

「一カ月健診における遷延性黄疸の管理法の研究」 — 母乳黄疸の成因と生物学的意義 —

分担研究：母乳内物質の人体への影響に関する研究

香川医科大学

研究協力者 伊 藤 進

要約：非侵襲的方法で研究を進めることを主眼において以下の検討を行い興味ある成果を得た。一カ月健診における可視的黄疸の域値をミノルタ黄疸計で検討し、測定値16以上が明らかな可視的黄疸を示した。また、尿浸透濾紙を用いたミノルタ黄疸計での測定では、閉塞性黄疸児の尿では8以上を示し、非閉塞性黄疸児は8未満であった。この方法で尿中ビリルビンの測定が可能で、閉塞性黄疸が容易に鑑別できた。

母乳黄疸と考えられる遷延性黄疸児において可視的黄疸の程度と尿中のビリルビン酸化物質の排泄をStokvis (pentdyopent) 反応で検討し、その可視的黄疸の程度が強くなるほどその反応が強くなった。その結果より、この遷延性黄疸児においてもビリルビンが生体で生成された毒性のある活性酸素の処理の一部を担っていることが考えられた。

見出し語：ミノルタ黄疸計、閉塞性黄疸、母乳黄疸、尿ビリルビン、抗酸化作用

研究目的：一カ月健診の遷延性黄疸児の管理のためには、閉塞性黄疸の否定と母乳黄疸の場合にはそれが母親の不安材料にならず母乳育児を安心して継続してもらう指導が大切である。

前者に対しては、客観的な方法で遷延性黄疸を見出す方法とその遷延性黄疸児より閉塞性黄疸を鑑別する簡単で非侵襲的方法を確立することを目的とした。そのため、新生児黄疸の管理で一般臨床で使用されているミノルタ黄疸計¹⁾を用いて可視的黄疸の域値を検討した。閉塞性黄疸の診断には、前年度の基礎的研究をもとに尿浸透濾紙の反射型吸収スペクトル測定により尿中ビリルビンの測定可能なことを証明した²⁾ので簡単な測定法をミノルタ黄疸計を用いて検討した。

後者に関しては、高間接ビリルビン血症を示す遷延性黄疸児において尿中へのビリルビンの酸化物質の排泄を検討し、ビリルビンの抗酸化作用の経路の意義を検討した。それによりこの時期においてもビリルビンの生理作用のあることを見出し、遷延性黄疸特に母乳黄疸の生物学的意義を見出すことを目的とした。

研究方法：

1. 一カ月健診における可視的黄疸

一カ月健診で来院した児67例に対して、視診により著者が黄疸の有無を判定した。それらを黄疸のはっきりしている群を黄疸群、不明瞭であるがごく軽度に黄疸のある群を疑黄疸群、黄疸の無い群を無黄疸群に分けた。判定後、それらの児に対してミノルタ黄疸計 (JM102) で前額部と前胸部の測定を行った。そして、各群におけるミノルタ黄疸計の測定値の平均、標準偏差および範囲を求め比較検討した。

2. 遷延性黄疸における閉塞性黄疸

前と同じ対象者を用いた。その全例より採尿し、閉塞性黄疸群として、胆道閉鎖症3例、乳児肝炎1例、確定診断不明1例の合計5例より得られた10検体の尿を用いた。それらの尿を用いてテストテープ (エームス) で尿中ビリルビンを測定した。また、より簡便な測定法を開発するためミノルタ黄疸計を用いて検討した。

採血用濾紙 (東洋濾紙, デスク型) をアルミホイル上に置き、一カ月健診した児と閉塞性黄疸群の児の尿を濾紙中の円が一杯になるまで浸透させミノルタ黄疸計で測定した。その測定値の平均、標準偏差および範囲を求め比較検討した。

3. 可視的黄疸の程度と尿中のビリルビンの酸化物質 (母乳黄疸での検討)

