



## 淺談新生兒黃疸

陳勃仲<sup>1</sup> 陳睿俊<sup>2</sup> 柯朝元<sup>3</sup>

### 前言

黃疸是新生兒最常見的問題，它的表現是皮膚或鞏膜因為非結合性膽紅素（unconjugated bilirubin）的沉積，而變黃的情形。新生兒黃疸可以分為生理性與病理性黃疸。生理性黃疸是輕微的非結合性膽紅素血症（unconjugated bilirubinemia），幾乎所有的新生兒都會發生，而且只是一個短暫的現象，大約發生在出生後的48-120小時。過高的非結合性高膽紅素血症（unconjugated hyperbilirubinemia）是屬於病理性黃疸，發生的原因有很多，常見的原因是膽紅素製造增加，如包括溶血性疾病、先天的紅血球細胞膜缺損等疾病都會造成；其次是膽紅素排出減少，如Crigler-Najjar syndrome 第I型與第II型、Gilbert syndrome、先天的甲狀腺機能低下等疾病都會造成。腸肝循環（enterohepatic circulation）的增加也是成因之一，哺餵母乳不夠造成的黃疸（Breastfeeding failure jaundice）、或是因

為腸阻塞造成的黃疸都是屬於此類。病理性黃疸主要的定義為黃疸在出生後24小時內出現、總血中膽紅素濃度（total serum bilirubin, TSB）大於 Bhutani nomogram的95百分位（圖一）、直接膽紅素濃度（direct-reacting serum bilirubin concentration）大於1.5 ~ 2.0 mg/dL、TSB上升的速度每小時大於0.2 mg/dL、或出生後兩個星期仍有黃疸。

因為非結合性膽紅素具有神經毒性，甚至會造成終身的神經後遺症，所以當新生兒出現黃疸時，常常需要進一步的評估與治療。

### 流行病學

幾乎所有的新生兒，其TSB都大於成人的上限值（>1mg/dL），而且大部分的新生兒臨床上都有黃疸的表現。

病理性高膽紅素血症的判斷，可以參考Bhutani nomogram，這是新生兒出生後時間與TSB值互相對應的圖表（age-in-hours-specific），其中的三條曲線由上而下分別代表95，75與40百分位（percentile）；如果TSB值大於95百分位，則可以視為病理性黃疸（圖一）。

因為每個地方的種族、溶血情

1 國軍桃園總醫院 家庭醫學科 住院醫師

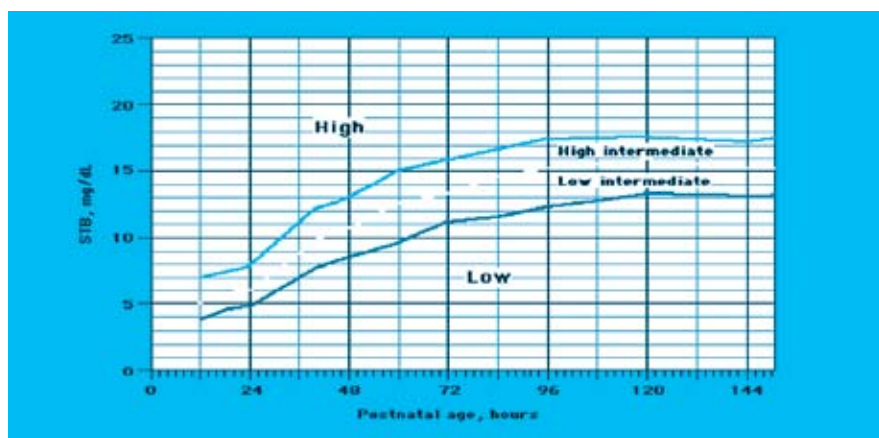
2 國軍桃園總醫院 家庭醫學科 主治醫師

3 國軍桃園總醫院 家庭醫學科 主治醫師

關鍵字：neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy



圖一 Bhutani nomogram 新生兒出生後時間與TSB值互相對應的關係 (age-in-hours-specific)



圖中的三條曲線由上而下分別代表95，75與40百分位；如果新生兒的TSB值大於95百分位，屬於高危險群；如果小於40百分位，屬於低危險群。

來源：Bhutani, VK: Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999; 103:6.

