるいは抗B抗体にもとづく溶血性疾患は Coombs 試験がほとんど診断の役に立たないこと、Rh 不適合の場合に比較して症状が軽く、新生児死亡の原因となることが希であるという2つの理由によつて、その重要性が十分に認識されていない傾きがある。しかしながら本症は、たとえ新生児の死因としては重要でなくても、後傷害という面から見ると軽視することのできない疾患である。すなわち、筆者ら¹¹⁾ の調べたところによつても、新生児黄疸が長びいたという既往症を有する脳性麻痺患児の43%に ABO 式血液型の母子不適合を認め、これは本邦におけ

る期待頻度 26% をはるかに上まわる高頻度であつた。

ABO 溶血性疾患の診断基準に関する Hsia²⁹⁾, Gunson³⁰⁾らの所説を要約すると下記のごとくである。

- (1) 母子間に ABO 不適合があり、ことに母親が O 型であること。
- (2) 下記のうち 1 つ以上の症状を有すること。
 - (a) 早発黄疸 (生後 24 時間以内)
 - (b) 生後 24 時間以内の血清ビリルビン値が 10 mg/dl 以上であること。
 - (c) 母体の抗 A または抗 B 抗体が中和後も 256 倍以上であること。
 - (d) 新生児における直接 Coombs が陽性であること。
 - (e) 既往に 2 回以上胎児水腫または重症黄疸の子供を生んでいること。
- (3) ABO 不適合以外に、以上の臨床症状を説明するに足る原因、たとえば Rh 不適合、胎児感染、球状赤血球貧血などが除外されること。

本症の診断については Allen and Diamond³¹⁾ や白川³²⁾も自家の見解を述べているが、いずれも上記と大同小異であつて、不適合妊娠と早発黄疸と除外診断の 3 者が主要な診断のよりどころとなつている。

いずれにしても ABO 赤芽球症は、脳性小児麻痺の原因的因子としてかなり重要な役割を演じているように思われるから、この疾患については従来以上の関心を払う必要があるものと思われる。

C. G-6-PO₄ Dehydrogenase deficiency

Primaquine reactors (ブリマキン過敏症) あるいは Reduced glutathione instability (還元グルタチオン不安定症) などの名で呼ばれることもあるが、その本態は G-6-PO₄ Dehydrogenase の先天的欠損にあることが明らかにされているので頭書の病名を与えるのが正しい。

1952 年、Hockwald ら³³⁾は抗マラリア剤ブリマキンの投与が黒人の約 10% に Heinz 小体の形成を伴つた強い溶血性貧血を起こすことを発見し、Zinkham and Childs³⁴⁾はそらまめ中毒 (Favism) における溶血とナフタレンの誤嚥にもとづく溶血とが同一機転にもとづくものであることを実証し、いずれの場合にも赤血球内の還元グルタチオンが著明に減少する事実を見た。

Childs³⁵⁾ は本症の遺伝様式を伴性劣性遺伝と考え、Carson ら³⁶⁾は患者血液の試験管内実験によつて赤血球内のブドウ糖およびグルタチオンの代謝過程と本症との関係を明らかにした。すなわち赤血球内においてグルタ

チオンは式 (1)~(3) に示す過程で還元されるものであるが、患者血球では式 (2) に示す過程がブロックされていることが明らかとなつた。

他方 G-6-P. D. の欠乏のために赤血球内での解糖過程が障害され Heinz 小体の形成や溶血が起こるものと考えられる。要するに本症における溶血と還元グルタチオンの不安定性とは G-6-P. D. の欠乏に由来する 2 つの現われと考えられた。

さて、G-6-P. D. 欠乏症が新生児期に症状の現われる場合があるという点に気づかれたのは比較的最近のことに属する。

すなわち Vella³⁷⁾ は新生児黄疸を伴つた 4 例を報告し、Smith and Vella³⁸⁾ は G-6-P. D. 欠乏症が原因と考えられる核黄疸 14 例を、Panzion は同様な核黄疸 7 例を報告した。

Doxiadis³⁹⁾ もまた強い新生児黄疸を示した多数のギリシャ人について G-6-P. D. の活性をしらべ、それらの多くに本酵素活性の低値を認めた。

要するに G-6-P. D. deficiency の成人の症状としてはブリマキン、ナフタレンなどの薬物による drug induced hemolysis と Favism とがあり、新生児期には spontaneous hemolysis およびしばしば核黄疸を伴う強い黄疸とを現わす可能性がある。