一カ月健診児での前と同じ対象者より、黄疸群、疑黄疸群および無黄疸群をそれぞれ10例づつを無作為に選び尿中のビリルビンの酸化物質であるdipyrroleに対する反応であるStokvis(pentdyopent)反応³⁾を行った。方法は、尿0.5mlに還元剤としてハイドロサルファイトナトリウム (Na₂S₂O₄) を4~5mg加え混合し、それに2N NaOHの0.5mlを混合後ヒーティングブロックで110℃5分間加熱し、それを島津自記分光光度計UV-250で450~650nmのスペクトルを記録した。吸光度の測定は、full scaleを0.2Absとして、520nmのピークの吸光度を測定した。また、明らかなピークの認められないものを0とした。それらの吸光度は、同時に測定した尿中クレアチニン値で補正した。3群間で、その値の平均と標準偏差を計算し、t-検定により有意差を求めた。

結果：

1. 一カ月健診における可視的黄疸

視診により黄疸群10例、疑黄疸群10例と無黄疸群47例に分けられた。それらの群の前額部と前胸部のミノルタ黄疸計の測定値の平均±標準偏差(範囲)は、それぞれ黄疸群19.2±1.87(16.4~23.6), 18.8±2.09(16.0~23.5), 疑黄疸群15.0±1.31(12.7~16.8), 14.8±2.15(11.9~18.8)と無黄疸群11.8±1.38(9.8~14.5), 10.9±1.61(9.0~15.1)であった。可視的黄疸を示す群のミノルタ黄疸計の測定は、前額部および前胸部とも16以上を示し、明らかに黄疸を示さない群は、16未満の値を示した(図1, 2)。

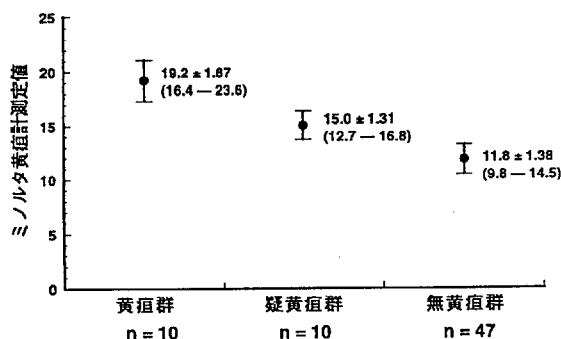


図1 可視的黄疸の有無とミノルタ黄疸計の前額部での測定値

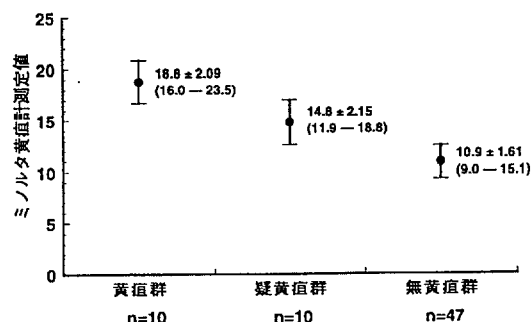


図2 可視的黄疸の有無とミノルタ黄疸計の前胸部での測定値

2. 遷延性黄疸における閉塞性黄疸

一カ月健診児の67例のテストテープで測定した尿中ビリルビン値は、全例陰性であった。また、閉塞性黄疸群の児の尿は、全部+以上であった。

尿を浸透させた採血用濾紙でのミノルタ黄疸計の測定値は、黄疸群4.6±0.72(3.6~5.9), 疑黄疸群4.7±1.1(3.6~7.8), 無黄疸群4.3±0.57(3.7~5.8)および閉塞性黄疸群13.7±4.3(8.7~21.4)であった。黄疸群、疑黄疸群と無黄疸群間での有意差は無いが、それらの群と閉塞性黄疸群の間には0.01以下の危険度で有意に閉塞性黄疸群が高値を示した。また、その測定値の範囲においても閉塞性黄疸群はすべて8以上に位置し、その他の群は8未満であった(図3)。