形、哺餵母乳的狀況不同，所以高膽紅素血症的發生率在不同的地區有很大的差異。有研究指出，出生後30個小時，TSB > 95百分位的比率約為5%~40%，而台灣新生兒在出生後第3天，高膽紅素血症的發生率為9.5%。

## 危險因子

新生兒發生嚴重高膽紅素血症的危險因子包括出生後24小時內發生黃疸、新生兒與母親血型不合、懷孕週數小於38週、溶血性疾病等，低危險因子包括懷孕週數大於41週、純粹給予配方奶…等（表一）。

## 檢驗

用目視皮膚顏色的方法可以偵測黃

疸的存在，但並不可靠，因為這樣不能測出膽紅素的高低，也不知道嬰兒的膽紅素是否正在快速升高。目視的方法應該在適當的燈光下執行，並用手指頭按壓皮膚，使局部的皮膚循環減少，便於黃疸的判斷。黃疸會由頭部開始向下延伸（cephalocaudal direction）。臉頰與鞏膜如果顯現黃疸，則TSB約在4~8mg/dL之間；當黃疸延伸到整個身體，包括了手掌與腳掌，則TSB約大於15mg/dL。

當新生兒有黃疸時，應該要測量TSB與直接膽紅素濃度。如果直接膽紅素大於1.0mg/dL（當TSB < 5mg/dL時），或是 > 20%的TSB（當TSB > 5mg/dL時），則膽汁鬱積所造成的黃疸要列入考慮。新生兒TSB值如果高於Bhutani nomogram的95百分位（圖一），臨床上發展成明顯高



表一 新生兒發生嚴重高膽紅素血症的危險因子與低危險因子

危險因子		低危險因子
出生後24小時內發生黃疸	懷孕週數<38週	懷孕週數≥41週
血型不合	純粹哺餵母乳	純粹給予配方奶
糖尿病母親生下的巨嬰	東亞人	黑人
溶血性疾病（如蠶豆症）	出院前有黃疸	出生後72小時才出院
近親曾接受過照光治療者	男嬰	
腦血腫（Cephalohematoma）或明顯的挫傷	母親的年紀≥25歲	
紅血球增多症（polycythemia）	體重減輕>出生體重的12%者	

來源: Maisels MJ: Length of stay, jaundice, and hospital readmission. Pediatrics 1998; 101:995-8.

膽紅素血症的機率就會增加，並且需要進一步的治療。

經由皮膚測膽紅素（transcutaneous bilirubin, TcB）可以用來評估TSB並且避免採血。許多研究發現，TcB與TSB之間有密切的關聯性（ $TSB \approx TcB + 3 \text{ mg/dL}$ ）。因為TcB的測量是為了評估TSB的高低，所以TcB在很多情況下可以取代TSB，尤其是當TSB小於15mg/dL時。

當出現下列的情形時，則需要做一些額外的檢查：有病容樣、血中的膽紅素濃度非常高（ $TSB \geq 95$ 百分位）、新生兒黃疸在出生後兩星期仍持續、新生兒的家族史（例如可能患有溶血性疾病）或懷孕過程可能導致黃疸、以及臨床上看起來不像是單純的生理性高膽紅素血症。

這些檢查包括母親與新生兒的血型與Rh、direct Coombs test、全血球計數與抹片、網狀血球、蠶豆症篩檢、直接膽色素濃度、血漿中的白蛋白濃度、肝功能（包括AST, ALT, alkaline phosphatase與

$\gamma$  GT）、血液氣體分析、甲狀腺功能、病毒或寄生蟲感染的檢驗、與end-tidal carbon monoxide（當身體代謝heme時，會同時產生相同分子量的膽紅素與CO，所以測量CO的同時就可以預估膽紅素的高低）。