D. 薬物による溶血性貧血 (Drug induced hemolytic anemia)

脾臓の無形成 (Splenic agenesis), 脾臓剥出手術の直後や敗血症の 1 病型と見做される Winkel 症候群⁴⁰⁾ の場合を除くと、新生児期をすぎた健康小児の赤血球に Heinz body の形成を見ることはない。しかしながら、新生児期だけは例外であつて、Willi ら⁴¹⁾によると新生児の 18% は赤血球の 20% 以上に Heinz 小体の形成を伴い、その大部分 (84%) は未熟児であつたという。したがつて少数の Heinz 小体赤血球の出現は、新生児ことに未熟新生児では、いわば生理的現象であるが、時

に、高度の Heinz 小体形成を伴う激しい溶血性貧血を見ることがある。

すなわち、Cathie⁴³⁾は在胎 35 週の早産児に見られた“Idiopathic Heinz Body Anemia”の 1 例を報告し、Gasser⁴²⁾は本症の 14 例を詳細に観察してこれに“Die idiopathische Frühgeburtenanämie mit spontaner Innenkörperbildung”なる名称を付し、1 新症候群として報告している。Gasser によると、本症の特徴は主として未熟児に罹患すること、高度のしかも長期間持続する黄疸、生後第 2～第 3 週における著明な貧血、脾腫の欠如などである。また、血液所見としては生後第 1 週の後半または第 2 週の初頭に Heinz body の形成を伴った多数の赤血球を認めること、末梢血の網状球の減少、骨髓の赤芽球の減少がある。

Gasser は最初⁴²⁾、本症を特発性と考えたが、その後の論文⁴⁴⁾において、本症と水溶性合成ビタミン K の 1 種である Menadiol sodium diphosphate の大量投与との間の関係を認め、Allison⁴⁵⁾もまた、本剤 30 mg を投与された未熟児に起こった高度の Heinz 小体形成を伴った溶血性貧血の症例を報告している。

したがって、この種の症例の大部分は、おそらく水溶性合成ビタミン K の大量投与にもとづくものと想像される。

この想定を裏づけるため筆者ら⁴⁶⁾も、未熟児の赤血球にビタミン K₄ を作用させると容易に Heinz 小体が形成されること、未熟児に対する K₄ 15 mg の投与は血清ビリルビン値を増加させることを確認した。さらに高津教授⁴⁷⁾はビタミン K の毒性に関する系統的研究の中で、成人血球に比して未熟新生児の血球が Heinz 小体を作りやすいこと、K₃ の方が K₄ よりも Heinz 小体を形成しやすいことを報告された。

これらの研究から明らかなように、新生児の赤血球は前述した G-6-P. D. 欠損症患者の血球と同様にビタミン K のような酸化剤の作用を受けて Heinz 小体の形成を伴った溶血を起こしやすい。しかしながら、実は、両者の類似は表面的なものにすぎない。

何となれば、G-6-P. D. を直接測定してみると⁴⁸⁾、本酵素の遺伝的欠損症では当然この値が低いが、健康新生児の赤血球では正常値もしくはかえって高値を示している。また両者ともにグルタチオン不安定性を認める点、すなわち、Acetylphenylhydrazin や Menadion とともに赤血球を incubate すると、還元グルタチオン (GSH) が急速に減少する点は共通しているが、これにブドウ糖

を加えておくと G-6-P. D. 欠損症では GSH が減少するの、健康新生児では GSH の減少が見られない。したがって、新生児赤血球の GSH instability、ひいては酸化剤に対する脆弱性は、G-6-P. D. の欠乏によるものではなく、むしろ生後の低血糖症および赤血球内における解糖過程の亢進によるものと思われる。

