

# 核黄疸の予防に関する研究

## 総 括 報 告 書

大 西 鐘 壽

脳性麻痺の三大原因の一つに数えられていた核黄疸は、光療法が導入されて以来、著明に減少していると推定されてきたが、全国的なレベルでの実態は不明であった。前研究班（高ビリルビン血症に関する研究、分担研究者：大西 鐘壽）の過去3年間の研究により、①同一標準血清の測定値の施設間のバラツキが極めて大きいこと、②Rh(D)以外の血液型不適合に起因する成熟児の核黄疸の発生、③極小未熟児の核黄疸の多数例の発生、④光療法、交換輸血の適応基準の検討等の問題点が明確となった。本研究班はこれら諸問題についての解明ならびに核黄疸に関する基礎的、臨床的研究、核黄疸の予防の主役である光療法の光源の光量の基準化の方法及び理想的な光源について検討し、予防対策を立てることを目的とする。

### 研 究 結 果

#### 1) 核黄疸に関する臨床的研究

橋本は昭和48~60年の成熟新生児8159例中3159例が高ビリルビン血症と診断され、そのうち最高総ビリルビン値(TB値)が $25\text{mg}/\text{dl}$ 以上を呈した核黄疸例13例を含む297例について、交換輸血の適応基準値を後方視的に検討した。最近の3年間ではTB値 $25\text{mg}/\text{dl}$ 以上でも約50%が交換輸血を施行されたにすぎないが、核黄疸確定診断例は1例も経験されなかった。核黄疸を認めなかった交換輸血非施行群の分析より、核黄疸の臨界値は、4生日、TB値 $27\text{mg}/\text{dl}$ と推定された。即ち4生日以前に $27\text{mg}/\text{dl}$ 以上の場合は交換輸血の絶対的適応と考えられる。しかし総ビリルビン濃度は仮に測定法が同一でも各施設でかなり差があるので、各施設ごとの検討が必要である。

#### 2) ビリルビン性脳障害の成立機構とその予防に関する神経化学的研究(Gunn ratにおける小脳発育障害)

柏俣らはGunn rat でみられるビリルビン性小脳障害と肝のみでなく脳にも存在する解毒酵素である glutathione S-transferase (GST) の中枢神経系での役割との関連をホモ接合体ラット(jj)と正常に発育するヘテロ接合体ラット(j+)を用いて検討した。1-chloro-2,4-dinitrobenzene を基質として測定したGST活性は、肝に比べて小脳、大脳では1/2から1/4の値であった。肝、大脳においては両者間に活性の差は認められなかったが、小脳ではjjの活性がj(+)の2倍であった。さらに小脳でのGST活性を3種類の基質で比較したが、jjはいずれの基質に対してもj(+)より1.5から2倍高値を示した。ミハエリス定数には両者間に違いはなかった。これらの結果よりjj小脳では総てのアイソザイムが一樣に増加したと考えられた。低形成小脳におけるこの現象は小脳組織のビリルビン毒性に対する防御作用が示唆されたかもしれない。

#### 3) 核黄疸に関する基礎的研究

長瀬らは無アルブミン-高ビリルビンラットの治療について検討した。このラットは無治療では

長瀬すみらは無アルブミン-高ビリルビンラットの治療について検討した。このラットは無治療では生後3週までに全例死亡するが、アルブミンの投与で僅かの延命効果が認められた。次に正常ラットの血清を用いて投与量と投与間隔の治療効果に及ぼす影響を検討したがこれのみでは救命できなかった。光療法のみでも同様であったが、これに正常ラットの血清投与を生後4週まで併用することにより約30%が以後無治療で生存し得た。ラットの脳血液関門は4週令前後に完成すると考えられ、現在、脳の毛細血管の内皮細胞の培養を用いたin vitroの検討を行なっている。また重水素及びローダミンBでラベルしたリポ蛋白を用いて、リポ蛋白結合ビリルビンの脳内移行に関して検討中である。