## 併發症

### 膽紅素毒性（Bilirubin toxicity）

由血紅素或其他血紅蛋白（hemoproteins）而來的原血紅素（Heme），會在脾臟與骨髓中轉換成膽綠（biliverdin）與膽紅素。膽紅素是拒水性的（hydrophobic），要將它轉變成可溶於水的結合物，才可經由身體排出，因此大部份的膽紅素在血漿中與白蛋白結合，成為結合性膽紅素，並經肝臟代謝後由膽汁或尿液排出。而沒有與白蛋白結合的膽紅素稱為非結合性膽紅素，也就是所謂自由膽紅素（free bilirubin），它



會通過未成熟的血腦屏障，造成神經元與神經膠質的壞死，可能是急性的（例如急性膽紅素腦病 acute bilirubin encephalopathy）或永久的後遺症（例如核黃疸 kernicterus）。TSB如果大於25-30 mg/dL，會有膽紅素毒性的可能，這是因為TSB太高的話，會超過白蛋白可以結合膽紅素的容量，使得自由膽紅素升高，而造成神經毒性。有些藥物（像是 sulfisoxazole, moxalactam, and ceftriaxone）會與白蛋白結合，使原先與白蛋白結合的膽紅素被取代出來，成為自由膽紅素，而增加膽紅素毒性的危險性；另外，酸血症（acidosis）會增加膽紅素移動進入組織的速度，而加速急性膽紅素腦病的發生。

新生兒如果有下列的因素，會增加膽紅素毒性的發生率，包括35到37週的新生兒、患有溶血性疾病、在48小時內就出院者。

#### 膽紅素腦病的臨床表徵：

急性膽紅素腦病臨床上可以分為三期：

第一期：發生在出生後前幾天，會有疲累，肌張力過低(hypotonia)，吸吮力變差，合併輕微的高頻率哭聲。

第二期：在第一個禮拜的末期發生。新生兒變得激躁不安，合併高頻率哭聲，與高肌張力(hypertonia)，呈現後斜頸、角弓反張 (retrocollis and opisthotonus) 與發燒。

第三期：通常在第一個禮拜後發生，包括了高肌張力合併明顯的後斜

頸、角弓反張，意識不清，昏迷或是顫抖的哭泣。

核黃疸在出生後的第一年發生。主要有三個特徵，分別為不自主運動 (chorea, ballismus, tremor)、注視異常（尤其是向上注視受限）、與聽覺異常。

## 治療

### 照光治療 (Phototherapy)

照光治療是新生兒非結合性高膽紅素血症的主要治療方法。它主要是藉由光氧化作用 (photooxidation)、型態同質異構作用 (configurational isomerization)、與結構同質異構作用 (structural isomerization) 將膽紅素轉化為可溶於水的同質異構物，而經由膽汁與尿液排出。照光治療除了可以降低TSB外，因為它將膽紅素轉化為水溶性，所以減低了膽紅素所引發的神經毒性。

新生兒依照照光治療參考圖分為三個族群，分別為較低危險群、中等危險群、較高危險群，以三條曲線表現，曲線代表出生後時間與TSB的對應關係。當新生兒TSB值大於曲線對應值時，就應該實施密集的照光治療。密集的照光治療指的是使用波長約430 - 490 nm藍綠光，至少30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  per nm，並且儘可能的照射到新生兒的所有皮膚表面（圖二）。

### 換血治療 (exchange transfusion)

如果積極的照光治療無法治療嚴重的高膽紅素血症，就要使用換血治療。當TSB $\geq$ 25 mg/dL、或有膽紅素神經毒性的早期症狀時，就要立即實施換血



治療。

如果沒有出現膽紅素神經毒性，則可以參考換血治療參考圖，圖中將新生兒分為三個族群，分別為較低危險群、中等危險群、較高危險群，分別有出生後時間與TSB的對應曲線。如果新生兒TSB值大於等於對應曲線值5mg/dL時，則建議立即實施換血治療（圖三）。