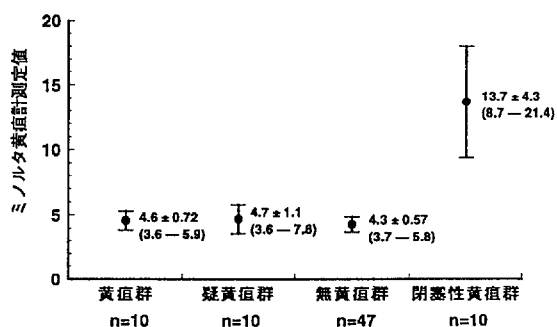


図3 尿のミノルタ黄疸計の測定値

3. 可視的黄疸の程度と尿中ビリルビンの酸化物質 (母乳黄疸での検討)

各群の平均±標準偏差は、黄疸群0.093±0.041 Abs/mgCr, 疑黄疸群0.055±0.017, 無黄疸群0.020±0.017であった。無黄疸群と黄疸群や疑黄疸群の間では、1%以下の危険度で有意差を示し、黄疸群と疑黄疸群の間では5%以下の危険度で有意差を示した(図4)。

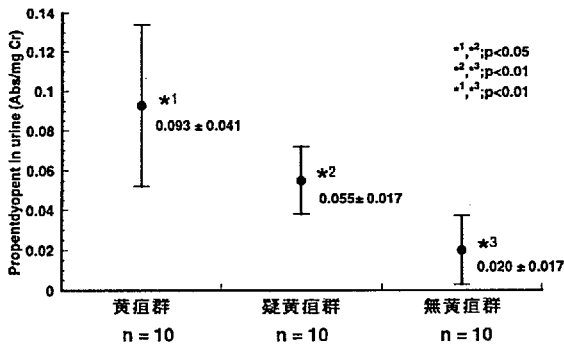


図4 可視的黄疸の有無と尿中propentdyopent

考案：一カ月健診で遷延性黄疸をふるい分けして、その中から閉塞性黄疸を鑑別する際、児に対して出来る限り非侵襲的でしかも簡単で客観的方法が要求される。今回の検討で、可視的黄疸を示す例のミノルタ黄疸計の前額部および前胸部の測定値は16以上を示した。血中ビリルビン濃度との検討は行っていないが、一カ月健診でのミノルタ黄疸計の測定値と血中ビリルビン値との間には有意な相関があることがすでに報告されている⁴⁾。

この時期での胆道閉鎖症を検出する為に「ミノルタ黄疸計の測定値のcut off値を如何なる値に設定するのが妥当か」については、理論的には閉塞性黄疸例特に胆道閉鎖症例の一カ月時での黄疸がこの測定で幾つ以上の値に分布するかを検討することにより解決される。その基礎的検討として、抱合ビリルビンやビリルビンの皮膚への分布の違い^{1,2)}や皮膚の色調の皮膚での反射光に及ぼす発達的な影響(β_0)の検討が必要である。Knudsenらの検討では、 $TcB = \beta_0 + \beta_1 Bc + \beta_2 Buc + \epsilon$ (TcB ; ミノルタ黄疸計の測定値, β_0 ; 皮膚本来の色調が測定値に与える因子,

Bc ; 抱合ビリルビン濃度, Buc ; 非抱合ビリルビン濃度, ϵ ; 補正因子) とすると $\beta_1 = 0.112, \beta_2 = 0.045$ と報告している⁵⁾。