#### 4) 核黄疸の発生機序に関する研究

中村は血清TB値及び血清unbound bilirubin (UB) 値による新生児黄疸に対する治療基準を設定し、1984年1月～1986年8月までの2年8カ月間に光療法あるいは交換輸血が施行された306例の臨床成績をもとに、この適応基準の妥当性について検討した。この間、核黄疸症例は、剖検例、生存例ともなかった。光療法の開始がUB値のみで決定された例は、出生体重1500g未満群では20%であったが、1500g以上群では46～48%と比率が高く、この群における基準値の再検討が必要である。19例に交換輸血が施行され、2500g以上群では全例ABO不適合による早発黄疸例であった。2500g未満では哺乳不良、頭蓋内出血、仮死、呼吸障害等のリスクファクターを一つ以上有しており、交換輸血の適応はTB値よりUB値の上昇で決定されていた。従ってこの適応基準はover treatmentの可能性はあるが、under treatmentではないと考えられた。

#### 5) green lightを用いた光療法による核黄疸予防に関する臨床的研究

西村らは新生児高ビリルビン血症に対するgreen lightとblue white lightの臨床効果を各々91例、96例について、出生体重群別に1500g未満、1500g～2500g未満、2500g以上の3群に分け、24時間連続照射後の総ビリルビン値の低下及び低下率を比較検討した。その結果、各体重群ともgreen lightはblue white lightに比べ同等またはそれ以上の臨床効果を示した。一方副作用については(EZ)-cyclobilirubinの血中での蓄積が本態であるbronze baby syndromeの発症に注意する必要があるが、十分なhydratonを行なうことにより一例の発症も認めなかった。従ってblue white lightのDNAの断裂作用という潜在的有害性を回避できることから、green lightはより安全な光源となると考えられた。

#### 6) ヒト血清アルブミン、ビリルビン相互作用の物理化学的研究

曾我美らはヒト血清アルブミン(HSA)はメルカプトアルブミン(HMA)とノンメルカプトアルブミン(HNA)の混合物から成るため、HMAとHNAを分離精製した後、ビリルビンとの結合状態について円二色分散測定などを用いて研究する目的で、今回は市販HSA中のHMA、HNA組成をHPLCで検討した。HMA/(HMA+HNA)の比率は正常男子は $0.75 \pm 0.25$ で、市販のHSAでは $0.40 \sim 0.65$ であった。しかし現在、無処理のHSAは入手できないため、正常人血清よりHSAを分離する必要がある。この方法の分析時間は約90分を必要とするため、分析法を改良し短時間でHSAをHMAと2種類のHNAに分離分析することができ、以前の方法と殆ど同じ結果が得られた。また2種類のHNAのうち最後に溶出されるHNAは、今までに報告はないが、ウシ血清アルブミンでみられる酸素と反応した酸化型の可能性が示された。

#### 7) 稀な血液型不適合による核黄疸発症について

竹峰らは前研究班の調査により成熟児の核黄疸症例に、従来稀な血液型不適合とされた疾患の占める頻度が高いことが明らかにされた。そこで1980年～1986年までの7年間に文献、学会に報告された

症例の実態を調査した。A B O不適合とRh(D)以外の症例は94例の報告があり、Rh 亜型が71例、その他の血液型不適合が23例で、これらの多くは交換輸血を必要とした。これら症例の予後は死亡(胎児水腫)4例、核黄疸5例で、全体の1割が予後不良であった。この9症例中7例がRh 亜型による不適合であった。早期対策としての母体の不規則抗体の検査が極めて重要である。しかし抗体検査が行なわれたのは僅か21例であったが、胎児水腫で死亡した2例を認めるものの、核黄疸例はなかった。逆に検査未施行例に死亡2例、核黄疸4例と予後不良例が多くみられた。また稀な血液型不適合ゆえに確定診断までに時間を要し、さらに交換輸血適合血の入手までに長時間要している症例が多かった。