### 藥物治療

藥物治療包括了靜脈注射免疫球蛋白（Intravenous immunoglobulin, IVIG）、phenobarbital、與metalloporphyrins，這些藥物可以抑制溶血，增加膽紅素的結合與排出，或是抑制膽紅素的形成。然而，目前臨床上用來治療溶血性疾病導

致之非結合性高膽紅素血症的只有IVIG。

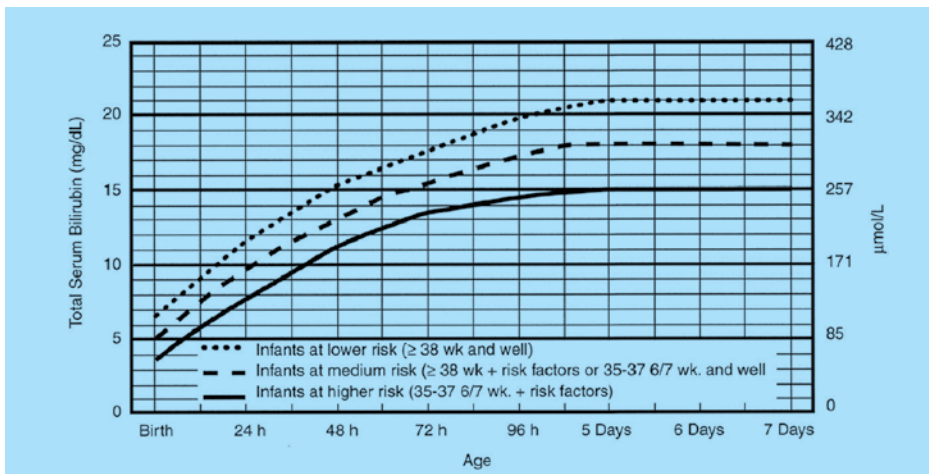
IVIG機轉不清楚，一般認為它可以藉由阻斷紅血球上的抗體受體來抑制溶血，減少換血治療的需要。當溶血性疾病所造成的黃疸，接受密集的照光治療無效，或是新生兒TSB值大於換血治療對應曲線值2-3mg/dL以內時（圖三），建議使用IVIG來治療。

### 預防嚴重的高膽紅素血症

#### 出院前篩檢

如果新生兒有可能發生嚴重的高膽紅素血症，在出院前應該做個評估，尤其是72小時內出院者更應該做。美國小

圖二 照光治療的指導方針



圖中三條曲線由上而下分別為較低危險群（週數大於等於38週）、中等危險群（週數大於等於38週合併危險因子，或是週數介於35~37 6/7週）、較高危險群（週數介於35~37 6/7週合併危險因子）；危險因子指的是溶血性疾病、蠶豆症、窒息、明顯的昏睡、體溫不穩定、敗血症、酸血症、或是血中白蛋白小於3g/dL；橫軸為出生後的時間，縱軸為TSB，當新生兒TSB值大於曲線對應值時，就應該實施密集的照光治療

來源：American Academy of Pediatrics: Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. PEDIATRICS 2004; 114: 297-316.



兒科醫學會建議以兩個方向來評估危險性，包括了：評估臨床的危險因子與／或在出院前評估TSB或TcB。

當存在越多的危險因子，則發生嚴重高膽紅素血症之危險性越高。出院前篩檢嬰兒的TSB，有利於判斷哪些嬰兒具有發展出嚴重高膽紅素血症之危險性。至於TcB的測量可以不用採血，並且降低費用。另外的替代方法，就是在出院前及出院後的一到兩天，評估黃疸的情形；如果有黃疸的情形，則需進一步測量血中的TSB。