いずれにしても、G-6-P. D. 欠損症の遺伝的負荷を認めない新生児の中にも、Heinz 小体の形成を伴った溶血性貧血と高度の黄疸とを示す例のあることには注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Brown, A. K.: A. M. A. J. Dis. Child., **94** : 510, 1957.
- 2) Vest, M.: Arch. Dis. Childh., **33** : 473, 1958.
- 3) Brown, A. K. and Zuelzer, W. W.: A. M. A. J. Dis. Child., **93** : 263, 1957.
- 4) Miller, C. A. and Reed, H. R.: Pediatrics, **21** : 362, 1958.
- 5) 馬場: 小児科臨床, **13** : 1171, 1960.
- 6) Rudolph, A. J. et al.: A. M. A. J. Dis. Child., **98** : 496, 1959.
- 7) Åkerrén, Y.: Arch. Dis. Childh., **30** : 254, 1955.
- 8) Christensen, J. F.: Acta paediat., **43** : 367, 1956.
- 9) Westphal, M. C. et al.: A. M. A. J. Dis. Child., **98** : 658, 1959.
- 10) Zuelzer, W. W. and Brown, A. K.: Am. J. Dis. Child., **101** : 87, 1961.
- 11) 馬場: 日本の医学の 1959 年, **IV** : 208, 1959.
- 12) 馬場ほか: 小児科診療, **22** : 922, 1959.
- 13) 藤井とし: 小児科臨床, **13** : 1177, 1960.
- 14) 藤井とし: 小児科臨床, **15** : 383, 1962.
- 15) Crigler, J. F. Jr. and Najjar, V. A.: Pediatrics, **10** : 169, 1952.
- 16) Rosenthal, I. M. et al.: Pediatrics, **18** : 378, 1956.
- 17) Childs, B. and Najjar, V. A.: Pediatrics, **18** : 369, 1956.
- 18) Rai, K. R. et al.: A. M. A. J. Dis. Child., **98** : 628, 1959.
- 19) Whittington, G. L.: Pediatrics, **25** (3), 1960.
- 20) Lucey, J. F. et al.: Am. J. Dis. Child., **100** : 787, 1960.
- 21) Hsia, D. Y.: Inborn Errors of Metabolism, Chicago, Year Book Publishers, 1959.
- 22) Koch von F.: Mschr. Kinderheilk., **104** : 11, 1956.
- 23) Erlandson, M. E.: J. Ped., **54** : 566, 1959.
- 24) Watson, J. et al.: Am. J. Med. Sci., **215** : 419, 1948.
- 25) Bain, G. O. et al.: J. Ped., **51** : 549, 1957.
- 26) Macaulay, D.: Arch. Dis. Childh., **26** : 241, 1951.
- 27) Josephs, H. W. et al.: Pediatrics, **16** : 741, 1955.
- 28) Bruton, O. C. et al.: Pediatrics, **13** : 41, 1954.

- 29) Hsia, D. Y. et al. : *Pediatrics*, **13** : 503, 1954.
 30) Gunson, H. H. : *A. M. A. J. Dis. Child.*, **94** (2), : 1954. 31) Allen, F. H. and Diamond, L. K. : *Erythroblastosis foetalis*, Little Brown Co., 2nd ed. 1958. 32) 白川 : 日本の医学の 1959 年, **IV** : 222, 1959. 33) Hockwald, R. S. et al. : *J. A. M. A.*, **149** : 1568, 1952. 34) Zinkham, W. H. et al. : *Bull. Johns Hopkins Hospital*, **102** : 169, 1958. (21) より引用.) 35) Childs, B. et al. : *Bull. Johns Hopkins Hospital*, **102** : 21, 1958. (21) より引用.) 36) Carson, P. E. et al. : *Science*, **124** : 484, 1956. 37) Vella, F. : *Med. J. Aust.*, **2** : 196, 1959. 38) Smith, G. and Vella, F. : *Lancet*, **1** : 1133, 1960. 39) Doxiadis, S. A. et al. : *Lancet*, **1** : 297, 1961. 40) 多田克己 : 乳児学雑誌, **3** (1) : 183, 1928. 41) Willi, H. : cited by Gasser (文献 42). 42) Gasser, C. : *Helvet. paediat. acta*, **8** : 491, 1953. 43) Cathie I. A. B. : *Year Book of Ped.*, 1953~54, pp. 292. 44) Gasser, C. et al. : *J. Pediat.*, **54** : 673, 1959. 45) Allison, A. C. : *Lancet*, **1** : 669, 1955. 46) 馬場ほか : 小児科診療, **21** : 119, 1958. 47) 高津忠夫 : 新生児研究, 医学書院, 印刷中. 48) Zinkham, H. H. : *Pediatrics*, **23** : 18, 1959.

*

* *