しかし、明らかに可視的黄疸を示す症例の前額部および前胸部のミノルタ黄疸計の測定値は16以上を示し熟練を要せず客観的に判定できる。それにより見出された症例は閉塞性黄疸を否定することが大切と思われる。今回の検討での黄疸群は、全例母乳栄養か母乳の多い混合栄養であり、はっきりした他の原因が認められなかったので母乳黄疸が最も考えられた。遷延性黄疸から、閉塞性黄疸を見出す方法としてテストテープによる尿中ビリルビンの測定で可能であるが^{2,6)}、ミノルタ黄疸計を用いても十分に感度よく検出することが明らかとなった。そのcut off値は、尿浸透濾紙での測定において8であった。その診断手順として一カ月健診で遷延性黄疸を見出し、尿中ビリルビン測定により閉塞性黄疸を鑑別し、次いで血清中の直接ビリルビンを測定し、 δ -ビリルビンの存在も考慮⁷⁾、閉塞性黄疸を選び出した後閉塞性黄疸の鑑別に進むことが臨床上大切である。また、高間接ビリルビン血症を示す遷延性黄疸とビリルビンの生理作用の関係についての研究は少ないが、今回の検討において可視的黄疸の程度の強い程ビリルビンの酸化物質の反応であるStokvis(pentdyopent)反応が有意差をもって強かった。このことは、母乳黄疸と考えられる遷延性黄疸児においてもビリルビンが生体内で生成された活性酸素の処理に一役を担っていると考えられた⁸⁾。

この研究により、母乳保育を続ける上で負の要因になり易い母乳黄疸が非侵襲的な方法で閉塞性黄疸より鑑別され、その生理的側面を見出すことによりその指導の手助けをしたい。

文献：(1)Yamanouchi I., Yamauchi Y., Igarashi I.:
Transcutaneousbilirubinometry; Preliminary studies of
noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama
national hospital. *Pediatrics*, 65:195-202,1980.

(2)伊藤進：一カ月検診における遷延性黄疸の管理法の研究。平成4年度厚生省心身障害研究「妊産婦をとりまく諸要因と母子の健康に関する総合的研究」, pp.76-80.

(3)Von Dobeneck H.: The Stokvis reaction. edited by
Dolphin D. *The Porphyrins*, New York, Academic Press,
1979, pp.651-662.

(4)鈴木千鶴子, 三村俊二, 山崎俊夫：1カ月健診における遷延性黄疸のスクリーニング；経皮的ビリルビン濃度測定法の応用。小児科臨床, 37:191-195,1984.

(5)Kundsén A., Kruse C., Ebbsén F.: Detection of hyperbilirubinemia by skin color measurements in icteric newborn infants at 5 to 14 days of age. *Acta Paediatr.*, 82:510-513,1993.

(6)入野博, 渡辺豊彦, 中津典子, 他：尿浸透濾紙による先天性胆道閉鎖症のマス・スクリーニングの検討。順天堂医学, 31:416-421,1985.

(7)Weiss J., Gautam A., Lauff J.J.: The clinical importance of protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. *N.Engl.J.Med.*, 309:147-150,1983.

(8)大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一：ビリルビン。活性酸素, 蛋白質・核酸・酵素(臨時増刊), 33:3005-3016,1988.



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



要約:非侵襲的方法で研究を進めることを主眼において以下の検討を行い興味ある成果を得た。一カ月健診における可視的黄疸の域値をミノルタ黄疸計で検討し,測定値 16 以上が明らかな可視的黄疸を示した。また,尿浸透濾紙を用いたミノルタ黄疸計での測定では,閉塞性黄疸児の尿では 8 以上を示し,非閉塞性黄疸児は 8 未満であった。この方法で尿中ビリルビンの測定が可能で,閉塞性黄疸が容易に鑑別できた。

母乳黄疸と考えられる遷延性黄疸児において可視的黄疸の程度と尿中のビリルビン酸化物質の排泄を Stokvis(pentdyopent)反応で検討し,その可視的黄疸の程度が強くなるほどその反応が強くなった。その結果より,この遷延性黄疸児においてもビリルビンが生体で生成された毒性のある活性酸素の処理の一部を担っていることが考えられた。