#### 8) 光線療法の効率に関する臨床的研究

山内は新生児高ビリルビン血症に対する、より安全で有効な光照射法を検討するために、今回はブルーホワイトを光源とした光療法の効率にどのような因子が関与しているかを分析した。光療法24時間後のTB値の減少率と光エネルギーの強さの間に有意な正の相関が認められたが、同程度の光エネルギーでも効率には差異変動がみられ、他の因子の関与が示唆された。そこで、単位エネルギー当りのTBの減少率と、関与因子と考えられる摂取総カロリー、水分摂取量、経口的哺乳量及び光療法開始前のTB値との関係を分析した結果、光エネルギーの強さに加え、児の摂取する総カロリー総水分摂取量ならびに経口的哺乳量が、光療法の効率に関して臨床上極めて重要であることが明らかとなった。

#### 9) ビリルビンの立体ないし構造異性化反応における光エネルギー量ないし波長依存性に関する研究

大西らは新生児黄疸の光療法におけるビリルビン代謝の主な経路は、立体異性化により生じた(ZE)-bilirubinの形で主として胆汁中への排泄、及び立体兼構造異性化により生じた(EZ)-and (EE)-cyclobilirubinの胆汁、尿中への排泄から成り、この2つの経路は光源特性に依存している。今回はblue whiteを光源として用い、光エネルギー量を変化させた時のin vitroにおける光異性化への影響について検討した。立体異性体である(ZE)-bilirubinの(ZZ)-bilirubinに対する割合、即ち立体異性化に必要な最小光エネルギー量は、 $4 \mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$ であり、立体異性化と光エネルギー量の間に関係は認められなかった。一方立体兼構造異性体であるcyclobilirubinの生成量は光エネルギー量と光源特性に依存することが立証された。

1987年1月14日(水)愛知厚生年金会館にて公開の形で開催した。プログラムは下記の如くで小児科医を始め内科医、産科医、基礎医学者、等黄疸に造詣の深い研究者により活発な討論が交わされ盛会裡に終了した。

61年度厚生省心身障害研究  
「新生児における諸問題の総合的研究」

分担研究者名 大西 鐘壽  
分担研究課題 核黄疸の予防に関する研究

午前の部 9:30~11:30 (講演時間7分, 討論時間8分)

開会の辞

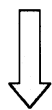
- ① green light を用いた光療法による核黄疸予防に関する臨床的研究  
西村 豊 (豊橋市民病院)
- ② 稀な血液型不適合による核黄疸発症について  
竹峰 久雄 (兵庫県立こども病院)
- ③ 核黄疸の発症機序に関する研究  
中村 肇 (神戸大学)
- ④ 光線療法の効率に関する臨床的研究  
山内 芳忠 (国立岡山病院)
- ⑤ 核黄疸に関する臨床的研究  
橋本 武夫 (聖マリア病院)
- ⑥ 「特別発言」新生児黄疸の今昔物語(30分)  
山内 逸郎 (国立岡山病院)

午後の部 12:20~16:00 (講演時間30分, 討論時間20分)

- ⑦ ビリルビンの化学的性質と光化学反応  
大西 鐘壽 (香川医大)
- ⑧ ヒト血清アルブミンとビリルビンとの相互作用に関する物理化学的研究  
曾我美 勝 (岐阜大学・生理学)
- ⑨ ビリルビン性脳障害の成立機構とその予防に関する神経化学的研究  
柏俣 重夫 (愛知県コロニー発達障害研究所・生化学)
- ⑩ 核黄疸に関する基礎的研究  
長瀬 すみ (佐々木研究所・生化学)

総合討論 (20分)

閉会の辞



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



脳性麻痺の三大原因の一つに数えられていた核黄疸は、光療法が導入されて以来、著明に減少していると推定されてきたが、全国的なレベルでの実態は不明であった。前研究班(高ビリルビン血症に関する研究, 分担研究者: 大西 鐘壽)の過去 3 年間の研究により、同一標準血清の測定値の施設間のバラツキが極めて大きいこと、Rh(D)以外の血液型不適合に起因する成熟児の核黄疸の発生、極小未熟児の核黄疸の多数例の発生、光療法、交換輸血の適応基準の検討等の問題点が明確となった。本研究班はこれら諸問題についての解明ならびに核黄疸に関する基礎的、臨床的研究、核黄疸の予防の主役である光療法の光源の光量の基準化の方法及び理想的な光源について検討し、予防対策を立てることを目的とする。