### 追蹤

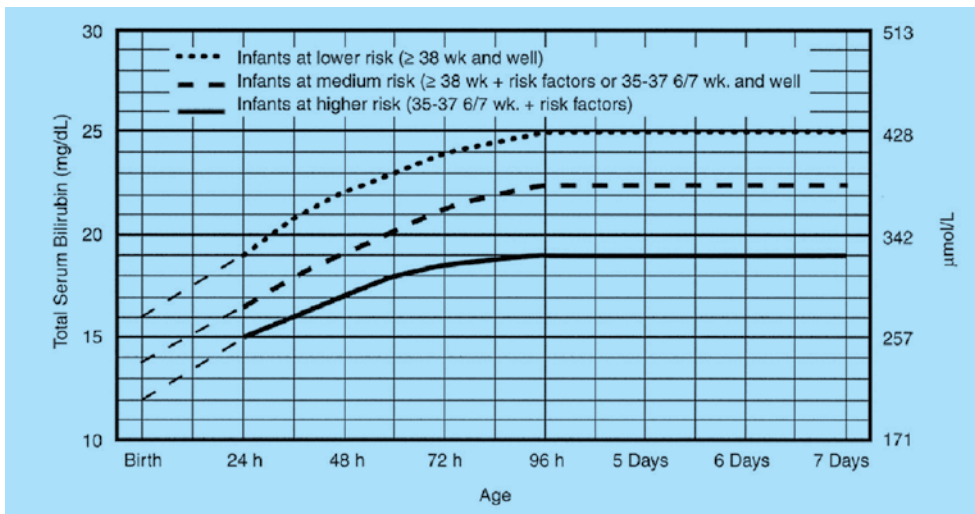
新生兒在出院後的前幾天，應該要

回院追蹤，檢查的項目包括了體重變化、進食狀況、大小便情形、是否有黃疸等。至於多久要回院追蹤呢？第一次回診的時間隨著何時出院有所不同（表二），例如新生兒在出生後24小時內出院，則回診的時間為出生後72小時。

### 哺餵母乳的新生兒

哺餵母乳的嬰兒其TSB值比一般喝配方奶的嬰兒來得高，真正的原因還不是很清楚，可能是由於母乳中的某些成分促進了膽紅素的腸肝循環（enterohepatic circulation），而某些成份抑制了膽紅素的結合作用所造成；此外，在分泌乳汁未完全前，母乳的攝取可能不充分，而使得嬰

圖三 換血治療的指導方針



圖中由上而下的三條曲線分別代表較低危險群（週數大於等於38週）、中等危險群（週數大於等於38週合併危險因子，或是週數介於35~37 6/7週）、較高危險群（週數介於35~37 6/7週合併危險因子）；危險因子指的是溶血性疾病，蠶豆症，窒息，明顯的昏睡，體溫不穩定，敗血症，酸血症；當新生兒TSB值大於等於對應曲線值5mg/dL時，則建議立即實施換血治療。

來源：American Academy of Pediatrics: Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. PEDIATRICS 2004; 114: 297-316.



兒有脫水或體重減輕的情形。在出院前，有關於黃疸與哺餵母乳的問題應該予以適當的衛教。要強調經常餵食的必要性（在出生後前幾天，一天至少餵8到12次）。當母親分泌乳汁未完全前，可給予有黃疸的新生兒短時間的配方奶（不是水），對於黃疸的改善是有幫助的。

## 結語

對於新生兒黃疸，能夠正確的診斷，給予適當的治療，預防併發症的發生，是每位基層醫師都應具備的能力。需要積極治療的新生兒，協助其轉診接受進一步治療；如果是單純的生理

性黃疸，給予家屬正確的衛教，並且定期追蹤即可，這樣不僅可以落實轉診制度，更可以避免醫療資源的浪費。

## 參考資料

1. Dennery, PA, Seidman, DS, Stevenson, DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581-90.
2. Bhutani, VK, Johnson, L, Sivieri, EM: Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14.
3. Stevenson, DK, Fanaroff, AA, Maisels, MJ, Young, BW: Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31-9.
4. American Academy of Pediatrics: Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
5. Atkinson LR, Escobar GJ, Takyama JI, Newman TB: Phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: do clinicians adhere to the guideline? *Pediatrics* 2003; 111:555-61.

表二 新生兒回院追蹤時間表

出院時間	回院追蹤時間
出生後24小時內	72 小時
出生後24~47.9小時	96 小時
出生後48~72時	120 小時

來源: American Academy of Pediatrics: Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *PEDIATRICS* 2004; 114: 297-316.